

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia

Marisa Fonseca de Almeida Brito

Sistema PET/MR híbrido:

Aplicação para imageamento *in vivo* em ambiente de máxima biocontenção

Campinas - SP

2022

Marisa Fonseca de Almeida Brito

Sistema PET/MR híbrido:

Aplicação para imageamento *in vivo* em ambiente de máxima biocontenção

Trabalho Final de Curso apresentado como
requisito parcial para obtenção do título
de bacharelado em Engenharia Física
pela Universidade Federal de São Carlos.

Prof. Dr. Fábio Aparecido Ferri
Orientador

Regis Terenzi Neuenschwander
Co-orientador

Campinas - SP

2022

Brito, Marisa

Sistema PET/MR híbrido: Aplicação para imageamento in vivo em ambiente de máxima biocontenção /
Marisa Brito – 2022.

51f.

TFC (Graduação) - Universidade Federal de São Carlos, campus São Carlos, São Carlos

Orientador: Fábio Aparecido Ferri

Banca Examinadora: Regis Terenzi Neuenschwander, Murilo de Carvalho, Fernando Antônio Bacchim Neto

Bibliografia

1. Ressonância Magnética. 2. Tomografia por Emissão de Pósitros. 3. Biossegurança. I. Brito, Marisa. II. Título.

Ficha catalográfica desenvolvida pela Secretaria Geral de Informática (SIn)

DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

Bibliotecário responsável: Ronildo Santos Prado - CRB/8 7325

Resumo

O imageamento de organismos vivos, em suas distintas técnicas e aplicações, corresponde à maneira menos invasiva e mais pragmática para análise de desenvolvimento de processos infecciosos, além de suas muitas outras aplicações para pesquisa biológica. Especificamente quanto às pesquisas *in vivo* de infecções por microrganismos de alta patogenicidade, o uso da tomografia por emissão de pósitrons e ressonância magnética permitem avaliar o curso infeccioso anatomicamente de forma longitudinal, ou seja, sem a necessidade de se recorrer ao tradicional método da eutanásia em série dos animais em estudo.

Considerando essas premissas, o CNPEM (Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais) foi a organização escolhida para abrigar o primeiro laboratório de máxima contenção nacional, promovendo a associação inovadora das linhas de luz com os laboratórios de biocontenção máxima. Assim, possibilitando a análise de modelos animais de infecções em resoluções superiores tanto em nível celular quanto em nível morfológico.

O presente projeto propõe complementar o trabalho a ser realizado nas linhas de luz, economizando o seu tempo precioso de funcionamento e permitindo adicionar uma camada suplementar de dados para as pesquisas a serem desenvolvidas nos laboratórios de biossegurança. Assim, o escopo do projeto é a ampla compreensão técnica e tecnológica, especificação, projeto da infraestrutura, aquisição, e instalação biocontida de um equipamento PET/MR comercial a ser inicialmente alocado em ambiente laboratorial convencional e, posteriormente, ser realocado no futuro Centro de Virologia. Tal proposta tem o intuito de estabelecer um convívio da equipe do CNPEM com a experiência de imageamento *in vivo*, possibilitando a realização de experimentações que orientem as futuras decisões das configurações das instalações biocontidas, além de permitir o desenvolvimento da equipe de engenharia quanto às tecnologias de tomografia de emissão de pósitrons, ressonância magnética, detecção de sinais e processamento de imagem.

Conteúdo

1	Introdução	1
1.1	Motivações	2
1.2	Centro de Virologia - CNPEM	3
1.3	Vantagens do PET/MR	5
2	Fundamentos Teóricos	8
2.1	Fundamentos em Biossegurança	8
2.2	Imageamento em ambientes biosseguros	10
2.3	Fundamentos do Imageamento por Ressonância Magnética	12
2.3.1	MR e Modalidades de Imageamento <i>in vivo</i>	12
2.3.2	Ressonância Magnética Nuclear	13
2.3.3	Componentes do MRI	16
2.4	Fundamentos da Tomografia por Emissão de Pósitrons	20
2.4.1	Aniquilação elétron-pósitron coincidente e sua detecção	20
2.4.2	Detectores e suas configurações	23
2.4.3	Performance	25
2.5	Radiofármacos para utilização com PET	27
2.6	Hibridização dos equipamentos e sistemas PET e MR	29
2.6.1	Impactos do PET no MR	29
2.6.2	Impacto do MR no PET	29
2.6.3	Correção de Atenuação	30
2.6.4	Estratégias para hibridização PET/MR	31
3	Desenvolvimento	33
3.1	Determinação do Problema e da Requisição	33
3.2	Pesquisa de Mercado	35
3.3	Configuração para instalação	38
3.3.1	Equipamento móvel	39
3.3.2	Tubo Retrátil	40
3.4	Infraestrutura para instalação	41
4	Conclusões	43

1 Introdução

Equipamentos de imageamento, em suas distintas modalidades, apresentam-se como uma das ferramentas mais úteis e precisas na avaliação sistemática do desenvolvimento clínico e patológico de doenças infecciosas. Nesse aspecto, no que tange a experimentação com animais infectados por microrganismos patogênicos, a avaliação do curso infeccioso através dessas imagens torna-se consideravelmente mais precisa por possibilitar estudos longitudinais, ou seja, em um mesmo organismo vivo, não limitando-se assim à avaliação estatística necessária nos estudos tradicionais, cuja análise ocorre na necrópsia e depende da morte sequencial de vários animais.

Partindo-se dessas premissas, o CNPEM foi escolhido pelo Governo Federal para sediar o primeiro laboratório de contenção máxima do país, contendo laboratórios de nível de biossegurança 2, 3 e 4, promovendo assim a aliança inovadora de linhas de luz síncrotron com laboratórios de alta biocontenção. Logo, será possível a observação em resolução a nível molecular, celular e morfológico de processos de evolução infecciosa ainda pouco conhecidos pela comunidade acadêmica.

Neste contexto, o projeto atual propõe complementar o trabalho que será feito nas instalações associadas às linhas de luz do Sirius, promovendo uma camada complementar de informações sobre os processos que serão analisados no Centro de Virologia. Para compreensão ampla dos conceitos necessários para tal implementação, serão introduzidos o contexto da demanda pelo PET/MR e conceitos fundamentais de biossegurança, modalidades de imageamento, ressonância magnética nuclear e tomografia por emissão de pósitrons.

1.1 Motivações

O Centro Nacional de Pesquisas em Energia e Materiais em seus mais de 30 anos de história em desenvolvimentos de instalações científicas de ponta, permitiu o evolução de uma equipe sólida de Engenharia e Tecnologia, que adquiriu expertise em diversos sistemas de construção do Sirius em áreas como a engenharia civil e mecânica, blindagens de sistemas de construção de magnetos, operação de magnetos supercondutores, dentre outros com aplicação direta das premissas do Eletromagnetismo, Física Quântica e Física do Estado Sólido. Tais capacidades, embasam escolhas de expansão das áreas de atuação, como a otimização de equipamentos de imagem baseados em ressonância magnética e processos de aniquilação por radiomarcadores, bem como a otimização e adaptação de equipamentos multidisciplinares customizados e de alta tecnologia. Assim, o acesso e manuseio a equipamentos PET/MR permitirá um alinhamento mais próximo do corpo de engenharia com as necessidades e exigências das áreas biomédicas, bem como um melhor direcionamento das demanda de otimização e desenvolvimento com base em pesquisas previamente direcionadas.

Para o caso específico de um equipamento PET/MR para animais com campo da ordem de 7T, há a possibilidade de otimização em estudos de adaptações para aumento de campo em volumes específicos, permitindo melhores resultados quanto à relação sinal/ruído e consequentemente maiores resoluções. Tais ganhos em resolução e relação sinal/ruído são extremamente relevantes do ponto de vista do uso clínico em aplicações mais avançadas deste tipo de equipamento, seja no âmbito da ressonância magnética, seja no âmbito da tomografia por emissão de pósitrons. O uso conjunto do equipamento pelo LNBio (Laboratório Nacional de Biociências) e o corpo de Engenharia e Tecnologia do CNPEM permitirá um *benchmark* fundamental para o desenvolvimento de novas soluções voltadas para melhoria do resultado clínico do uso deste tipo de equipamento.

Iniciativas nessa área podem dar autonomia ao país por meio da pesquisa e do desenvolvimento de ferramentas de análise por imagem, permitindo novas opções de diagnóstico clínico em áreas como cardiologia, oncologia, hematologia, neurologia, dentre muitas outras. Complementarmente, associar tais feitos com as limitações extremas da biocontenção, trará um arcabouço teórico em Engenharia Biomédica ainda não explorado pela equipe do CNPEM, e pouco investigado no país. Com isso, ressalta-se que o desenvolvimento nacional dessas capacidades é essencial, pois os custos de importação destas tecnologias são extremamente elevados, dificultando a democratização de seu acesso, que são fundamentais para um atendimento clínico igualitário dos pacientes.

1.2 Centro de Virologia - CNPEM

Dentre as motivações para a implementação de um laboratório NB-4 (Nível de Biossegurança 4) como parte do complexo do CNPEM, estão um extenso conjunto de novas possibilidades de experimentação associadas ao próprio acelerador de partículas, como um aumento significativo na resolução e nitidez do imageamento das amostras. Mas além deste ponto, algo bastante relevante para inclinar a escolha de sua construção e gerenciamento pelo CNPEM, é o seu arcabouço e histórico bem sucedido de desenvolvimento de projetos de alta tecnologia atendendo às particularidades das legislações nacionais e do modelo nacional de gestão pública. [1]

Esta expertise alcançada pela elaboração do Projeto Sirius, possibilita que o modelo de projeto a ser desenvolvido possa dispor da mesma base. Isto ocorre pois, em relação ao nível de prontidão da tecnologia (TRL 7), considerando-se os riscos e maturidade tecnológica, os projetos Sirius e NB-4 são considerados de mesmo patamar. Portanto, justifica-se a proposta deste modelo de encomenda tecnológica pelo poder público para a contratação do projeto do laboratório NB-4 brasileiro, conforme a Lei das Organizações Sociais (Lei nº 9.637/1998). [1, 2]

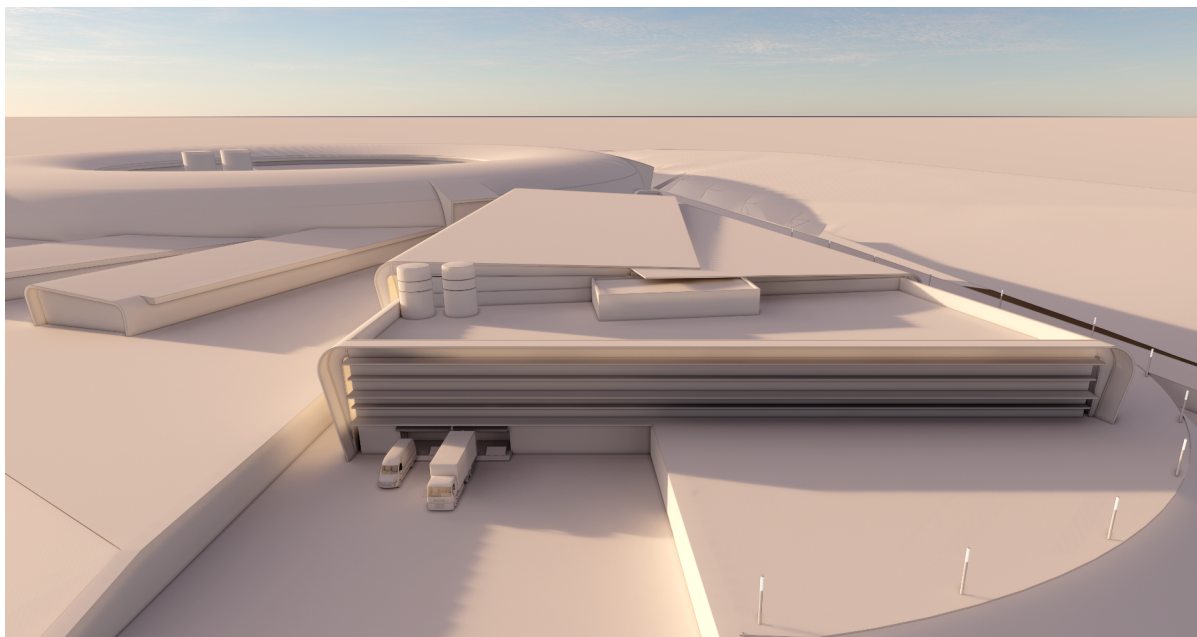
A associação entre uma estrutura física de nível de biossegurança 4 a um acelerador de partículas se apresenta como algo extremamente inovador para os trabalhos com agente de alto risco biológico. Este cenário pode ser compreendido ao se aliançar as possibilidades trazidas pela experimentação *in vivo* com radiação síncrotron à pesquisa e desenvolvimento com organismos de risco biológico classe 4. Nesse contexto, a radiação síncrotron possibilita um aumento considerável na resolução e clareza das imagens obtidas, permitindo a visualização tanto anatômica quanto morfológica de forma síncrona. [3]

Tais possibilidades servirão de alicerce tanto para fomentar a pesquisa básica em virologia e microbiologia quanto permitir sua evolução para pesquisas translacionais. Dessa forma, serão alavancados os desenvolvimentos nacionais de medicamentos e vacinas para o tratamento de doenças infecciosas causadas por microrganismos de alta patogenicidade. Como apresentado no artigo *Applications of In Vivo Imaging in the Evaluation of the Pathophysiology of Viral and Bacterial Infections and in Development of Countermeasures to BSL3/4 Pathogen*, o imageamento se apresenta como um fator de avaliação para: [4]

- Existência, biodistribuição e evolução temporal da infecção na presença ou ausência de medicamento;
- Ligação do agente terapêutico ao alvo;
- Expressão de efeito farmacológico relacionado ao mecanismo, eficácia ou segurança do medicamento.

Já o artigo *Applications of X-ray synchrotron microtomography for non-destructive 3D studies of paleontological specimen*, apresenta a microtomografia utilizando luz síncrotron como

Figura 1.2.1: Desenho conceitual externo do futuro Centro de Virologia do CNPEM.



Fonte: Bystef Arquitetura.

um método não-destrutivo superior por possuir fonte monocromática, alto fluxo de radiação e coerência parcial do sinal, permitindo a aplicação de diversas metodologias de análise para refinamento dos resultados. [5]

Assim, este desenvolvimento tecnológico deverá sustentar os progressos nas pesquisas de viroses endêmicas e pandêmicas, tais como os causados pelos vírus da família *Flaviridae*, como a dengue e febre amarela, ou até desempenhar papel mais relevante nas pesquisas internacionais sobre vírus que causam febres hemorrágicas (Ebola; Lassa; Marburg; Arenavírus: Sabiá, Junin, Guanarito, Chapare e Machupo; Crimeia-Congo; e Rift Valley), o vírus da varíola e outros relacionados à potencial morbimortalidade, além da atual doença causadora de maiores preocupações, a COVID-19. [1, 6, 7]

Dentre os possíveis objetivos que podem ser alcançados em níveis regional, nacional e internacional, citam-se: [1]

- Resposta precoce e eficaz a surtos e epidemias de doenças transmissíveis;
- Desenvolvimento de pesquisas relevantes para responder a problemas de saúde pública relacionados a doenças infectocontagiosas;
- Orientação e realização de investigações e manejo de surtos e epidemias causados por organismos de alta patogenicidade;
- Atuar como referência para laboratórios de doenças transmissíveis nos setores público e privado;
- Construir e fortalecer a resposta à essas viroses.

1.3 Vantagens do PET/MR

A hibridização das tecnologias de Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) e de Ressonância Magnética (MR) foi teoricamente formulada ainda na década de 90, mas, diferentemente do PET/CT (Tomografia por Emissão de Pósitrons/Tomografia Computadorizada), o processo de detecção simultânea dos sinais dos dois equipamentos é significativamente mais complexo, por conta da influência gerada pelo campo magnético na trajetória das partículas que devem ser captadas pelo PET. Esse desafio, e o alto custo associado aos equipamentos de ressonância magnética, fez com que os desenvolvimentos de equipamentos comerciais PET/MR e sua popularização, não tomassem o mesmo porte da trajetória do PET/CT. Nos últimos anos, no entanto, as vantagens da ressonância comparada à tomografia computadorizada, levaram a diversos desenvolvimentos, principalmente nas áreas de pesquisa voltadas à oncologia e neurologia. [8, 9]

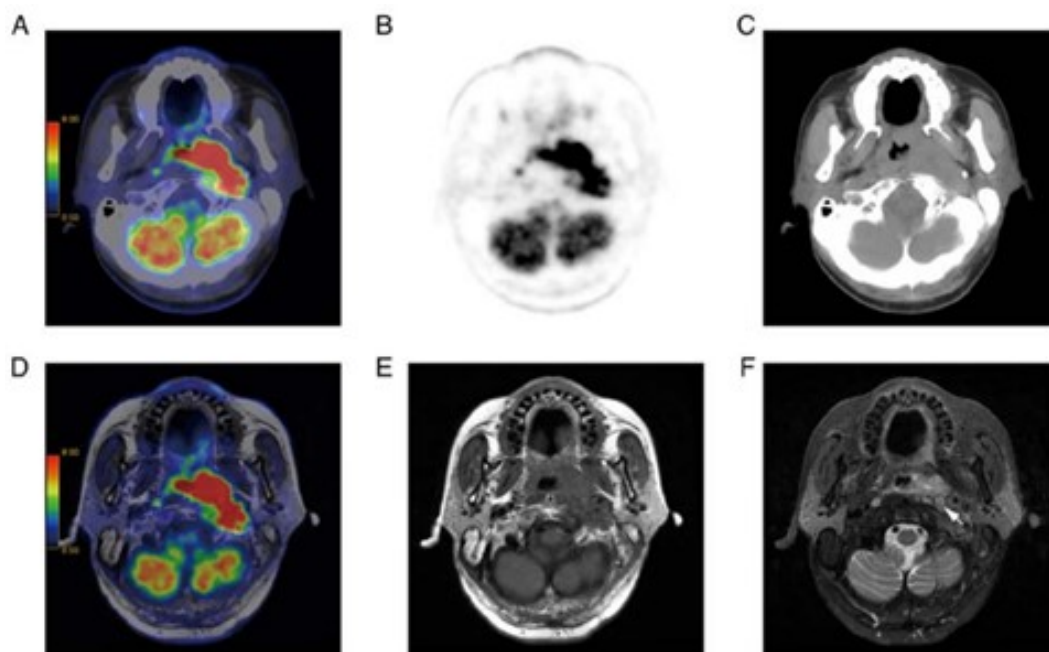
As diferenças principais entre a tomografia computadorizada (especificamente tratando-se da técnica com equipamentos de bancada) e a ressonância magnética tratam da resolução de imagem e do tipo de informação obtida em cada técnica. O CT é principalmente buscado para imageamento e caracterização de estruturas ósseas, e obtém resultados de alta resolução para essas estruturas. No entanto, como a tecnologia baseia-se em raios-x sem alternância de fase, não há uma diferenciação precisa dos chamados tecidos moles (cérebro, pulmão, fígado, pele, etc.), impossibilitando diversos tipos de análise. Considerando essa restrição, a ressonância apresenta-se como complementar pois permite uma visualização significativamente mais precisa dos tecidos moles, oferecendo assim, informações anatômicas e moleculares simultaneamente, feito que não é possível por PET/CT. Na figura 1.3.1 tem-se um comparativo entre imagens obtidas por PET/CT (A), PET (B), CT (C) e PET/MR (D), possibilitando observar a diferença na atuação entre essas formas de imageamento. [8]

Tratando-se especificamente da utilização do PET/MR para estudos de processos infecciosos e inflamatórios, destacam-se vantagens como:

“PET/MR combina os recursos exclusivos da ressonância magnética, incluindo excelente contraste de tecidos moles, imagem ponderada em difusão, imagem dinâmica com contraste, Ressonância Magnética Funcional e outras sequências especializadas, bem como espectroscopia de MR com o quantitativo de informações fisiológicas fornecidas pelo PET”
(SOLLINI, 2018, p. 225).

Em completude, há outros aspectos ressaltáveis nos casos das patologias derivadas de processos infecciosos, tais como a possibilidade de fornecimento de dados de outros fatores capazes de caracterizar a patologia, assim como a formação de vasos sanguíneos em tumores, perfusão por imagem de contraste dinâmico e integridade da membrana celular. No caso, somado o efeito do sistema ser híbrido e de captação simultânea, há ainda as possibilidades do registro temporal

Figura 1.3.1: Comparativo entre imagens de um carcinoma nasofaríngeo obtidas por PET/CT (A); PET (B); CT (C); PET/MR T1w - modulação longitudinal da FID (D); MR T1w (E); MR T2w - modulação transversal da FID (F). [10]



Fonte: (CHENG, Yong et al, 2020.)

da aquisição dinâmica dos dados PET aos anatômicos e funcionais da ressonância magnética, disponibilizando diversas informações tais como densidade e vazamentos de microvasos, dados de densidade celular e de seu metabolismo. [11]

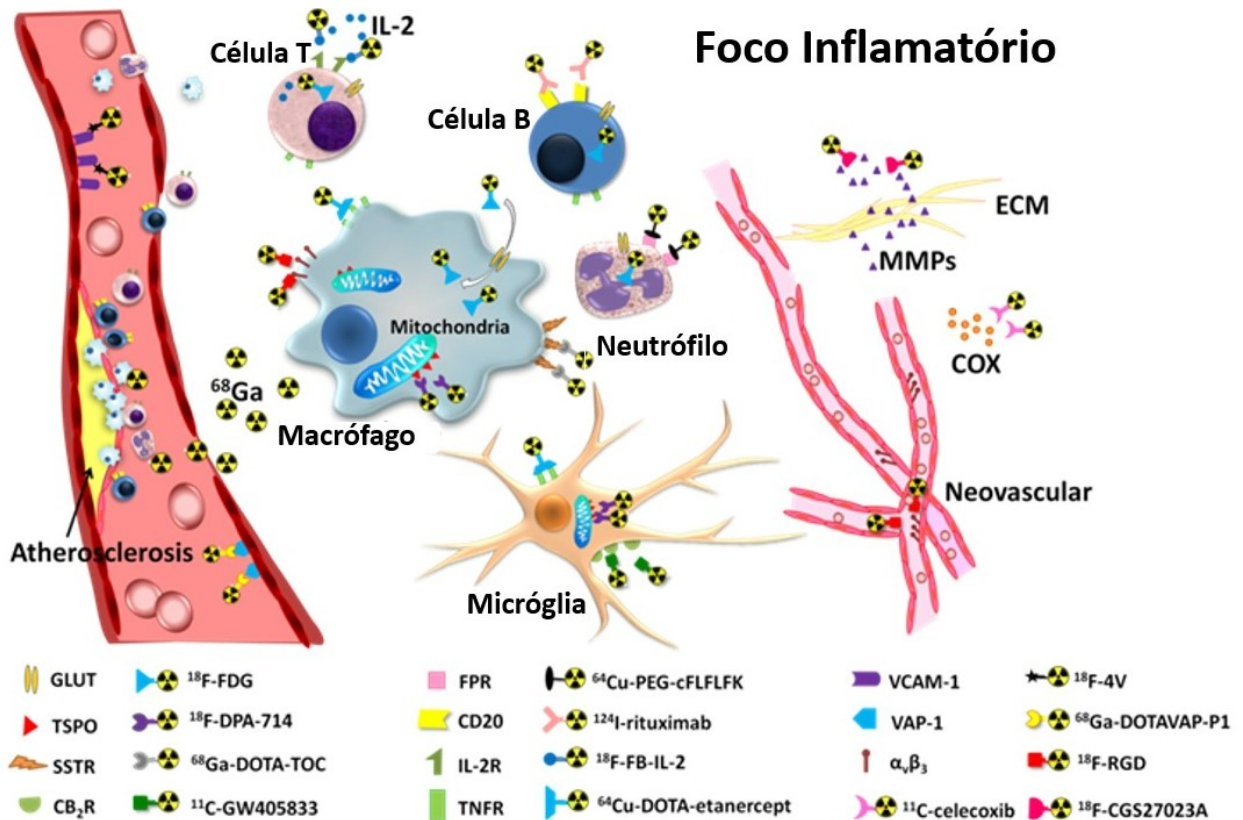
Em termos de radiomarcadores para uso em PET/MR, os mais utilizados atualmente para imageamento de inflações e/ou infecções são ^{18}F -flúor-desoxiglicose ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$) e ^{18}F -fluoreto de sódio ($[^{18}\text{F}]\text{NaF}$). O $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ é um marcador amplamente empregado para identificação do processo de metabolismo da glicose e é sensível a áreas de resposta celular de fase aguda (neutrófilos ou PMNs), assim como monócitos-macrófagos, e alguns linfócitos. Já o $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$, é principalmente utilizado para análise de remodelação óssea. [11]

No entanto, apesar da maioria dos estudos atuais utilizar-se de radiofármacos de ^{18}F , há diversas pesquisas que apontam para obtenções de melhores resultados explorando-se novas possibilidades, tais como o uso de ^{11}C -colina, ^{68}Ga -pentixafor e ^{11}C CPK11195 para processos inflamatórios devido à formação de placas, derivados do ^{64}Cu e do ^{89}Zr para marcação de leucócitos e $[^{68}\text{Ga}]\text{-Ga-PRGD}$ para linfócitos. Exemplos de radiofármacos e suas atuações em tipos específicos de células humanas podem ser observadas na figura 1.3.2. [11]

Além das possibilidades supracitadas de aplicação de radiotraçadores típicos de PET para uso conjunto ao MR, há ainda a possibilidade de elaborar-se agentes de contraste para imageamento bimodal. Até onde se sabe, no entanto, não é possível utilizar-se de um único marcador para a aquisição simultânea PET/MR, mas não há nenhum impedimento para a administração de um coquetel de marcadores, como por exemplo, $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ para captação do PET e Gd-

DTPA para o MR. Dada as características super sensíveis dos dispositivos PET, que exigem baixíssimas doses de radiofármacos, em contraposição com a baixa sensibilidade a agentes de contraste da ressonância magnética, o imageamento bimodal torna-se possível quando os radioisótopos são administrados em menor dose e conjuntamente aos agentes de contraste de MR. [11]

Figura 1.3.2: Ilustração da atuação dos radiofármacos em diversos tipos de células e processos metabólicos.[12]



Fonte: (Wu, Chenxi et al, 2013).

Usando uma sonda bimodal PET/MR, provou-se ser adequado utilizar o PET para estimar a concentração geral de um agente e o sinal de MR para determinar sua evolução magnética molar (relaxividade), fornecendo uma estimativa precisa do alvo bioquímico e fisiológico específico. [11]

Ponderando as aplicações diversas do PET/MR e suas vantagens frente à outras técnicas de imageamento, os atuais estudos concordam em relação ao sucesso na utilização do equipamento para experimentação de fronteira tanto para a pré-clínica quanto para centros médicos acadêmicos. Tal vislumbre justifica-se pela excelente qualidade de imagem da MR, contraste de tecidos moles, flexibilidade de sequências de pulso e recursos avançados de imagem espectroscópica e funcional, que oferecem oportunidades únicas em comparação com a tomografia computadorizada. [11]

2 Fundamentos Teóricos

2.1 Fundamentos em Biossegurança

Conforme descrito pela Organização Mundial da Saúde (OMS), os conceitos acerca dos níveis de biossegurança variam significativamente conforme a localização do laboratório e do agente patogênico a ser estudado. Logo, ao invés de se igualar as relações da classificação de grupo biológico com nível de biossegurança do laboratório, são os processos associados à experimentação que devem ditar as medidas apropriadas de contenção. [13, 14]

De acordo com a Resolução Normativa nº7 da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), os microrganismos infecciosos podem ser subdivididos segundo sua classificação por grupo de risco:

- **Classe de risco 1 (baixo ou nenhum riscos individuais ou à comunidade)**

Os microrganismos possuem baixa probabilidade de causar doenças em humanos ou em animais.

- **Classe de risco 2 (risco individual moderado e baixo risco para a comunidade)**

Microrganismos com risco de propagação limitados que podem causar infecções, no entanto já se dispõe de medidas terapêuticas e profiláticas eficientes.

- **Classe de risco 3 (risco individual alto e moderado para a comunidade)**

Patógenos que podem causar infecções graves em humanos ou animais, e que podem se propagar de indivíduo para indivíduo. No entanto, existem medidas profiláticas e terapêuticas.

- **Classe de risco 4 (risco individual e para a comunidade altos)**

São microrganismos que representam riscos sérios para animais e para a sociedade, sendo altamente patogênicos, de fácil propagação e não existindo medidas profiláticas ou terapêuticas eficazes disponíveis.

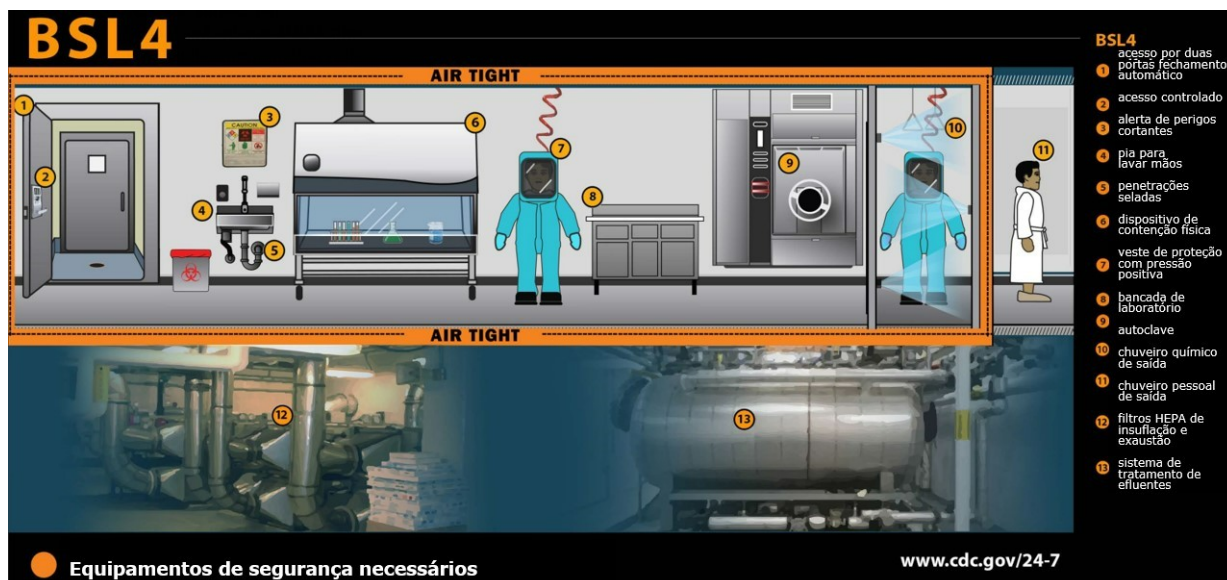
Para a manipulação dos microrganismos pertencentes a cada uma das classe de risco, deve-se avaliar o risco de contenção necessária. Estes riscos de contenção podem ser classificados conforme o nível de biossegurança designados em ordem crescente conforme o grau de proteção proporcionado à equipe do laboratório, ao meio ambiente e à comunidade. Especificamente, o nível de máxima biossegurança é definido como: [15]

- **Nível de Biossegurança 4 (NB-4 ou BSL4)**

Os laboratórios de contenção máxima destinam-se a manipulação de microrganismos de alto risco individuais ou de risco ainda não determinado. Geralmente representam unidade geográfica funcionalmente independente de outras áreas e requerem, além dos requisitos operacionais dos níveis de contenção anteriores, barreiras de contenção (EPI's, desenho e instalações), procedimentos e treinamentos específicos.

A base estrutural das instalações para laboratórios de nível de biossegurança 4 está apresentada na figura 2.1.1.

Figura 2.1.1: Infográfico apresentando as principais instalações de laboratórios BSL-4.



Fonte: Adaptado de <https://www.cdc.gov/cpr/infographics/biosafety.htm>. Acesso: 14 de março de 2022.

No que tange especificamente aos **laboratórios de biossegurança de nível 4**, tem-se a aplicação de todas as normas impostas nos níveis anteriores, além de um conjunto de novas medidas. Dentre os principais perigos ofertados pelos agentes biológicos de alto risco, estão a autoinoculação, exposição respiratória a agentes infecciosos aerossóis e exposição da membrana mucosa a gotículas infecciosas. Embora o design da instalação também tenha um impacto na prevenção da autoinoculação, ele é determinante na prevenção da exposição a agentes aerossóis e gotículas infecciosas. [16]

As três principais preocupações com design e operação de laboratórios de biossegurança são: **proteção da equipe, proteção das amostras no laboratório e do meio ambiente externo.**[16]

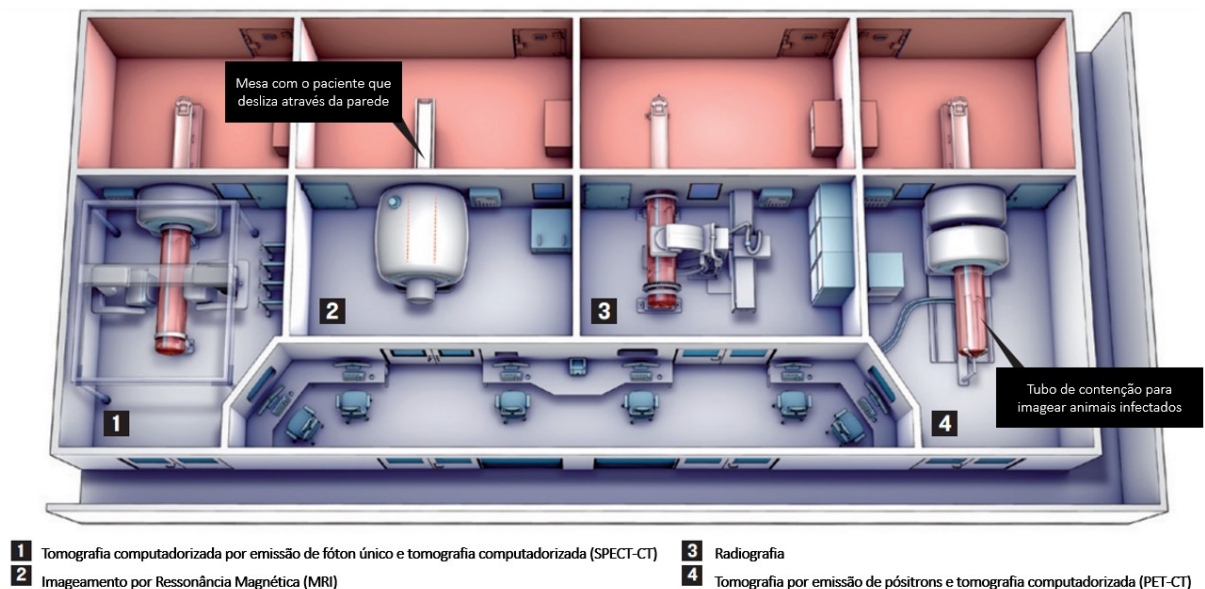
2.2 Imageamento em ambientes biosseguros

2.2 Imageamento em ambientes biosseguros

Equipamentos de imageamento pré-clínico, em suas diversas modalidades de técnicas e aplicações, são instrumentos importantes e necessários na avaliação sistemática do desenvolvimento clínico e patológico de doenças infecciosas.

No entanto, a instalação de equipamentos complexos em laboratórios de biossegurança traz desafios intrínsecos de engenharia, pois, uma vez instalados no local biocontido, não poderão ser retirados para manutenção sem uma desinfecção completa (o que provavelmente acarretaria danos irreversíveis ao equipamento), sendo impedida também a entrada de pessoas sem treinamento adequado em biossegurança. Tal dificuldade, se mostrou impeditiva para a realização de imageamento de animais infectados com vírus de alta patogenicidade até a idealização do projeto do Centro de Pesquisa Integrado (IRF) do Instituto Nacional de Pesquisa de Alergias e Doenças Infecciosas, em Fort Detrick, Maryland, EUA. Essa instalação conta com dispositivos de imageamento com sofisticadas barreiras de isolamento para experimentação com animais infectados por microrganismos de alta patogenicidade (pequenos animais e primatas não-humanos).[17, 18]

Figura 2.2.1: Infraestrutura de imageamento do IRF de Fort Detrick, com a divisão entre as áreas “frias”(em azul, onde não há patógenos), e “quentes”(em vermelho, destinada à pesquisas NB-4). [17]



Fonte: Adaptado de (MARX, Vivien, 2014).

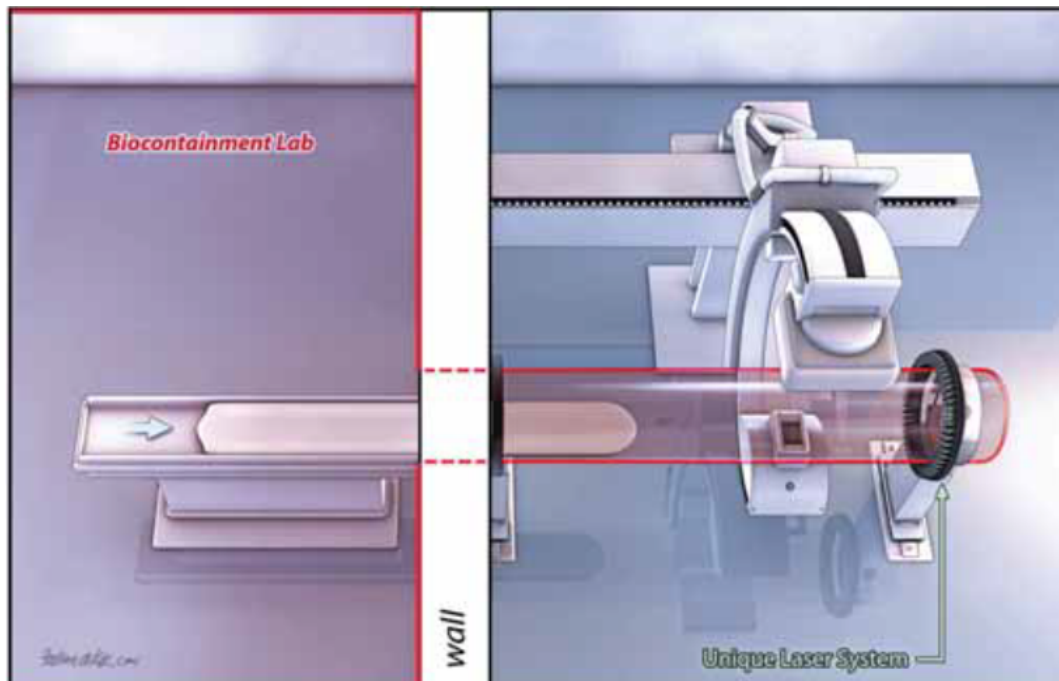
Neste laboratório, foram instalados equipamentos de Ressonância Magnética (MR), radiografia (XR), Tomografia computadorizada (CT), Tomografia por emissão de pósitrons (PET), Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e Ultrassom, incorporados em um modelo de design inovador, onde se propõe uma divisão entre zonas “quente” e “fria”,

2.2 Imageamento em ambientes biosseguros

das quais apenas a primeira pode contar com a presença de amostras infectadas. Nessa divisão, intentou-se alocar apenas o que se apresentava estritamente necessário nas zonas “quentes”. A figura 2.2.1 ilustra as instalações de 4 das 6 técnicas de imageamento disponíveis. [17, 18]

Como pode ser observado, o isolamento foi feito através de duas principais barreiras físicas: a parede entre os cômodos e um tubo polimérico transparente. Dessa forma, o animal a ser examinado é colocado em uma esteira sobre uma mesa operatória no cômodo NB-4, e é deslizado sobre a esteira adentrando o tubo transparente de contenção disposto em outro cômodo, onde os pesquisadores poderão realizar as medições em ambiente não biocontido. Este procedimento esta ilustrado na figura 2.2.2. [18]

Figura 2.2.2: Pórtico de raio-x com seu tubo de contenção e sistema de laser desenvolvido para evitar que a seção móvel do equipamento de raio-X bata no tubo conforme sua posição é ajustada. Se qualquer feixe de laser for interferido, a energia é desligada imediatamente. A parede de barreira e o tubo de contenção separam o equipamento do ambiente biosseguro. [18]



Fonte: (DE KOK-MERCADO, Fabian; 2011).

2.3 Fundamentos do Imageamento por Ressonância Magnética

2.3.1 MR e Modalidades de Imageamento *in vivo*

O imageamento por ressonância magnética (MRI) é considerada a modalidade de imageamento tomográfico menos invasiva e de maior resolução de tecidos moles, possibilitando diversas técnicas de contraste e tomografia de tecidos com escaneamento tridimensional. Apesar de o fenômeno da ressonância magnética nuclear ter sido descoberto ainda na década de 30, o MRI foi concebido como equipamento para imageamento somente na década de 60, tornando-se modalidade clínica de imageamento apenas no início dos anos 2000. Este desenvolvimento lento justifica-se principalmente pela dependência da resolução espacial a altos e estáveis campos magnéticos (ordem de ao menos 1T), que foi possibilitado apenas a partir do desenvolvimento das tecnologias em supercondutividade e criogenia. [19]

No contexto clínico e pré-clínico, as modalidades de imageamento são subdivididas em 4 principais subgrupos, em ordem crescente de frequência de emissão no espectro eletromagnético:

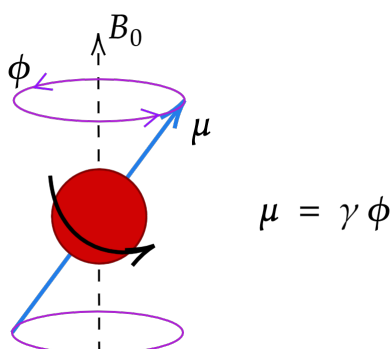
- Ultrassonografia.
- Imageamento por ressonância magnética (MRI)
- Radiografias - tomografia computadorizada (TC) e radiografia convencional.
- Medicina Nuclear - cintilografia planar, tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e tomografia por emissão de pósitron (PET).

Das técnicas apresentadas, a tomografia computadorizada é considerada uma das mais invasivas, por depender de altas doses de raios-x, seguida pelas técnicas de medicina nuclear, que dependem da injeção de marcadores radioativos geradores de raios gamma. Em contraposição, as técnicas de ultrassonografia e MR são consideradas não invasivas, por não utilizarem de radiação ionizante. [19]

Nesse contexto, a formação de imagem por ressonância magnética opera de forma bastante diferente das técnicas que utilizam-se de raios-x, pois, ao invés de incidir uma radiação e analisar o espectro resultante da interação com o organismo, o MRI parte do efeito de precessão dos spins dos prótons sob campo magnético intenso. Dessa forma, tem-se o efeito chamado de Ressonância Magnética Nuclear, a ser descrito na seção 2.3.2, onde os spins de prótons livres passam a se comportar como pequenos ímãs, de momento magnético μ , precessando na direção do campo magnético externo com um momento angular ϕ , semelhante à diagramação simplista da figura 2.3.1. [19]

A grande maioria dos equipamentos clínicos de ressonância magnética (cerca de 90%), utiliza-se da abundância das moléculas de água no organismo humano para, ao se transmitir uma onda de radiofrequência de frequência específica, gerar o fenômeno da ressonância magnética

Figura 2.3.1: Ilustração do alinhamento dos prótons à direção do campo magnético externo, cujo vetor momento magnético (μ) precessa conforme a razão giromagnética do átomo excitado (γ) e a frequência (ϕ).



Fonte: Autor.

nos núcleos excitados pelo campo. Após esse momento, é interrompida a transmissão de radiofrequência, levando à emissão de uma onda secundária pelos prótons, que, quando captada, torna possível a formação da imagem. [19]

O processo final de formação de imagem ocorre unindo as informações de modulação do campo magnético pelas bobinas de gradiente, da frequência emitida pela bobina de transmissão e da recebida pela bobina receptora. Unidos, estes sinais contínuos são primeiramente transformados em um conjunto discreto por meio de Transformada de Fourier, sequenciados e posteriormente realizada uma transformação inversa para a formação da imagem. [19]

2.3.2 Ressonância Magnética Nuclear

Como descrito, a Ressonância Magnética Nuclear (NMR), é um fenômeno físico que explora das propriedades de carga e momento angular dos núcleos atômicos. Dadas características regidas pelos fundamentos da Mecânica Quântica, núcleos atômicos com massa atômica ou número atômico ímpar, têm spin de número quântico $\pm 1/2$ (tais como 1H , ^{13}C , ^{17}O , ^{19}F , ^{23}Na e ^{31}P). Em condições normais, estes spins têm direção e sentido aleatórios, e distribuição espacial aproximadamente uniforme no tecido de interesse). [19]

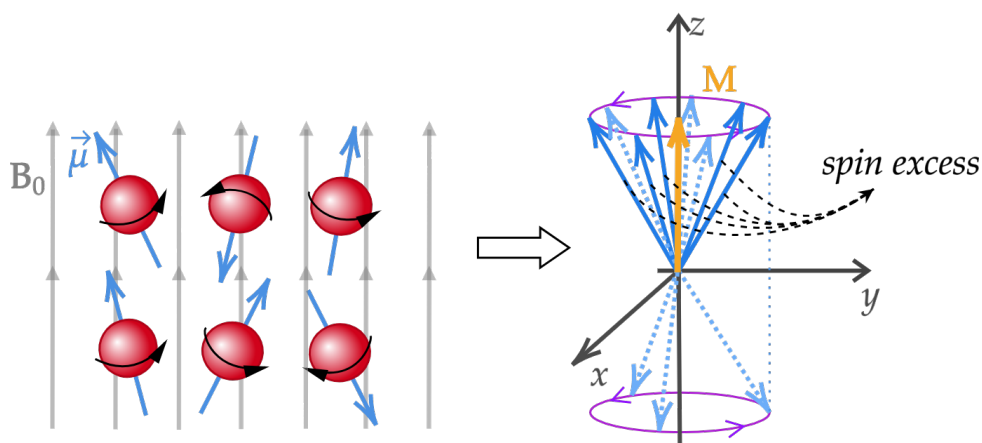
Assim, quando o paciente é inserido no equipamento, ele é submetido a um campo magnético estável e homogêneo, levando os prótons à alinharem seus momentos magnéticos ($\vec{\mu}$) ao campo magnético (B_0), assim como apresentado na figura 2.3.1. No entanto, como anteriormente a orientação dos spins era aleatória, parte deles se alinham de forma paralela a B_0 , no estado menos energético e número quântico $+1/2$, e o restante de forma anti-paralela, estado mais energético e menos estável (número quântico $-1/2$). Dada essa distinção energética entre cada um dos estados, há uma pequena diferença quantitativa entre os spins alinhados paralelamente (maioria) e os anti-paralelamente, gerando o chamado *spin excess*, que são cerca de 10 partes por milhão do total de prótons. [20]

Considerando N o número total de prótons excitados, e N_{\uparrow} o número de prótons cujo número

quântico é $+1/2$, matematicamente os *spin excess* podem ser tomados como: [19]

$$S = N_{\uparrow} - \frac{N}{2} \quad (2.3.1)$$

Figura 2.3.2: Os prótons excitados pelo campo magnético passam a precessar na direção de B_0 , podendo estar no estado mais energético (\downarrow) ou no menos energético (\uparrow). O somatório dos vetores momento magnético ($\vec{\mu}$), leva à formação de uma magnetização resultante (\vec{M}), formada essencialmente pelos *spin excess*, já que as componentes vetoriais dos demais spins se anulam.



Fonte: Autor.

Na figura 2.3.2, observa-se que da totalidade dos prótons excitados pelo campo magnético, os que se alinham no sentido oposto do campo, acabam tendo sua componente de magnetização cancelada pelos spins que estão no sentido do campo, sendo a magnetização resultante formada pelas componentes dos *spin excess*. [19]

Os spins precessam com eixo de mesma direção do campo magnético e com frequência dada pela Frequência de Larmor, definida como

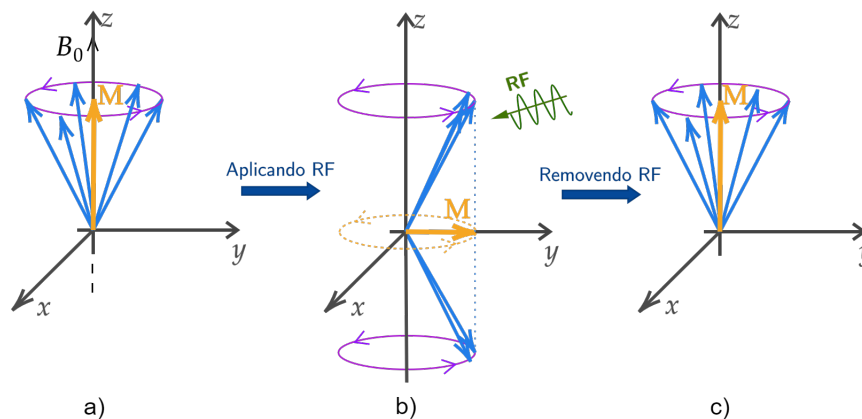
$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (2.3.2)$$

onde ω_0 toma valores específicos para cada átomo e campo magnético (B_0) aplicado, conforme a razão giromagnética (γ). No caso do 1H , a razão giromagnética é $267,51 \times 10^6 \text{ rad.s}^{-1} \cdot T^{-1}$. Como o movimento de precessão não é em fase, a magnetização resultante (\vec{M}) gerada possui aproximadamente mesma direção e sentido do campo magnético (B_0), assim como apresentado no diagrama a) da figura 2.3.3. [19]

O efeito da Ressonância Magnética que resulta no sinal formador da imagem, ocorre especificamente nestes prótons sobressalentes que estão realizando movimento de precessão com eixo de rotação paralelo ao campo magnético. Para que ocorra a NMR, é emitido um sinal pela bobina de radiofrequência de transmissão, com frequência idêntica à ω_0 , levando os *spin excess* à precessarem em fase e parte deles a moverem-se ao estado de maior energia, ou seja, antiparalelos a B_0 , assim como no diagrama b) da figura 2.3.3. Nesse momento, a magnetização

resultante (\vec{M}) passa do eixo z ao plano xy . [19]

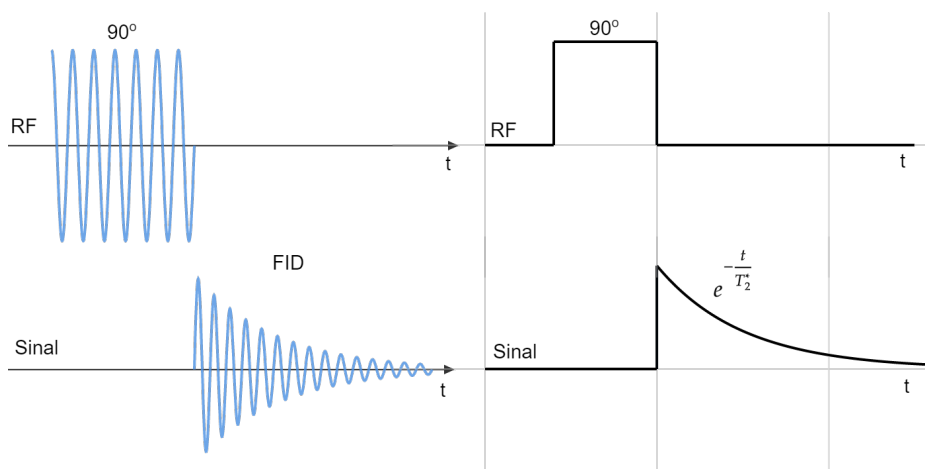
Figura 2.3.3: Diagramação do comportamento dos *spin excess* antes (a), durante (b), e após (c) a aplicação da radiofrequência no referencial de rotação.



Fonte: Autor.

O sinal de interesse captado pelo equipamento, mais especificamente pelas bobinas receptoras de radiofrequência, é o sinal gerado pelos prótons no momento em que o equipamento cessa a emissão de radiofrequência, esquemático c) da figura 2.3.3. Este sinal, é gerado pela retomada da magnetização do plano xy ao eixo z (90°), processo conhecido como Relaxação, caracterizado por ser quando os spins passam do estado mais energético ao menos energético e ficam defasados entre si, levando à emissão de onda de radiofrequência, denominada *Free Induction Decay* (FID). [19]

Figura 2.3.4: Comparativo entre o sinal de radiofrequência emitido pela bobina (RF) e o emitido pela relaxação (FID).



Fonte: Autor.

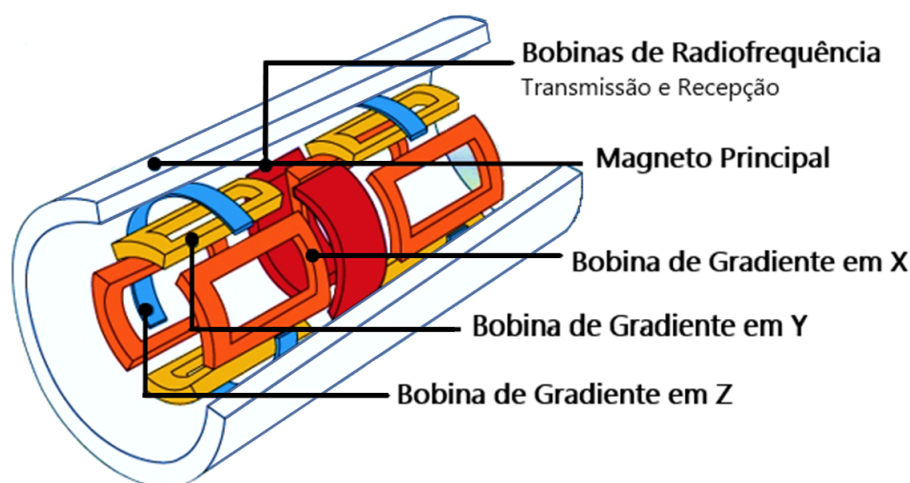
Como apresentado na figura 2.3.4, na relaxação, a emissão de radiofrequência FID ocorre sob um envelope de uma exponencial, que decai em função de T_2^* , um fator relacionado à

parâmetros específicos dos tecidos e das configurações do equipamento. [19]

2.3.3 Componentes do MRI

A utilização do fenômeno da ressonância magnética para formação de imagem tomográfica depende do amplo funcionamento de um conjunto de componentes, sendo os principais: o magneto, responsável por gerar um campo magnético forte e estável, as bobinas transmissora e receptora de radiofrequência, as bobinas de gradiente (*Gradient Coils*) e por fim o console responsável pelo tratamento dos sinais. A ilustração da distribuição destes componentes pode ser vista na figura 2.3.5. [19]

Figura 2.3.5: Distribuição das principais componentes no interior de um equipamento de MRI.



Fonte: Adaptado de magneticresonance.weebly.com/how-does-mri-work.html.

Magneto

Para a realização do imageamento por ressonância magnética, a principal demanda determinante para a resolução e qualidade da imagem é que todo o objeto a ser imageado esteja sob um campo magnético forte e extremamente estável e homogêneo, para levar os prótons à precessão com frequência proporcional ao campo. Por conta disso, o principal componente destes dispositivos é o magneto, geralmente supercondutor, responsável por gerar o campo magnético. [19]

No entanto, apesar de ser o item mais relevante, também foi o responsável por atrasar a prospecção do equipamento, pois, como o sinal FID geralmente é fraco, necessita-se de um campo magnético forte para intensificá-lo ao máximo, otimizando sua captação e consequente resolução da imagem. Mas atingir um campo magnético forte ($\geq 1,5$ T) e estável, foi uma tarefa difícil que só conseguiu ser alcançada com o desenvolvimento dos fios supercondutores para formação das bobinas e da criogenia para manutenção do seu resfriamento. Ainda hoje, o equipamento de MRI é significativamente mais caro que outros métodos de imageamento, e este valor cresce com o campo magnético atingido, o diâmetro interno do equipamento e a

engenharia do magneto (se ímã supercondutor - com ou sem hélio líquido - ou permanente). [19]

Atualmente, porém, a otimização dos sistemas de recepção e de software estão possibilitando que MRI com magnetos de campo mais baixo (0,55T para o Magnetom FreeMax[®] da Siemens, por exemplo), obtenham resultados semelhantes aos anteriores de até 3T, que, em conjunto com tecnologias de uso de hélio gasoso re-circulante, prometem transformar essa tecnologia em algo mais acessível. [21, 19]

Figura 2.3.6: Exemplos de equipamentos de MRI para imageamento de pequenos animais. a) Modelo Drymag[®] de 9,4 T da MR Solutions, que utiliza de hélio gasoso re-circulante; b) Bruker BioSpec[®] de 11,7 T, com magneto supercondutor com resfriamento tradicional por hélio líquido; c) Brightonix M7[®] com magneto permanente de 1 T.



MR Solutions DRYMAG



Bruker BioSpec



Brightonix M7

Fonte: <https://technoinfo.co.uk/list/magnitno-rezonansnaya-tomografiya/>;
[https://www.accela.eu/bruker-biospin/biospec](https://www.accela.eu/bruker-biospin/biospec;); https://www.brtnx.com/en/product/product_pet_mri.php?ckattempt=1.

Bobinas de Radiofrequência

Como apresentado na subseção anterior (2.3.2), as bobinas de radiofrequência são as componentes responsáveis por fazer a ressonância magnética acontecer. Cada equipamento de MRI possui bobinas de radiofrequência tanto para a emissão do sinal com frequência de Larmor, que fará a ressonância nos núcleos dos átomos de interesse, quanto para a recepção do FDI. As bobinas para transmissão e para recepção podem estar em um único dispositivo ou separadas, dependendo do equipamento e do local que será imageado. Independente se juntas ou separadas, cada uma deve cumprir sua função. Assim, a de transmissão deve gerar um perfil de excitação uniforme na região de interesse, enquanto a de recepção deve possuir sensibilidade suficiente para captar os sinais emitidos pelos núcleos após a interrupção do sinal de RF pela bobina transmissora. [19]

Figura 2.3.7: Exemplos de bobinas de radiofrequência da Rapid Biomedical® para animais. A a) é uma bobina receptora de superfície, disponível para qualquer núcleo atômico capaz de realizar NMR, a b) é uma bobina volumétrica transmissora para ratos obesos, e a c) é uma bobina transmissora/receptora multi-aplicações para imagens com ^{31}P , ^{23}Na , ^{13}C e ^{19}F .



Fonte: Adaptado de www.rapidbiomed.de/product-category/animal-coils/.

Gradient Coils

As bobinas de gradiente ou *gradient coils* são responsáveis por modular espacialmente o campo magnético gerado pelo magneto principal para permitir a localização tridimensional do sinal. Estes componentes são necessários pois as bobinas de RF receptoras não geram informação espacial da posição do sinal receptado. Com a presença das bobinas de gradiente, há a adição de uma informação suplementar ao receptado, que relaciona diretamente o campo magnético modulado à frequência do sinal RF recebido: $B(x, y, z) \rightarrow \omega(x, y, z)$. [19]

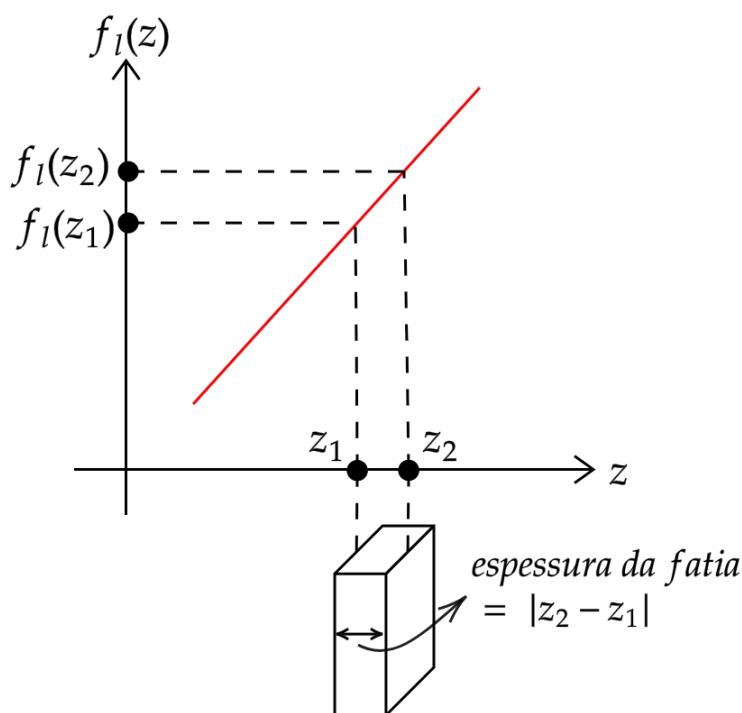
Dessa forma, um sistema de MRI possui 3 conjuntos de bobinas orientadas ortogonalmente entre si, responsáveis por impor uma variação linear de (B_0). É a partir desta modulação que torna-se possível a “codificação espacial” para seleção de um plano único para a tomada dos dados. [20]

Uma forma intuitiva de apresentar a modulação do campo magnético pelas bobinas de gradiente é a partir do conceito de excitação por seleção de fatia (*slice-selection*). Considerando o caso unidimensional, cuja bobina de gradiente induz uma variação linear do campo magnético principal na direção do campo B_0 , a frequência de Larmor dos núcleos na ocorrência da ressonância, passa a possuir uma dependência espacial ao longo da direção z , dada por:[20]

$$f_l(z) = \gamma(\|\vec{B}_0\| + z) \quad (2.3.3)$$

Assim, conforme a direção do gradiente linear aplicado, f_l toma valores distintos para cada posição, assim como ilustrado na figura 2.3.8:[20]

Figura 2.3.8: Frequência de Larmor em função de z dada uma variação linear do campo magnético externo. [20]



Fonte: Adaptado de (Maier, Andreas et al; 2018).

Nesse sentido, um pulso de radiofrequência com frequências no intervalo de $f_l(z_1)$ a $f_l(z_2)$ causará ressonância apenas nos núcleos que se encontram dentro da fatia de espessura $|z_2 - z_1|$. Logo, modificar a frequência de RF de emissão permite a excitação seletiva em um corte, pois apenas os núcleos cuja frequência de Larmor coincidem com o da onda emitida sofrerão o fenômeno da ressonância magnética.[20]

A razão de a tomada das informações espaciais ser por fatias e não por planos, ou seja, uma fatia infinitamente fina cujo $|z_2 - z_1| \rightarrow 0$, é que os núcleos excitados seriam insuficientes para produzir um sinal mensurável. Ao emitir uma onda contendo uma faixa de frequências, a espessura de uma fatia pode ser escolhida para fornecer um bom equilíbrio entre resolução e relação sinal-ruído. [20]

Já a modulação tridimensional do campo não ocorre estritamente como a extensão deste conceito para x e y . Na prática, ao invés de um cubo, como se imaginaria da intersecção entre 3 fatias, a detecção é realizada por fatias planares formadas por retas oblíquas aos eixos cartesianos. Assim, é feita a aquisição sucessiva destas fatias, construindo a imagem tridimensional do objeto imageado.[20]

2.4 Fundamentos da Tomografia por Emissão de Póstrons

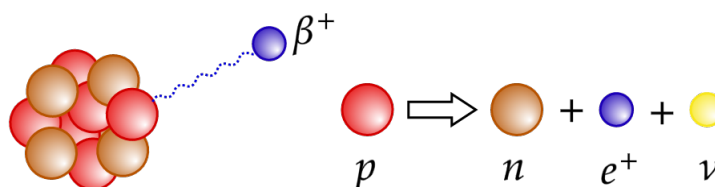
Diferentemente das técnicas estruturais de imagem usadas para visualizar a morfologia dos tecidos no organismo, como é o caso da MRI, técnicas de imageamento funcional são voltadas para identificação de processos biológicos. A Tomografia por Emissão de Póstrons (PET) encontra-se como uma das técnicas de imageamento funcional da medicina nuclear, cuja formação da imagem parte da existência de uma fonte de radiação interior ao paciente, presente devido à administração de radiomarcadores. [22]

Os radiomarcadores são formados por um radioisótopo ligado à uma biomolécula traçadora, responsável por orientar a trajetória da molécula no organismo conforme processos metabólicos específicos regidos por suas propriedades bioquímicas. [22]

Nesse contexto, a geração da imagem é propiciada pelo decaimento do tipo β^+ do isótopo administrado, fenômeno onde um dos prótons do núcleo instável emite um póstron (e^+) e um neutrino (ν), de forma que o número de massa (A) permanece constante e os números de prótons (Z) e de nêutrons (N) variam em uma unidade: [22]



Figura 2.4.1: Ilustração de um processo de decaimento β^+ por um núcleo radioativo.



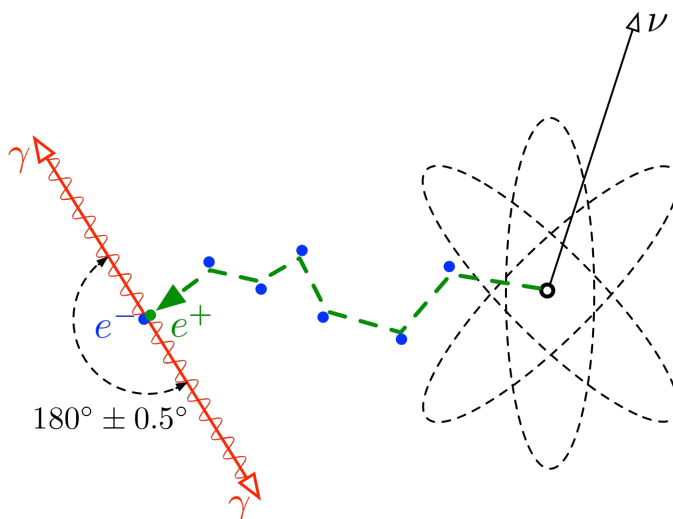
Fonte: Autor.

Neste processo, no caso específico dos radioisótopos de interesse para o PET, a emissão dos raios γ de interesse ocorre pelo fenômeno de aniquilação elétron-póstron a partir do póstron (e^+) resultante do decaimento β^+ . [22]

2.4.1 Aniquilação elétron-póstron coincidente e sua detecção

O evento físico do PET, baseia-se na detecção de aniquilação coincidente (ACD), de dois raios gamma colineares de energia bem definida (511 keV), resultado do processo mútuo de aniquilação do póstron com sua anti-partícula, o elétron. Este fenômeno ocorre quando o póstron emitido em conjunto com um neutrino pelo núcleo do radiomarcador já dissipou toda sua energia cinética para o meio, de forma que a energia total do póstron e do elétron é 1,22 MeV, com momento total nulo. Logo, conservando-se a energia e o momento linear, a aniquilação elétron-póstron gera raios-gamma diametrais ($\sim 180^\circ \pm 0,5^\circ$) e de mesmo módulo de energia cinética (511keV), mas sentidos opostos.[23]

Figura 2.4.2: Ilustração do processo de aniquilação elétron-pósitron da física elementar. Mostra como um pósitron (e^+) é emitido do núcleo atômico conjuntamente a um neutrino (ν). O pósitron se move então aleatoriamente no meio, atingindo vários elétrons diferentes (e^-) até que finalmente perde energia suficiente para interagir com um único elétron. Este processo resulta em dois fótons (γ) emitidos diametralmente com uma energia de 511 keV cada. [24]

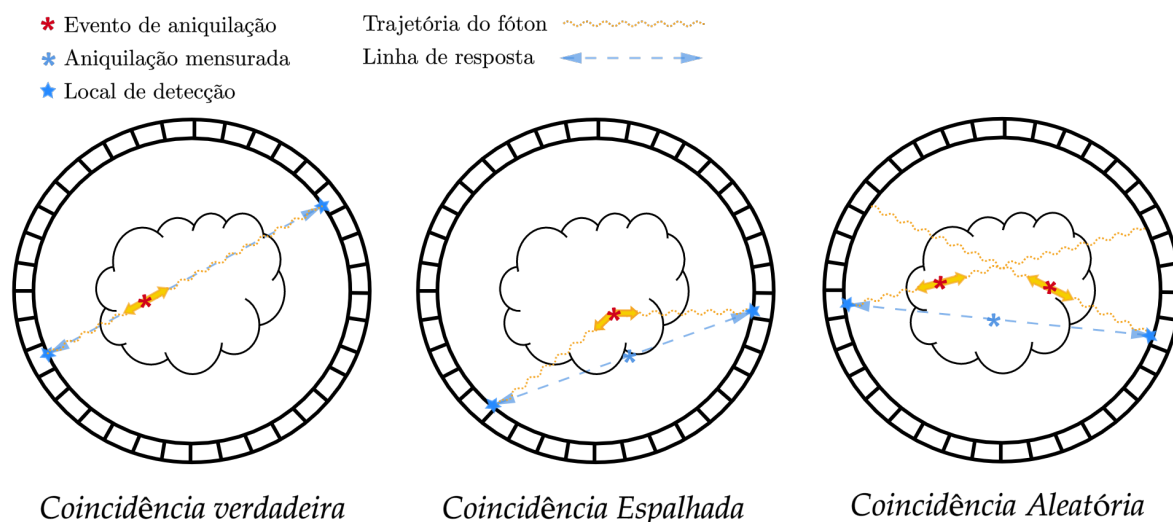


Fonte: (Langner, Jens; 2008).

O processo de detecção do fenômeno de aniquilação só ocorre quando ambos os fótons emitidos são detectados simultaneamente por sensores diametralmente simétricos, somando-se assim à taxa total de contagem (*counts per second* - cps), por ser caracterizado como um evento de coincidência verdadeiro pelo circuito do equipamento. Dada essa restrição de sincronia na recepção, a grande maioria dos fótons emitidos no processo de aniquilação não é contabilizado. No entanto, como a detecção é feita por cintiladores de resolução energética de 250 - 650 keV, há uma alta sensibilidade do equipamento para detecção de fótons advindos de processos não-coincidentes, gerando detecções indesejadas. [23]

É relevante destacar que, além dos eventos de coincidência verdadeira, muitos outros fenômenos elementares podem ocorrer, gerando formas de energia similares às objetivadas pelo PET e levando à reduções na precisão quantitativa e resolução da imagem por representarem as principais fontes de ruído na medição. A figura 2.4.3 apresenta os 3 principais tipos de detecções decorrentes de processos de aniquilação elétron-pósitron. O primeiro tipo ocorre quando há uma coincidência verdadeira na detecção dos fótons em sensores radialmente opostos, o segundo no caso onde a aniquilação ocorre de forma que os fótons são emitidos com diferença angular inferior à 180° , levando à um cálculo de linha de resposta errôneo, e o terceiro quando duas aniquilações ocorrem dentro de um intervalo curto de tempo, acarretando a detecção de um fóton de cada evento, e portanto a um erro de detecção. [23]

Figura 2.4.3: Diferença entre detecções coincidentes verdadeiras, ou seja, cuja trajetória de aniquilação detectada representa um evento verdadeiro, e casos de detecção de linhas de resposta que não contém o local do evento de aniquilação.



Fonte: Autor.

Para reduzir a detecção de fótons de indesejados, define-se um intervalo de tempo para a coincidência verdadeira, denominado *coincidence timing window* (τ), comumente definido na faixa de 6 a 12 ns. Dado que os fótons viajam à velocidade da luz, mesmo quando a posição exata do evento de aniquilação distancia-se do eixo axial, a diferença de tempo das recepções dos fótons advindos de fenômeno de coincidência verdadeira é bem pequena, permitindo que estejam dentro do intervalo τ determinado. Além disso, a definição da janela de coincidência inclui considerações quanto aos prazos de processamento dos pulsos no circuito do detector e o processo de ionização gerado no interior do material cintilante. Estas definições são importantes para a elaboração de uma equação para a contagem da taxa de detecções falsas ou randômicas, dada por:[23]

$$\dot{C}_{\text{randômico}} = 2\tau\dot{C}_1\dot{C}_2 \quad (2.4.2)$$

onde \dot{C}_1 e \dot{C}_2 são taxas de contagem de detectores diametralmente opostos.

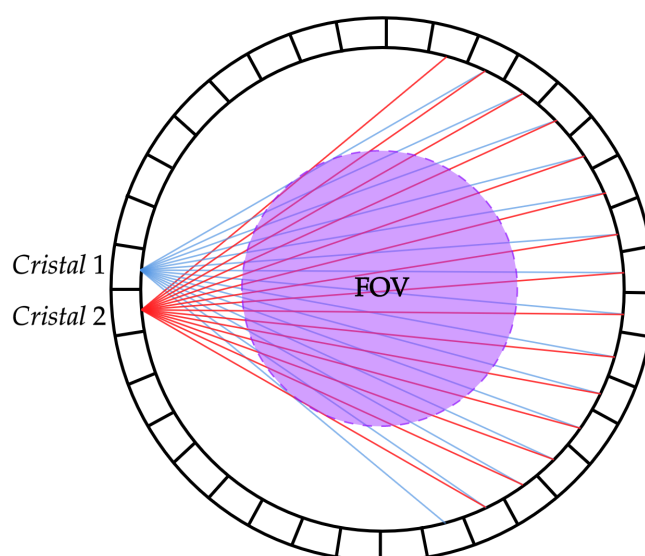
A determinação da equação 2.4.2 é importante pois a taxa de contagem verdadeira é linearmente proporcional à radioatividade, levando a taxa de contagem randômica a uma curva quadrática. Essa relação, portanto, deve ser considerada para a otimização do tempo de imageamento e da dose de radiotraçador administrada, pois o aumento da dose levará a uma gradação linear da taxa de contagem de coincidências verdadeiras, mas a um crescimento mais acelerado da taxa de detecções randômicas, acarretando em certo momento a uma degradação proibitiva da qualidade da imagem.[23]

2.4.2 Detectores e suas configurações

Até onde se sabe, os principais PET's comercializados atualmente possuem detectores de cristais inorgânicos cintiladores de lutécio, tais como o LYSO ($Lu^{1.8}Y^2SiO^5$), LYSO(Ce), LSO e LSO(Ce), assim como apresentado na tabela 3.2.1. Na prática, as características importantes para a escolha do material cintilador são a densidade de massa, o número atômico efetivo, o fluxo de fótons (fótons por keV) e a velocidade de decaimento no material. Nesse contexto, altos valores de densidade de massa e número atômico maximizam o coeficiente de atenuação linear e em consequência, a detecção da radiação incidente. Já altos valores do fluxo resultante de fótons e suas velocidades permitem uma melhora no sinal elétrico detectado, com menos ruídos, e possibilitando assim uma redução do valor tomado para τ , minimizando a contagem de eventos de aniquilação não coincidentes.[23]

Tratando-se da configuração dos sistemas de detecção, normalmente estes são arranjados em anéis formados por um conjunto de pequenos detectores, configurando uma volta completa ao redor do paciente/amostra, onde cada unidade detectora possui um amplo conjunto de cristais opostos a ele capaz de captarem coincidências verdadeiras, configuração conhecida como *multi-coincidence fanbeam detection*. Nesse caso, para um anel contendo N detectores, tipicamente $\frac{N}{2}$ a $\frac{N}{4}$ são contemplados pelo leque de detecções viáveis, assim como apresentado na figura 2.4.4. [23]

Figura 2.4.4: Detecção de *fanbeam* multi-coincidência usada em anéis de detectores de pequenas áreas. As intersecções entre as linhas de resposta são responsáveis por determinar a área disponível para imageamento do equipamento, o *Field of View* (FOV).

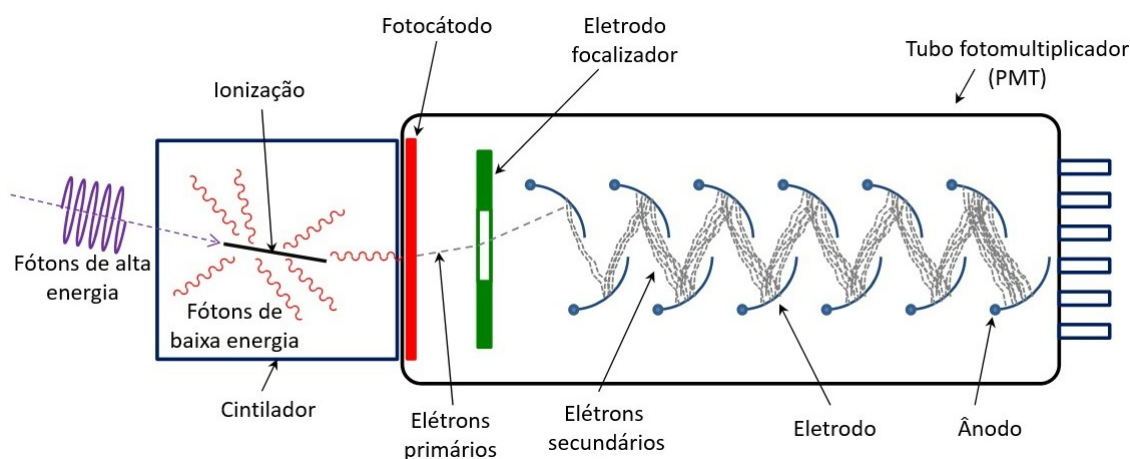


Fonte: Autor.

As unidades detectoras dos tomógrafos por emissão de pósitrons consistem de um único cristal cintilador conectado a um tubo multiplicador, onde o produto da seção-transversal do cristal pela distância entre detectores simétricos define a dimensão da *line of response* (LOR)

do equipamento, e conseqüentemente, sua resolução espacial. Cada um destes pequenos detectores, comporta-se tal como descrito na figura 2.4.5. [23]

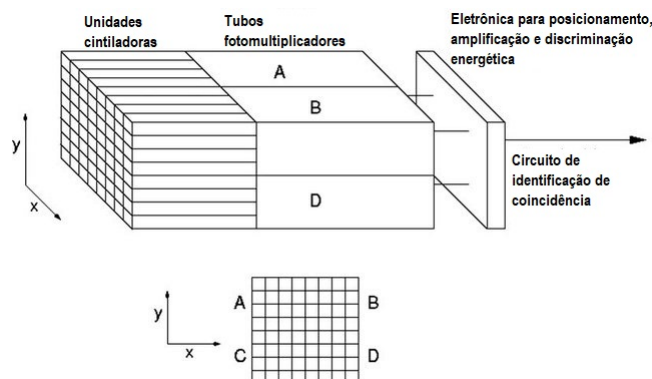
Figura 2.4.5: Esquemático do processo de detecção dos fótons de alta energia em um cintilador, desencadeando a liberação de fótons de baixa energia que são então convertidos em fotoelétrons e multiplicados no fotomultiplicador.



Fonte: Domínio público.

Na configuração dos primeiros PET's desenvolvidos, o aumento da resolução espacial estava limitado à redução dos cristais cintiladores e principalmente da miniaturização dos tubos fotomultiplicadores. No entanto, com o desenvolvimento dos detectores em blocos, parte deste problema foi resolvido, ao unir um grande conjunto de pequenos cristais cintiladores recobertos por material refletor, e portanto, isolados opticamente, maximizando a captação dos feixes de fótons. Este bloco de cristais passa a ser conectado a um *array* de fotomultiplicadores, com eletrônica capaz de captar os fótons emitidos por cada unidade cintilante e identificar sua posição em relação à interface entre o bloco cristalino e o *array* de PMT's, como apresentado na figura 2.4.6. [23]

Figura 2.4.6: Exemplo de configuração de um detector em blocos. Uma matriz 8×8 de cristais de cintilação é apoiada por um conjunto 2×2 de tubos fotomultiplicadores (PMT). As saídas PMT são usadas para posicionar o evento dentro da matriz cristalina e determinar sua energia incidente. [25]



Fonte: VOLKOW, N. D. et al, 1988.

2.4.3 Performance

A avaliação da performance do equipamento PET é feito por um conjunto de parâmetros estipulados, tais como:

- **Resolução Espacial**

A determinação da resolução espacial depende de um conjunto de fatores físicos e de instrumentação, tais como a energia cinética do pósitron ($0,58 \leq E_{máx} \leq 3,7 MeV$) e a conseguinte escala (*range*) de extrapolação linear ($2 \leq R_e \leq 20$), que indicam o quanto o pósitron se move dentro do material antes da aniquilação, cuja energia inicial do pósitron depende do radioisótopo utilizado. Outra limitação física é a não-colinearidade dos fótons gerados na aniquilação, assim como descrito na figura 2.4.3. [23]

- **Sensibilidade**

A sensibilidade do PET é definida como o número de pares de fótons de 511 keV detectados pelo dispositivo por unidade de tempo para cada unidade de atividade presente em uma fonte. Esse parâmetro é empírico e normalmente expresso em contagens por segundo por microcurie ou contagens por segundo por quilobecquerel ($cps/\mu Ci$ ou cps/kBq). Para um sistema pré-clínico, a sensibilidade é normalmente dada para uma fonte pontual no centro do FOV, conforme a norma NEMA. [26]

- **Noise-Equivalent Count Rate (NECR)**

A taxa de ruído detectada (NECR) é um parâmetro especialmente relevante para a avaliação da performance de um PET, dado por:

$$NECR = \frac{T^2}{T + S + R} \quad (2.4.3)$$

2.4 *Fundamentos da Tomografia por Emissão de Pósitrons*

onde T são as colisões verdadeiras no detector, S as colisões geradas por espalhamento e R as randômicas (vide figura 2.4.3). Neste sentido, o NECR é idealmente equivalente à taxa de coincidências verdadeiras. [23]

2.5 Radiofármacos para utilização com PET

A implementação de equipamentos pré-clínicos que se utilizam de radiofármacos é uma tendência mundial, principalmente para a oncologia, neurologia, cardiologia e estudo de processos inflamatórios, pois permitem diagnósticos mais rápidos e precisos. Nesse caminho, o CNPEM pretende aprofundar-se tanto nos estudos utilizando radiofármacos quanto em uma possível fabricação local deles, seja para a utilização nas linhas de luz como também para os equipamentos de imageamento.

No que tange os processos clínicos de imageamento com PET, o principal traçador utilizado e disponível comercialmente é a fluorodesoxiglicose (FDG[18F]), composto por desoxiglicose marcada pelo radioisótopo de flúor, o Flúor-18. No entanto, estudos para o desenvolvimento de outros traçadores e de suas aplicações estão sendo feitos em diversos centros de pesquisa pelo mundo, e prometem avanços significativos em biomarcadores e para radioterapia. Na Tabela 2.5.1 estão listados alguns radioisótopos utilizados em imageamento por PET.

Tabela 2.5.1: Alguns isótopos emissores de pósitrons usados para imageamento PET *in vivo*. [27, 28, 29, 30, 31]

Radioisótopo	Meia-Vida	Exemplos de Radiofármacos	Produção
^{11}C	20.4 min	[11C]CO, [11C-metil]Metionina, N-[11C-metil]Flumazenil, [11C]N-metilespiroperidol, [11C-metoxi]Raclopride, [11C]Acetato de sódio	Cíclotron 10-12 MeV
^{13}N	9.96 min	[13N]NH ₃	Cíclotron 10-12 MeV
^{15}O	123 seg	[15O]CO, [15O]H ₂ O	Cíclotron 10-12 MeV
^{18}F	110 min	[18F]FCH, [18F]FDG, [18F]FDOPA, [18F]FET, [18F]FLT, [18F]FMISO, [18F]NaF	Cíclotron 10-12 MeV
^{62}Cu	9.74 min	[62Cu] Cu-PTSM e [62Cu] Cu-ATSM	Gerador (de 62-Zn)
^{64}Cu	12.7 hr	[64Cu]Cu-ATSM	Cíclotron
^{68}Ga	68.3 min	[68Ga]Citrate de Gálio, [68Ga]Ga-DOTA-TOC	Gerador (de 68-Ge)
^{76}Br	16.1 hr	[76Br]Bromodesoxiuridina, [76Br]Bromodexetimida	Cíclotron
^{82}Rb	78 seg	[82Rb]Cloreto de rubídio	Gerador (de 82-Sr)
^{124}I	4.18 dias	[124I]-IUdR, [124I]-MIBG, [124I]-IAZA	Cíclotron
^{177}Lu	159.6 hr	[177Lu]-PSMA	Reator Nuclear

Nota-se pela tabela que os principais radioisótopos aplicados em PET possuem meia-vida

2.5 Radiofármacos para utilização com PET

da ordem de minutos a horas, portanto, a rapidez entre a produção e a aplicação do radiofármaco para a realização do PET é um fator importante. Considerando a realidade atual e o crescente interesse por radioisótopos de vida ultra-curta, é extremamente vantajoso que sua produção ocorra próxima ao equipamento PET onde ele será aplicado.

A produção de radiofármacos com tempo de meia-vida maior que 2 horas está sob regime de monopólio da União (inciso XXIII, art. 21 e inciso V, art. 177 da Constituição Federal), exercido pela CNEN. Entretanto, alguns radioisótopos usados em PET possuem tempo de meia-vida inferior a 2 horas, tais como o ^{11}C (20,4 min), ^{13}N (9,96 min), ^{15}O (123 seg), ^{18}F (110 min), o ^{62}Cu (9,74 min), o ^{68}Ga (68,3 min) e ^{82}Rb (78 seg). Esses radioisótopos podem ser produzidos em um acelerador de partículas ciclotron ou a partir de geradores. O acelerador ciclotron e o gerador têm a vantagem de serem equipamentos práticos e comerciais, diferentemente do equipamento tradicional de produção de radioisótopos, o reator nuclear, que demanda uma infraestrutura robusta, além de trâmites e autorizações governamentais para sua instalação.

Atualmente, dos radioisótopos utilizados para PET, apenas o ^{18}F e o ^{177}Lu são produzidos no Brasil, sendo o primeiro produzido no IPEN, IEN, CDTN e CRCN-NE e o segundo apenas no IPEN. No entanto, pressões advindas do setor privado tendem a mudar esse cenário nos próximos anos, expandindo a fração de radioisótopos fabricáveis por organizações não-estatais. Nesse sentido, o CNPEM tem a oportunidade de, considerando a instalação do centro de virologia, expandir a variedade de radioisótopos para PET no país, possibilitando o desenvolvimento de pesquisas de novos traçadores. [32]

2.6 Hibridização dos equipamentos e sistemas PET e MR

Até aqui, foi apresentada uma visão geral dos fundamentos teóricos e funcionamento básico de sistemas MR e PET isolados, mas ainda não havia sido considerado o uso conjunto e simultâneo dos equipamentos para tomada de imagens tomográficas. Essa separação justifica-se pois a hibridização destes sistemas demandou uma série de desenvolvimentos novos devido à interferências recíprocas causadas pelas aferições de sinais em ambos os equipamentos, o que causou a já comentada delonga do avanço na área comparativamente com o PET/CT. Houve uma série de desafios até a elaboração de sistemas PET e MR compatíveis, alguns dos quais serão tratados nesta seção. [33]

2.6.1 Impactos do PET no MR

Inicialmente, tem-se os impactos causados pela inserção do PET no interior do magneto. É sabido que, inserir um material no interior de um campo magnético gera alterações neste campo, conforme as características magnéticas deste material. No caso de materiais ferromagnéticos, como grande parte dos metais, há significativas distorções no campo magnético nativo, levando à medições errôneas por parte do sistema MR. Assim sendo, a adição do PET no interior do magneto leva à distorções do campo, exigindo-se uma otimização construtiva na escolha dos materiais utilizados para garantia da homogeneidade do campo magnético. [33]

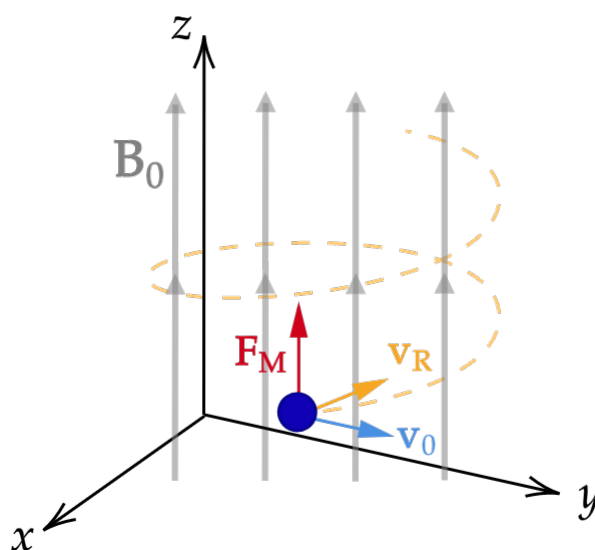
Além do impacto na estabilidade do campo magnético, os sinais eletrônicos associados ao processamento e contagem dos fótons de aniquilação pelo PET, podem ser captados pelas bobinas receptoras de radiofrequência bastante sensíveis do MR em forma de interferência eletromagnética, gerando ruídos no sinal que formará a imagem. Para mais, a inserção do detector PET no equipamento de ressonância magnética também pode comprometer o amplo funcionamento das bobinas de gradiente, por conta do aumento de correntes parasitas que degradam a linearidade espacial e fidelidade do gradiente de campo estabelecido pelas *gradient coils*. [33]

2.6.2 Impacto do MR no PET

Já quanto às influências geradas pelo campo magnético no sistema do PET, têm-se que, a própria presença do campo magnético no interior do tubo fotomultiplicador do detector, gera uma força de Lorentz sobre os elétrons secundários (vide figura 2.4.5), perpendicular à direção de movimento natural (v_0), levando-os a traçar uma trajetória curva, semelhante ao ilustrado na figura 2.6.1. Este efeito acarreta à um desfoque do sinal e atraso temporal na detecção, guiando os PMTs tradicionais a um funcionamento inadequado. [33]

Da mesma forma que o PET pode gerar interferência de sinal no MR, o oposto também ocorre. Nesse caso, quando as bobinas de gradiente se ligam e desligam para realizar a modulação espacial do campo, essa variação de campo magnético é capaz de gerar pulsos de corrente parasita na eletrônica do PET. Quanto mais intensos e breves forem essas variações, mais fortes serão as correntes parasitas geradas. Além disso, os pulsos de radiofrequência também podem

Figura 2.6.1: Efeito de Lorentz sobre uma partícula elétrica acelerada sobre influência de um campo magnético.



Fonte: Autor.

gerar interferência nos sinais do PET. Em ambos os casos, tais interferências podem prejudicar consideravelmente o processo de reconhecimento das coincidências verdadeiras, dado que levam à mudanças nos valores reais de tempo e energia dos fótons que colidiram com o detector. [33]

No entanto, no que tange os efeitos do campo magnético na aquisição de dados do PET, existem também fatores positivos causados pelo campo. Um deles é que, da mesma forma que a força de Lorentz leva ao desvio inconveniente dos elétrons no detector, ela reduz o tempo de movimentação dos pósitrons emitidos pelo radiomarcador dentro do organismo, melhorando assim a resolução da localização do radionuclídeo. Tal efeito ocorre de forma diretamente proporcional com o valor do número atômico do isótopo considerado, sendo portanto, pequeno para o ^{18}F , mas significativo para o ^{82}Rb , por exemplo. [33]

2.6.3 Correção de Atenuação

Na medicina nuclear, entende-se atenuação como a redução do número de coincidências detectadas por conta de processos de absorção ou dispersão (por efeito fotoelétrico e de Compton) de um ou de ambos os fótons no interior do material. [34]

Considerando uma situação ideal de coincidência verdadeira (primeiro caso da figura 2.4.3), sabe-se que após a aniquilação, para os fótons que percorreram diferentes distâncias no material (D_1 e D_2) sejam detectados em coincidência, o intervalo entre as detecções deve estar contido dentro da janela de tempo (τ) pré-estabelecida. A probabilidade total de a detecção em coincidência ocorrer (P), advém do produto das probabilidades de cada fóton escapar dos efeitos

que possam impedi-lo de chegar ao detector, dada por: [34]

$$P = e^{-\int_{D_1} \mu_x dx} e^{-\int_{D_2} \mu_x dx} = e^{-\int_{D_1+D_2} \mu_x dx} \quad (2.6.1)$$

onde μ_x corresponde ao coeficiente de atenuação linear do tecido cujo fóton se encontra, sendo x a posição em relação ao FOV. Assim, P expressa a probabilidade local por unidade de distância percorrida de um fóton ser atenuado pelo meio em que está inserido. [34]

Considerando este conceito, tem-se que o padrão clínico para imagens PET é corrigir os dados dos processos de absorção dos fótons de aniquilação pelo corpo, para que os valores dos pixels possam ser dimensionados para unidades de concentração de radioatividade. O advento do PET/CT foi especialmente benéfico para este processo, pois, considerando que a absorção do fóton geralmente se dá por uma interação com um elétron, tanto para o PET quanto para o CT, a densidade eletrônica é mensurável, permitindo a associação entre os dados captados por ambos aparelhos.[33]

Entretanto, dado que a ressonância magnética não utiliza de radiação ionizante e explora as propriedades magnéticas intrínsecas à matéria, não há correlação direta entre suas medições e do PET. De todos os desafios da hibridização entre sistemas PET e MR aqui apresentados, a correção de atenuação pode ser considerada ainda o mais substancial, visto que é uma área de pesquisa ativa e não há consentimento quanto às metodologias utilizadas para sua realização.[33]

2.6.4 Estratégias para hibridização PET/MR

Para viabilizar a utilização conjunta dos dispositivos PET/MR, foram desenvolvidas uma série de ações que minimizam os efeitos que o funcionamento básico de cada um dos sistemas causa no outro. Destas ações, grande parte se fundam em premissas do tipo *Primum non nocere*, aforismo da medicina, que pode ser traduzido como “primeiro não cause dano”. A tomada deste princípio neste caso, parte-se de que os equipamentos devem manter seu desempenho, sem que a presença do hardware e da eletrônica do PET reduza o desempenho do MR e vice-versa. [33]

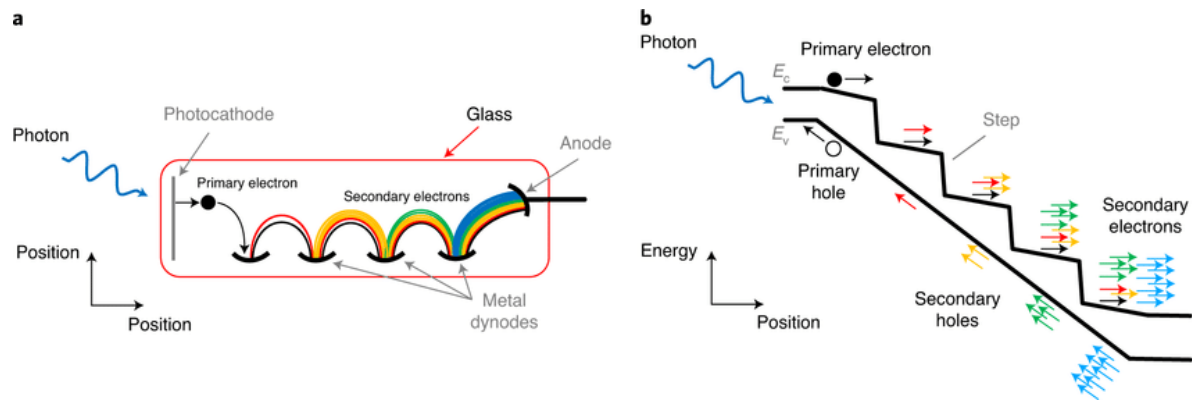
Considerando-se o uso simultâneo dos sistemas PET/MR, têm-se de avaliar se os materiais que constituem o PET não alteram o campo magnético produzido pelo magneto, conforme a suscetibilidade magnética de cada material. Quanto aos detectores, felizmente os cristais cintiladores são comumente fabricados com base no lutécio, de baixa suscetibilidade magnética, permitindo a correção da distorção por *shimming*, deixando o campo novamente homogêneo. As medições dos equipamentos atuais demonstram que o campo mantém-se homogêneo com ou sem a inserção do sistema PET no centro do magneto. [33]

Já quanto à interferência gerada pelo campo nos PMT's, as técnicas comumente utilizadas são o distanciamento dos sistemas dos detectores do campo, dado que o campo reduz com a distância, ou a sua blindagem magnética, recobrando-se o detector com uma liga metálica de alta penetrabilidade magnética. Outra possibilidade que vem sendo muito adotada, é substi-

2.6 Híbridação dos equipamentos e sistemas PET e MR

tuir os tradicionais tubos fotomultiplicadores (PMT's) por fotodiodos de avalanche (APD's), que também são capazes de converter os sinais de cintilação gerados pelos cristais em sinais elétricos, e não são sensíveis à campos magnéticos. [33]

Figura 2.6.2: Comparação estrutural de um PMT e uma escada de vários degraus de APD's.



Fonte: (March, Stephen D., et al.). [35]

Dessa forma, a substituição dos PMT's pelos APD's é uma de muitas evoluções que possibilitaram a execução do PET/MR de modo a minimizar os efeitos adversos causados pelo campo magnético no PET e vice e versa. Neste ponto, vale ressaltar que apresentados os preceitos físicos que levam aos erros sistemáticos de medição, dado o breve histórico destes sistemas, suas resoluções muitas vezes ficam restritas ao conhecimento dos fabricantes.

3 Desenvolvimento

3.1 Determinação do Problema e da Requisição

Conhecida as vantagens do imageamento *in vivo* para o acompanhamento de infecções microbianas e sua caracterização, restava compreender em detalhes qual tipo de equipamento e quais as configurações mínimas necessárias para atingir os objetivos de pesquisas, tanto em relação às demandas atuais da equipe de pesquisadores do LNBio, quanto às possíveis futuras necessidades de pesquisa com patógenos de alto risco que serão operadas no Centro de Virologia. Para isso, foram necessárias diversas reuniões com pesquisadores do CNPEM, com o intuito de entender o estado-da-arte no âmbito das pesquisas de imageamento com animais de pequeno porte e suas limitações.

Nesse percurso, a primeira questão levantada foi acerca dos motivos da escolha do PET/MR simultâneo de alto campo magnético dentre as diversas possibilidades de equipamentos de imagem disponíveis e considerando o seu elevado custo comparado a eles. Dentre as razões apresentadas, estão:

Resolução de tecidos moles

Uma vez que a imagem gerada pelos equipamentos de ressonância magnética são devido à excitação eletrônica de átomos de hidrogênio alinhados por um campo magnético, permitindo uma maior diferenciação dos tecidos moles, quando comparado à tomografia com equipamentos de bancada. Esse melhor detalhamento dos tecidos moles, como pôde ser exemplificado na imagem de um crânio na figura 1.3.1, permite a determinação exata do órgão e suas sub-regiões que atraíram o radiofármaco introduzido.[8, 9]

Imageamento Funcional

O imageamento funcional ou fisiológico é possibilitado quando têm-se captação de imagem com resolução temporal, as chamadas imagens 4D. Nesse contexto, torna-se possível acompanhar e medir alterações metabólicas, tais como fluxo sanguíneo, composição química regional e absorção, fluxo respiratório, dentre outros. O PET é a principal técnica atual para realização de imageamento funcional, já que o uso dos radiofármacos permite traçar o andamento de processo fisiológicos conforme dá-se a metabolização desses compostos. A associação da tecnologia de tomografia por emissão de pósitrons com a ressonância magnética funcional (fMRI), permite associar este fluxo de informações com sua localização exata no interior do organismo, distinguindo assim em qual tecido ou órgão o radiofármaco está fluindo ou se alojando.

Menor incidência de radiação ionizante

Dado que o equipamento de ressonância magnética não se baseia na emissão de radiação sobre a amostra para excitação eletrônica, mas sim na formação de campo magnético para reorientação dos átomos para provocar a emissão eletromagnética pelos núcleos de hidrogênio, que ao serem captados pelos detectores de radiofrequência do equipamento, permitem a formação da imagem. Por conta desta forma de operar, a ressonância magnética torna-se um método de imageamento significativamente menos invasivo que a tomografia, tanto aquela realizada com equipamentos de bancada, quanto à que deverá ser realizada com as linhas de luz do Sirius destinadas à essa técnica. Visto que o equipamento deverá ser utilizado como complemento e apoio à pesquisas com animais nas linhas de luz NB-4, essa característica é extremamente relevante para a manutenção da saúde do animal e viabilidade da pesquisa. Assim, considerando que ainda há a radiação proveniente do marcador necessário para o PET, o equipamento PET/MR possibilita uma redução de 60 a 80% de radiação ionizante absorvida pelo animal em comparação com o PET/CT. [8]

Assim, a **configuração ideal** solicitada pela equipe científica é constituída por:

1. Equipamento de Ressonância Magnética de Alto Campo ($B \geq 7T$)
2. PET insert compatível com MR ($FOV \geq 10cm^2$)
3. RF coils para imageamento de camundongos de corpo inteiro
4. Sistema integrado de ecocardiograma e anestesia inalatória
5. Possibilidade de imageamento em área NB-2 e em área NB-4

Tal solicitação considera a aquisição do equipamento ainda no ano de 2022, com instalação inicial em laboratório convencional. Após a construção do Centro de Virologia, o equipamento deverá ser instalado para utilização tanto em área NB-2 quanto em área NB-4.

No cenário proposto, inicialmente o equipamento PET/MR será instalado em ambiente de baixa contenção biológica (NB-2/BSL-2), permitindo o treinamento da equipe para sua utilização e adaptação às necessidades de manutenção. No momento em que o Centro de Virologia for construído e seu comissionamento se iniciar, o equipamento deverá ser transferido para uma sala NB-2 especialmente projetada que contenha o tubo polimérico responsável por isolar a área “quente”(NB-4, onde o animal a ser imageado será inserido), da área “fria”(NB-2). Para esta configuração final, considera-se necessária a movimentação do equipamento ou do tubo para a realização de manutenções no seu interior, configurações detalhadas na seção 3.3.

No intervalo de construção do Centro de Virologia, será possível o desenvolvimento e validação da tecnologia de vedação e isolamento da área de biossegurança máxima, buscando seguir as normas internacionais de biossegurança, tais como a *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories Guidelines* (BMBL), sexta edição. [15]

3.2 Pesquisa de Mercado

Conforme MANNHEIM et al., atualmente os sistemas PET/MR disponíveis comercialmente podem ser classificados quanto a um conjunto de categorias principais, sendo a principal o tipo de hibridização.[36]

A coluna “type” refere-se à forma que o dispositivo PET está associado ao aparelho de ressonância, podendo ser “insert”, ou seja, inserido no interior do magneto, ou “sequencial”, à frente do magneto. No primeiro caso, a alocação do equipamento PET no interior da seção transversal do magneto reduz consideravelmente o diâmetro interno para a alocação do animal, ou seja, reduz o FOV transaxial. No entanto, o tipo “insert” permite que os sinais do PET e do MR sejam recebidos de forma simultânea, possibilitando assim os experimentos chamados funcionais. Já quando o PET é sequencial ao MR, não há a redução do FOV, permitindo o imageamento de animais maiores, mas sem o sincronismo dos sinais dos equipamentos. [36, 37]

Quanto à qualidade da imagem resultante, as características que devem ser avaliadas são a resolução da imagem e a sensibilidade, que são resultados diretos do campo magnético e do tipo e características do detector utilizado.[36, 37]

Seguindo as indicações de fabricantes, foi feito o estudo dos equipamentos disponíveis por cada uma delas e dos sistemas de ressonância magnética compatíveis, conforme informações disponibilizadas online. Com isso, foi possível montar uma tabela comparativa de algumas das características principais dos sistemas PET insert e MR, conforme apresentado nas tabelas 3.2.1 e 3.2.2.

Vendor	Type	Max. FOV (cm ²)		Resolution	Sensitivity (%)	Energy Resolution (%)	Detectors	Crystals	Field Strength (T)
		(Transaxial)	(axial)						
Aspect Imaging	Insert	6 × 5.5		0.53 mm ³	3.4	15	SiPM	LYSO	7
Bruker BioSpin	Insert or sequential	8 × 15		0.7	12	17 (NEMA 9%)	SiPM	Continuous LYSO	9.4/15.2
Cubresa	Insert	5.8 × 9.9		<1.0 mm	>7.5	<12.5	SiPM	LYSO:Ce	9.4
Inviscan Imaging Systems	Insert	(6.5-7.5) × 8		<1.1	>5	14	SiPM	n.a.	n.a.
Mediso Medical Imaging Systems	Sequential	(8-12) × 10		0.7-0.9	7-8	14-19	PM	LYSO	3
MR Solutions	Insert or sequential	7 × 15		<0.9	n.a.	n.a.	SiPM	LYSO	7
Siemens Healthcare	Insert	60 × 26		~4.2 mm	>1.25	15	APD	LSO	3
GE Healthcare	Insert	60 × 25		4.4 mm	2.3	10.3	SiPM	LBS	3
Philips Healthcare	Sequential	71 × 18		4.7 mm	0.7	11.6	PM	LYSO	3

APD, avalanche photodiode; FOV, field of view; LBS, lutetium-based scintillator; LSO, lutetium-orthosilicate; LYSO:Ce, cerium-doped lutetium-orthosilicate scintillators; n.a., not available; NEMA, National Electrical Manufacturers Association; PM, photomultiplier; SiPM, silicon PM.

Figura 3.2.1: Visão geral dos sistemas PET pré-clínicos e clínicos atualmente disponíveis comercialmente. [36]

Tabela 3.2.1: Especificações de marca, modelo, *bore size*, resolução, se são cryo-free e seu campo máximo.

Marca	Bore Size	Modelo	Cryo-free	Campo
MR Solutions	17/24/42 cm	MRS*DRYMAG 4.7T	Sim	4,7 T
MR Solutions	17/24/42 cm	MRS*DRYMAG 7.0T	Sim	7 T
MR Solutions	17/26 cm	MRS*DRYMAG 9.4T	Sim	9,4 T
Bruker	30/40 cm	Biospec 70/30	Não	7 T
Bruker	30 cm	Biospec 94/30	Não	9,4T
Brightonix	22 cm	M7	Sim	1T
Mediso	17 cm	nanoScan	Sim	7T

Tabela 3.2.2: Especificações de marca, modelo, *bore size*, resolução, sensibilidade e *field of view* máximo para equipamentos PET de inserção.

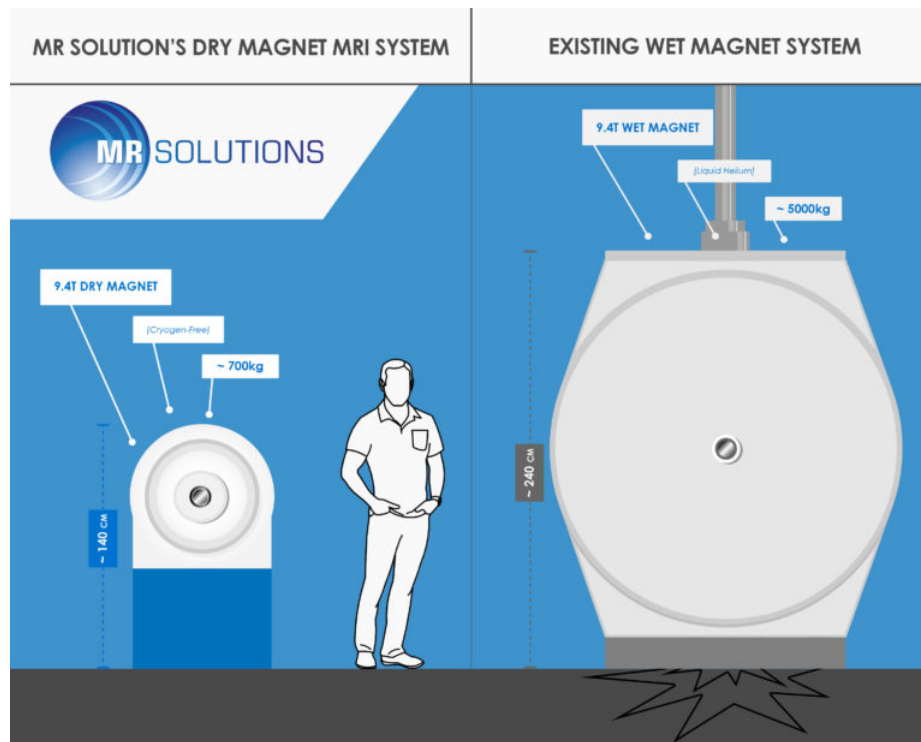
Marca	Modelo	Bore Size	Resolução	Sensibilidade	Máx. FOV*
Brightonix	SimPET	76 mm	0,53 mm ³	3,4	6 X 5,5
Cubresa	NuPET 66	75 mm	0,9 mm ³	5,5	5,9 X 6,7
Cubresa	NuPET 100	180 mm	1 mm ³	5,5	10 X 15
MR Solutions	MRS*PET INSERT	80 mm	0,7 mm ³	12	8 x 15
Bruker	PET Insert Si 198	112 mm	0,7 mm ³	12	8 x 15
Inviscan	HALO 3.0	75 mm	1,1 mm ³	5	7,5 X 8

*Transaxial X Axial

Nesse ponto, é importante ressaltar que as informações apresentadas nas tabelas foram disponibilizadas pelos fornecedores dos respectivos equipamentos, o que justifica certa hesitação ao aceitá-las como fidedignas quando comparado à sua utilização prática por usuários imparciais. Assim, sugere-se que as informações quanto à resolução e sensibilidade não sirvam unicamente de mérito para a determinação do equipamento que será adquirido. [37]

No que tange a escolha do equipamento de ressonância magnética, a demanda científica é de aquisição de imagens com a melhor resolução possível ao orçamento atual, o que leva ao limite dos equipamentos de maior campo magnético. No entanto, quanto maior o campo buscado, maior e mais pesado o equipamento, e mais difícil a refrigeração do magneto supercondutor. Dada a possibilidade de utilizar o mesmo equipamento para condições NB-2 e NB-4, seria de maior interesse os equipamentos chamados *cryo-free*, que não utilizam de nitrogênio ou hélio líquido para o resfriamento, e portanto, não precisam de *quench pipes*, ou seja, dutos fixos que ligam o aparelho à uma central de exaustão, para caso o hélio líquido se aqueça e mude de fase devido a um *quench* do ímã supercondutor.

Figura 3.2.2: Esquemático comparativo das dimensões entre um equipamento de MR *cryo-free* e um convencional.



Fonte: <https://www.mrsolutions.com/mr-imaging/mr-imaging/>

3.3 Configuração para instalação

Existem duas principais limitações para a utilização de equipamentos de imageamento convencionais em ambientes de biossegurança: o dano causado pelos agentes descontaminantes ao aparelho e a impraticabilidade de técnicos entrarem nos laboratórios para a realização da manutenção sem um treinamento extenso, necessário para adentrar esses ambientes. Por conta disso, a maioria dos laboratórios não incorpora equipamentos ou segue a atual tendência incorporada pelo laboratório de Fort Detrick de manter o equipamento em uma sala de menor nível de biocontenção com a utilização de um tubo transparente para a inserção do animal e realização do imageamento. Para o presente projeto, apostaremos em soluções comerciais semelhantes à desenvolvida pela Philips no tubo Bioshield[®], onde espera-se que a contenção seja realizada por um invólucro que permite adentrar na sala onde se encontra o equipamento sem expô-lo ao patógeno.

No entanto, há uma significativa diferença entre o projeto atual e o desenvolvido para o IRF de Fort Detrick: as dimensões. Os equipamentos utilizados pelo laboratório norte-americano possuem proporções para a realização de imagens humanas, enquanto que os aqui apresentados são específicos para utilização com animais de pequeno porte. Essa escolha justifica-se pela resolução superior adquirida nos equipamentos de menor diâmetro interno, pois assim o campo magnético é significativamente mais estável e homogêneo.

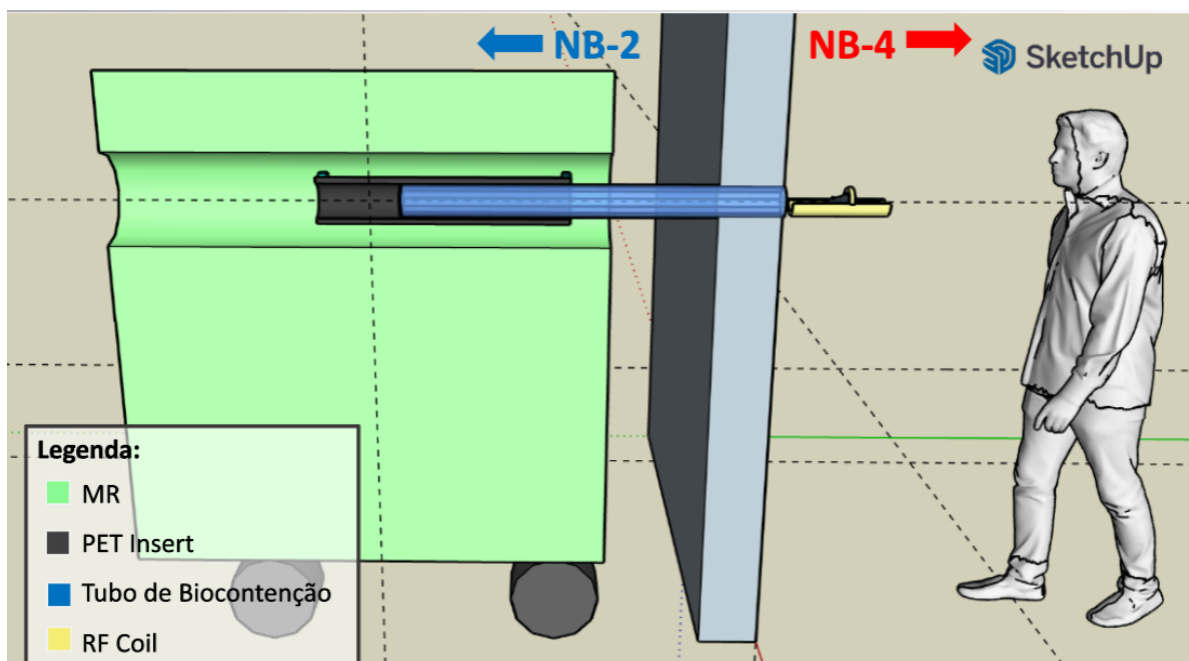
Essa decisão, traz um conjunto de complicações, pois os equipamentos PET/MR simultâneos disponíveis no mercado já possuem diâmetro interno bastante reduzido, e a necessidade de haver um tubo de isolamento entre o equipamento e o animal (inserido no RF coil), reduz ainda mais o volume de imageamento disponível.

Uma ilustração da solução buscada, cujo equipamento de ressonância magnética com o PET *insert* é isolado da área de biocontenção por um tubo polimérico, onde a bobina de radiofrequência de recepção com o camundongo a ser imageado é inserido pela área NB-4, está apresentada na figura 3.3.1.

O tubo de biocontenção utilizado em Fort Detrick, é marca registrada da Philips, sendo fabricado em peça única de policarbonato tipo Lexan[®] material com alta resistência a impactos, aparência cristalina e estabilidade dimensional. Como esse desenvolvimento ocorreu há quase uma década, este material é de amplo uso comercial e existem opções ainda mais sofisticadas para garantia de segurança da instalação.

No entanto, essa configuração possui ainda uma série de possíveis limitações, que devem ser levantadas, avaliadas e previamente solucionadas. A primeira delas, já citada, trata de como será realizada a manutenção do dispositivo PET *insert*, considerando que a realização de qualquer procedimento no equipamento com o tubo acrílico inserido, geraria riscos de danificá-lo, comprometendo a biossegurança do laboratório como um todo.

Figura 3.3.1: Ilustração desenvolvida com o software SketchUp da configuração do equipamento solicitado.

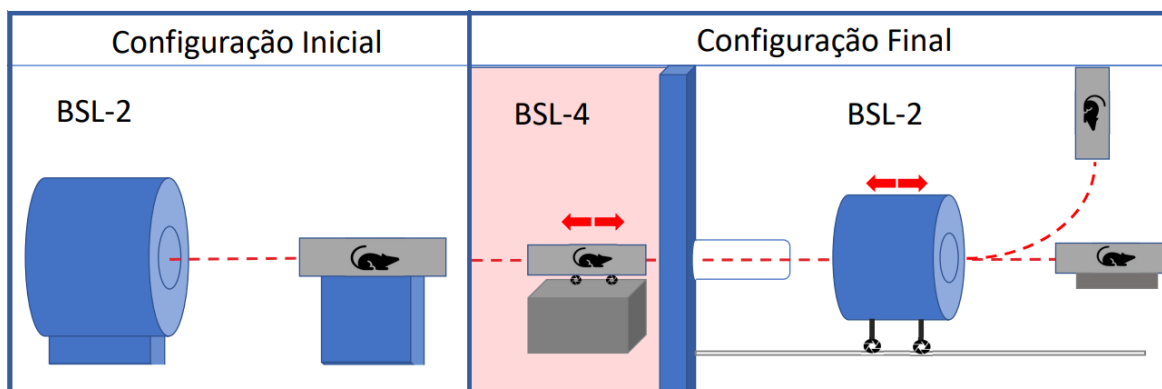


Fonte: Autor.

3.3.1 Equipamento móvel

Considerando as necessidades supracitadas, um possível cenário inclui um trilho no qual o equipamento deverá deslizar suavemente em sentido axial ao seu eixo central (linha vermelha pontilhada da figura 3.3.2). Dada a inserção do trilho, considera-se ainda a possibilidade de rotacionar o equipamento, para que em momentos cuja pesquisa em máxima contenção não necessite dele, ele possa ser utilizado em ambiente de baixa contenção.

Figura 3.3.2: Primeira proposta para instalações inicial e final do equipamento PET/MR. Na configuração inicial, o equipamento poderia ser operado da forma operacional em ambiente de biocontenção reduzido. Na configuração final há a possibilidade de utilizar o tubo para imagens de pesquisas NB-4 e, movendo-se o aparelho, realizar pesquisas NB-2.



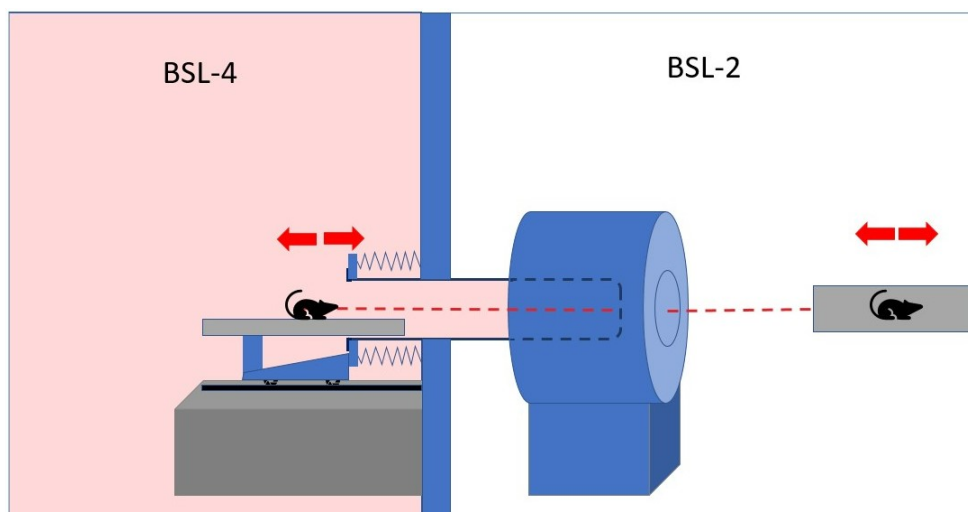
Fonte: Autor.

Para garantir que o tubo de isolamento mantenha-se intacto, sem qualquer colisão com o equipamento PET/MR, planeja-se que tal movimentação aconteça somente com o equipamento desligado, e ocorra de forma extremamente suave e controlada. Logo, demandaria um desenvolvimento bastante preciso, que garanta o alinhamento entre as estruturas e a segurança de toda a operação.

3.3.2 Tubo Retrátil

A segunda possibilidade de instalação, considera que o tubo polimérico pode ser retraído em direção ao ambiente NB-4, a partir de sua instalação em um *bellow*, um tubo sanfonado de aço inoxidável. Nessa configuração, o PET/MR fica fixo na sala NB-2, mas precisa possuir aberturas em ambas as faces: a primeira cujo tubo poderá ser inserido, e a segunda em relação à área NB-2 para realização de manutenção (e, se possível, pesquisas que não necessitam de biocontenção).

Figura 3.3.3: Segunda possibilidade de configuração.



Fonte: Autor.

Neste cenário, considera-se a especificação de um *bellow* de dupla camada em aço inoxidável, a ser fixado na parede e na entrada do tubo, de forma a selar completamente a sala NB-4. Além disso, a mesa que fará o controle do sistema *bellow*-tubo deverá extremamente preciso, com controle automatizado e sistema de segurança e intertravamento.

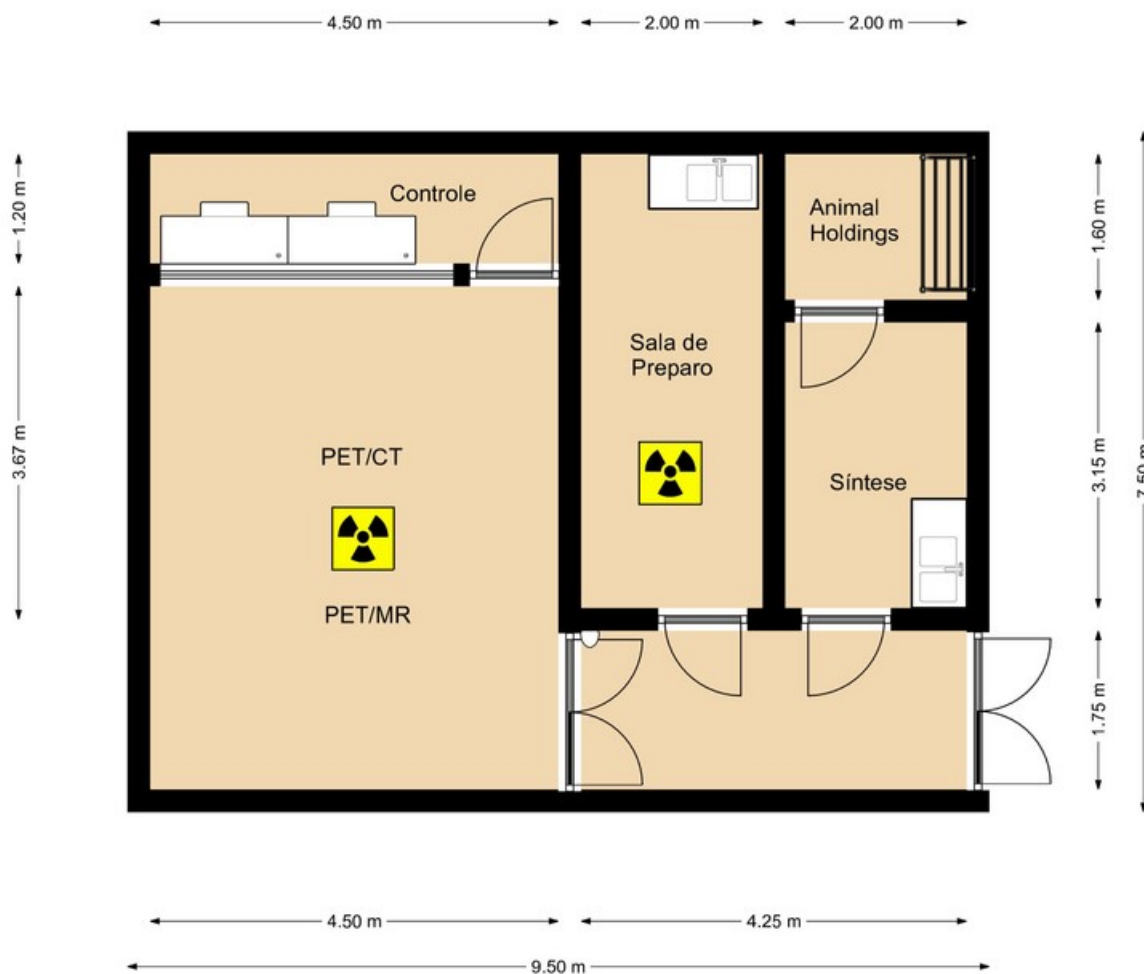
Essa configuração, apesar de exigir maiores desenvolvimentos de engenharia por parte do CNPEM, traz mais segurança aos fornecedores contatados, por reduzir riscos relacionados ao alinhamento dos elementos do PET/MR, e de um possível choque entre o tubo e o equipamento durante sua movimentação.

3.4 Infraestrutura para instalação

Considerando que a compra do equipamento será realizado ainda no primeiro semestre de 2022, e a instalação final para operação no laboratório de biocontenção apenas será possível na fase de comissionamento do Centro de Virologia, intenta-se garantir que sua alocação primária em ambiente laboratorial convencional (não-biocontido) traga o máximo de benefícios científicos e espaço para treinamento da equipe que irá manuseá-lo. Por isso, planeja-se construir uma infraestrutura específica para essa alocação, com espaço tanto para síntese e manuseio dos radiofármacos, quanto para provisão e alojamento temporária dos camundongos a serem imageados.

Dadas as restrições espaciais colocadas pelos fabricantes, e considerando-se que o equipamento de ressonância magnética a ser adquirido será preferencialmente *cryo-free*, fez-se um esquemático preliminar das áreas necessárias para operação. Para a determinação do espaço mínimo requisitado, foram consultadas plantas de instalações similares e a expertise de pesquisadores do CNPEM quanto à manipulação dos roedores.

Figura 3.4.1: Esquemático preliminar da planta construtiva para instalação primária do PET/MR.



Fonte: Autor.

3.4 *Infraestrutura para instalação*

Ressalta-se que foi considerada a utilização de paredes espessas (25 cm), mas anteriormente a efetivação de quaisquer projeto executivo, será necessário projeto de proteção radiológica do local, visto que em ambas as áreas com o símbolo indicativo de radioatividade será feito manuseio direto dos radiofármacos com emissão de raios gamma.

Outro ponto considerado, foi a possível futura aquisição complementar de um equipamento PET/CT que poderá ser instalado em mesmo ambiente que o PET/MR.

4 Conclusões

Em conclusão à presente monografia, tem-se que as fases primárias de estudo bibliográfico, especificação dos atuais dispositivos ofertados no mercado e constituição inicial das prováveis configurações de instalação de um PET/MR para utilização em ambiente de máxima contenção, encontram-se como um primeiro passo do avanço da instituição concedente para extrapolação dos conhecimentos adquiridos à área de Engenharia Biomédica.

Nesse cenário, foi feita a contextualização geral do escopo do projeto ante as demandas nacionais de estruturação do primeiro laboratório de máxima biocontenção a ser construído no CNPEM contendo linhas de luz síncrotron do Sirius, e das possibilidades de desenvolvimento científico que serão ofertadas pela aquisição do equipamento. Destas, citam-se o imageamento 4D *in vivo* de camundongos infectados com vírus de alta patogenicidade, permitindo uma análise funcional da metabolização do radiomarcador com alta resolução espacial de tecidos moles.

Após esta contextualização, fez-se o embasamento teórico sobre conceitos de biossegurança e de suas dificuldades impostas para realização de imageamento *in vivo*. Para compreender os fundamentos que regem o funcionamento do equipamento, introduziu-se os preceitos físicos da Ressonância Magnética Nuclear (NMR) e da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET), determinantes para vislumbrar o grande desafio de unificar estas tecnologias, visto que partem de premissas essencialmente distintas, mas extremamente sensíveis aos efeitos mútuos.

Quanto ao desenvolvimento em si, a fase de determinação da demanda mostrou-se como um intenso diálogo para unir os desejos de pesquisa com as possibilidades de infraestrutura e operação, alcançando-se uma resolução para obtenção de um equipamento PET/MR de aquisição simultânea, com campo magnético igual ou superior à 7T e capacidade de realizar imageamento em ambiente NB-2 ou NB-4. Tal requisição demandará um considerável desenvolvimento que garanta a máxima operação cumprindo amplos requisitos de biossegurança.

Referências

- [1] C. Mafra, *Pensando uma infraestrutura estratégica nacional: O Laboratório NB-4 Brasileiro*. Universidade Federal de Viçosa - MG, 2020.
- [2] A. T. O. Rauen, “Políticas de inovação pelo lado da demanda no brasil,” 2017.
- [3] K. Kidoguchi, M. Tamaki, T. Mizobe, J. Koyama, T. Kondoh, E. Kohmura, T. Sakurai, K. Yokono, and K. Umetani, “In vivo x-ray angiography in the mouse brain using synchrotron radiation,” *Stroke*, vol. 37, no. 7, pp. 1856–1861, 2006.
- [4] T. M. Bocan, R. G. Panchal, and S. Bavari, “Applications of in vivo imaging in the evaluation of the pathophysiology of viral and bacterial infections and in development of countermeasures to bsl3/4 pathogens,” *Molecular Imaging and Biology*, vol. 17, no. 1, pp. 4–17, 2015.
- [5] P. Tafforeau, R. Boistel, E. Boller, A. Bravin, M. Brunet, Y. Chaimanee, P. Cloetens, M. Feist, J. Hozzowska, J.-J. Jaeger, *et al.*, “Applications of x-ray synchrotron microtomography for non-destructive 3d studies of paleontological specimens,” *Applied Physics A*, vol. 83, no. 2, pp. 195–202, 2006.
- [6] B. Rockx, T. Kuiken, S. Herfst, T. Bestebroer, M. M. Lamers, B. B. O. Munnink, D. de Meulder, G. van Amerongen, J. van den Brand, N. M. Okba, *et al.*, “Comparative pathogenesis of covid-19, mers, and sars in a nonhuman primate model,” *Science*, vol. 368, no. 6494, pp. 1012–1015, 2020.
- [7] J. T. Paweska, N. Storm, A. A. Grobbelaar, W. Markotter, A. Kemp, and P. Jansen van Vuren, “Experimental inoculation of egyptian fruit bats (*rousettus aegyptiacus*) with ebola virus,” *Viruses*, vol. 8, no. 2, p. 29, 2016.
- [8] H. Jadvar and P. M. Colletti, “Competitive advantage of pet/mri,” *European Journal of Radiology*, vol. 83, no. 1, pp. 84–94, 2014.
- [9] T. Vitor, K. M. Martins, T. M. Ionescu, M. L. d. Cunha, R. H. Baroni, M. R. T. Garcia, J. Wagner, G. d. C. Campos, S. A. Nogueira, E. G. Guerra, *et al.*, “Pet/rm: um novo método de imagem híbrida. principais indicações clínicas e experiência preliminar no brasil,” *Einstein (São Paulo)*, vol. 15, pp. 115–118, 2017.
- [10] Y. Cheng, L. Bai, J. Shang, Y. Tang, X. Ling, B. Guo, J. Gong, L. Wang, and H. Xu, “Preliminary clinical results for pet/mr compared with pet/ct in patients with nasopharyngeal carcinoma,” *Oncology reports*, vol. 43, no. 1, pp. 177–187, 2020.
- [11] M. Sollini, R. Berchiolli, M. Kirienko, A. Rossi, A. Glaudemans, R. Slart, and P. A. Erba, “Pet/mri in infection and inflammation,” in *Seminars in Nuclear Medicine*, vol. 48, pp. 225–241, Elsevier, 2018.

- [12] C. Wu, F. Li, G. Niu, and X. Chen, “Pet imaging of inflammation biomarkers,” *Theranostics*, vol. 3, no. 7, p. 448, 2013.
- [13] W. H. Organization *et al.*, *Laboratory biosafety manual*. World Health Organization, 2020.
- [14] W. H. Organization *et al.*, “Who consultative meeting high/maximum containment (biosafety level 4) laboratories networking: venue: International agency on research on cancer (iarc), lyon, france, 13-15 december 2017: meeting report,” 2018.
- [15] L. C. Chosewood and D. E. Wilson, *Biosafety in microbiological and biomedical laboratories*. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers . . . , 2009.
- [16] J. T. Crane, F. C. Bullock, and J. Y. Richmond, “Designing the bsl4 laboratory (chapter 9),” *Journal of the American Biological Safety Association*, vol. 4, no. 1, pp. 24–32, 1999.
- [17] V. Marx, “Life in the danger zone,” *Nature*, vol. 505, no. 7483, pp. 437–441, 2014.
- [18] F. de Kok-Mercado, F. M. Kutlak, and P. B. Jahrling, “The niaid integrated research facility at fort detrick,” *Applied Biosafety*, vol. 16, no. 2, pp. 58–66, 2011.
- [19] S.-H. Park, “Mri fundamentals, korea advanced institute of science and technology (kaist).”
- [20] A. Maier, S. Steidl, V. Christlein, and J. Hornegger, *Medical Imaging Systems: An introductory guide*. Springer, 2018.
- [21] V. M. Runge and J. T. Heverhagen, “The next generation—advanced design low-field mr systems,” *Magnetom Flash*, pp. 11–19, 2020.
- [22] W. R. Leo, *Techniques for nuclear and particle physics experiments: a how-to approach*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [23] P. Zanzonico, “Positron emission tomography: a review of basic principles, scanner design and performance, and current systems,” in *Seminars in Nuclear Medicine*, vol. 34, pp. 87–111, WB Saunders, 2004.
- [24] J. Langner, *Event-driven motion compensation in positron emission tomography: Development of a clinically applicable method*. PhD thesis, Verlag Nicht Ermittlbar, 2008.
- [25] N. Volkow, N. Mullani, and B. Bendriem, “Positron emission tomography instrumentation: an overview,” *American Journal of Physiologic Imaging*, vol. 3, no. 3, pp. 142–153, 1988.
- [26] S. Vandenberghe, P. Moskal, and J. S. Karp, “State of the art in total body pet,” *EJNMMI physics*, vol. 7, no. 1, pp. 1–33, 2020.

- [27] S. R. Cherry, J. A. Sorenson, and M. E. Phelps, *Physics in nuclear medicine*. Elsevier Health Sciences, 2012.
- [28] H. Van der Keur, “Medical radioisotopes production without a nuclear reactor,” 2010.
- [29] Y.-Y. Huang, “An overview of pet radiopharmaceuticals in clinical use: regulatory, quality and pharmacopeia monographs of the united states and europe,” *Nuclear Medicine Physics*, pp. 35–58, 2019.
- [30] T. Z. Wong, J. L. Lacy, N. A. Petry, T. C. Hawk, T. A. Sporn, M. W. Dewhirst, and G. Vlahovic, “Pet of hypoxia and perfusion with ^{62}Cu -atsm and ^{62}Cu -ptsm using a $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ generator,” *AJR. American Journal of Roentgenology*, vol. 190, no. 2, p. 427, 2008.
- [31] G. L. Cascini, A. Niccoli Asabella, A. Notaristefano, A. Restuccia, C. Ferrari, D. Rubini, C. Altini, and G. Rubini, “ ^{124}I iodine: A longer-life positron emitter isotope—new opportunities in molecular imaging,” *BioMed Research International*, vol. 2014, 2014.
- [32] F. B. Payolla, A. C. Massabni, and C. Orvig, “Radiopharmaceuticals for diagnosis in nuclear medicine: a short review,” *Eclética Química*, vol. 44, no. 3, pp. 11–19, 2019.
- [33] S. H. Yoon, J. M. Goo, S. M. Lee, C. M. Park, H. J. Seo, and G. J. Cheon, “Positron emission tomography/magnetic resonance imaging evaluation of lung cancer: current status and future prospects,” *Journal of Thoracic Imaging*, vol. 29, no. 1, pp. 4–16, 2014.
- [34] A. I. G. Ruxa, *Avaliação e otimização de métodos de correção de atenuação em PET*. PhD thesis, Faculdade de Ciências e Tecnologia, 2013.
- [35] S. D. March, A. H. Jones, J. C. Campbell, and S. R. Bank, “Multistep staircase avalanche photodiodes with extremely low noise and deterministic amplification,” *Nature Photonics*, vol. 15, no. 6, pp. 468–474, 2021.
- [36] J. G. Mannheim, A. M. Schmid, J. Schwenck, P. Katiyar, K. Herfert, B. J. Pichler, and J. A. Disselhorst, “Pet/mri hybrid systems,” vol. 48, no. 4, pp. 332–347, 2018.
- [37] A. L. Goertzen, Q. Bao, M. Bergeron, E. Blankemeyer, S. Blinder, M. Cañadas, A. F. Chatziioannou, K. Dinelle, E. Elhami, H.-S. Jans, *et al.*, “Nema nu 4-2008 comparison of preclinical pet imaging systems,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 53, no. 8, pp. 1300–1309, 2012.