



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

Curso de Pós-Graduação em Ciências da Fundação Antônio Prudente

Área de Oncologia

Desenvolvimento de Aplicação para Análise Cinética e Parametrização de Imagens de Cintilografia de Glândulas Salivares

Rogério Anton Faria

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção do título de Doutor em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima

**São Paulo
2025**

FICHA CATALOGRÁFICA

Anton Faria, Rogério.

**Desenvolvimento de Aplicação para Análise Cinética e
Parametrização de Imagens de Cintilografia de Glândulas Salivares.
/ Rogério Anton Faria. São Paulo, 2025.**

70f.

**Tese de Doutorado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-
Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.**

Orientador: Eduardo Nóbrega Pereira Lima.

**1. Técnicas de Diagnóstico por Radioisótopos, 2. Processamento de
Imagem Assistida por Computador, 3. Glândulas Salivares**

CDU 616

SUPORTE À PESQUISA POR AGÊNCIA DE FOMENTO

Este trabalho recebeu apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), através de bolsa de estudos - 2022/2024.

RESUMO

Anton Faria, Rogério. Desenvolvimento de Aplicação para Análise Cinética e Parametrização de Imagens de Cintilografia de Glândulas Salivares. Tese. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

Introdução: Análises quantitativas realizadas ou auxiliadas por computadores tem o potencial de gerar medidas objetivas, mais acuradas e menos examinador dependente quando comparadas a somente a inspeção visual. Na medicina nuclear, as imagens representam a distribuição de um radiotraçador administrado no paciente, permitindo a associação direta do sinal em cada pixel a processos funcionais e metabólicos, com grande potencial para métodos de análise quantitativa. Seu emprego, no entanto, costuma demandar tempo e esforço do profissional, de forma que em muitos permanecem limitados à análise visual. Um destes exames é a cintilografia de glândulas salivares (GS), um método simples que avalia de aspectos funcionais das GS de forma não invasiva. O objetivo deste trabalho foi de desenvolver e validar um instrumento que implemente a análise quantitativa do estudo de cintilografia de GS, viabilizando seu uso na prática clínica. **Métodos:** O desenvolvimento do programa foi realizado pelos próprios pesquisadores, em estação de trabalho Xeleris™ 3.0562 (General Electric). A validação foi realizada por meio de um experimento com um *flood phantom* e pela comparação dos resultados de porcentagem de captação obtidos versus seu cálculo manual em exames realizados previamente na rotina do serviço (n=24 glândulas). Um questionário foi aplicado a 3 médicos nucleares e 3 residentes de medicina nuclear de nosso serviço, para avaliarem o uso do software desenvolvido em relação ao método tradicional manual. **Resultados:** O programa foi desenvolvido e já está em pleno uso em nosso serviço. Por meio da automação da segmentação das áreas de interesse (ROI) das GS e das curvas de atividade-tempo, o usuário pode chegar à tela de resultados em poucos segundos e com apenas um botão. São geradas quatro imagens paramétricas e as curvas de atividade-tempo são ajustadas a modelos cinéticos exponenciais para realizar o cálculo das variáveis funcionais. **Discussão:** Esperamos que esta ferramenta acrescente valor aos resultados dos exames realizados para investigação e acompanhamento destes pacientes, e também que se torne disponível para uso em múltiplos serviços de medicina nuclear, permitindo o compartilhamento de experiências e reprodutibilidade dos resultados.

Palavras-Chave: 1. Medicina Nuclear. 2. Diagnóstico por Imagem. 3. Técnicas de Diagnóstico por Radioisótopos. 4. Processamento de Imagem Assistida por Computador. 5. Glândulas Salivares.

ABSTRACT

Anton Faria, Rogério. Development of an Application for Kinetic Analysis and Image Parametrization for Salivary Glands Scintigraphy. Thesis. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

Introduction: Quantitative analyzes performed or aided by computers have the potential to generate objective, more accurate and less examiner-dependent measurements when compared to visual inspection alone. In nuclear medicine, images represent the distribution of a radiopharmaceutical administered to the patient, allowing the direct association of the signal value in each pixel with functional and metabolic processes, with great potential for quantitative analysis methods. Their use, however, tends to demand time and effort from the professional, so that in many cases they remain limited to visual analysis. One of these exams is the salivary gland (SG) scintigraphy, a simple method that assesses functional aspects of GS in a non-invasive way. The objective of this work was to develop and validate an instrument that implements the quantitative analysis of the SG scintigraphy study, enabling its use in clinical practice. **Methods:** The development of the program was carried out by the researchers themselves, on a Xeleris™ 3.0562 workstation (General Electric). The validation was carried out through an experiment with a flood phantom and by comparing the uptake percentage results obtained versus their manual calculation in exams previously carried out in our service routine (n=24 glands). A questionnaire was applied to 3 nuclear physicians and 3 nuclear medicine residents of our service, to evaluate the use of the developed software in relation to the traditional manual method. **Results:** The program was developed and is already in full use in our service. By automating the segmentation of GS regions of interest (ROI) and time-activity curves, the user is able to reach the results screen in just a few seconds and with just one button. Four parametric images are generated and the activity-time curves are fitted to exponential kinetic models to calculate the functional variables. **Discussion:** We hope that this tool will add value to the results of exams carried out to investigate and monitor these patients, and also that it will become available for use in multiple nuclear medicine services, allowing the sharing of experiences and reproducibility of results.

Key-Words: 1. Nuclear Medicine. 2. Diagnostic Imaging. 3. Radioisotope Diagnostic Techniques. 4. Computer-Assisted Image Processing. 5. Salivary Glands.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilusão de Müller-Lyer.....	1
Figura 2. Processo de aquisição de uma imagem digital.	3
Figura 3. Histograma mostrando a variação do sinal através de uma linha de perfil.....	7
Figura 4. Curvas de atividade-tempo em um exame de cintilografia renal dinâmica com $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-DTPA}$	7
Figura 5. Imagem paramétrica de fase em um exame de ventriculografia radioisotópica.	8
Figura 6. Mapa estatístico paramétrico em um exame de PET com FDG para avaliação de síndrome demencial.	9
Figura 7. Curva de atividade-tempo (azul) de um exame de cintilografia de esvaziamento gástrico para líquidos.....	11
Figura 8. Formato das curvas descritas pelos alguns modelos cinéticos mais comuns, correspondendo respectivamente às equações de (6) a (9).	12
Figura 9. Modelo farmacocinético de um compartimento.....	13
Figura 10. Exemplos de curvas de atividade-tempo para o sangue (em vermelho) e para o órgão alvo (em azul).	13
Figura 11. Protocolo de realização de exames de cintilografia de glândulas salivares.	21
Figura 12. Exemplo dos ROIs das glândulas salivares.	22
Figura 13. Segmentos das curvas de atividade-tempo das glândulas salivares.....	23
Figura 14. Ilustração gráfica das variáveis funcionais calculadas.	24
Figura 15. Modelo utilizado para criar as imagens paramétricas de fluxo e velocidade de captação.....	25
Figura 16. Tela de processamento.	29
Figura 17. Tela de sumário com os resultados.....	30
Figura 18. Exemplos de ROIs gerados automaticamente pelo programa.....	31
Figura 19. Exemplos de curvas de atividade-tempo segmentadas e ajustadas automaticamente (azul) sobrepostas às curvas originais (laranja).....	32
Figura 20. Imagens e curvas da cintilografia de GS do caso 1.....	36
Figura 21. Imagens e curvas da cintilografia de GS do caso 2.....	37
Figura 22. Imagens e curvas das cintilografias realizadas em 2022 e 2023 no caso 3.....	39

Figura 23. Imagens e curvas das cintilografias realizadas em 2022 e 2023 no caso 4.....	41
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Fatores que podem interferir na qualidade e quantificação das imagens de MN.	15
Quadro 2. Sumário de protocolos e variáveis analisadas por trabalhos encontrados na literatura.....	18
Quadro 3. Afirmativas incluídas no questionário aplicado aos médicos nucleares sobre o uso do software no processamento e análise da cintilografia de glândulas salivares em relação ao método manual tradicional.	28
Quadro 4. Resumo das propriedades de cada uma das variáveis funcionais.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados descritivos das medidas da porcentagem de captação do radiotraçador realizadas por cada método.	34
Tabela 2. Resultados da análise pareada das medidas da porcentagem de captação do radiotraçador realizadas por cada método.	34
Tabela 3. Frequência de cada resposta do questionário aplicado aos médicos nucleares sobre o uso do software no processamento e análise da cintilografia de glândulas salivares em relação ao método manual tradicional.	35
Tabela 4. Resultados quantitativos da cintilografia de GS do caso 1.....	36
Tabela 5. Resultados quantitativos da cintilografia de GS do caso 2.....	38
Tabela 6. Resultados quantitativos das variáveis funcionais das cintilografias de GS realizadas em 2022 e 2023 no caso 3.	40
Tabela 7. Resultados quantitativos das variáveis funcionais das cintilografias de GS realizadas em 2022 e 2023 no caso 4.	42

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Curva de atividade-tempo relativa à imagem inicial de referência gerada no experimento com o <i>flood phantom</i>	33
Gráfico 2. Medidas individuais da porcentagem de captação do radiofármaco calculadas por cada método e respectivamente pareadas. (n = 24).....	34
Gráfico 3. Resultados quantitativos das cintilografias de GS realizadas em 2022 e 2023 no caso 3. Porcentagens em relação à atividade injetada, exceto pela fração de excreção que é em relação ao acúmulo total.....	39
Gráfico 4. Resultados quantitativos das cintilografias de GS realizadas em 2022 e 2023 no caso 4. Porcentagens em relação à atividade injetada, exceto pela fração de excreção que é em relação ao acúmulo total.....	42

LISTA DE EQUAÇÕES

(1) $A = C \cdot F$	5
(2) $\% = \frac{A_c}{A_i}$	5
(3) $SUV = \frac{\left(\frac{A_c}{ml}\right)}{\left(\frac{A_i}{g}\right)}$	6
(4) Fração de Ejeção = $\frac{(\text{diástole} - \text{sístole})}{\text{diástole}}$	10
(5) $TFG = 981,270 \cdot (\% \text{ de captação}) - 6,82519$	10
(6) $y = A + Bx$	11
(7) $y = Ax^B + C$	11
(8) $y = Ae^{-Bx} + C$	11
(9) $y = A(1 - e^{-Bx}) + C$	11
(10) $\frac{dC_1(t)}{dt} = K_1 C_P(t) - k_2 C_1(t)$	13
(11) $Alvo_1 = Alvo_0 - (BG_{média} \cdot Alvo_{Px})$	16
(12) $[FV] \% = C$	24
(13) $[CA] \% = A(1 - e^{-Bt})$	24
(14) $[AT] \% = A(1 - e^{-Bt}) + C$	24
(15) $[VC] \frac{\%}{\text{min.}} = BA$	24
(16) $[EA] \% = [AT] - (Ae^{-Bt} + C)$	24
(17) $[FE] \% = \frac{[EA]}{[AT]}$	24
(18) $[VE] \frac{\%}{\text{min.}} = -BA$	24
(19) $IP_{FV} = \frac{(\Sigma Y)(\Sigma X^2) - (\Sigma X)(\Sigma XY)}{n(\Sigma X^2) - (\Sigma X)^2}$	26
(20) $IP_{VC} = \frac{n(\Sigma XY) - (\Sigma X)(\Sigma Y)}{n(\Sigma X^2) - (\Sigma X)^2}$	26
(21) $IP_{FE} = \frac{((I_C - I_E) \cdot 100)}{I_C}$	26
(22) $IP_{EA} = I_C - I_E$	26

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

^{18}F	Fluor-18
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Tecnécio-99 metaestável
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BG	<i>Background</i> (plano de fundo)
Bq	Bequerel
Ci	Curie
CAT	Curva de atividade-tempo
FAN	Fator antinuclear
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDG	Fluorodeoxiglicose
GE	<i>General Electric</i>
GS	Glândulas salivares
IA	Inteligência artificial
IAEA	<i>International Atomic Energy Agency</i> (Agência Internacional de Energia Atômica)
IMDRF	<i>International Medical Device Regulators Forum</i>
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Industrial
IP	Imagem paramétrica
IP_{EA}	Imagem paramétrica de excreção absoluta
IP_{FE}	Imagem paramétrica de fração de excreção
IP_{FV}	Imagem paramétrica de fluxo vascular
IP_{VC}	Imagem paramétrica de velocidade de captação
MN	Medicina nuclear
MFC	Modelo farmacocinético de compartimentos
NaTcO_4	Pertecnetato de sódio
PET	<i>Positron emission tomography</i> (tomografia por emissão de pósitrons)
PSMA	<i>Prostate specific membrane antigen</i> (antígeno de membrana específico da próstata)
ROI	<i>Region of interest</i> (região de interesse)
SDM	<i>Software</i> como dispositivo médico

SNE	Salivação não estimulada
SPECT	<i>Single photon emission tomography</i> (tomografia por emissão de fóton único)
SUV	<i>Standard uptake value</i> (valor padronizado de captação)
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TcO ₄ ⁻	Pertecnetato
TFG	Taxa de filtração glomerular
VOI	Volume de interesse

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 IMAGENS DIGITAIS.....	2
1.2 ANÁLISES QUANTITATIVAS E A MEDICINA NUCLEAR	3
1.2.1 Medidas de Captação.....	4
1.2.2 Representações Gráficas.....	6
1.2.3 Cálculo de Variáveis Fisiológicas por Medidas de Captação	9
1.2.4 Segmentação de Imagens	14
1.2.5 Defeitos e Correções.....	15
1.3 CINTILOGRAFIA DE GLÂNDULAS SALIVARES.....	16
2. OBJETIVO	19
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL	19
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	19
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	20
3.1 DESENHO DO TRABALHO.....	20
3.2 ASPECTOS ÉTICOS	20
3.3 DESENVOLVIMENTO DO <i>SOFTWARE</i>	20
3.4 PROTOCOLO DOS EXAMES	21
3.5 PROCESSAMENTO DAS IMAGENS.....	21
3.5.1 Variáveis Funcionais.....	23
3.5.2 Imagens Paramétricas.....	25
3.6 VALIDAÇÃO	27
3.6.1 Teste com <i>Flood Phantom</i>	27
3.6.2 Cálculo de Captação pelo Programa <i>versus</i> Manual	27
3.6.3 Questionário	28
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	28
4. RESULTADOS	29
4.1 ARQUITETURA E FLUXO OPERACIONAL DO <i>SOFTWARE</i>	29
4.2 SEGMENTAÇÃO AUTOMÁTICA DAS GLÂNDULAS SALIVARES	30
4.3 SEGMENTAÇÃO E AJUSTE DAS CURVAS	31
4.4 VALIDAÇÃO	32
4.4.1 Teste com <i>Flood Phantom</i>	32
4.4.2 Cálculo de Captação pelo Programa <i>versus</i> Manual.....	33
4.4.3 Questionário	35
4.5 CASOS CLÍNICOS	35
4.5.1 Caso 1.....	35
4.5.2 Caso 2.....	37
4.5.3 Caso 3.....	38

4.5.4	Caso 4.....	40
5.	DISCUSSÃO.....	43
5.1	DESIGN DO PROGRAMA	43
5.2	SEGMENTAÇÃO AUTOMÁTICA DAS GLÂNDULAS SALIVARES	44
5.3	ANÁLISE CINÉTICA DAS CURVAS DE ATIVIDADE-TEMPO.....	45
5.4	VARIÁVEIS FUNCIONAIS.....	46
5.5	IMAGENS PARAMÉTRICAS	49
5.6	TESTES DE VALIDAÇÃO	52
5.7	CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	55
6.	CONCLUSÕES.....	57
7.	REFERÊNCIAS.....	58

ANEXOS

Anexo 1. Carta de aprovação de mudança de título do projeto pelo CEP.

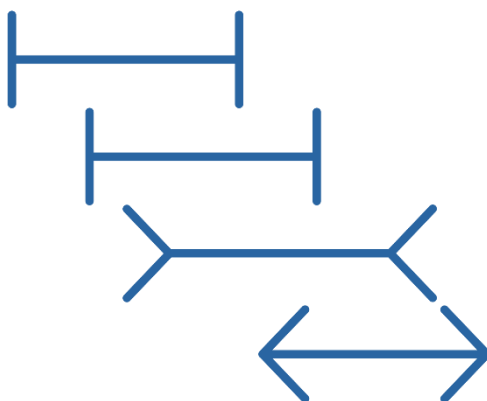
Anexo 2. Capa do pedido de patente para o método de segmentação dos ROI na cintilografia de glândulas salivares.

Anexo 3. Capa do pedido de patente para o método de segmentação das curvas de atividade-tempo na cintilografia de glândulas salivares.

Anexo 4. Artigo publicado sobre as imagens paramétricas na cintilografia de glândulas salivares.

1. INTRODUÇÃO

Imagens são representações visuais de alguma coisa. Qualquer tipo de sinal, índice, fenômenos imperceptíveis aos olhos ou mesmo abstratos podem ser representados espacialmente com uma escala de cor para formar imagens¹. Esse tipo de representação é essencial na medicina em exames diagnósticos pois utiliza a extraordinária capacidade humana de identificar padrões visuais para extrair informações e estabelecer correlações. Por outro lado, os mesmos fatores heurísticos que nos permitem identificar instantaneamente padrões em imagens complexas acompanham uma série de vieses visuais e cognitivos que turvam nosso julgamento. Não é preciso muito para conseguir desorientar nossos sentidos, e, mesmo após descobrir e entender a natureza da ilusão, ela ainda persiste²⁻⁴ (**Figura 1**).



Fonte: Autoria própria.

Figura 1. Ilusão de Müller-Lyer. A impressão visual da imagem usualmente é que os dois primeiros traços horizontais têm o mesmo tamanho, já os dois últimos são diferentes. Utilizando uma régua, é possível verificar que todos tem o mesmo tamanho, e ainda assim a ilusão persiste.

A **Figura 1** mostra a dimensão do problema com uma ilusão simples, porém efetiva, e também nos dá uma pista de como resolver essa questão e superar nossas limitações. Uma medida simples e objetiva com uma régua é capaz de mostrar a realidade. Mesmo que a ilusão visual persista, sabendo o que realmente está ali, é possível tirar conclusões e tomar ações de acordo. A inspeção visual é realmente parte indispensável na análise de imagens médicas diagnósticas, mas já há muitos anos o uso de medidas quantitativas é reconhecido por gerar resultados mais objetivos, acurados, reproduíveis, e com menor dependência do

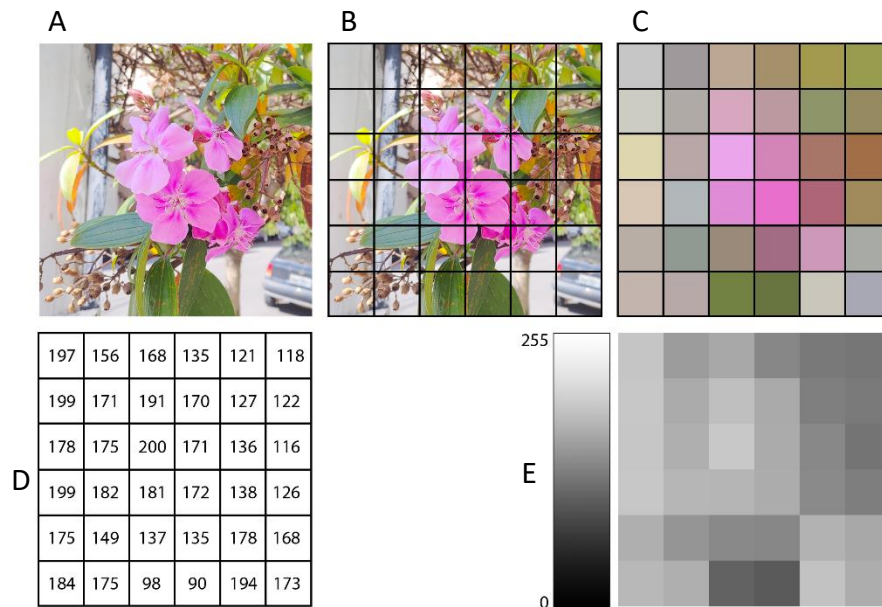
examinador^{5,6}. Nesse contexto, o uso de computadores para realizar ou auxiliar no processamento e análise de imagens médicas é essencial.

Computadores têm facilitado tanto no processamento das imagens para correção de defeitos e melhoria da qualidade visual, como na realização de análises quantitativas, armazenamento e transferência das imagens⁷. O aparente confronto entre a análise visual subjetiva e a análise quantitativa realizada por computador não existe, ou pelo menos não deveria existir. Ambos têm suas vantagens e seus defeitos, não se tratando de substituição, mas sim de uma união em que um compensa a limitação do outro. No entanto, para que essa união ocorra de forma efetiva, o examinador precisa conhecer a si próprio, seus potenciais e limites individuais, assim como a ferramenta que está utilizando, no caso, como os computadores operam e processam imagens digitais para gerar medidas do corpo humano.

1.1 IMAGENS DIGITAIS

Imagens digitais são formadas por uma matriz em que cada célula contém uma informação numérica discreta referente ao valor de um sinal mensurado na respectiva localização do objeto representado⁸. * A **Figura 2** faz uma descrição simplificada do processo de aquisição de uma imagem digital. Cada uma das células na matriz é considerada o elemento fundamental da imagem digital, denominado píxel⁹, cujo nome vem do inglês *picture element* (elemento de figura). Em imagens tridimensionais sua unidade é denominada de vóxel, um neologismo pela mistura das palavras “volume” e “píxel”¹⁰. Tudo que o computador precisa para manipular estas imagens é modificar, armazenar ou transferir os valores contidos em cada píxel. O escopo das técnicas utilizadas por computadores para processar imagens médicas digitais pode ser classificado como técnicas de restauração, de aprimoramento, de síntese, de compressão e de análise⁸.

* Existem imagens digitais que utilizam coordenadas e propriedades analógicas, denominadas de imagens vetoriais. Porém esta modalidade tem maior importância nas áreas de design gráfico e computação gráfica, não no diagnóstico médico por imagens. Portanto, esta obra vai se limitar ao tema das imagens digitais denominadas *raster* (matriciais, ou *bitmap*).



Fonte: Autoria própria.

Figura 2. Processo de aquisição de uma imagem digital. Toda transformação de um sinal analógico para um formato digital ocorre com perda de informação, seja muita ou pouca, a imagem digital sempre tem menos informação do que o objeto original. **(A)** Objeto original. **(B)** Região é dividida em unidades retangulares organizadas em uma matriz. **(C)** De cada área, é retirada uma amostra do sinal. **(D)** O sinal amostrado é quantizado, assumindo um valor discreto em uma escala determinada pelo número de *bits* utilizado para armazenar sua informação (um único canal de 8 *bits* gera uma escala de 0 a 255). **(E)** Um mapa de cores é aplicado para que cada valor de sinal seja representado por uma cor definida.

1.2 ANÁLISES QUANTITATIVAS E A MEDICINA NUCLEAR

Medicina nuclear (MN) é a especialidade médica que faz uso de radiofármacos e radioisótopos como traçadores radioativos para fins diagnósticos e terapêuticos. A distribuição do radiotraçador no organismo depende das propriedades químicas e orgânicas da substância marcada, enquanto que a radiação emitida pelo radioisótopo em sua estrutura permite sua localização, aquisição de imagens e a análise dos processos moleculares ou funcionais envolvidos¹¹.

As modalidades atualmente empregadas para a aquisição de imagens na MN são a cintilografia planar convencional, a tomografia por emissão de fóton único (SPECT) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET)¹²⁻¹⁴. Na cintilografia convencional, fótons emitidos no processo de decaimento radioativo são captados por um detector planar, que

gera imagens de toda a projeção de seu campo de visão. O SPECT é realizado por meio da aquisição de múltiplas imagens planares de cintilografia em ângulos diferentes, com posterior reconstrução tomográfica¹²⁻¹⁴. O PET é feito com radioisótopos emissores de pósitrons, se valendo do fenômeno de aniquilação do pósitron, no qual dois fótons de radiação gama são emitidos em direção diametralmente oposta com origem onde ocorreu a aniquilação. Os detectores do PET são posicionados em forma de anel para captar ambos os fótons, considerando apenas as contagens que apresentam correspondência no detector oposto¹²⁻¹⁴.

São três métodos diferentes, mas sua distinção é apenas na qualidade das imagens geradas, todos representam a mesma informação, cada píxel ou vóxel indica a quantidade do radiotraçador em sua região. As imagens de MN são representações quantitativas de eventos moleculares ou funcionais, o que lhe confere capacidade para associar o valor de cada píxel diretamente a processos fisiológicos ou patológicos.

Análise quantitativa é um termo com múltiplas definições na literatura de acordo com o contexto em que se insere. Aqui, assim como na obra *Quantitative Nuclear Medicine Imaging: Concepts, Requirements and Methods*, da Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA)¹⁵, será considerada como qualquer determinação de valores numéricos associados à concentração e distribuição do radiotraçador. Todo exame de MN tem potencial para ser analisado quantitativamente de alguma forma. Abaixo segue um breve resumo dos princípios e ferramentas gerais.

1.2.1 Medidas de Captação

Taxa de Contagens e Atividade Captada

O sinal nas imagens de cintilografia planar representa as interações do detector com fótons dentro da janela de energia selecionada. Cada píxel na imagem quantifica contagem deste número de interações dentro da sua área amostragem, e, quando considerado o período de aquisição, sua medida se torna a taxa de contagens por unidade de tempo (segundo ou minuto). Esta taxa de contagens é proporcional à quantidade do radiotraçador em cada

respectiva região, e pode ser transformado em valor absoluto de atividade (número de transformações nucleares por unidade de tempo) quando multiplicado pelo fator de calibração do aparelho¹⁵⁻¹⁷, conforme a equação (1).

$$A = C * F \quad (1)$$

Onde A é a atividade; C é a taxa de contagens por segundo; F é o fator de calibração. A atividade captada costuma ser mais utilizada em análise de dosimetria interna^{18,19}. Seu uso em exames diagnósticos costuma envolver algum método de normalização.

Porcentagem de Captação

Calculando-se a razão entre a atividade captada e a atividade total injetada, obtém-se a porcentagem de captação, uma medida normalizada que permite a comparação entre exames. Um dos maiores exemplos de seu uso é a quantificação da função tireoidiana na cintilografia de tireoide, que já é realizada há várias décadas e continua sendo até hoje^{20,21}.

$$\% = \frac{A_c}{A_i} \quad (2)$$

Onde A_c é a atividade captada, e A_i é a atividade injetada. Para efeito de simplificação, foi ocultada a correção indicada mais adiante na equação (11).

Razão por uma Região de Referência

Em algumas situações, é mais interessante usar como referência a captação em outra região de referência no lugar da atividade injetada. Como pode ser complexo definir regiões do mesmo tamanho para o alvo e a referência, o cálculo costuma ser feito com a média das contagens por pixel, ao invés de seu total. Um exemplo é cintilografia com SPECT de vias dopaminérgicas para avaliar síndromes parkinsonianas, em que se faz a razão da captação do corpo estriado pela captação do lobo occipital²².

Valor Padronizado de Captação (SUV)

Após a reconstrução tomográfica das imagens de PET, o sinal de cada vóxel costuma estar em unidades de atividade por volume (MBq/ml). Além da normalização pela atividade injetada, por volta dos anos 1970 e 1990 foi se tendo a preocupação de que o radiotraçador injetado se dilui ao se distribuir no corpo, então a captação final precisa ser normalizada também pela sua concentração no corpo, de acordo com o volume do paciente, e assim foi idealizado o valor padronizado de captação (SUV, do inglês *standard uptake value*)^{23,24}. Como não é possível medir o volume corporal de cada paciente, faz-se uma aproximação utilizando seu peso, considerando que 1 grama de massa equivale a 1 ml de volume. Existem também alguns métodos de correção propostos, como por exemplo utilizar a área de superfície corporal ou a massa magra^{25,26}.

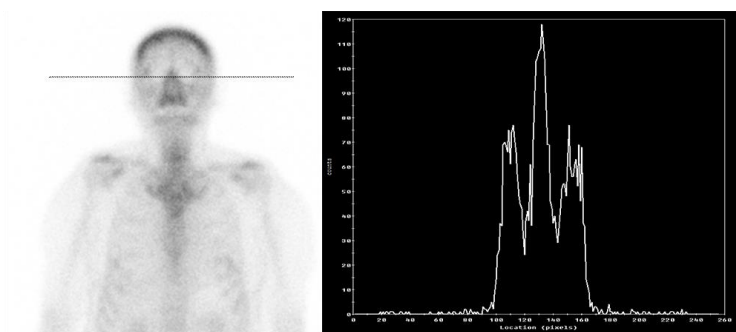
$$SUV = \frac{\left(\frac{A_c}{ml}\right)}{\left(\frac{A_i}{g}\right)} \quad (3)$$

Onde A_c é a atividade captada no voxel; ml é o volume do voxel; A_i é a atividade injetada; E g é o peso do paciente em gramas.

1.2.2 Representações Gráficas

Perfis

A capacidade de observar variações do sinal nas imagens é limitada pela escala de cor de sua apresentação. Uma forma simples de visualizar de forma integral os nuances da variação do sinal em uma região na imagem é traçar uma linha ou faixa, denominada de perfil (do inglês *profile*), para representar o número de contagens de cada região em uma curva de histograma¹⁶ (**Figura 3**).

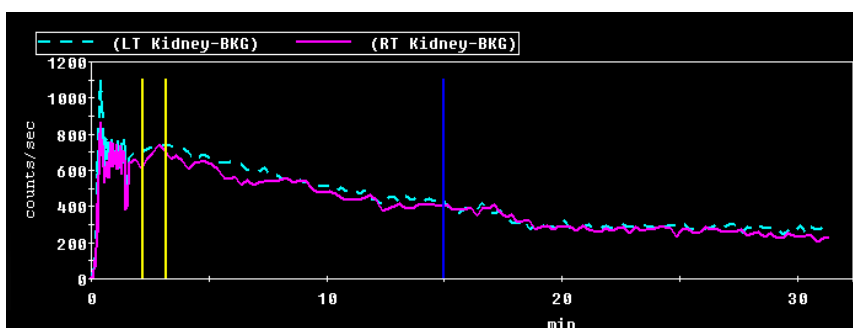


Fonte: Autoria própria.

Figura 3. Histograma mostrando a variação do sinal através de uma linha de perfil em uma imagem de cintilografia óssea.

Curvas de Atividade-Tempo

Enquanto alguns exames são realizados com a aquisição de uma única imagem, em outros são realizadas múltiplas aquisições em sequência, como um vídeo da distribuição do radiotraçador se modificando ao longo do tempo. Juntando as medidas de captação em cada quadro, cria-se uma curva de atividade-tempo (CAT). As CAT ajudam a identificar padrões temporais da distribuição do radiotraçador, sendo fundamentais em exames dinâmicos como cintilografias renais (**Figura 4**), de esvaziamento gástrico e de glândulas salivares.



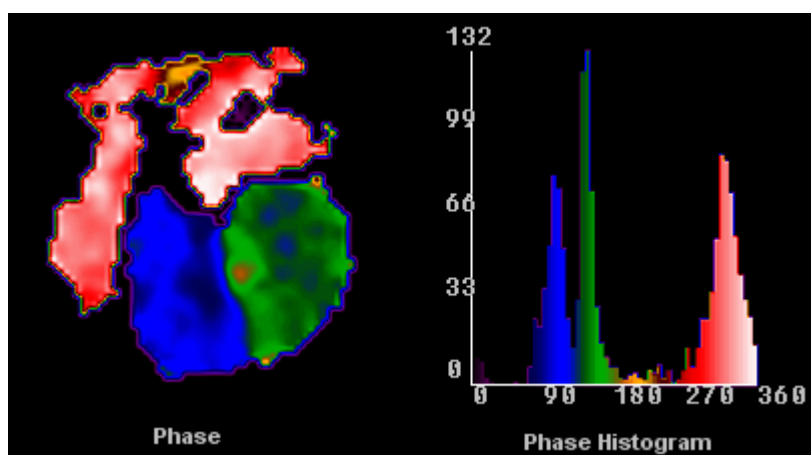
Fonte: Autoria própria.

Figura 4. Curvas de atividade-tempo em um exame de cintilografia renal dinâmica com ^{99m}Tc -DTPA, representando a variação da taxa de contagens em cada rim ao longo do 30 minutos. Logo após a injeção há um rápido aumento da captação, que vai se reduzindo à medida que o radiofármaco passa para os ureteres.

Imagens e Mapas Paramétricos

Imagens também podem ser sintetizadas pelo cálculo ou comparação de parâmetros espacialmente, sendo denominadas de imagens paramétricas (IP). A posição espacial dos resultados também pode ser mapeada, geralmente com um modelo anatômico, passando a se chamar mapa paramétrico. Enquanto as medidas de atividade e variáveis funcionais podem ser calculadas para determinadas regiões, IP mostram a distribuição espacial dos parâmetros na imagem inteira. Isso permite a visualização de sua distribuição espacial e heterogeneidade, além de facilitar a identificação de padrões temporais em uma única imagem.

Os exemplos mais clássicos estão na ventriculografia radioisotópica, em que a sequência de imagens do ciclo de batimento cardíaco é processada por uma transformada de Fourier para gerar novas imagens em que cada pixel representa a amplitude ou fase de variação do sinal nos quadros originais, permitindo a visualização funcional da fração de ejeção ou de assincronias de batimento em uma única figura estática^{27,28} (**Figura 5**).

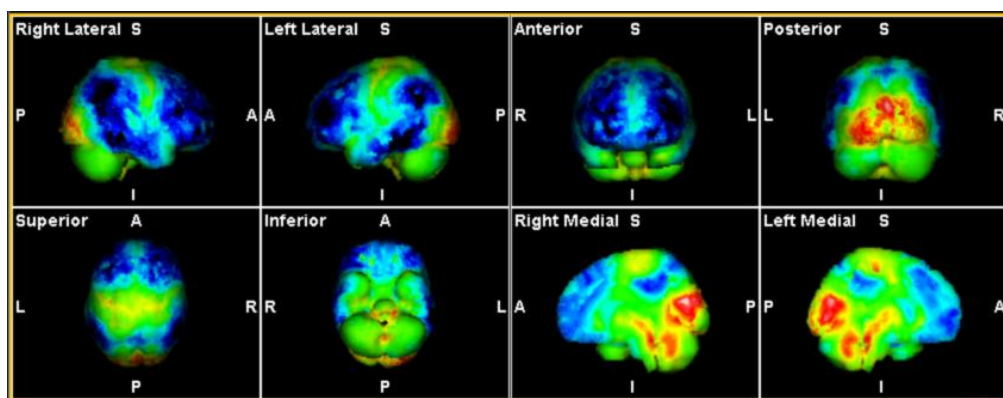


Fonte: Autoria própria.

Figura 5. Imagem paramétrica de fase em um exame de ventriculografia radioisotópica. O valor e cor de cada pixel na imagem não representa a captação do radiofármaco, mas sim o resultado do cálculo de sua fase de variação em relação à frequência cardíaca. É possível identificar dissincronia representada por um atraso no batimento do ventrículo esquerdo (em verde) em relação ao direito (em azul).

Nos estudos de PET com [¹⁸F]fluorodesoxiglicose (FDG) para pesquisa de demências, é sempre recomendado a comparação das imagens do paciente com um banco de dados de

uma população saudável. O resultado dessa comparação é um mapa estatístico paramétrico de como cada pixel da imagem do paciente se compara em relação ao padrão de normalidade^{29,30} (**Figura 6**).



Fonte: Autoria própria.

Figura 6. Mapa estatístico paramétrico em um exame de PET com FDG para avaliação de síndrome demencial. O valor e cor de cada região não representa a captação do radiofármaco, mas sim sua distância em desvios padrões de uma média considerada normal. Cores frias e escuras indicam captação abaixo da média.

Nos estudos oncológicos de PET dinâmico com FDG, imagens paramétricas também podem ser empregadas por meio de modelos de Patlak, do grau de aprisionamento de glicose, ou pelo cálculo da dimensão fractal para análise de heterogeneidade temporal da captação^{31–33}.

1.2.3 Cálculo de Variáveis Fisiológicas por Medidas de Captação

Medidas diretas de captação são suficientes para muitas situações, mas não tem significado clínico próprio, sendo interessante o cálculo de variáveis fisiológicas que expressam diretamente sobre processos funcionais do corpo, e que podem ser diretamente comparadas com as respectivas medidas obtidas por outros métodos, anatômicos ou laboratoriais. Existem inúmeros parâmetros funcionais que podem ser calculados dessa forma, que podem ser obtidos utilizando métodos diversos.

A fração de ejeção cardíaca pode ser calculada na ventriculografia radioisotópica pela razão da diferença de contagens na diástole e na sístole pelas contagens na diástole (equação (4)). É um método muito simples, que pode ser completamente automatizado, eliminando as

fontes de variação inter e intra observador que existem em outros exames. Outra forma de calcular a fração de ejeção cardíaca na MN é na cintilografia de perfusão miocárdica, pela reconstrução tomográfica do ventrículo esquerdo com posterior medida volumétrica de sua cavidade.

$$\text{Fração de Ejeção} = \frac{(\text{diástole} - \text{sístole})}{\text{diástole}} \quad (4)$$

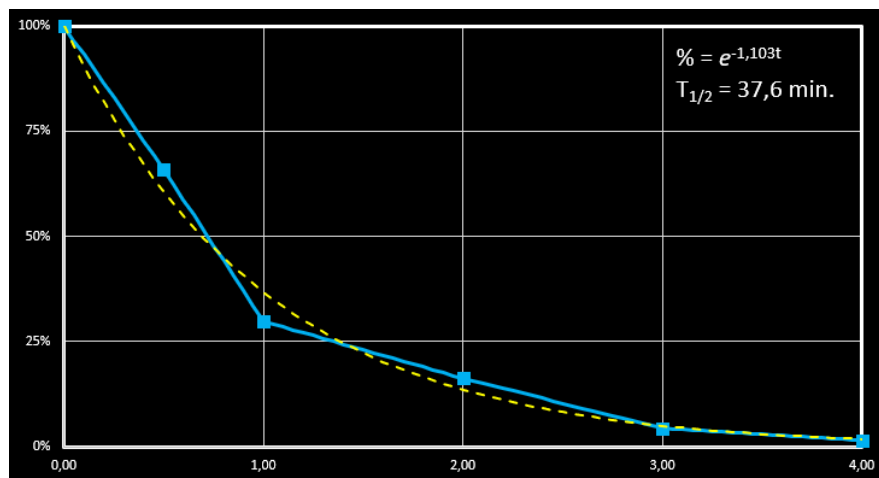
A taxa de filtração glomerular (TFG) pode ser calculada por múltiplos métodos, mas os exames de MN se destacam por serem capazes de calcular seu valor para cada rim individualmente. Algumas técnicas envolvem a coleta de amostras de sangue e urina durante o exame pra comprar suas CAT com as dos rins³⁴⁻³⁶. Talvez um dos métodos mais simples e efetivos tenha sido o desenvolvido por GF Gates em 1983³⁷, que fez a comparação direta da captação dos rins com medidas de TFG pelo *clearance* de creatinina de 24 horas. A regressão entre as duas medidas em um modelo linear lhe retornou a fórmula para converter a porcentagem de captação nos rins entre 2 e 3 minutos após a injeção em uma medida de TFG em ml/min, descrita na equação (5).

$$TFG = 981,270 * (\% \text{ de captação}) - 6,82519 \quad (5)$$

Modelos Cinéticos

Modelos matemáticos são utilizados em várias áreas para ajudar a descrever fenômenos naturais e a cinética de seu comportamento ao longo do tempo. Fenômenos naturais, como a captação e clareamento de um radiotraçador em um tecido ou no sangue, são usualmente muito complexos demais para serem representados integralmente por uma equação matemática. O papel destes modelos não é de serem representações completas e fiéis de todas as complexidades do fenômeno em questão, mas sim uma forma de simplifica-lo, reduzir suas inúmeras propriedades a poucos parâmetros, facilitando sua compreensão e a identificação de padrões de interesse³⁸. Nas palavras do estatístico George E. P. Box (1979, p202)³⁸, “*All models are wrong but some are useful*” (Todos os modelos são errados, mas alguns são úteis).

O simples ajuste das CAT a modelos matemáticos genéricos simplifica a curva a poucos parâmetros e permite extrair informações a respeito de sua captação ou depuração. As variáveis calculadas dessa forma consideram a estatística de contagens de curva inteira, ao invés de medidas pontuais individualmente. As curvas ajustadas não apresentam ruído, facilitando também sua análise visual. Na cintilografia de esvaziamento gástrico, por exemplo, modelos lineares ou exponenciais podem ser usados para calcular o tempo médio ou meia-vida de esvaziamento de sólidos e líquidos no estômago^{39,40} (**Figura 7**). Alguns dos modelos mais usados para análise das CAT de radiotraçadores são os lineares, de potência, de decaimento exponencial e de aproximação exponencial, descritos nas equações de (6) a (9) e ilustrados na **Figura 8**.



Fonte: Autoria própria.

Figura 7. Curva de atividade-tempo (azul) de um exame de cintilografia de esvaziamento gástrico para líquidos, em que a captação inicial é definida com 100%, com imagens sequenciais ao longo de 4 horas. A curva foi ajustada a um modelo exponencial (amarelo tracejado) permitindo o cálculo da meia-vida de seu tempo de esvaziamento.

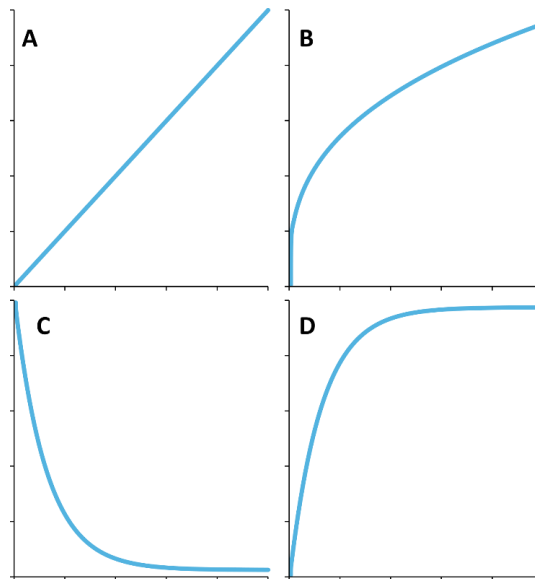
$$y = A + Bx \quad (6)$$

$$y = Ax^B + C \quad (7)$$

$$y = Ae^{-Bx} + C \quad (8)$$

$$y = A(1 - e^{-Bx}) + C \quad (9)$$

Onde y é a medida de captação; x é o tempo; e é o número de Euler; A , B e C são os parâmetros que descrevem a relação entre a variável independente (tempo) com a variável dependente (captação), e são obtidos pelo ajuste dos dados.

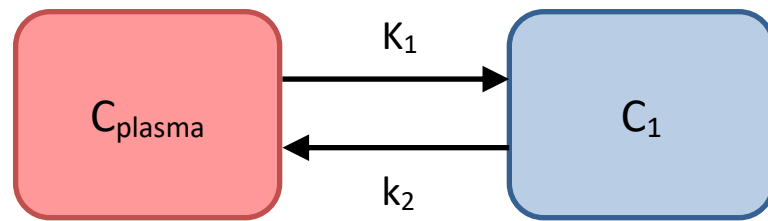


Fonte: Autoria própria.

Figura 8. Formato das curvas descritas pelos alguns modelos cinéticos mais comuns, correspondendo respectivamente às equações de (6) a (9). (A) modelo linear. (B) modelo de potência. (C) modelo de decaimento exponencial. (D) modelo de aproximação exponencial.

Modelos Farmacocinéticos de Compartimentos

Modelos farmacocinéticos de compartimentos (MFC) permitem a análise *in vivo* de propriedades farmacológicas da distribuição de um radiotraçador. Esses modelos assumem que diferentes segmentos do corpo (plasma, órgão alvo, urina, interstício, etc) como compartimentos, entre os quais o fármaco seja transferido de acordo com suas respectivas taxas de transferência⁴¹. A **Figura 9** e a equação (10) ilustram um modelo de um compartimento. Cada modelo pode ser montado de acordo com o contexto, podendo conter apenas um, dois, ou mais compartimentos. Esse tipo de análise permite o cálculo de medidas metabólicas e funcionais relacionadas ao fármaco, como o fluxo de vascular de sangue^{42–44} ou a taxa de metabolização de glicose^{31–33,45}.

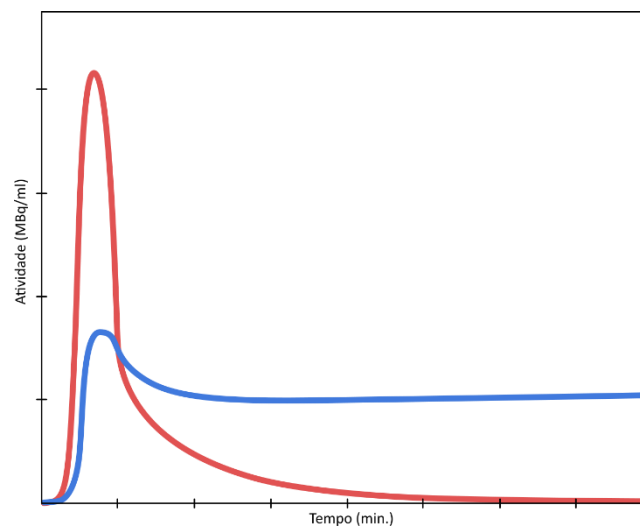


Fonte: Autoria própria.

Figura 9. Modelo farmacocinético de um compartimento (C_1), em que K_1 é a taxa de transferência de C_{plasma} para C_1 , e k_2 é a taxa de transferência de C_1 para C_{plasma} . A equação 10 descreve esse modelo.

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = K_1 C_P(t) - k_2 C_1(t) \quad (10)$$

Onde $dC_1(t)/dt$ é a derivativa da CAT de C_1 no momento t ; K_1 é o coeficiente de transferência de C_{plasma} para C_1 ; $C_P(t)$ é o valor da atividade no plasma no tempo t ; k_2 é o coeficiente de transferência de C_1 para C_{plasma} ; E $C_1(t)$ é o valor da atividade em C_1 no tempo t .



Fonte: Autoria própria.

Figura 10. Exemplos de curvas de atividade-tempo para o sangue (em vermelho) e para o órgão alvo (em azul), que poderiam ser usadas para resolver um modelo farmacocinético de um compartimento.

Para seu uso são necessárias pelo menos duas CAT, uma para o compartimento do órgão alvo e outra para o sangue (pode ser adquirida por imagens ou coleta de amostras de

sangue) (**Figura 10**). Esse método assume que a CAT do órgão alvo $C_1(t)$ ocorre como uma função da CAT do sangue $C_p(t)$, então se diz as duas CAT são funções convolucionadas. Resolvendo a operação de convolução entre elas, obtém-se seus parâmetros cinéticos de transferência.

1.2.4 Segmentação de Imagens

Áreas de interesse (ROI, do inglês *region of interest*), ou volumes de interesse (VOI, do inglês *volume of interest*), definem regiões específicas para coleta de informações de órgãos, tecidos ou lesões¹⁶. Segmentação de imagem significa identificar e delimitar ROIs, regiões específicas para que possam ser analisadas separadamente. Este processo pode ser realizado de forma manual, semi-automática ou automática, cada uma com vantagens e desvantagens^{46,47}. As técnicas computacionais utilizadas para análise e segmentação de imagens podem se basear em processos como a detecção de bordas (*edge detection*), em regiões (*region-based*), na limiarização (*thresholding*), por agrupamento (*clustering*), por linhas divisoras d'água (*watershed*) etc.

Na segmentação manual o próprio usuário faz o desenho do ROI ou VOI, tendo como vantagem a capacidade do ser humano de se adaptar a situações inusitadas e fora do padrão. O processo, no entanto, pode ser bastante trabalhoso e fica sujeito a grande variação inter e intra-observador. Um algoritmo semi-automático pode ser utilizado para auxiliar antes ou após o delineamento manual¹⁵.

A segmentação automática envolve o uso de algoritmos para que os delineamentos sejam realizados de forma completamente autônoma, sem necessidade de interação do operador. Estes algoritmos podem ser definidos por inteligência artificial em uma série de passos pré-estabelecidos a serem seguidos, ou criados utilizando técnicas de aprendizado de máquina (do inglês *machine learning*) como a aprendizagem profunda (do inglês *deep learning*), no qual um grande banco de dados com imagens alimenta o sistema que tenta otimizar por conta própria o modelo do processo para se aproximar do resultado desejado⁴⁷⁻⁴⁹.

Técnicas automáticas são mais difíceis de serem desenvolvidas, porém eliminam o trabalho manual ao serem aplicadas, além de não apresentarem variação entre operador. O que não significa que este resultado é mais ou menos correto, apenas que não muda entre cada utilização. A variação do usuário é removida, mas o sistema ainda apresenta erros sistemáticos inerentes à técnica, ou que são introduzidos por quem escreveu o programa, por tendenciosidades nas imagens utilizadas para o aprendizado, ou pelos próprios usuários que fazem o delineamento manual (considerado o padrão ouro) que alimenta o banco de dados para o aprendizado de máquina. Além disso, existe o risco de sobreajuste (do inglês *overfitting*), no qual o modelo gerado se torna super otimizado para o banco de dados fornecido, e perde a capacidade de extrapolação para trabalhar e realizar previsões no mundo real^{50,51}.

1.2.5 Defeitos e Correções

Existe uma série de fatores que podem degradar a qualidade da imagem e prejudicar também sua análise quantitativa^{12,15}. Alguns são questões gerais que ocorrem em várias modalidades de imagens médicas, mas outros são específicos das imagens de MN, como o decaimento radioativo e o espalhamento *Compton* (**Quadro 1**). Algumas técnicas e filtros podem ser usados para limitar, reduzir ou reverter alguns tipos de defeitos, mas isso nem sempre é possível. A melhor conduta é evitar que ocorram, ou minimizá-los, antes da aquisição.

Quadro 1. Fatores que podem interferir na qualidade e quantificação das imagens de MN.

Resolução do Sinal (Ruído)	Limite da taxa de detecção de contagens
Resolução Espacial	Decaimento radioativo
Resolução Temporal	Atenuação
Movimentação	Espalhamento <i>Compton</i>
<i>Aliasing</i> e Efeito de Volume Parcial	Sobreposição

Fonte: Autoria própria.

A atividade medida em momentos diferentes precisa ser corrigida pelo decaimento específico do radioisótopo em questão. Em imagens planares, como as de cintilografia, os órgãos alvo ficam sobrepostos a outras estruturas, usualmente denominadas de plano-de-

fundo (BG, do inglês *background*). A subtração do sinal correspondente ao BG é importante para realização de análises quantitativas, e pode ser feita desenhando um ROI representativo deste BG e subtraindo sua média de contagens multiplicada pelo número de pixels no ROI do alvo do total de contagens no ROI do alvo, conforme a equação (11).

$$Alvo_1 = Alvo_0 - (BG_{média} * Alvo_{Px}) \quad (11)$$

Onde $Alvo_0$ é o total de contagens no ROI alvo; $BG_{média}$ é a média de contagens no ROI do BG; $Alvo_{Px}$ é o número de pixels no ROI alvo; E $Alvo_1$ é o número de contagens do alvo após correção.

1.3 CINTILOGRAFIA DE GLÂNDULAS SALIVARES

A cintilografia de glândulas salivares (GS), um método que se destaca por conferir informações funcionais de cada glândula individualmente e de forma minimamente invasiva. Dentre suas aplicações clínicas, destaca-se nos quadros de aplasia glandular, síndromes autoimunes (doença de Sjögren), sialolitíase, sialoadenites e disfunções pós radioterapia ou radioiodoterapia com $[^{131}\text{I}]$ Iodo^{52,53}. É realizada pela administração de 1 a 15 mCi de $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ pertecnato de sódio ($[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{NaTcO}_4$) via intravenosa e em *bolus*, com início da aquisição dinâmica de imagens logo em sequência. Após o período de captação inicial, de 10 a 40 minutos, é realizado o estímulo sialogogo, usualmente com alguma solução cítrica. A captação inicial em cada glândula, ou seja, a quantidade de pertecnato presente, é um indicador de sua função de produção salivar, enquanto que sua eliminação após o estímulo indica sua função excretora.

A primeira descrição da avaliação funcional das GS utilizando o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ foi em 1965 por W Börner & H Grünberg⁵⁴. O pertecnato $[\text{TcO}_4^-]$ é um ânion monovalente que tem similaridades químicas com o cloreto $[\text{Cl}^-]$, e a proteína co-transportadora $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ é sua principal via de entrada nas células salivares⁵⁵. Dentro da célula, vai para o lúmen salivar atravessando canais de Cl^- ativados pela liberação de Ca^{++} que ocorre por estímulo de receptores muscarínicos. Assume-se então que a captação do pertecnato representa a

distribuição do Cl^- , cujo papel fisiológico do cloro neste contexto é de criar um gradiente osmolar que atrai água para constituir a saliva isotônica no lúmen acinar⁵⁶.

De um modo geral, a forma de análise predominante na prática clínica ainda é fundamentada no uso de escalas visuais subjetivas das imagens^{57,58}, semelhante à descrita em 1971 por GL Schall *et al.*⁵⁹, e das curvas, com escalas similares à apresentada por K Shizukuish *et al.* (2003)⁶⁰. Mas as análises quantitativas também já eram realizadas desde os anos 1960⁶¹. Diversos autores tem desenvolvido e empregado múltiplas técnicas e variáveis para quantificação funcional na cintilografia de GS. Essa diversidade de abordagens, no entanto, representam um problema, pois não há uma padronização. O **Quadro 2** mostra como são variados os protocolos de realização dos exames e as variáveis utilizadas para análise quantitativa.

Além da falta de padronização, a análise de parâmetros quantitativos costuma ser um processo trabalhoso. Cada GS requer o desenho manual de um ROI e de definição também manual de múltiplos pontos em suas CAT para extrair as informações de interesse, de forma que a análise quantitativa se torna uma inconveniência. Mesmo com o reconhecido benefício do uso de métodos quantitativos em reduzir a variação entre observadores e aumentar a reprodutibilidade⁵, a maioria dos profissionais prefere se limitar à análise visual subjetiva das imagens e CAT na prática médica, pois seu tempo já é ocupado com múltiplas tarefas e exames, e o trabalho adicional para realizar a análise quantitativa configura um impedimento⁶². O emprego dessa metodologia então tem sido limitado apenas a centros de pesquisa. Em nosso serviço, realizamos tradicionalmente a análise visual complementada pelo cálculo manual de medidas de captação e excreção glândulas do radiotraçador. Baseamos nosso protocolo de interpretação dos resultados quantitativos pelos resultados de estudos internos prévios e pelos valores de normalidade descritos por S. Klutmann *et al.* (1999)⁶³ (média e desvio padrão da captação de $0,45\% \pm 0,14$ para as parótidas e $0,39\% \pm 0,12$ para as submandibulares, e eliminação de $49,5\% \pm 10,6$ para as parótidas e $39,1\% \pm 9,2$ para as submandibulares).

Nesse contexto, consideramos a importância e necessidade de desenvolver um modelo de análise quantitativa que seja simples e de fácil utilização, permitindo seu uso corriqueiro em

exames do dia a dia e mesmo nos serviços de MN mais tradicionais fora dos grandes centros de pesquisa.

Quadro 2. Sumário de protocolos e variáveis analisadas por trabalhos encontrados na literatura.

Autor	País	MBq (mCi)	T Total	T Estímulo	Estímulo	Variáveis
Kohn WG et al. (1992) ⁶⁴	EUA	259 (7)	54 min	40 min	Ácido Cítrico a 2% (0,5mL)	TAc, Spré, Rs/t, RE
L Vigh et al. (1997) ⁶⁵	Dinamarca	200 (5,4)	40 min	30 min	Ácido Cítrico a 0,7% (50mL)	IA (3º min), RE
S Klutmann et al. (1999) ⁶³	Alemanha	40-150 (1-4)	25 min	15 min	Suco de Limão (3 mL)	IA (12º-14º min), FE (18º-20º min)
K Shizukuishi et al. (2003) ⁶⁰	Japão	185 (5)	30 min	20 min	Vitamina C (1g/5mL)	AV, FE
I Loutfi et al. (2003) ⁶⁶	Kuwait	185 (5)	30 min	15 min	Suco de meio limão em água	TA (0-4ºmin), FC
MW Münter et al. (2003) ⁶⁷	Alemanha	156-217 (4,2-5,8)	30 min	20 min	Suco de Limão (10mL em água)	IA, FE
DA Anjos et al. (2006) ⁶⁸	Brasil	555 (15)	25 min	21 min	Suco de Limão	IA, Rs/t, FE
B Senthilkumar et al. (2013) ⁶⁹	Índia	185 (5)	40 min	20 min	Tablete mastigável de Vitamina C	A, E
H-A Kim et al. (2014) ⁵⁸	Coréia do Sul	185 (5)	>20 min	20 min	Suco de Laranja (200mL)	AV, RA, FE
P Afzelius et al. (2014) ⁷⁰	Dinamarca	150 (4)	40 min	30 min	Suco de limão (2mL)	TA (1º-5º min), Rs/t, IA (3º min), FE
S Dugonjić et al. (2014) ⁷¹	Servia	370 (10)	93 min	40 min	Vitamina C (0,5g)	Tmax, Tmin, Ac, VAc, FE, FEe, VEx, RA
C-B Wu et al. (2015) ⁷²	China	370 (10)	30 min	20 min	Vitamina C (0,2g)	IA (15º min), FE
Y-M Kim et al. (2016) ⁷³	Coréia do Sul	370 (10)	30 min	20 min	Vitamina C	RA, T-min, Ac, FE
Y Maruoka et al. (2017) ⁷⁴	Japão	370 (10)	40 min	23 min	Suco de Limão	AV, FE
HP Kaldewey et al. (2019) ⁵⁷	Holanda	100 (2,7)	30 min	10 min	Suco de Limão (10mL)	RA, FE
M G-González et al. (2021) ⁷⁵	Espanha	370 (10)	30 min	15 min	Suco de Limão (10mL)	AV, FE

TCa=Tempo de Captação em escala visual; **Spré**=Salivação Pré-Estímulo em escala visual; **Rs/t**=Razão Salivar / Tireoide em escala visual; **RE**=Resposta ao Estímulo em escala visual; **IC**=Índice de Captação ([concentração pré-estímulo] / [atividade administrada]); **RE**=Ritmo de excreção (parâmetro cinético da regressão não linear mono exponencial); **FE**=Fração de Excreção (1 - [concentração pré-estímulo] / [concentração pós-estímulo]); **CV**= Captação analisado visualmente; **TC**=Taxa de Captação (inclinação da linha de regressão linear); **FC**=Fração de Clareamento não mobilizável ([concentração máxima pré-estímulo] - [concentração mínima pós-estímulo]) / [concentração mínima pós-estímulo]; **C**=Captação (cálculo não descrito); **E**=Excreção (cálculo não descrito); **RC**=Razão de Captação ([concentração pré-estímulo]/[BG]); **Tmax**=Tempo no captação máximo; **Tmin**=Tempo no captação mínimo; **Ac**=Acumulação ([concentração máxima pré-estímulo] - [concentração do fluxo, 1º ou 4º minuto]) / [concentração máxima pré-estímulo]; **VAc**=Velocidade de Acumulação ([Ac] / [tempo transcorrido]); **FEe**=Fração de Excreção Estimulada (1 - [concentração pós-estímulo] / [concentração no momento do estímulo]); **VEx**=Velocidade de Excreção ([FEe] / [tempo transcorrido]); **T-min**=Tempo do estímulo até o valor mínimo;

2. OBJETIVO

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Desenvolver um *software* que realize a análise quantitativa e gere imagens paramétricas para o exame de cintilografia de glândulas salivares com [^{99m}Tc]Pertecnetato de Sódio.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Validar perante exames realizados na rotina deste serviço o desempenho do *software* desenvolvido.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO TRABALHO

Trata-se de um trabalho de desenvolvimento e produção técnica, com eventual uso de dados secundários, e também primários de experimentos usando um fantoma de imagem (*imaging phantom*) para avaliação de performance e validação dos processos desenvolvidos, que foi realizado no setor de MN do AC Camargo Cancer Center.

3.2 ASPECTOS ÉTICOS

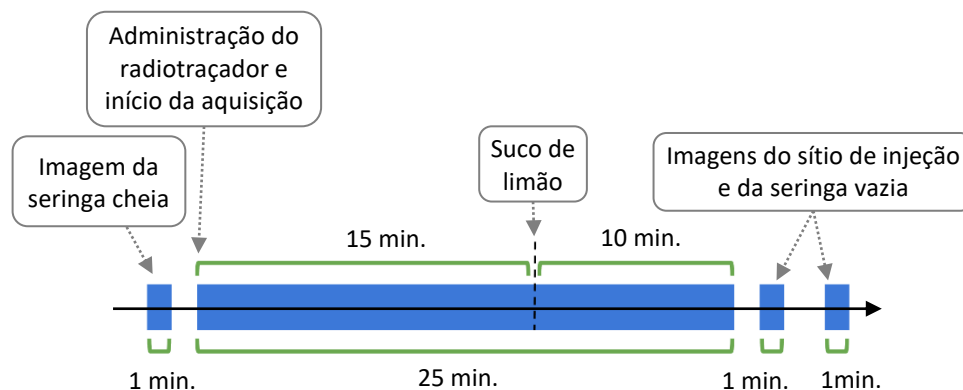
O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do A.C. Camargo Cancer Center / Fundação Antônio Prudente sob o número de protocolo 2925/20, com completa aprovação (CAAE 35449120.0.0000.5432, número do parecer 4.306.749), e posteriormente teve seu título atualizado (**Anexo 1**). Por se tratar de um projeto de desenvolvimento, e não um estudo clínico, com uso de dados institucionais e sem coleta de dados primários de pacientes, foi solicitada dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

3.3 DESENVOLVIMENTO DO SOFTWARE

O desenvolvimento do programa foi realizado pelos próprios pesquisadores, em uma estação de trabalho (processador Intel Xeon E5-1620 3,6 GHz Quad Core, 4 GB de memória RAM e placa de vídeo NVIDIA NVS 300) com sistema Xeleris 3.0562 (GE HealthCare), que tem uma ferramenta própria (Aladdin) para criação e instalação de novas aplicações neste ambiente, utilizando a linguagem de programação Visual Basic (Microsoft) versão 2.25.4808. Para auxiliar na escrita dos códigos, também foi utilizado o *software open source* (código aberto) Notepad++ (Don Ho).

3.4 PROTOCOLO DOS EXAMES

Os pacientes foram orientados a não mascar chicletes ou doces, assim como permanecer em jejum por 1:30 horas antes do exame. Todas as imagens foram adquiridas com uma gama câmara Discovery NM630 (GE HealthCare, Chicago, IL, USA) equipada com um colimador de baixa energia e alta resolução. Logo após a administração intravenosa e em *bolus* de aproximadamente 370 MBq (10 mCi) de [^{99m}Tc]Pertecnetato de Sódio, foi iniciada a aquisição dinâmica de imagens com 5 segundos por quadro durante 25 minutos e usando matriz de 256x256. Para estimular a excreção de saliva, foi administrado 2 ml de suco de limão (pH = 2) via oral no 15º minuto. Também foram adquiridas imagens da seringa cheia, seringa vazia e do sítio de injeção. (**Figura 11**)



Fonte: Autoria própria.

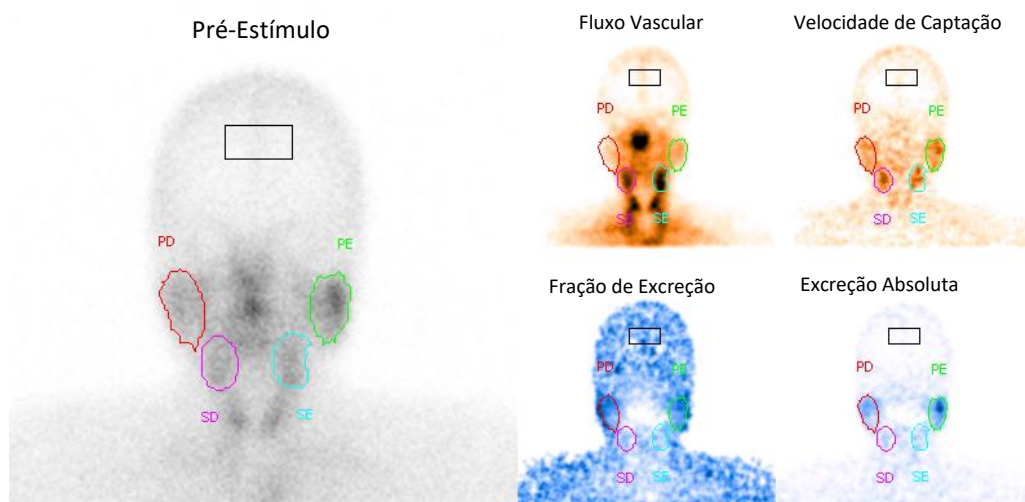
Figura 11. Protocolo de realização de exames de cintilografia de glândulas salivares.

3.5 PROCESSAMENTO DAS IMAGENS

Os ROIs para cada glândula salivar e para o BG foram gerados automaticamente, com posterior ajuste manual caso o usuário julgasse necessário (**Figura 12**). As curvas de atividade-tempo de cada GS foram criadas pela porcentagem de captação e já com subtração do BG. Todas as medidas de atividade foram corrigidas pelo decaimento considerando o momento da imagem da seringa cheia. Cada curva foi segmentada automaticamente em três fases distintas (captação, excreção e pós-excreção) (**Figura 13**). A fase de captação se inicia no primeiro ponto positivo após 1 min. da injeção do radiotraçador

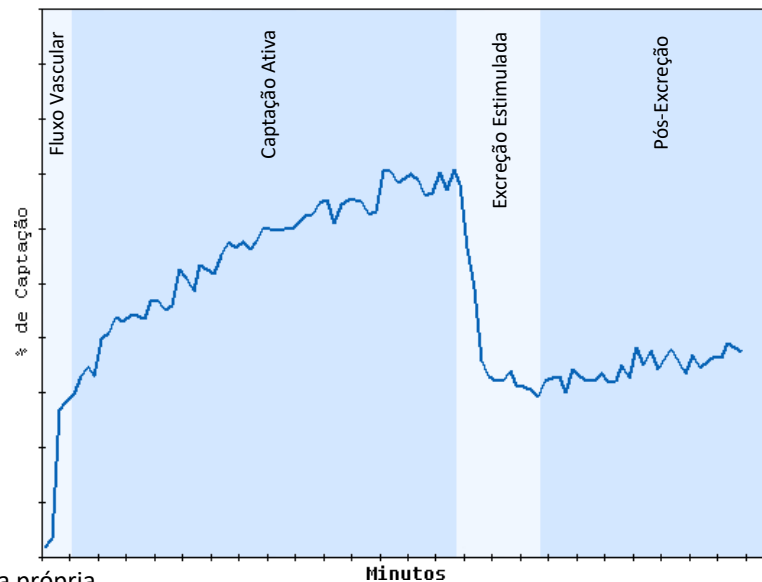
e vai até o início da excreção. A fase pós-excreção inicia no final da excreção e vai até o último ponto da curva.

Testes preliminares foram realizados para identificar os modelos que melhor se adequam as CAT de cada segmento, utilizando métodos gráficos e medidas como a soma dos erros quadrados e o erro padrão residual. Os modelos de aproximação exponencial (equação (9, **Figura 8 D**) e de decaimento exponencial (equação (8, **Figura 8 C**) foram escolhidos para os segmentos de captação e excreção respectivamente, apresentando maior flexibilidade que o de potência para os diferentes padrões que as curvas podem apresentar. No segmento pós-excreção, os modelos de potência, aproximação exponencial e linear se mostraram suficientemente adequados, sendo escolhido o modelo linear (equação (6, **Figura 8 A**) pela sua simplicidade em relação aos demais. Cada segmento foi respectivamente ajustado ao seu modelo cinético. O ajuste foi feito por um algoritmo iterativo utilizando a soma dos erros quadrados como função de perda. Os parâmetros dos ajustes (A, B e C) de cada modelo foram armazenados e os segmentos ajustados foram unidos em uma única curva ajustada.



Fonte: Autoria própria.

Figura 12. Exemplo dos ROIs das glândulas salivares (PD, PE, SD e SE) e BG (em preto) desenhados nas imagens.



Fonte: Autoria própria.

Figura 13. Segmentos das curvas de atividade-tempo das glândulas salivares.

3.5.1 Variáveis Funcionais

As variáveis funcionais usadas em nosso modelo de análise foram selecionadas a partir de uma revisão livre da literatura, em que identificamos as mais comuns, informativas e compatíveis com nosso método. Definimos todas as variáveis pelos parâmetros (A, B e C) obtidos pelo ajuste das curvas aos modelos de captação e excreção, de acordo com as equações (12) a (18) (**Figura 14**). Fluxo vascular é a porcentagem de captação no final da fase vascular; captação ativa é a porcentagem de captação ganha após a fase vascular; acúmulo total é o máximo de captação atingido ao final do modelo de captação; velocidade de captação é a inclinação da linha que tangencia a curva do modelo em sua origem, calculada pela sua primeira derivativa; excreção absoluta é a diferença entre o acúmulo total e a captação no final do modelo de excreção; fração de excreção é a razão entre a excreção absoluta e o acúmulo total; velocidade de excreção é a inclinação da linha que tangencia a curva em sua origem, calculada pela sua primeira derivativa.

$$\text{Fluxo Vascular:} \quad [FV] \% = C \quad (12)$$

$$\text{Captação Ativa:} \quad [CA] \% = A(1 - e^{-Bt}) \quad (13)$$

$$\text{Acúmulo Total:} \quad [AT] \% = A(1 - e^{-Bt}) + C \quad (14)$$

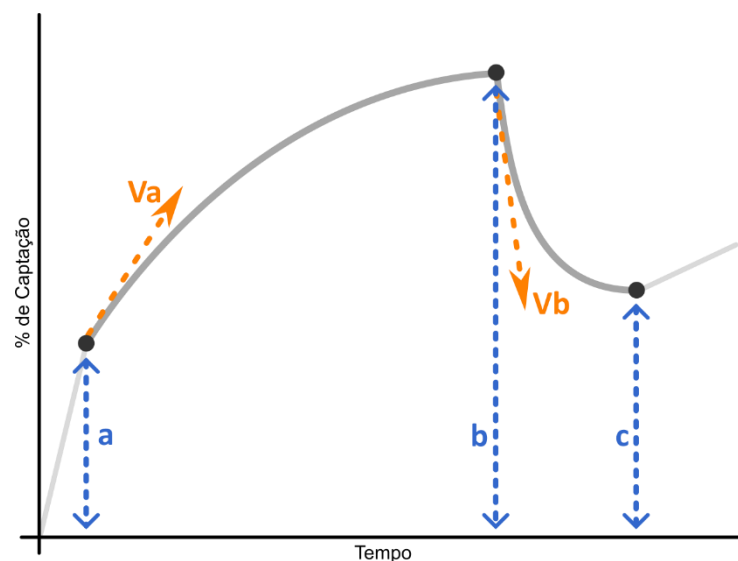
$$\text{Velocidade de Captação:} \quad [VC] \frac{\%}{\text{min.}} = BA \quad (15)$$

$$\text{Excreção Absoluta:} \quad [EA] \% = [AT] - (Ae^{-Bt} + C) \quad (16)$$

$$\text{Fração de Excreção:} \quad [FE] \% = \frac{[EA]}{[AT]} \quad (17)$$

$$\text{Velocidade de Excreção:} \quad [VE] \frac{\%}{\text{min.}} = -BA \quad (18)$$

Onde A , B e C são os parâmetros ajustados de seus respectivos modelos de captação ou excreção; e é o número de Euler; t é o tempo relativo à origem do modelo ao final de sua fase. Todas as porcentagens são relativas à atividade injetada, com exceção da fração de excreção que é relativa ao acúmulo total. Se a excreção absoluta for menor que 0, ela é, junto com a fração de excreção e a velocidade de excreção, definida como 0. Todos os resultados são apresentados como valores positivos.



Fonte: Autoria própria.

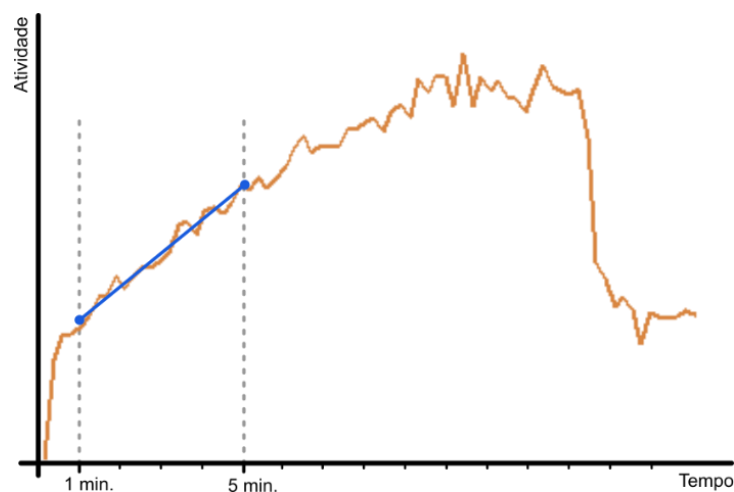
Figura 14. Ilustração gráfica das variáveis funcionais calculadas. Fluxo vascular = $[a]$; Captação ativa = $[b - a]$; Acúmulo total = $[b]$; Velocidade de captação = $[Va]$; Excreção absoluta = $[b - c]$; Fração de Excreção = $[(b - c) / b]$; Velocidade de excreção = $[Vb]$.

3.5.2 Imagens Paramétricas

Foram criadas 4 imagens paramétricas (IP): Fluxo vascular (IP_{FV}); Velocidade de captação (IP_{VC}); Fração de excreção (IP_{FE}); Excreção absoluta (IP_{EA}). O processo de síntese destas imagens levou cerca de 3 segundos. As IP_{FV} , IP_{VC} e IP_{EA} foram normalizadas pela atividade total injetada, e a IP_{ER} em uma escala de 0 a 100%.

Imagens de Fluxo Vascular e Velocidade de Captação

A IP_{FV} e a IP_{VC} foram baseadas em um modelo de ajuste linear utilizando os quadros entre o 1º e o 5º minuto de aquisição (**Figura 15**), formatados para atingir um mínimo de 60 segundos por quadro, sendo cada um subtraído por seu respectivo número médio de contagens na região do BG. Assumindo que a curva de captação neste período pode ser aproximada a um modelo linear, o valor em sua origem coincide com valor final da fase de fluxo vascular, e sua inclinação é a velocidade de incremento da captação no período. Os quadros formatados das imagens foram aplicados em uma operação de ajuste linear pelo método dos mínimos quadrados, de acordo com as equações (19) e (20).



Fonte: Autoria própria.

Figura 15. Modelo utilizado para criar as imagens paramétricas de fluxo e velocidade de captação. A figura é ilustrada por uma curva obtida do ROI de uma GS, e não de um único pixel, para facilitar a compreensão. É feito um ajuste linear de cada pixel dos quadros entre o 1º e o 5º minutos. O resultado da intercepção com o eixo vertical é utilizado na IP_{FV} , enquanto que o valor da inclinação é usado na IP_{VC} .

$$IP_{FV} = \frac{(\sum Y)(\sum X^2) - (\sum X)(\sum XY)}{n(\sum X^2) - (\sum X)^2} \quad (19)$$

$$IP_{VC} = \frac{n(\sum XY) - (\sum X)(\sum Y)}{n(\sum X^2) - (\sum X)^2} \quad (20)$$

Onde n é o número de quadros; $\sum XY$ é a imagem resultado da soma de todos os quadros após multiplicação por seu respectivo ponto no tempo; $\sum Y$ é a imagem resultado da soma de todos os quadros; $\sum X$ é a soma dos pontos no tempo de todos os quadros; e $\sum X^2$ é a soma dos quadrados dos pontos no tempo de todos os quadros.

Imagens de Fração de Excreção e Excreção Absoluta

As IP de excreção utilizam duas imagens de quadros formatados com 60 segundos, uma representando o final do período de captação (I_C), e outra representando um final da excreção (I_E), ambas com subtração do BG. A IP_{FE} é criada realizando entre elas a mesma operação para o cálculo da fração de saliva eliminada, enquanto que na IP_{EA} é feita apenas a subtração:

$$IP_{FE} = \frac{((I_C - I_E) * 100)}{I_C} \quad (21)$$

$$IP_{EA} = I_C - I_E \quad (22)$$

A IP_{EA} é apresentada com uma escala relativa à atividade total injetada, tendo a mesma dimensão das variáveis de captação. Na síntese da IP_{FE} é essencial realizar a multiplicação por 100 antes da divisão, pois cada pixel das imagens admite apenas valores inteiros, de forma que, caso a divisão seja anterior, o resultado seria um valor decimal e aproximado para 0 ou 1, resultando em uma imagem binária com apenas dois valores, 0 ou 100. Realizar a multiplicação antes é uma forma simples de evitar perda de informação.

3.6 VALIDAÇÃO

3.6.1 Teste com *Flood Phantom*

Para identificar se as operações de cálculo da porcentagem de captação em relação à atividade injetada, com subtração do BG e correção de decaimento estão sendo realizadas de forma apropriada, foi realizado um experimento utilizando uma fonte pontual de ^{99m}Tc (8,621 MBq = 233 μCi) e um *flood phantom* (um recipiente de acrílico com volume retangular) preenchido com solução com ^{99m}Tc (8,658 MBq = 224 μCi) para simular um BG homogêneo. Foram realizadas duas aquisições, uma apenas da fonte, com um único quadro de 5 minutos, para simular a imagem da seringa cheia, e a outra dinâmica da mesma fonte sobreposta ao *phantom* (15 segundos/quadro) durante 166,5 minutos (capacidade máxima do aparelho). A curva de atividade medida em cada quadro foi comparada com a medida inicial utilizando a média, o erro percentual médio absoluto, a simetria (*skewness*) do erro residual e o coeficiente de determinação (R^2).

3.6.2 Cálculo de Captação pelo Programa *versus* Manual

Os resultados de acúmulo total obtidos pelo programa em uma amostra de exames, realizados previamente na rotina do serviço, foram comparados ao cálculo manual deste mesmo parâmetro de forma pareada utilizando o teste de postos sinalizados de Wilcoxon. O mesmo examinador realizou todas as medidas, tentando desenhar os ROIs manuais semelhantes aos gerados no programa (a maior diferença entre as áreas dos ROIs foi de 3 píxeis).

O cálculo amostral foi realizado com a calculadora disponível na página calculamostral.bauru.usp.br/calculoamostral, para a comparação entre duas médias de grupos dependentes, com valor alfa de 5% e poder do teste de 80% para detectar uma diferença mínima de 0,02 considerando o desvio padrão entre as diferenças de 0,03262 (determinado por uma amostra piloto), chegando ao número amostral de 22 glândulas. Com a lista de todos os procedimentos de cintilografia de GS realizados em nosso serviço entre

01/02/2022 e 01/02/2023, foram sorteados os exames para compor a amostra utilizando um gerador de números aleatórios (<https://www.random.org/>). Foram incluídas todas as glândulas salivares com algum grau de captação do radiotraçador e excluídas aquelas sem captação perceptível ou anatomicamente ausentes, finalizando com uma amostra de 24 glândulas de 9 pacientes.

3.6.3 Questionário

Um questionário com 5 questões sobre sua satisfação em comparação ao método tradicional de processamento e análise das imagens foi aplicado a 3 médicos nucleares de nosso serviço com mais de 10 anos de experiência, e a 3 residentes de medicina nuclear. As questões foram feitas em forma de afirmativas para serem avaliadas utilizando uma escala Likert^{76,77} (a = discordo totalmente, b = discordo parcialmente, c = indiferente, d = concordo parcialmente, e = concordo totalmente) (**Quadro 3**).

Quadro 3. Afirmativas incluídas no questionário aplicado aos médicos nucleares sobre o uso do software no processamento e análise da cintilografia de glândulas salivares em relação ao método manual tradicional.

Afirmativas	*a	b	c	d	e
1. "O processamento pelo <i>software</i> é mais trabalhoso do que o tradicional."	O	O	O	O	O
2. "O uso do <i>software</i> agilizou o trabalho de processamento e análise do exame"	O	O	O	O	O
3. "Você tem dificuldades em processar o exame utilizando o <i>software</i> ."	O	O	O	O	O
4. "Você prefere processar e analisar o exame pelo método manual tradicional."	O	O	O	O	O
5. "Você sente que o uso do <i>software</i> melhorou a qualidade dos laudos."	O	O	O	O	O

*a = discordo totalmente, b = discordo parcialmente, c = indiferente, d = concordo parcialmente, e = concordo totalmente.

Fonte: Autoria própria.

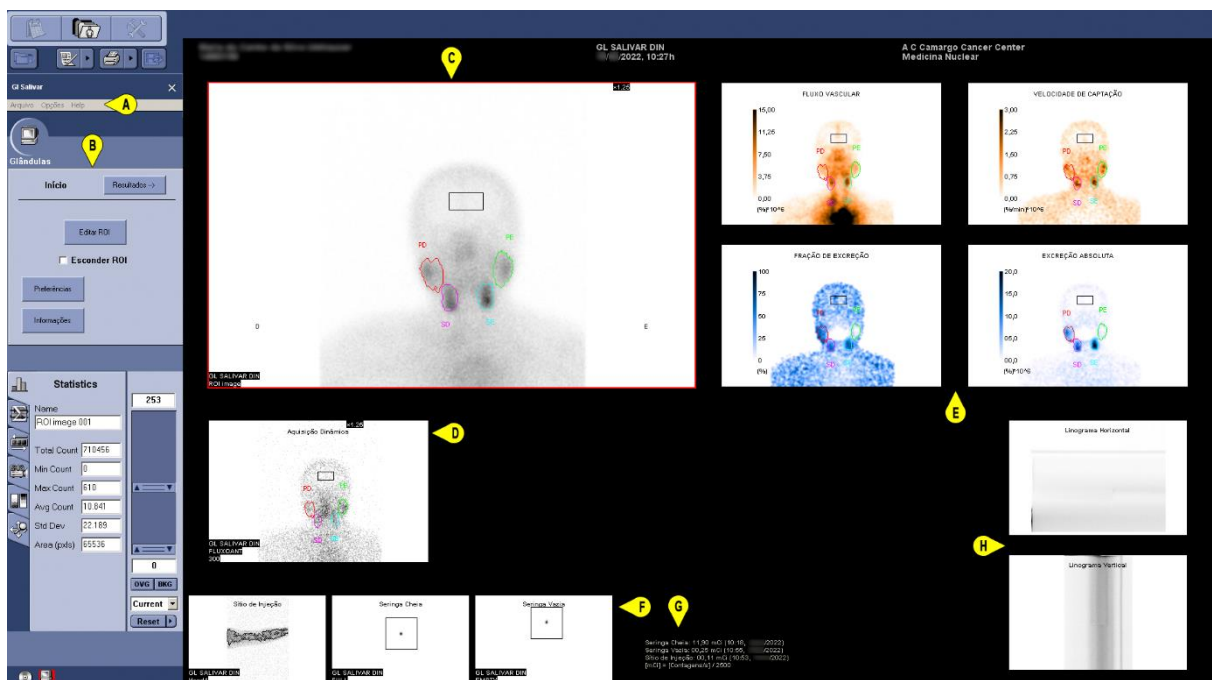
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram analisados através do programa Microsoft Office Excel (Microsoft) para Windows. Para os fins de análise descritiva, as variáveis foram analisadas e apresentadas por meio de frequências absoluta e relativa ou por meio de medidas de posição e dispersão, como média, desvio padrão, mediana e os quartis. Resultados sujeitos a erros aleatórios foram avaliados considerando um valor alfa de 5%, isto é, intervalo de confiança de 95% e considerando valores de probabilidade (p) menores que 5% como significativos.

4. RESULTADOS

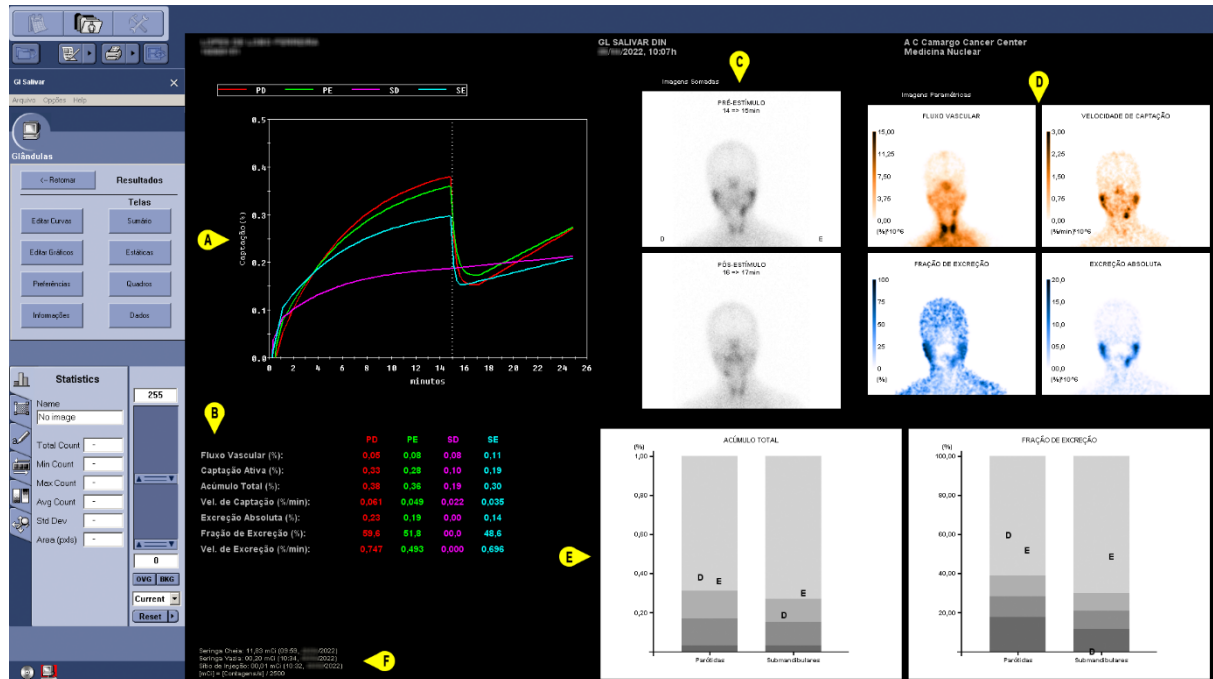
4.1 ARQUITETURA E FLUXO OPERACIONAL DO SOFTWARE

O *software* foi finalizado, está operacional e já sendo utilizado na rotina de nosso serviço. Após iniciado, é executada a validação das imagens, seguida da segmentação automática para os ROIs das GS e do BG, e então são sintetizadas as imagens paramétricas e de linogramas. A tela inicial exibida ao usuário consta de todas as imagens carregadas e as geradas na inicialização para inspeção e controle de qualidade (**Figura 16**). O usuário tem a opção de editar ou recriar os ROIs caso julgue necessário, ou seguir direto para a exibição dos resultados, onde são exibidas as curvas de atividade-tempo, as imagens com quadros somados pré e pós-estímulo salivar, as imagens paramétricas, os parâmetros quantitativos calculados e ainda os gráficos de barras que os ilustram (**Figura 17**).



Fonte: Autoria própria.

Figura 16. Tela de processamento. Primeira tela exibida ao executar a aplicação. (A) Menu superior. (B): Área de controle. (C) Imagem para desenho dos ROIs. (D) Imagens originais carregadas. (E) Imagens paramétricas. (F) Imagens do local de injeção, seringa cheia e seringa vazia respectivamente. (G) Informações da atividade injetada. (H) Linogramas.

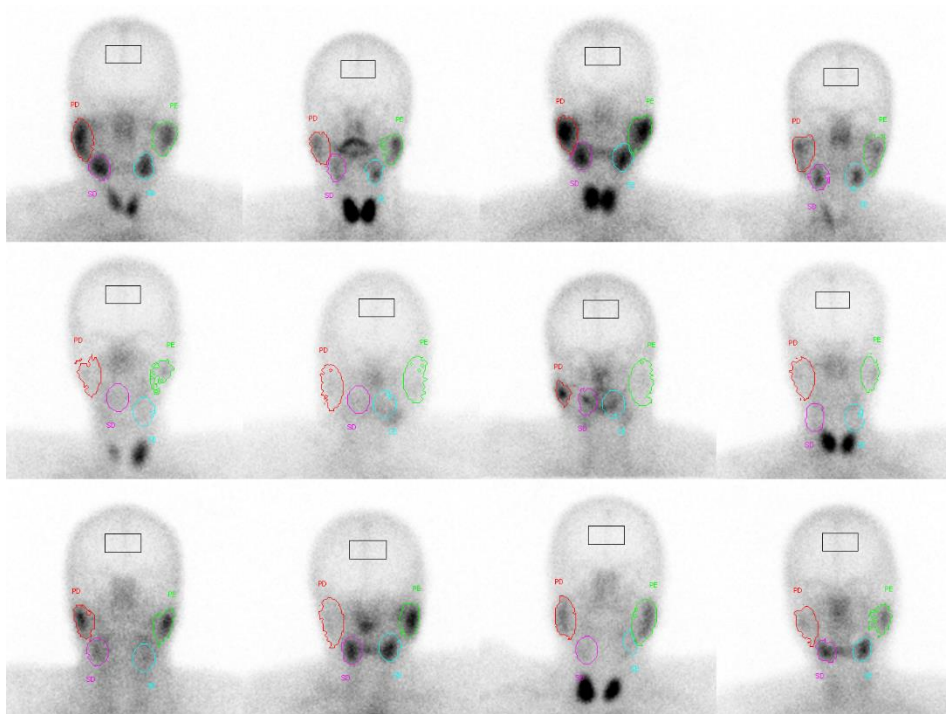


Fonte: Autoria própria.

Figura 17. Tela de sumário com os resultados. (A) Curvas de atividade-tempo. (B) Resultados de cada glândula. (C) Imagens somadas dos frames imediatamente antes e após o estímulo. (D) Imagens paramétricas (E) Gráficos ilustrando os resultados e os valores de referência utilizados. (F) Informações da atividade injetada.

4.2 SEGMENTAÇÃO AUTOMÁTICA DAS GLÂNDULAS SALIVARES

Os ROIs para cada glândula salivar e para o BG são criados automaticamente através de um algoritmo próprio e original desenvolvido neste projeto, e que foi submetido a depósito de patente no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) (número do pedido BR 10 2023 017193 1) (**ANEXO 2**). A segmentação automática tem se mostrado de uma forma geral satisfatória, principalmente quando as GS se encontram bem representadas nas imagens (**Figura 18**). Erros tendem a ocorrer predominantemente quando a captação nas GS é baixa e elas se sobressaem pouco em relação ao BG, e ficam sujeitos à correção pelo usuário.

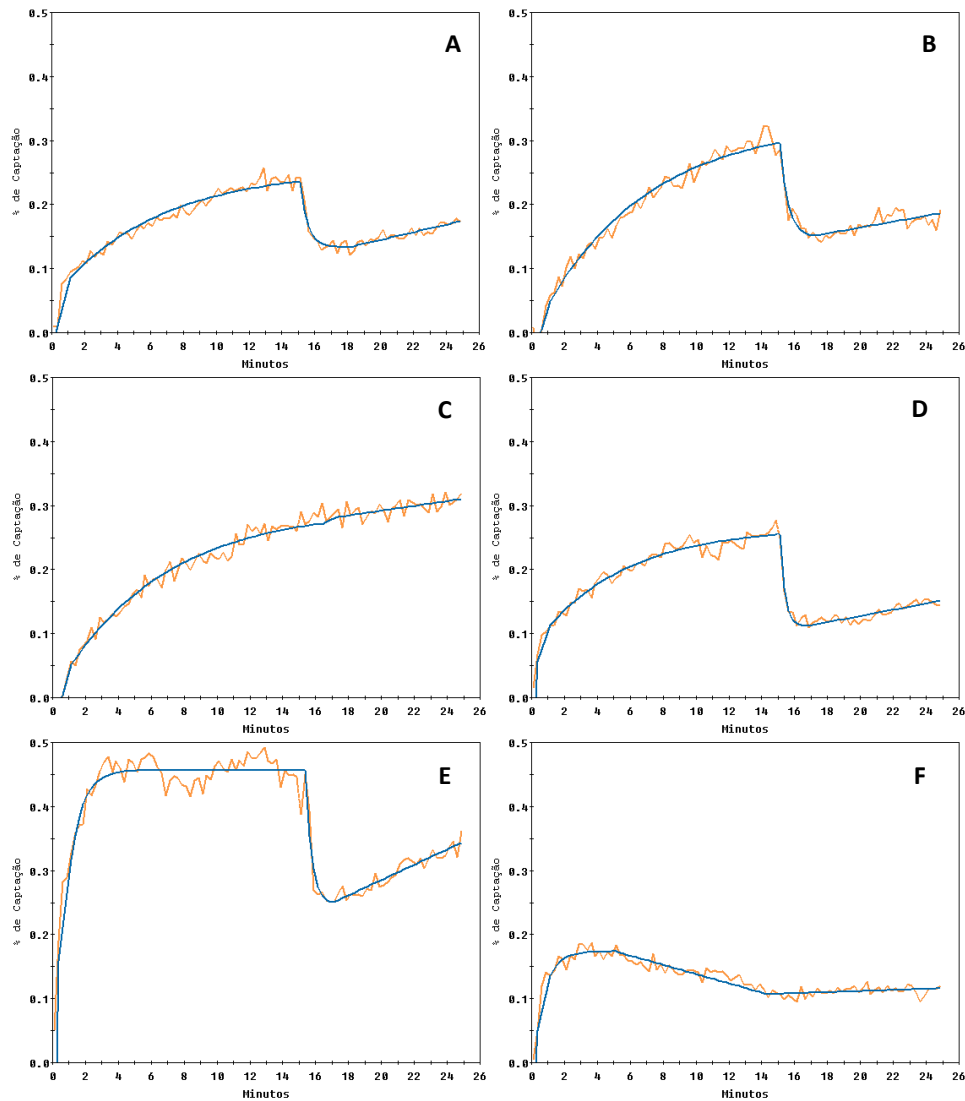


Fonte: Autoria própria.

Figura 18. Exemplos de ROIs gerados automaticamente pelo programa.

4.3 SEGMENTAÇÃO E AJUSTE DAS CURVAS

As CAT foram segmentadas em suas fases de captação, excreção e pós-excreção por um algoritmo automatizado desenvolvido neste projeto e que também foi submetido a depósito de patente no INPI (número do pedido BR 10 2023 020569 0) (**ANEXO 3**). Os ajustes das curvas têm se mostrado satisfatórios, erros são raros e usualmente associados a um exame que eventualmente não seguiu o protocolo definido, ficando sujeitos a correção pelo usuário. A **Figura 19** mostra exemplos de curvas segmentadas e ajustadas automaticamente pelo programa.



Fonte: Autoria própria.

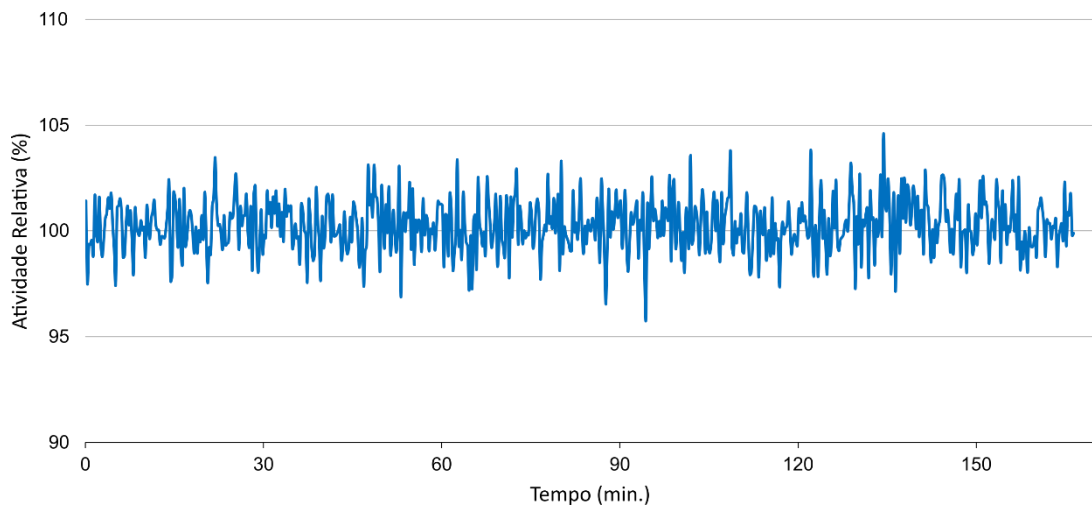
Figura 19. Exemplos de curvas de atividade-tempo segmentadas e ajustadas automaticamente (azul) sobrepostas às curvas originais (laranja). (A) e (B) são curvas de padrão habitual. (C) Apresenta fase de captação preservada, porém com ausência de excreção após o estímulo. (D), (E) e (F) apresentaram salivação espontânea não estimulada durante a fase de captação, sendo discreta e moderada em (D) e (E) (com padrão em dente de serra), e acentuada em (F).

4.4 VALIDAÇÃO

4.4.1 Teste com *Flood Phantom*

No teste com o *flood phantom*, observou-se que a curva de atividade relativa em relação à medida inicial teve média centralizada em 100,224%, com erro percentual médio absoluto

de $\pm 0,987\%$, resíduo simétrico ($skewness = 0,012$), e não pôde ser diferenciada de uma linha horizontal ($R^2 = 0,002$) (**Gráfico 1**). A medida inicial de referência da fonte teve um total de 182.400 contagens, conferindo um intervalo de confiança de 95% (IC95) de $\pm 837,1$ contagens ($\pm 0,46\%$).



Fonte: Autoria própria.

Gráfico 1. Curva de atividade-tempo relativa à imagem inicial de referência gerada no experimento com o *flood phantom*.

4.4.2 Cálculo de Captação pelo Programa versus Manual

Os resultados dos cálculos da porcentagem de captação do radiotraçador pelo método manual e pelo programa estão sumarizados nas **Tabela 1** e **Tabela 2**, e ilustrados no **Gráfico 2**. A maior diferença observada foi de 0,061%, a média das diferenças foi de 0,0095% (desvio padrão de 0,00292%), resultando em um valor W de 87,5 pelo teste de Wilcoxon, superior ao valor crítico de 81 (bicaudal, $\alpha=0,05$ e $n=24$), de forma que a hipótese nula (não há diferença real entre os grupos) não pôde ser afastada.

Tabela 1. Resultados descritivos das medidas da porcentagem de captação do radiotraçador realizadas por cada método.

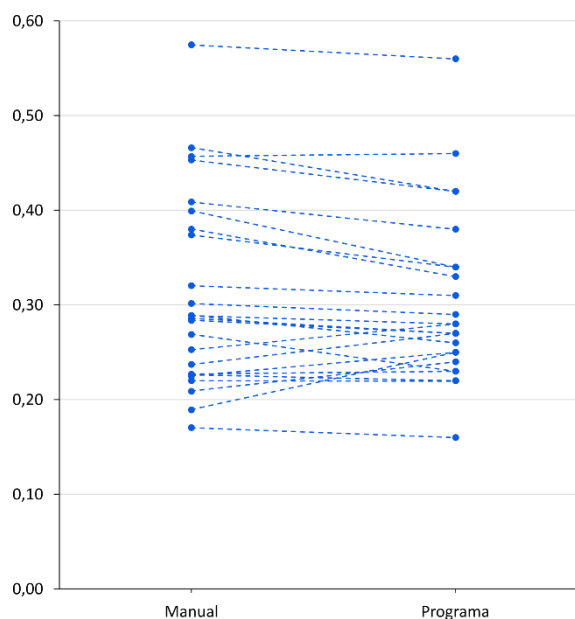
	Média ($\pm$ IC95)	Desvio Padrão
Cálculo Manual	0,31 ($\pm$ 0,04) %	$\pm$ 0,10
Cálculo do Programa	0,30 ($\pm$ 0,04) %	$\pm$ 0,09

Fonte: Autoria própria.
n = 24

Tabela 2. Resultados da análise pareada das medidas da porcentagem de captação do radiotraçador realizadas por cada método.

Média das Diferenças	0,0095
Desvio Padrão das Diferenças	0,0292
Valor W (Wilcoxon)	87,5
Valor Crítico (Wilcoxon)*	81

Fonte: Autoria própria.
*n = 24; alfa = 0,05



Fonte: Autoria própria.

Gráfico 2. Medidas individuais da porcentagem de captação do radiofármaco calculadas por cada método e respectivamente pareadas. (n = 24)

4.4.3 Questionário

Os resultados do questionário aplicado aos médicos nucleares do serviço estão dispostos na **Tabela 3**.

Tabela 3. Frequência de cada resposta do questionário aplicado aos médicos nucleares sobre o uso do software no processamento e análise da cintilografia de glândulas salivares em relação ao método manual tradicional.

Afirmativas	N				
	*a	b	c	d	e
1. "O processamento pelo <i>software</i> é mais trabalhoso do que o tradicional."	6	-	-	-	-
2. "O uso do <i>software</i> agilizou o trabalho de processamento e análise do exame"	-	-	-	2	4
3. "Você tem dificuldades em processar o exame utilizando o <i>software</i> ."	3	3	-	-	-
4. "Você prefere processar e analisar o exame pelo método manual tradicional."	5	1	-	-	-
5. "Você sente que o uso do <i>software</i> melhorou a qualidade dos laudos."	-	-	-	4	2

*a = discordo totalmente, b = discordo parcialmente, c = indiferente, d = concordo parcialmente, e = concordo totalmente

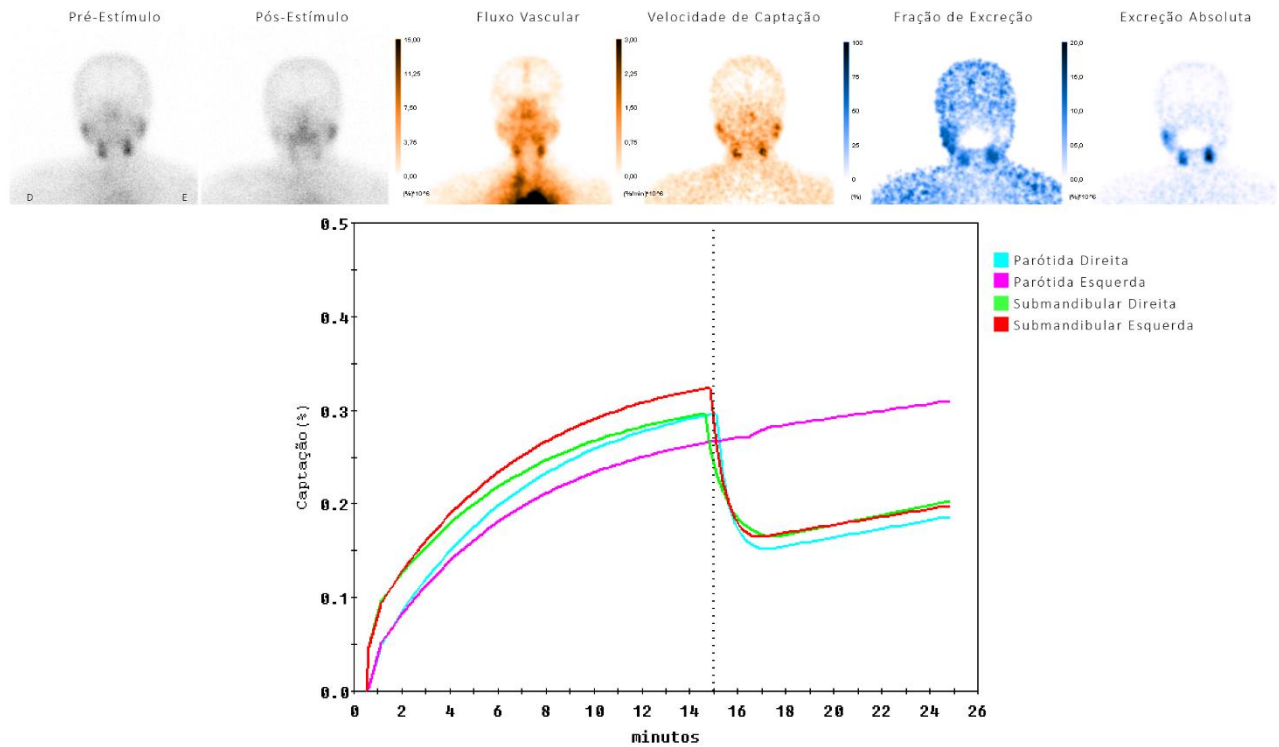
Total de 6 respondentes.

Fonte: Autoria própria.

4.5 CASOS CLÍNICOS

4.5.1 Caso 1

Paciente de 58 anos, sexo feminino, com história de carcinoma papilífero da tireoide em 2014, tratado cirurgicamente e com radioiodoterapia (150 mCi). Em 2021 teve recidiva local, sendo realizada nova cirurgia e radioiodoterapia (140 mCi). Em 2022 apresentou queixa de alteração no paladar, mas negou xerostomia, e foi solicitada a cintilografia de GS. As imagens mostram que as GS apresentam funcionalidade preservada, exceto pela parótida esquerda, que teve ausência de excreção salivar (**Figura 20** e **Tabela 4**), uma manifestação tardia de dano pelo iodo-131. O acometimento das GS pelo iodo-131 é uma entidade ainda não propriamente compreendida⁷⁸, mas diversos mecanismos fisiopatológicos vem sendo descritos⁷⁹⁻⁸⁴.



Fonte: Autoria própria.

Figura 20. Imagens e curvas da cintilografia de GS do caso 1, mostrando parótida esquerda com ausência de excreção.

Tabela 4. Resultados quantitativos da cintilografia de GS do caso 1.

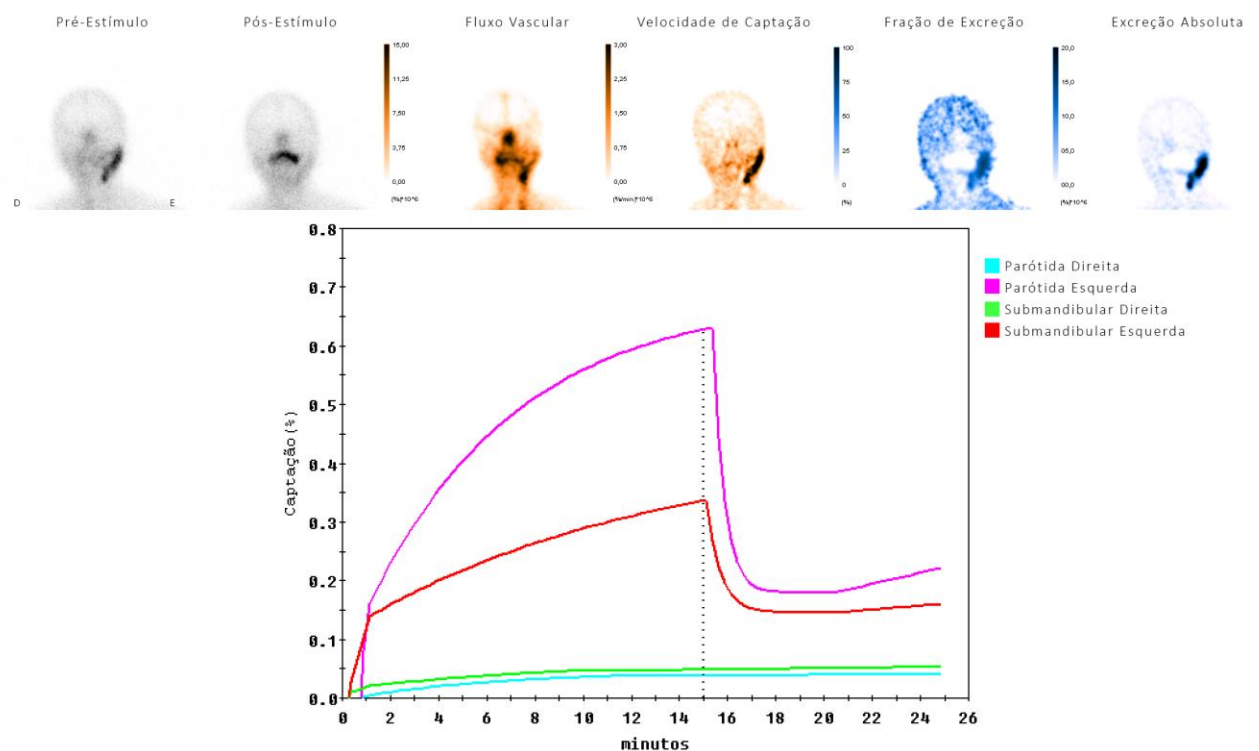
	PD	PE	SD	SE
Fluxo Vascular	0,05	0,05	0,10	0,09
Captação Ativa	0,25	0,22	0,20	0,23
Acúmulo Total	0,30	0,27	0,30	0,32
Velocidade de Captação	0,044	0,038	0,036	0,041
Excreção Absoluta	0,14	0,00	0,13	0,16
Fração de Excreção	48,5	00,0	44,1	49,2
Velocidade de Excreção	0,314	0,000	0,169	0,300

Fonte: Autoria própria.

PD = Parótida direita; PE = Parótida esquerda; SD = Submandibular direita; SE = Submandibular esquerda.

4.5.2 Caso 2

Paciente de 83 anos, sexo feminino, com história de carcinoma de células escamosas na mucosa jugal à direita, tratado em 2020 com excisão cirúrgica, esvaziamento linfonodal cervical dos níveis I a III à direita e radioterapia adjuvante. Durante o acompanhamento manteve desconforto e dor persistentes na cavidade oral (notadamente à direita), e em 2022 teve queixa de xerostomia, sendo solicitada a cintilografia de GS. As imagens mostram ausência de captação e excreção nas GS à direita, que junto com seu baixo valor de captação ativa (menor que 0,1 %) indicam perda funcional total. Na imagem de fluxo vascular observa-se aumento de fluxo na mucosa oral à direita, indicando um processo inflamatório residual. Na imagem de fração de excreção de observa-se discreta acentuação da borda da face à direita, com suavização contralateral, indicando pequena movimentação lateral da cabeça entre as imagens pré e pós estímulo. (**Figura 21 e Tabela 5**)



Fonte: Autoria própria.

Figura 21. Imagens e curvas da cintilografia de GS do caso 2, mostrando ausência funcional à direita. Nota-se ainda discreto artefato de movimentação na imagem de fração de excreção, com acentuação da borda direita da face, e suavização da borda à esquerda.

Tabela 5. Resultados quantitativos da cintilografia de GS do caso 2.

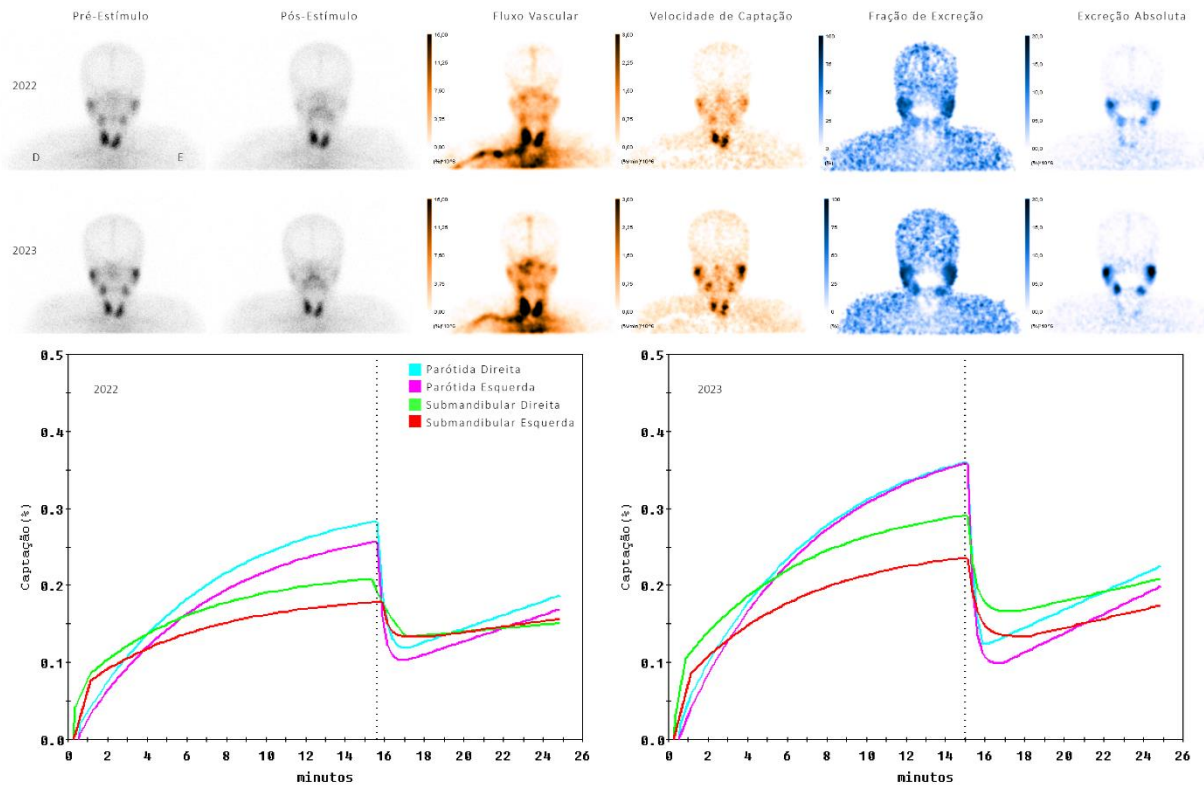
	PD	PE	SD	SE
Fluxo Vascular	0,00	0,16	0,02	0,14
Captação Ativa	0,03	0,47	0,03	0,20
Acúmulo Total	0,04	0,63	0,05	0,34
Velocidade de Captação	0,006	0,085	0,005	0,024
Excreção Absoluta	0,00	0,45	0,00	0,19
Fração de Excreção	00,0	74,5	00,0	56,6
Velocidade de Excreção	0,000	0,956	0,000	0,333

Fonte: Autoria própria.

PD = Parótida direita; PE = Parótida esquerda; SD = Submandibular direita; SE = Submandibular esquerda.

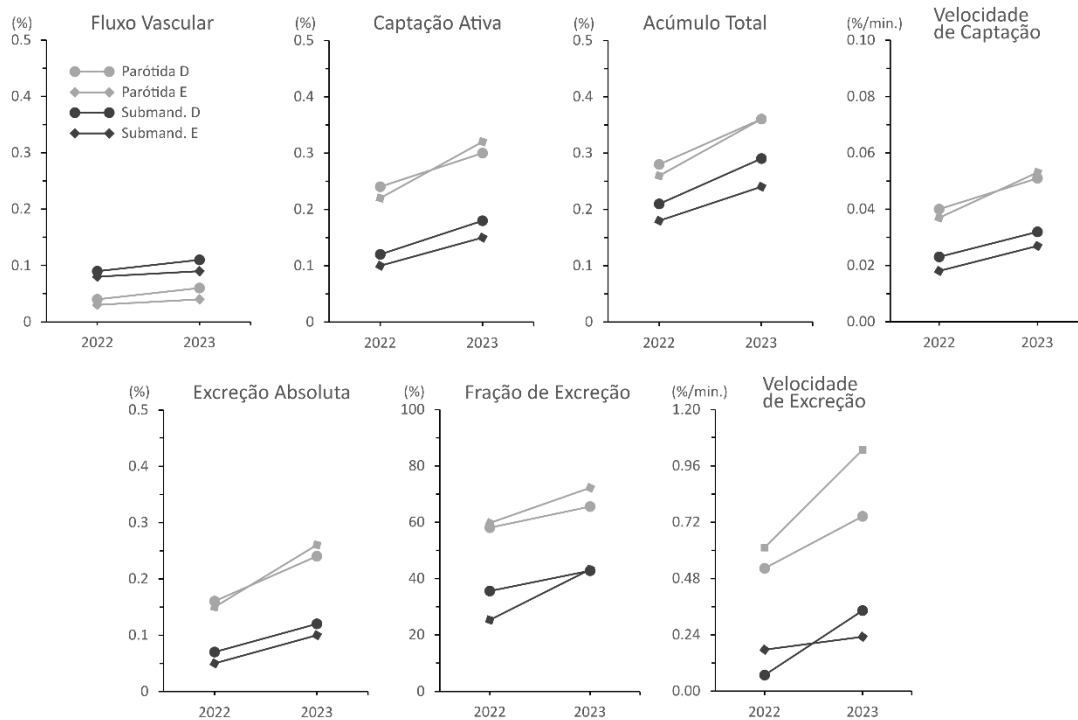
4.5.3 Caso 3

Paciente de 53 anos, sexo feminino, em tratamento de lesões orais de líquen plano com corticoide tópico, apresentando melhora das lesões, mas passou a ter queixas de secura nos olhos e na boca, com necessidade de acordar durante a noite para beber água. Fator antinuclear (FAN), anti-RO e anti-LA foram não reagentes. Foi feita uma cintilografia de GS em 2022, e iniciou-se tratamento sintomático com betanecol. Após um ano de seguimento, referiu melhora dos sintomas e uma nova cintilografia de GS foi realizada em 2023 (**Figura 22, Gráfico 3 e Tabela 6**). As imagens e curvas do caso mostram melhora da função salivar entre os exames de 2022 e 2023, que se torna mais evidente pelas imagens paramétricas. As variáveis quantitativas complementam essa análise, mostrando a diferença mais marcante foi na excreção absoluta, que apresentou aumento global de 67 % somando todas as GS (de 0,43 % para 0,72 % da atividade injetada). Essa melhora ocorreu em resultado de um aumento da velocidade de captação ativa e da fração de excreção, enquanto que o fluxo vascular se manteve estável.



Fonte: Autoria própria.

Figura 22. Imagens e curvas das cintilografias realizadas em 2022 e 2023 no caso 3. Observa-se um padrão global de melhora funcional no período. Nota-se, ainda, discreto artefato de movimentação da tireoide à deglutição nas imagens de excreção absoluta.



Fonte: Autoria própria.

Gráfico 3. Resultados quantitativos das cintilografias de GS realizadas em 2022 e 2023 no caso 3. Porcentagens em relação à atividade injetada, exceto pela fração de excreção que é em relação ao acúmulo total.

Tabela 6. Resultados quantitativos das variáveis funcionais das cintilografias de GS realizadas em 2022 e 2023 no caso 3.

	Parótida Direita		Parótida Esquerda		Submand. Direita		Submand. Esquerda	
	2022	2023	2022	2023	2022	2023	2022	2023
FV	0,04	0,06	0,03	0,04	0,09	0,11	0,08	0,09
CA	0,24	0,30	0,22	0,32	0,12	0,18	0,10	0,15
AT	0,28	0,36	0,26	0,36	0,21	0,29	0,18	0,24
VC	0,040	0,051	0,037	0,053	0,023	0,032	0,018	0,027
EA	0,16	0,24	0,15	0,26	0,07	0,12	0,05	0,10
FE	58,1	65,6	59,8	72,3	35,6	42,8	25,3	43,2
VE	0,523	0,744	0,611	1,027	0,068	0,344	0,176	0,232

Fonte: Autoria própria.

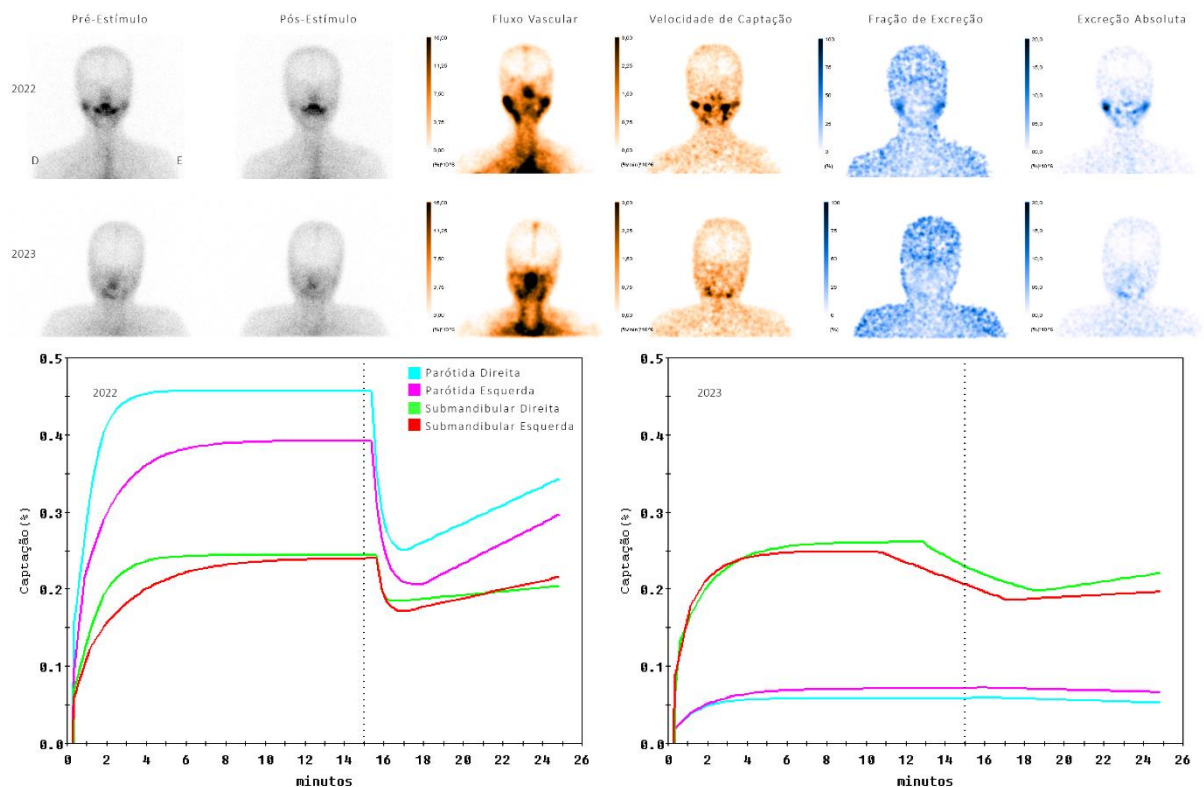
FV = fluxo vascular; CA = captação ativa; AT = acúmulo total; VC = velocidade de captação; EA = excreção absoluta; FE = fração de excreção; VE = velocidade de excreção. FV, CA, AT e EA estão em porcentagem da atividade injetada (%). VC e VE estão em porcentagem da atividade injetada por minuto. FE é a razão entre EA e AT (%).

4.5.4 Caso 4

Uma paciente de 16 anos, sexo feminino, diagnosticada com carcinoma papilífero da tireoide. Após tireoidectomia e linfadenectomia, fez terapia complementar com iodo-131, recebendo 6112,4 MBq (165,2 mCi) em 2022. Nas imagens pós tratamento, foi observado elevada captação pelas parótidas, e a paciente foi encaminhada à estomatologia, que solicitou a cintilografia de GS, realizada com um mês após o tratamento radioisotópico. Após um período de aproximadamente seis meses assintomática, apresentou episódios de dor e edema das parótidas, com queixa de xerostomia. Foi iniciado tratamento com betanecol e houve melhora dos sintomas. Com cerca de um ano da terapia radioisotópica, em 2023, houve piora e passou a necessitar de líquidos para ajudar a engolir a comida, e foi solicitada uma nova cintilografia de GS. (**Figura 23, Gráfico 4 e Tabela 7**)

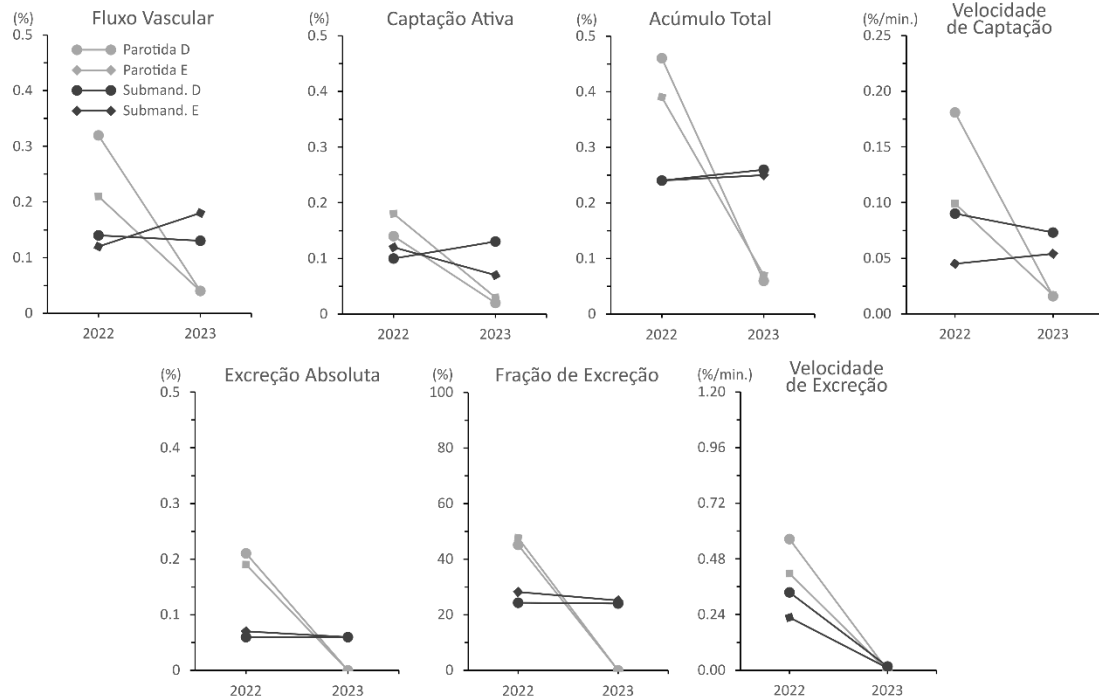
Na cintilografia de 2022 observa-se aumento importante do fluxo vascular das parótidas, correspondendo ao processo inflamatório agudo por efeito do iodo-131 que a paciente recebeu um mês antes. É inevitável a associação com o exame seguinte um ano depois, em que houve perda funcional apenas das parótidas, com preservação do padrão das

submandibulares. Embora trate-se apenas de um caso clínico individual, sugere uma questão interessante de que cintilografia de GS poderia ser usada para avaliar o prognóstico salivar após tratamentos com radioisótopos, ajudando a direcionar tratamentos e medidas preventivas meses antes da perda funcional. A redução da velocidade de excreção das submandibulares ocorreu porque seu valor em 2023 representa salivação não estimulada. Muitos trabalhos tem observado que as parótidas são mais sensíveis ao iodo-131 do que as submandibulares^{78,79,81}, gerando hipóteses acerca de possíveis mecanismos de proteção^{78,85–89}.



Fonte: Autoria própria.

Figura 23. Imagens e curvas das cintilografias realizadas em 2022 e 2023 no caso 4. Observa-se que as parótidas apresentaram um fluxo aumentado em 2022, e se perderam toda sua função no estudo de 2023.



Fonte: Autoria própria.

Gráfico 4. Resultados quantitativos das cintilografias de GS realizadas em 2022 e 2023 no caso 4. Porcentagens em relação à atividade injetada, exceto pela fração de excreção que é em relação ao acúmulo total.

Tabela 7. Resultados quantitativos das variáveis funcionais das cintilografias de GS realizadas em 2022 e 2023 no caso 4.

	Parótida Direita		Parótida Esquerda		Submand. Direita		Submand. Esquerda	
	2022	2023	2022	2023	2022	2023	2022	2023
FV	0,32	0,04	0,21	0,04	0,14	0,13	0,12	0,18
CA	0,14	0,02	0,18	0,03	0,10	0,13	0,12	0,07
AT	0,46	0,06	0,39	0,07	0,24	0,26	0,24	0,25
VC	0,181	0,016	0,099	0,017	0,090	0,073	0,045	0,054
EA	0,21	0,00	0,19	0,00	0,06	0,06	0,07	0,06
FE	45,1	00,0	47,6	00,0	24,3	24,1	28,2	25,2
VE	0,566	0,000	0,417	0,000	0,336	0,017	0,227	0,010

Fonte: Autoria própria.

FV = fluxo vascular; CA = captação ativa; AT = acúmulo total; VC = velocidade de captação; EA = excreção absoluta; FE = fração de excreção; VE = velocidade de excreção. FC, CA, AT e EA estão em porcentagem da atividade injetada (%). VC e VE estão em porcentagem da atividade injetada por minuto. FE é a razão entre EA e AT (%).

5. DISCUSSÃO

5.1 DESIGN DO PROGRAMA

O principal obstáculo ao uso de métodos quantitativos, não apenas na cintilografia de GS mas nas imagens médicas em geral, é a dificuldade trabalho que esse tipo de método costuma envolver. A necessidade de segmentação de múltiplos ROIs ou VOIs, definição de pontos de interesse em curvas, especialmente quando as ferramentas disponíveis para tal são complicadas e proporcionam uma experiência não gratificante para o usuário. Ao desenvolver não apenas nosso *software* mas todo o modelo de aquisição e análise do exame, tivemos a preocupação de tentar tornar o processo o mais simples e ágil possível. Não é efetiva a criação de um método ultra sofisticado se sua complexidade for proibitiva a seu uso corriqueiro. A intenção deste trabalho foi desenvolver uma ferramenta que, ao mesmo tempo que permite a execução no dia a dia da prática clínica dos métodos de quantificação que usualmente ficam restritos a centros e contextos de pesquisa, também facilita o trabalho do profissional que realiza o exame.

A primeira avaliação a ser realizada em qualquer tipo de estudo é a validação e controle de qualidade das imagens, para identificação de problemas ou da falta de um item necessário ainda em tempo hábil a permitir resoluções. Assim, a primeira tela do *software* apresentada ao usuário já exibe todas as imagens carregadas ao mesmo tempo, assim como linogramas para identificação de movimentação, as imagens paramétricas para avaliação preliminar e auxílio na segmentação das GS, e ainda as atividades calculadas pelas imagens da seringa cheia, vazia e no sítio de injeção (**Figura 16**). Isso, associado à automação da segmentação dos ROIs e da análise das curvas, permite que o examinador possa chegar à tela de resultados em uma questão de poucos segundos e com um único clique.

Quando há muita informação apresentada de forma não organizada dificulta-se a análise e constitui um problema ao invés de uma solução. A **Figura 17** mostra um exemplo da tela com o sumário de resultados que usamos para realizar a análise e que enviamos junto com o laudo escrito do exame. As imagens paramétricas são dispostas com mapas de cores

diferentes para indicar que seu significado é diferente das imagens originais (em escala de cinza) (**Figura 17 C**). Cores com tons quentes são normalmente associados a elevados níveis de captação, então para as imagens que significam o contrário (grau de redução da captação), utilizamos tons frios de azul (**Figura 17 D**). A tabela de resultados precisa ter espaçamento adequado entre as linhas e colunas, e o uso de cores para identificar os dados de cada GS (as mesmas cores usadas nas curvas) facilitam sua leitura (**Figura 17 B**). Além disso, são criados dois gráficos que ilustram os resultados de até duas das variáveis funcionais com indicações de normalidade (**Figura 17 E**).

5.2 SEGMENTAÇÃO AUTOMÁTICA DAS GLÂNDULAS SALIVARES

A segmentação de imagens médicas em ROIs é tradicionalmente realizada manualmente por profissionais treinados, processo trabalhoso e que consome tempo, além de ser sujeita a tendenciosidades individuais e baixa reprodutibilidade dos resultados por variações intra e interobservador. Entretanto, muito tem sido publicado e desenvolvido envolvendo técnicas de segmentação automática de imagens nos últimos anos⁴⁹⁻⁵¹. Alguns desafios envolvidos na aplicação destas ferramentas na área da saúde são sua baixa resolução e o elevado ruído das imagens. Na MN, estes são fatores mais agravantes, além ainda da relativa má definição anatômica das áreas de concentração do radiotraçador.

O algoritmo que desenvolvemos para segmentação automática das GS foi submetido a depósito de patente no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) (número do pedido BR 10 2023 017193 1) (**ANEXO 2**). Seu uso nos exames realizados durante a rotina de nosso serviço tem gerado resultados satisfatórios, notadamente quando as GS apresentam função adequada ou moderada (**Figura 18**). Glândulas com função baixa ou ausente, entretanto, tendem a gerar imprecisões devido a seu baixo contraste em relação ao BG. Esta dificuldade já era esperada, pois gera confusão mesmo na segmentação manual, e também já foi encontrada previamente em outros cenários⁹⁰⁻⁹³.

5.3 ANÁLISE CINÉTICA DAS CURVAS DE ATIVIDADE-TEMPO

As curvas de atividade-tempo são usualmente desenhadas com o número bruto de contagens em seu respectivo ROI e sem subtração do BG, que acaba recebendo sua própria curva. A taxa de contagens não é uma medida robusta da captação do radiotraçador, sendo altamente dependente da sensibilidade do aparelho e da atividade injetada, de forma que sua funcionalidade é limitada e não permite a comparação entre exames. Alguma forma de normalização da captação precisa ser utilizada, seja como a razão por uma área de referência⁹⁴ ou pela atividade injetada⁶¹, e a taxa bruta de contagens deve ser por tanto evitada. Em nosso método, todas as medidas de captação são tratadas como a porcentagem em relação à atividade injetada, que por sua vez é medida por meio de imagens da seringa. Além disso, as curvas já são criadas com subtração do BG e correção de decaimento.

Embora pouco frequentes na literatura sobre este exame, modelos cinéticos já foram aplicados na análise das CAT das GS pelo menos desde 1980⁹⁵, com o modelo de potência utilizado para análise das curvas de captação por *De Rossi et al.*, inspirados por seu uso em um trabalho sobre a análise cinética do $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -Pirofosfato⁹⁶. Os poucos trabalhos publicados desde então utilizando esse método de análise tem dado preferência ao uso de modelos exponenciais^{65,70,97,98}, com alguns inclusive aplicando MFC. Os MFC são muito interessantes pois permitem o cálculo de propriedades fisiológicas, como o fluxo de sangue em ml por minuto. Porém, além de necessitar de uma CAT para o sangue (que pode ser obtida pelas imagens ou com coleta de amostras durante o exame), apresentam a salivação não estimulada (SNE) como obstáculo adicional no exame das GS. A SNE constitui o fluxo basal de saída do radiotraçador do compartimento da glândula para um compartimento adicional (boca), que é inconstante e não uniforme, violando pressupostos dos MFC. Embora seu emprego possa ser muito interessante em um ambiente controlado de pesquisa, é preciso ter cuidado ao assumi-lo na prática clínica.

O simples ajuste das CAT das GS a modelos cinéticos também não é uma tarefa simples, devido à grande variedade de padrões de captação e excreção salivar. Não obstante, o método que desenvolvemos tem se mostrado bastante robusto para a tarefa. As CAT são primeiro segmentadas em três fases distintas (captação, excreção e pós-excreção) por um

algoritmo automatizado que foi desenvolvido neste projeto e submetido a depósito de patente no INPI (número do pedido BR 10 2023 020569 0) (**ANEXO 3**). Depois é feito o ajuste de cada uma a seu respectivo modelo, e então os segmentos ajustados são unidos novamente. Nosso método é completamente automatizado e tem se mostrado bastante robusto, gerando resultados satisfatórios mesmo quando ocorre alto grau de SNE e também na ausência excreção após o estímulo (**Figura 19**).

O ajuste das CAT a modelos cinéticos as simplifica em poucos parâmetros que podem descrevê-las por completo, permitindo o cálculo de qualquer variável funcional. As variáveis calculadas desta forma também passam a usar a estatística da curva como um todo, ao invés de pontos individuais e selecionados manualmente, e possibilitam operações de interpolação e extrapolações. As curvas ajustadas também não apresentam ruído, o que as torna mais refinadas e facilita sua análise visual.

5.4 VARIÁVEIS FUNCIONAIS

A quantificação das variáveis funcionais na cintilografia de GS é usualmente realizada extraindo valores de pontos individuais nas CAT. Por exemplo, o acúmulo total poderia ser calculado pelo ponto de maior valor antes da excreção estimulada. Este tipo de estratégia acaba sofrendo grande influência do ruído, além de necessitar que o operador defina manualmente os pontos de interesse. Seu uso de rotineiro é, portanto, exaustivo e dificilmente aplicável em um serviço de MN, ficando limitado ao contexto de trabalhos de pesquisa. Em nosso método, optamos por definir todas as variáveis funcionais pelos parâmetros obtidos nos ajustes das CAT, padronizando e possibilitando a automação de seus cálculos, e com isso viabilizando seu uso na rotina de nosso serviço. Elas são discutidas nos parágrafos abaixo e são resumidas no **Quadro 4**.

A dinâmica da captação do pertecnetato pelas GS é um pouco mais complexa do que pode inicialmente parecer. São identificados 3 fatores principais determinando o acúmulo do radiotraçador pelas GS: a perfusão e fluxo vascular; A capacidade funcional da glândula de captar ativamente os ânions de pertecnetato para o lúmen acinar e ductal; E o fluxo de SNE, que é inconstante e leva à remoção do radiotraçador de dentro da GS para a boca^{99–101}.

Esses fatores atuam durante todo o período de captação, mas, em seus momentos iniciais, há predomínio do fluxo vascular, correspondendo a um aumento rápido e súbito da captação no 1º minuto após a injeção em bolus.

O período seguinte, após o 1º minuto, passa a ser mais dependente da captação ativa pelas células acinares. O formato da CAT e o resultado final acumulado vai depender do equilíbrio entre a captação ativa e a SNE. As glândulas parótidas usualmente não apresentam grau significativo de salivação espontânea, e conseguem atingir valores de acúmulo maiores do que as submandibulares, que são responsáveis pela maior parte da salivação basal não estimulada^{85-87,99,102}. A SNE faz com que a fase de captação das CAT apresente um aspecto mais achatado^{87,100,101}, atingindo seu platô brevemente, e pode ocorrer de forma contínua, podendo inclusive levar ao esvaziamento quase total da glândula (**Figura 19 F**), ou irregular, levando a um padrão ondular ou em ‘dente de serra’ (**Figura 19 D e E**).

Ao analisar as variáveis funcionais de captação (fluxo vascular, captação ativa, acúmulo total e velocidade de captação), é importante considerar a influência destes três fatores. Apesar do período de fluxo vascular não ser incluído no modelo cinético de captação, a origem do modelo coincide com o final da fase de fluxo vascular, permitindo o cálculo da captação ao final desse período com resolução temporal otimizada e utilizando a estatística de contagens de todos os 14 minutos de aquisição na fase de captação. A captação do fluxo vascular e da fase ativa^{71,73,103,104} foram observadas como potencialmente úteis para identificar a presença de processos inflamatórios ou vasculares, diferenciando por exemplo de uma sialose por aumento funcional, ou de um edema glandular obstrutivo sem inflamação aguda⁹⁵. A captação ativa parece ser um bom indicador de perda funcional completa⁶¹, e é independente da referência de BG para subtração (crânio, ombros, pescoço etc.), o que a torna mais robusta na comparação entre diferentes autores.

A velocidade de captação na fase ativa tem sido calculada em alguns trabalhos pela inclinação de um ajuste linear nos primeiros minutos da fase de captação^{66,71,95,105,106}, apesar de que também foi associada ao grau de SNE^{85,98,105}. Em nosso método, no entanto, utilizamos a inclinação da derivativa do ponto de origem do modelo exponencial de captação, que temos observado sofre menor influência de SNE do que o modelo linear. Na

cintilografia de 2022 do caso clínico 4 nota-se que ambas as parótidas apresentaram significativa salivação espontânea, verificado pelo típico padrão em dente de serra em suas CAT originais (**Figura 19 E**), enquanto que suas medidas de velocidade de captação se mantiveram elevadas. Um problema que pode ocorrer é que, se o segmento do modelo de captação incluir parte da fase de fluxo vascular, seus resultados podem ser artificialmente elevados, então é preciso ter cuidado na segmentação das curvas. A velocidade de captação pode ser bastante robusta, pois, além de ser independente da subtração do BG, não é influenciada pelo tempo do estímulo sialogogo. Seja aos 10 ou 60 minutos, a velocidade inicial de captação continua a mesma.

A fração de excreção com estímulo sialogogo tem sido a variável funcional mais presente na literatura^{57,60,75,107-109}. Sua principal vantagem é a simplicidade de seu cálculo, que pode ser feito mesmo com a taxa bruta de contagens, sendo mais versátil às preferências de cada autor para normalização da captação (pela atividade injetada ou como razão do BG). A função excretora das GS depende de uma série de fatores, como papilas gustativas funcionantes, arco-reflexo parassimpático preservado, adequada função contrátil das células mioepiteliais dos ácinos e ductos, e da patência dos próprios ductos^{99,110}.

Outra medida menos comum para a salivação estimulada é a excreção absoluta^{99,100,111}, a quantidade do radiotraçador que sai da GS e vai para a boca em relação à atividade injetada. Essa medida é independente da região escolhida para subtração do BG, e é, possivelmente, a variável mais associada com o volume de saliva que efetivamente vai para a boca, considerando que o pertecnetato representa a função salivar do cloreto, que cria o gradiente osmolar que leva a água para formar o volume de saliva dentro do ácino^{55,56}. Uma baixa excreção absoluta pode ocorrer por conta de um baixo acúmulo total, ou de redução na fração de excreção. Seu resultado é um indicador da função global da GS, refletindo tanto sua produção como função excretora, tendo potencial para talvez ser a medida mais associada a sintomas. Entretanto, como suas descrições na literatura são escassas, evidências clínicas ainda são limitadas.

Quadro 4. Resumo das propriedades de cada uma das variáveis funcionais.

Variável	Descrição
Fluxo Vascular	Indicador de processos vasculares ou inflamatórios agudos.
Captação Ativa	Independe da subtração do BG. Indicador de funcionalidade ativa de produção salivar. Pode ser influenciado por salivacão não estimulada.
Acúmulo Total	Soma da captação obtida nas fases vascular e ativa. Expressão final da função de produção salivar.
Velocidade de Captação	Independe da subtração do BG. Menos influenciado por salivacão não estimulada.
Excreção Absoluta	Independe da subtração do BG. Resultado final das funções de produção e excreção da saliva. Possivelmente mais associado a sintomas clínicos.
Fração de Excreção	Quantidade de saliva excretada em relação ao acúmulo total. Menos informativo quando o acúmulo total é baixo. Independe do método de normalização da taxa de contagens.
Velocidade de Excreção	Independe da subtração do BG. Pode indicar processos inflamatórios crônicos e risco de sialolitíase. Necessário distinguir se a salivacão foi espontânea ou estimulada.

Fonte: Autoria própria.

Outros autores analisaram também como ocorreu a eliminação da saliva, pela velocidade de excreção^{71,106,112}. A salivacão estimulada normalmente ocorre de forma rápida e abrupta, e a GS já retorna a aumentar sua captação poucos minutos após, sendo importante verificar se a excreção observada foi espontânea (**Figura 19 F**), para evitar subestimação da medida. Excreção lentificada por indicar que existe algum fator dificultando a passagem da saliva para a boca, como obstruções parciais, fibrose tecidual, ou talvez um aumento da viscosidade⁹⁵. Essa é uma medida que também não é muito descrita na literatura, mas redução nas medidas de fluxo de salivacão espontânea tem sido associadas a sialoadenites crônicas e à formação de sialólitos^{105,113,114}.

5.5 IMAGENS PARAMÉTRICAS

Imagens paramétricas (IP) são criadas pelo cálculo de variáveis pixel-a-pixel, permitindo a visualização da distribuição espacial e heterogeneidade deste atributo, e tem a vantagem de não depender da segmentação de ROIs. As principais barreiras ao uso deste método são: O

ruído, que se torna muito maior ao usar quadros dinâmicos curtos e especialmente na dimensão de um único pixel; a necessidade de aquisições dinâmicas prolongadas; a baixa disponibilidade de equipamentos para realizar imagens dinâmicas de corpo inteiro; e a necessidade que alguns modelos tem de obter uma curva de atividade-tempo do sangue^{115,116}. Outro fator a ser considerado é a praticidade de sua execução no ambiente clínico. Aquisições demoradas, com múltiplas coletas de amostras sangue, ou modelos complexos de análise não são práticos para uso na rotina, ou até inexecutáveis a depender do contexto clínico do paciente e dos equipamentos disponíveis¹¹⁷. A única descrição do uso de imagens paramétricas na cintilografia de GS que encontramos foi em um artigo de 2003⁶⁶ que apenas brevemente exhibe uma única imagem.

Os primeiros segundos após a administração do radiotraçador, a fase de fluxo vascular, representam um problema para a aquisição de imagens. Por ser um período extremamente dinâmico, quadros longos não conseguem distinguir as etapas de seu desenvolvimento por baixa resolução temporal, enquanto que quadros curtos apresentam muito ruído por baixa resolução do sinal. Na prática, as imagens deste período costumam apresentar ambos os problemas de forma considerável, com muito ruído e resolução temporal insuficiente. Assumindo que o período do primeiro ao quinto minuto da distribuição do radiotraçador pode ser representado por um modelo linear, é possível calcular a intercepção deste período, o seu valor na origem dos eixos (final do 1º minuto) (**Figura 15**). Cria-se então uma imagem da distribuição do radiotraçador ao final da fase de fluxo vascular com resolução temporal otimizada e ao mesmo tempo que usa a estatística de contagens destes 4 minutos de aquisição. De forma similar, a inclinação do modelo linear é indicadora da velocidade de captação nos primeiros minutos após a fase de fluxo.

Comparados com os métodos descritos para criar IP de PET-CT^{118,119}, os que utilizamos aqui são mais simples. Apesar de se basearem em medidas de captação e não em variáveis verdadeiramente quantitativas do ponto de vista propedêutico (assim como o SUV, alguns autores as denominam de *semiquantitativas*), são mais práticos e dispensam grandes, se alguma, alterações nos protocolos de imagem já realizados rotineiramente. Os principais benefícios que identificamos foram os de permitir rápida análise do estado funcional das GS e que pode ser realizada ainda na tela de processamento enquanto se faz o controle de

qualidade, auxiliando inclusive na análise de adequação e eventual correção dos ROIs. Algumas GS pouco distintas nas imagens somadas utilizadas para desenho dos ROIs podem apresentar seus contornos bem nítidos e definidos nas IP (**Figura 12**).

Na imagem de fluxo vascular (IP_{FV}) podem ser caracterizados os grandes vasos, a tireoide, a mucosa nasal, e as GS. A imagem velocidade de captação (IP_{VC}) é independente do valor alcançado na fase de fluxo vascular, de forma que mesmo tecidos com alto fluxo não aparecem na imagem caso não tenham posterior incremento da captação, como é o caso dos grandes vasos e da mucosa nasal. As glândulas submandibulares costumam ser mais aparentes na IP_{FV} , enquanto que as parótidas tendem a se destacar mais na IP_{VC} . Isso pode ser explicado pelo maior fluxo de saliva não estimulada nas submandibulares, conforme já foi discutido no tópico sobre a variável funcional de velocidade de captação. Aqui, porém, o modelo utilizado é linear, e portanto é influenciado pela SNE conforme já é descrito na literatura^{85,98,102}.

As imagens de fração de excreção (IP_{FE}) e de excreção absoluta (IP_{EA}) são criadas de forma análoga às respectivas variáveis funcionais com mesmo nome, porém executando as operações sobre as imagens inteiras. Como as GS são as únicas estruturas que tem redução significativa da concentração do radiotraçador após o estímulo com suco de limão, apenas elas aparecem nestas imagens. Estruturas que apresentam ganho do sinal neste período, como a boca e a tireoide, se apresentam como sombras brancas, enquanto que tecidos que não tem ganho ou perda, como músculo e subcutâneo, apresentam apenas ruído. Regiões com baixa captação podem ter um resultado de fração de excreção alto apesar de apresentarem pouca alteração no período, visto que uma diferença pequena continua representando uma grande parcela de um valor inicial também pequeno, de forma que a variação aleatória do ruído se torna mais proeminente na IP_{ER} .

Artefatos de movimentação podem ocorrer, sendo mais frequentes: a elevação da tireoide no momento do estímulo salivar e deglutição (**Figura 22**); o aumento do contorno das bordas do terço inferior da face, devido à contração dos músculos ao sabor azedo do limão; e a acentuação unilateral das bordas da cabeça com apagamento das bordas contralaterais, pela sua movimentação lateral entre as imagens (**Figura 21**). GS sem excreção também podem

aparecer caso haja movimentação, se apresentando com um padrão de meia lua (um lado com sinal elevado e o outro com sinal baixo).

Estas IP dependem dos períodos em que os quadros são somados para gerar as imagens de referência pré e pós estímulo. Caso a excreção ocorra fora desta janela, não será bem representada nas IP. As curvas de atividade-tempo podem ajudar indicando o momento em que realmente ocorreu a excreção salivar, permitindo ao examinador redefinir os períodos de referência. Em algumas situações as GS podem apresentar excreção em momentos diferentes, de forma que mais de uma imagem pode ser necessária para representá-las fielmente.

5.6 TESTES DE VALIDAÇÃO

O *International Medical Device Regulators Forum* (IMDRF) publica documentos que são usados como base para órgãos reguladores como o *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos da América, e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil avaliarem dispositivos médicos assim como *softwares* usados como dispositivos médicos (SDM)¹²⁰. O processo de validação clínica de SDM é discutido em seu documento “*Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation*”¹²¹, que o decompõe em três partes: A identificação de uma associação clínica válida; A validação técnica analítica; E a validação clínica.

O documento explica que identificação de uma associação clínica válida envolve a identificação de que o resultado gerado pelo SDM é associado a um desfecho clínico de interesse, e é geralmente feita por uma revisão de literatura identificando artigos e diretrizes clínicas relevantes. A validação analítica trata de verificar se o SDM realmente está medindo o que diz estar medindo, se está processando os dados e gerando resultados corretos, acurado e reproduzíveis. E a validação clínica envolve identificar que o usuário consegue utilizar o SDM para chegar a seus resultados, e que tais resultados apresentam medidas de desempenho clínico favoráveis (sensibilidade, especificidade, razão das chances etc.), o que também pode ser alcançado utilizando a literatura existente de pesquisas envolvendo o mesmo resultado para o mesmo uso pretendido.

Conforme já foi discutido acima, todas as variáveis calculadas pelo nosso *software* já são descritas na literatura e já apresentam medidas de desempenho clínico. Um questionário foi aplicado aos médicos nucleares de nosso serviço para avaliar o seu uso em sua prática clínica. Restando então a realização de experimentos de validação analítica, para verificar se seus cálculos estão sendo realizados como planejado. Como todas as variáveis são calculadas pelas medidas de porcentagem de captação, esse foi o foco.

No experimento com o *flood phantom*, foram usadas fontes radioativas com atividade conhecida, permitindo a verificação dos cálculos de porcentagem de captação, assim como das correções de decaimento e subtração do BG. A curva resultante apresentou média dentro da faixa esperada, ruído simétrico, e seu ajuste linear não pode ser diferenciado de uma linha horizontal (**Gráfico 1**), indicando que os cálculos estão funcionando corretamente.

A reprodutibilidade dos cálculos também foi avaliada em exames reais, comparando de forma pareada os resultados obtidos pelo *software* com os calculados por um processamento manual. Algum grau de diferença entre as medidas individuais já era esperado, considerando as discrepâncias técnicas entre os métodos de quantificação. O cálculo manual considera apenas as contagens do último minuto antes do estímulo, e portanto o valor do sinal está sujeito a maior ruído quando comparado ao uso do modelo exponencial que considera as contagens de todos os 14 minutos da fase de captação ativa. Os diferentes padrões de SNE podem também levar a diferenças entre os grupos, pois o aumento ou redução da SNE ao final da fase de captação vai ter um efeito muito maior no resultado do cálculo manual e em relação ao resultado do modelo exponencial, novamente pois este considera o período inteiro de forma que variações pontuais tem menor peso em seu resultado. A média das diferenças absolutas foi menor que 0,01%, com desvio padrão de 0,029%, sendo a maior observada de 0,06%. Além de pequenas, as diferenças observadas entre os grupos não foram capazes de afastar a hipótese nula pelo teste estatístico, e portanto bem explicadas por variações aleatórias como as descritas acima, não havendo sinais de tendências na operacionalização dos cálculos pelo programa.

No questionário aplicado aos médicos nucleares de nosso serviço, foi solicitado para que concordem ou discordem de cinco afirmativas comparando o processamento das imagens de cintilografia salivar pelo método manual tradicional em relação ao método atual utilizando o *software* desenvolvido neste projeto (**Tabela 3**). Consideramos a primeira afirmativa a mais importante, porque o principal obstáculo para a implementação de métodos quantitativos de forma geral é que costumam ser inconvenientes e bastante trabalhosos. Todos discordam o método desenvolvido é mais trabalhoso do que o método tradicional, e também concordam na afirmativa seguinte que seu trabalho foi agilizado, assim como demonstraram sua preferência pelo novo método. Houveram algumas ressalvas, com concordâncias parciais, em relação a ainda terem alguma dificuldade, mas o uso de uma nova ferramenta é sempre acompanhado de uma curva de aprendizado, e talvez alguns ajustes de interface ou treinamento possam ajudar. A afirmativa que apresentou maior frequência de concordância parcial foi sobre sua impressão de que houve aumento na qualidade dos laudos.

A afirmativa em questão deixa a definição de ‘qualidade’ aberta, e em posterior conversa com cada profissional, alguns afirmaram que ter interpretado como uma maior segurança em sua análise, e outros como uma percepção de maior acurácia do resultado. Considerando este último ponto, o benefício de métodos quantitativos é realmente controverso. Desce a concepção dos primeiros métodos de quantificação para cintilografia salivar, nos anos 70 e 80, já se tinha a percepção de que a quantificação dificilmente modifica o resultado do exame em relação à análise visual qualitativa^{61,99}. Isso inclusive já foi investigado em alguns trabalhos, não sendo observada diferença entre os métodos^{58,75}. O que se observa é que a vantagem dos métodos quantitativos ocorre principalmente no acompanhamento sequencial dos pacientes, para indicar melhora ou progressão da doença, assim como em pesquisas sobre tratamentos^{61,99,122}.

5.7 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Existem limitações que são intrínsecas à própria cintilografia de GS e precisam ser consideradas independentemente de como a análise for realizada. A saliva é uma solução de composição complexa, e o único aspecto avaliado por este exame é a capacidade das GS de aprisionar íons de cloro (representados pelo pertecnetato) no lúmen dos ácinos e lança-los para a boca. Outros aspectos salivares, como o pH, a viscosidade e composição bioquímica também podem levar a sintomas de xerostomia, mesmo com uma cintilografia normal¹²³. Uma característica comum a todas as variáveis quantitativas descritas na literatura é a larga variância na população normal^{87,124,125}, o que pode ter relação com alta prevalência de hipossalivação em indivíduos saudáveis, que pode chegar a 40%¹²⁶. Com distribuição normal alargada, fica difícil estabelecer valores de corte diagnósticos, mesmo aumentando a reprodutibilidade das medidas por automatização do processo.

A redução da captação de pertecnetato não é específica, a função da cintilografia de GS não é de diferenciar entre síndrome de Sjögren ou qualquer outra patologia^{127,128}. Seu papel clínico também não é o de diagnosticar síndromes xerostômicas, pois esse diagnóstico nunca por um único exame individualmente, mas sim pela história e exame clínicos, com ou sem o auxílio de múltiplos de exames complementares em paralelo ou em série. O principal valor deste exame não se encontra em sua acurácia diagnóstica, mas em sua capacidade de avaliar e quantificar de forma não invasiva o estado funcional de cada GS individualmente. Isso viabiliza a realização de avaliações longitudinais¹²⁵, com seguimento dos pacientes, permitindo melhor descrição da história natural e acompanhamento da evolução clínica das doenças, além da avaliação de respostas a terapias^{73,105,108,109,112,129–135}. É esperado, inclusive, que este cenário se torne ainda mais relevante com os recentes avanços teranósticos dos tratamentos radioisotópicos, especialmente para os que envolvem uso do actínio-225 e do antígeno de membrana específico da próstata (PSMA)^{129,131,136–140}. Em um estudo retrospectivo¹⁴¹, 6 dos 23 pacientes (23%) com câncer de próstata pediram para interromper o tratamento com Ac-225-PSMA-617 por sintomas de xerostomia, sendo que apenas 2 (8%) precisaram descontinuar o tratamento por piora de leucopenia e trombocitopenia prévias.

Este contexto de avaliações longitudinais é inclusive onde o uso de medidas quantitativas realmente se destaca em relação à puramente visual, que são reconhecidas por serem mais reproduzíveis e menos examinador dependente, além de permitirem uso de métodos estatísticos mais robustos^{5,6}. Isso, inclusive, é um fenômeno geral, e não específico à cintilografia de GS. Nos exames de PET com FDG é consenso que, mesmo a análise visual por si só sendo suficiente para identificar lesões, o uso de medidas quantitativas como o SUV são essenciais para acompanhar lesões e avaliar se houve progressão da doença ou resposta aos tratamentos^{122,142}. A questão é, se o objetivo for exclusivamente dar um resultado como normal *versus* alterado, a análise visual é claramente suficiente^{58,75,143}. Mas essa classificação dicotômica pouco acrescenta na condução de pacientes com síndromes xerostômicas. Para avaliar melhora, progressão, resposta aos tratamentos, além de fatores de risco e prognósticos, parâmetros quantitativos em exames sequenciais são indispensáveis^{61,95,99}.

Apesar de tudo isso, o uso de parâmetros quantitativos na cintilografia de GS ainda se mantém restrito a centros de pesquisa, com baixa adoção pelos serviços de MN mais tradicionais. A diversidade de protocolos de aquisição, a falta de padronização para a análise, a necessidade de segmentação manual de múltiplos ROI e pontos de interesse nas CAT para realização dos cálculos é proibitiva à sua implementação. Por melhor que seja a técnica, se seu uso leva a inconveniências, a aceitação pelos profissionais é baixa. A ideia central no desenvolvimento de nossa ferramenta foi de permitir o uso destes modelos de análise quantitativa sem custo adicional de tempo e esforço. Consideramos então que obtivemos sucesso, pois, além de não aumentar o trabalho do processamento e análise do exame, se tornou mais simples e fácil do que o método tradicional, permitindo ao usuário realizar uma análise quantitativa com múltiplas variáveis e imagens adicionais em poucos segundos e até mesmo com um único botão.

A aplicação desta metodologia de análise abre portas para que possamos melhor descrever e entender as diferentes síndromes xerostômicas, e talvez no futuro permitindo adequada diferenciação entre etiologias de acordo com padrões mais específicos do que os atualmente descritos. Síndromes de boca seca não representam gravidade com risco direto à vida do paciente, mas podem gerar importantes complicações com repercussões clínicas e do bem estar, e portanto devem ser acompanhadas e conduzidas de acordo^{144,145}.

6. CONCLUSÕES

O *software* foi desenvolvido e está funcionando adequadamente, com capacidade de realizar todo o processo de quantificação de forma rápida e completamente automática.

Os resultados calculados pelo programa foram validados tanto de forma controlada como utilizando imagens de exames reais da prática clínica.

7. REFERÊNCIAS

1. Chakravorty P. What Is a Signal? [Lecture Notes]. IEEE Signal Process Mag. setembro de 2018;35(5):175–7.
2. Are we in control of our own decisions? [Internet]. 2008 [citado 3 de outubro de 2021]. Disponível em: https://www.ted.com/talks/dan_ariely_are_we_in_control_of_our_own_decisions
3. Itri JN, Patel SH. Heuristics and Cognitive Error in Medical Imaging. AJR Am J Roentgenol. maio de 2018;210(5):1097–105.
4. Todorović D. What Are Visual Illusions?*. Perception. 1º de novembro de 2020;49(11):1128–99.
5. Wang YXJ, Ng CK. The impact of quantitative imaging in medicine and surgery: Charting our course for the future. Quant Imaging Med Surg. dezembro de 2011;1(1):1–3.
6. Rogers W, Thulasi Seetha S, Refaee TAG, Lieverse RIY, Granzier RWY, Ibrahim A, et al. Radiomics: from qualitative to quantitative imaging. Br J Radiol. abril de 2020;93(1108):20190948.
7. Ashrafinia S. Quantitative Nuclear Medicine Imaging Using Advanced Image Reconstruction And Radiomics [Thesis]. Johns Hopkins University; 2019.
8. Dougherty G. Digital Image Processing for Medical Applications. Cambridge University Press; 2009. 463 p.
9. Infopédia. píxel | Dicionário Infopédia da Língua Portuguesa [Internet]. infopedia.pt - Porto Editora. [citado 9 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/píxel>
10. Writer RFGPT. Modern Dictionary of Electronics. 7ª edição. Boston: Newnes; 1999.
11. Myers WG. Georg Charles de Hevesy: the father of nuclear medicine. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. junho de 1979;20(6):590–4.
12. Chandra R, Rahmim A. Nuclear Medicine Physics: The Basics. 8ª edição. Philadelphia: LWW; 2017.
13. IAEA. Nuclear Medicine Physics. Vienna: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY; 2015. (Non-serial Publications).
14. IAEA. Nuclear Medicine Resources Manual. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2006. (Non-serial Publications).
15. IAEA. Quantitative Nuclear Medicine Imaging: Concepts, Requirements and Methods. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2014. (Human Health Reports).

16. Faber TL, Folks RD. Computer Processing Methods for Nuclear Medicine Images. *J Nucl Med Technol*. 1º de setembro de 1994;22(3):145–63.
17. Gonzalez RC, Woods RE. *Digital Image Processing*. 3ª edição. Upper Saddle River, N.J: Pearson; 2007.
18. Wevrett J, Fenwick A, Scuffham J, Nisbet A. Development of a calibration protocol for quantitative imaging for molecular radiotherapy dosimetry. *Radiat Phys Chem*. 1º de novembro de 2017;140:355–60.
19. Stabin MG, Tagesson M, Thomas SR, Ljungberg M, Strand SE. Radiation dosimetry in nuclear medicine. *Appl Radiat Isot Data Instrum Methods Use Agric Ind Med*. janeiro de 1999;50(1):73–87.
20. Atkins HL, Richards P. Assessment of Thyroid Function and Anatomy with Technetium-99m as Per technetate. *J Nucl Med*. 1º de janeiro de 1968;9(1):7–15.
21. Giovanella L, Avram AM, Iakovou I, Kwak J, Lawson SA, Lulaj E, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. novembro de 2019;46(12):2514–25.
22. Morbelli S, Esposito G, Arbizu J, Barthel H, Boellaard R, Bohnen NI, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1º de julho de 2020;47(8):1885–912.
23. Blau M. Radiation Dosimetry of ¹³¹I-19-Iodocholesterol: The Pitfalls of Using Tissue Concentration Data. *J Nucl Med*. 1º de março de 1975;16(3):247–8.
24. Strauss LG, Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. abril de 1991;32(4):623–48; discussion 649–650.
25. Kim CK, Gupta NC, Chandramouli B, Alavi A. Standardized uptake values of FDG: body surface area correction is preferable to body weight correction. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. janeiro de 1994;35(1):164–7.
26. Tahari AK, Chien D, Azadi JR, Wahl RL. Optimum lean body formulation for correction of standardized uptake value in PET imaging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. setembro de 2014;55(9):1481–4.
27. Adam WE, Tarkowska A, Bitter F, Stauch M, Geffers H. Equilibrium (Gated) radionuclide ventriculography. *Cardiovasc Radiol*. 1º de setembro de 1979;2(3):161–73.
28. Links JM, Douglass KH, Wagner HN. Patterns of ventricular emptying by Fourier analysis of gated blood-pool studies. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. outubro de 1980;21(10):978–82.
29. Lamoureux G, Dupont RM, Ashburn WL, Halpern SE. “CORT-EX:” A Program for Quantitative Analysis of Brain SPECT Data. *J Nucl Med*. 1º de novembro de 1990;31(11):1862–71.

30. Brown RKJ, Bohnen NI, Wong KK, Minoshima S, Frey KA. Brain PET in Suspected Dementia: Patterns of Altered FDG Metabolism. *RadioGraphics*. 1º de maio de 2014;34(3):684–701.
31. Cochran BJ, Ryder WJ, Parmar A, Klaeser K, Reilhac A, Angelis GI, et al. Determining Glucose Metabolism Kinetics Using 18F-FDG Micro-PET/CT. *JoVE J Vis Exp*. 2 de maio de 2017;(123):e55184.
32. Dimitrakopoulou-Strauss A, Pan L, Strauss LG. Quantitative approaches of dynamic FDG-PET and PET/CT studies (dPET/CT) for the evaluation of oncological patients. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 28 de setembro de 2012;12:283–9.
33. Kristian A, Nilsen LB, Røe K, Revheim ME, Engebråten O, Mælandsmo GM, et al. Dynamic 18 F-FDG PET for Assessment of Tumor Physiology in Two Breast Carcinoma Xenografts. *Nucl Med Mol Imaging*. 1º de setembro de 2013;47(3):173–80.
34. Blaufox MD, Aurell M, Bubeck B, Fommei E, Piepsz A, Russell C, et al. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on Renal Clearance. *J Nucl Med*. 1º de novembro de 1996;37(11):1883–8.
35. Schlegel JU, Hamway SA. Individual Renal Plasma Flow Determination in 2 Minutes. *J Urol*. setembro de 1976;116(3):282–5.
36. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, R S, et al. Guidelines for glomerular filtration rate determination in children. *Eur J Nucl Med*. 1º de março de 2001;28(3):BP31-6.
37. Gates GF. Split renal function testing using Tc-99m DTPA. A rapid technique for determining differential glomerular filtration. *Clin Nucl Med*. setembro de 1983;8(9):400–7.
38. Box GEP. Robustness in the Strategy of Scientific Model Building. Em: Launer RL, Wilkinson GN, organizadores. *Robustness in Statistics*. Academic Press; 1979. p. 201–36.
39. Farrell MB. Gastric Emptying Scintigraphy. *J Nucl Med Technol*. 1º de junho de 2019;47(2):111–9.
40. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, Maurer AH, et al. Consensus Recommendations for Gastric Emptying Scintigraphy: A Joint Report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med Technol*. 1º de março de 2008;36(1):44–54.
41. Wijnand HP. Pharmacokinetic model equations for the one- and two-compartment models with first-order processes in which the absorption and exponential elimination or distribution rate constants are equal. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1º de fevereiro de 1988;16(1):109–28.

42. Murthy VL, Bateman TM, Beanlands RS, Berman DS, Borges-Neto S, Chareonthaitawee P, et al. Clinical Quantification of Myocardial Blood Flow Using PET: Joint Position Paper of the SNMMI Cardiovascular Council and the ASNC. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* fevereiro de 2018;25(1):269–97.
43. Bateman TM, Heller GV, Beanlands R, Calnon DA, Case J, deKemp R, et al. Practical guide for interpreting and reporting cardiac PET measurements of myocardial blood flow: an Information Statement from the American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* abril de 2021;28(2):768–87.
44. Kety SS, Schmidt CF. The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Am J Physiol-Leg Content.* janeiro de 1945;143(1):53–66.
45. Dimitrakopoulou-Strauss A, Pan L, Sachpekidis C. Kinetic modeling and parametric imaging with dynamic PET for oncological applications: general considerations, current clinical applications, and future perspectives. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janeiro de 2021;48(1):21–39.
46. Kikuchi A, Onoguchi M, Horikoshi H, Sjöstrand K, Edenbrandt L. Automated segmentation of the skeleton in whole-body bone scans: influence of difference in atlas. *Nucl Med Commun.* setembro de 2012;33(9):947–53.
47. Zhou K, Rueckert D, Fichtinger G, organizadores. *Handbook of Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention.* 1ª edição. London, United Kingdom ; San Diego, CA, United States: Academic Press; 2019.
48. Jackson P, Hardcastle N, Dawe N, Kron T, Hofman MS, Hicks RJ. Deep Learning Renal Segmentation for Fully Automated Radiation Dose Estimation in Unsealed Source Therapy. *Front Oncol.* 2018;8:215.
49. Renard F, Guedria S, Palma ND, Vuillerme N. Variability and reproducibility in deep learning for medical image segmentation. *Sci Rep.* 13 de agosto de 2020;10(1):13724.
50. Cardenas CE, Yang J, Anderson BM, Court LE, Brock KB. Advances in Auto-Segmentation. *Semin Radiat Oncol.* 1º de julho de 2019;29(3):185–97.
51. Hesamian MH, Jia W, He X, Kennedy P. Deep Learning Techniques for Medical Image Segmentation: Achievements and Challenges. *J Digit Imaging.* agosto de 2019;32(4):582–96.
52. MacDonald A, Burrell S. Infrequently Performed Studies in Nuclear Medicine: Part 2. *J Nucl Med Technol.* 1º de março de 2009;37(1):1–13.
53. Nakayama M, Okizaki A, Nakajima K, KojiTakahashi. Approach to Diagnosis of Salivary Gland Disease from Nuclear Medicine Images. Em 2017.

54. Börner W, Grünberg H, Moll E. Scintigraphic description of salivary glands of the head with technetium-99m. *Med Welt*. 16 de outubro de 1965;42:2378–80.
55. Helman J, Turner RJ, Fox PC, Baum BJ. 99mTc-pertechnetate uptake in parotid acinar cells by the Na⁺/K⁺/Cl⁻ co-transport system. *J Clin Invest*. maio de 1987;79(5):1310–3.
56. Varga G. Physiology of the salivary glands. *Surg - Oxf Int Ed*. 1º de dezembro de 2015;33(12):581–6.
57. Kaldewey HP, ter Borg EJ, van de Garde EMW, Habraken JBA, van Buul MMC. Validation of quantitative salivary gland scintigraphy in relation to the American–European consensus criteria for Sjögren’s syndrome. *Nucl Med Commun*. abril de 2019;40(4):343–8.
58. Kim HA, Yoon SH, Yoon JK, Lee SJ, Jo KS, Lee DH, et al. Salivary gland scintigraphy in Sjögren’s syndrome. *Nukl - Nucl*. 2014;53(4):139–45.
59. Schall GL, Anderson LG, Wolf RO, Herdt JR, Tarpley TM, Cummings NA, et al. Xerostomia in Sjögren’s syndrome. Evaluation by sequential salivary scintigraphy. *JAMA*. 28 de junho de 1971;216(13):2109–16.
60. Shizukuishi K, Takahashi N, Kawamoto M, Abe A, Jin L, Inoue T, et al. Scoring analysis of salivary gland scintigraphy in patients with Sjögren’s syndrome. *Ann Nucl Med*. 1º de dezembro de 2003;17.
61. Schall GL, Larson SM, Anderson LG, Griffith JM. Quantification of parotid gland uptake of pertechnetate using a gamma scintillation camera and a “region-of-interest” system. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. agosto de 1972;115(4):689–97.
62. Dhameja M, Singla V, Dhameja K, Singla N. Diagnostic Imaging of the Salivary Glands- A Review. *Int J Contemp Med Surg Radiol*. 17 de outubro de 2016;1(1):12–5.
63. Klutmann S, Bohuslavizki KH, Kröger S, Bleckmann C, Brenner W, Mester J, et al. Quantitative salivary gland scintigraphy. *J Nucl Med Technol*. 1º de março de 1999;27(1):20–6.
64. Kohn WG, Ship JA, Atkinson JC, Patton LL, Fox PC. Salivary gland 99mTc-scintigraphy: a grading scale and correlation with major salivary gland flow rates. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. fevereiro de 1992;21(2):70–4.
65. Vigh L, Carlsen O, Hartling OJ. Uptake index and stimulated salivary gland response in 99Tcm-pertechnetate salivary gland scintigraphy in normal subjects. *Nucl Med Commun*. abril de 1997;18(4):363–6.
66. Loutfi I, Nair MK, Ebrahim AK. Salivary gland scintigraphy: the use of semiquantitative analysis for uptake and clearance. *J Nucl Med Technol*. junho de 2003;31(2):81–5.
67. Münter MW, Karger CP, Hoffner SG, Hof H, Thilmann C, Rudat V, et al. Evaluation of salivary gland function after treatment of head-and-neck tumors with intensity-

- modulated radiotherapy by quantitative pertechnetate scintigraphy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1º de janeiro de 2004;58(1):175–84.
68. Anjos DA, Etchebehere ECSC, Santos AO, Lima MCL, Ramos CD, Paula RB, et al. Normal values of [99mTc]pertechnetate uptake and excretion fraction by major salivary glands. *Nucl Med Commun*. abril de 2006;27(4):395–403.
 69. Senthilkumar B, Sathasivasubramanian S. The Role of Salivary Gland Scintigraphy in the Evaluation of Salivary Gland Dysfunction in Uncontrolled Type II Diabetic Patients. *World J Nucl Med*. setembro de 2013;12(3):94–100.
 70. Afzelius P, Fuglsang S. A kinetic compartment model for evaluating salivary gland scintigraphies. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014;34(2):143–50.
 71. Dugonjić S, Stefanović D, Ethurović B, Spasić-Jokić V, Ajdinović B. Evaluation of diagnostic parameters from parotid and submandibular dynamic salivary glands scintigraphy and unstimulated sialometry in Sjögren's syndrome. *Hell J Nucl Med*. agosto de 2014;17(2):116–22.
 72. Wu CB, Xi H, Zhou Q, Zhang LM. The diagnostic value of technetium 99m pertechnetate salivary gland scintigraphy in patients with certain salivary gland diseases. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. março de 2015;73(3):443–50.
 73. Kim YM, Choi JS, Hong SB, Hyun IY, Lim JY. Salivary gland function after sialendoscopy for treatment of chronic radioiodine-induced sialadenitis. *Head Neck*. 2016;38(1):51–8.
 74. Maruoka Y, Baba S, Isoda T, Kitamura Y, Abe K, Sasaki M, et al. A Functional Scoring System Based on Salivary Gland Scintigraphy for Evaluating Salivary Gland Dysfunction Secondary to 131I therapy in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Diagn Res JCDR*. agosto de 2017;11(8):TC23–8.
 75. García-González M, González-Soto MJ, Gómez Rodríguez-Bethencourt MÁ, Ferraz-Amaro I. The validity of salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome diagnosis: comparison of visual and excretion fraction analyses. *Clin Rheumatol*. maio de 2021;40(5):1923–31.
 76. Derrick B, White P. Comparing two samples from an individual Likert question. *Int J Math Stat [Internet]*. 17 de agosto de 2017 [citado 22 de janeiro de 2025];18(3). Disponível em: <https://uwe-repository.worktribe.com/output/882904>
 77. Rensis Likert. A technique for the measurement of attitudes [Internet]. 1932 [citado 22 de janeiro de 2025]. Disponível em: <http://archive.org/details/likert-1932>
 78. Klein Hesselink EN, Brouwers AH, de Jong JR, van der Horst-Schrivers ANA, Coppes RP, Lefrandt JD, et al. Effects of Radioiodine Treatment on Salivary Gland Function in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: A Prospective Study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. novembro de 2016;57(11):1685–91.

79. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* março de 2003;13(3):265–71.
80. Maier H, Bihl H. Effect of radioactive iodine therapy on parotid gland function. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1987;103(3–4):318–24.
81. Van Nostrand D. Sialoadenitis secondary to ¹³¹I therapy for well-differentiated thyroid cancer. *Oral Dis.* março de 2011;17(2):154–61.
82. Choi JS, Park IS, Kim SK, Lim JY, Kim YM. Morphometric and functional changes of salivary gland dysfunction after radioactive iodine ablation in a murine model. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* novembro de 2013;23(11):1445–51.
83. Klein Hesselink EN, Links TP. Radioiodine Treatment and Thyroid Hormone Suppression Therapy for Differentiated Thyroid Carcinoma: Adverse Effects Support the Trend toward Less Aggressive Treatment for Low-Risk Patients. *Eur Thyroid J.* junho de 2015;4(2):82–92.
84. Vissink A, Mitchell JB, Baum BJ, Limesand KH, Jensen SB, Fox PC, et al. Clinical Management of Salivary Gland Hypofunction and Xerostomia in Head-and-Neck Cancer Patients: Successes and Barriers. *Int J Radiat Oncol.* 15 de novembro de 2010;78(4):983–91.
85. Malpani BL, Samuel AM, Ray S. Differential kinetics of parotid and submandibular gland function as demonstrated by scintigraphic means and its possible implications. *Nucl Med Commun.* agosto de 1995;16(8):706–9.
86. Kang JY, Jang SJ, Lee WW, Jang SJ, Lee YJ, Kim SE. Evaluation of Salivary Gland Dysfunction Using Salivary Gland Scintigraphy in Sjögren's Syndrome Patients and in Thyroid Cancer Patients after Radioactive Iodine Therapy. *Nucl Med Mol Imaging.* 8 de julho de 2011;45(3):161.
87. Hermann GA, Vivino FB, Shnier D, Krumm RP, Mayrin V, Shore JB. Variability of quantitative scintigraphic salivary indices in normal subjects. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* julho de 1998;39(7):1260–3.
88. Upadhyaya A, Meng Z, Wang P, Zhang G, Jia Q, Tan J, et al. Effects of first radioiodine ablation on functions of salivary glands in patients with differentiated thyroid cancer. *Medicine (Baltimore).* junho de 2017;96(25):e7164.
89. Wu J qing, Feng H juan, Ouyang W, Sun Y gang, Chen P, Wang J, et al. Systematic evaluation of salivary gland damage following I-131 therapy in differentiated thyroid cancer patients by quantitative scintigraphy and clinical follow-up. *Nucl Med Commun.* agosto de 2015;36(8):819–26.
90. Inoue Y, Yoshikawa K, Yoshioka N, Watanabe T, Saegusa S, Kaneko Y, et al. Evaluation of renal function with ^{99m}Tc-MAG3 using semiautomated regions of interest. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* dezembro de 2000;41(12):1947–54.

91. Tian C, Huang Q, Han Y, Sun X. Validating CT-assisted Region of Interest Acquisition Method in ^{99m}Tc-DTPA Scintigraphy for Patients with Low Renal Function. Em: 2012 International Conference on Biomedical Engineering and Biotechnology. 2012. p. 955–8.
92. Zheng X, Wei W, Huang Q, Song S, Huang G. Automated Region of Interest Detection Method in Scintigraphic Glomerular Filtration Rate Estimation. IEEE J Biomed Health Inform. março de 2019;23(2):787–94.
93. Rahimi A, Hosntalab M, Babapour Mofrad F, Amoui M, Bagci U. An automatic segmentation framework for computer-assisted renal scintigraphy procedure. Med Biol Eng Comput. janeiro de 2023;61(1):285–95.
94. Häusler RJ, Ritschard J, N’Guyen VT, Montandon PB. Differential Diagnosis of Xerostomia by Quantitative Salivary Gland Scintigraphy. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1º de maio de 1977;86(3):333–41.
95. De Rossi G, Focacci C. A computer-assisted method for semi-quantitative assessment of salivary gland diseases. Eur J Nucl Med. dezembro de 1980;5(6):499–503.
96. Rosenthall L, Kaye M. Technetium-99m-pyrophosphate kinetics and imaging in metabolic bone disease. J Nucl Med V 16 No 1 Pp 33-39. 1º de janeiro de 1975;
97. Kinosada Y. New Quantitative Depiction of Salivary Gland Function Using a Combination of Scintigraphy and MRI. Radiological Society of North America 2009 Scientific Assembly and Annual Meeting; 2009 dez 1; Chicago IL.
98. Malpani BL, Jaiswar RK, Samuel AM. Noninvasive scintigraphic method to quantify unstimulated secretions from individual salivary glands. Auris Nasus Larynx. 1º de outubro de 1999;26(4):453–6.
99. Akker HPVD. Aspects of Salivary Gland Scintigraphy with ^{99m}Tc-Pertechnetate [Internet]. [Amsterdam, The Netherlands]: University of Amsterdam; 1988. Disponível em: https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/20/026/20026566.pdf
100. Hug I. Die nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik der Parotis: I. Die Funktion der normalen Parotis*. RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr. agosto de 1973;119(08):165–74.
101. Tainmont J. La scintigraphie salivaire. Acta Otorhinolaryngol Belg. 1973;27(4):435–63.
102. Schneyer LH, Levin LK. Rate of Secretion by Individual Salivary Gland Pairs of Man Under Conditions of Reduced Exogenous Stimulation. J Appl Physiol [Internet]. 1º de março de 1955 [citado 24 de abril de 2024]; Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/jappl.1955.7.5.508>
103. Byeon HK, Jeong GC, Kim B, Lee Y, Park JH, Lee SM. Clinical Utility of Quantitative Parameters of Salivary Gland Scintigraphy for Diagnosing Burning Mouth Syndrome. Diagn Basel Switz. 18 de setembro de 2022;12(9):2256.

104. Firat F, Cermik TF, Sarikaya A, Berkarda S. Effects of gender and age on the quantitative parameters of [99mTc]pertechnetate salivary gland scintigraphy in normal subjects. *Nucl Med Commun.* maio de 2006;27(5):447–53.
105. Chen YC, Dang LH, Chang WW, Su CH, Hung SH. Impaired spontaneous secretion as a potential factor in the development of sialolithiasis in the submandibular gland: A preliminary sialoscintigraphic study. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 1º de outubro de 2022;7(5):1329–36.
106. Nishiyama S, Miyawaki S, Yoshinaga Y. A study to standardize quantitative evaluation of parotid gland scintigraphy in patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* dezembro de 2006;33(12):2470–4.
107. Min HK, Kim SH, Lee KA, Jo JH, So Y, Chung HW, et al. Correlation between salivary gland ultrasonography and scintigraphy in primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatol Oxf Engl.* 9 de dezembro de 2021;keab881.
108. Nomura K, Nakayama M, Okizaki A. Effects of apitherapy against salivary gland disorder after radioactive iodine therapy for differentiated thyroid cancer. *Ann Nucl Med.* 7 de maio de 2023;
109. Sahoo B, Padhi S, Patra AC, Mahapatra BR, Mishra T, Mishra SR, et al. A Prospective Cohort Study Analyzing Radiation-Induced Xerostomia and Quality of Life of Head and Neck Cancer Patients Treated With Intensity-Modulated Radiotherapy and 3D Conformal Radiotherapy Techniques at a Tertiary Cancer Center in Eastern India. *Cureus.* março de 2023;15(3):e36442.
110. Proctor GB, Shaalan AM. Disease-Induced Changes in Salivary Gland Function and the Composition of Saliva. *J Dent Res.* outubro de 2021;100(11):1201–9.
111. Havlik E, Scherak O, Bergmann H, Kolarz G. Technetiumspeicherung der Parotis. *Nukl - Nucl.* 1976;15(3):142–5.
112. Aung W, Murata Y, Ishida R, Takahashi Y, Okada N, Shibuya H. Study of quantitative oral radioactivity in salivary gland scintigraphy and determination of the clinical stage of Sjögren's syndrome. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* janeiro de 2001;42(1):38–43.
113. Wilson KF, Meier JD, Ward PD. Salivary gland disorders. *Am Fam Physician.* 1º de junho de 2014;89(11):882–8.
114. Baurmash HD. Chronic recurrent parotitis: a closer look at its origin, diagnosis, and management. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* agosto de 2004;62(8):1010–8.
115. Muzi M, O'Sullivan F, Mankoff DA, Doot RK, Pierce LA, Kurland BF, et al. Quantitative assessment of dynamic PET imaging data in cancer imaging. *Magn Reson Imaging.* 1º de novembro de 2012;30(9):1203–15.

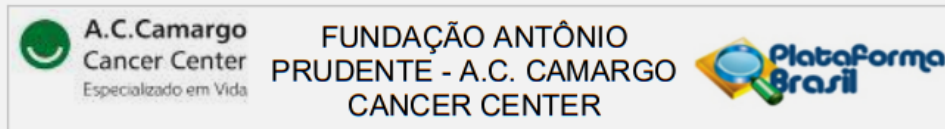
116. Kotasidis FA, Tsoumpas C, Rahmim A. Advanced kinetic modelling strategies: towards adoption in clinical PET imaging. *Clin Transl Imaging*. 1º de junho de 2014;2(3):219–37.
117. Zaidi H, organizador. *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*. Springer US; 2006.
118. Wang G, Rahmim A, Gunn RN. PET Parametric Imaging: Past, Present, and Future. *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci*. novembro de 2020;4(6):663–75.
119. Gallezot JD, Lu Y, Naganawa M, Carson RE. Parametric Imaging With PET and SPECT. *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci*. janeiro de 2020;4(1):1–23.
120. International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) | International Medical Device Regulators Forum [Internet]. 2024 [citado 6 de maio de 2024]. Disponível em: <https://www.imdrf.org/>
121. IMDRF IMDRF. Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation [Internet]. 2017 [citado 2 de maio de 2024]. Disponível em: <https://www.imdrf.org/working-groups/software-medical-device-samd>
122. Kinahan PE, Fletcher JW. PET/CT Standardized Uptake Values (SUVs) in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. *Semin Ultrasound CT MR*. dezembro de 2010;31(6):496–505.
123. Tanasiewicz M, Hildebrandt T, Obersztyn I. Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ*. 2016;25(1):199–206.
124. Chen YC, Chen HY, Hsu CH. Recent Advances in Salivary Scintigraphic Evaluation of Salivary Gland Function. *Diagnostics*. 28 de junho de 2021;11(7):1173.
125. Schall GL, Di Chiro G. Clinical usefulness of salivary gland scanning. *Semin Nucl Med*. julho de 1972;2(3):270–7.
126. Agostini BA, Cericato GO, Silveira ER da, Nascimento GG, Costa FDS, Thomson WM, et al. How Common is Dry Mouth? Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Prevalence Estimates. *Braz Dent J*. 2018;29(6):606–18.
127. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Perez-De-Lis M, Diaz-Lagares C, Bove A, Soto MJ, et al. Clinical and Prognostic Significance of Parotid Scintigraphy in 405 Patients with Primary Sjögren’s Syndrome. *J Rheumatol*. 1º de março de 2010;37(3):585–90.
128. Mortazavi H, Baharvand M, Movahhedian A, Mohammadi M, Khodadoust A. Xerostomia due to systemic disease: a review of 20 conditions and mechanisms. *Ann Med Health Sci Res*. julho de 2014;4(4):503–10.
129. Mahajan S, Grewal RK, Friedman KP, Schöder H, Pandit-Taskar N. Assessment of salivary gland function after 177Lu-PSMA radioligand therapy: Current concepts in imaging and management. *Transl Oncol*. julho de 2022;21:101445.

130. Lakshmi Nair S, Faizal B, Hari H. A Prospective Study of Recovery of Salivary Gland Function After Calculus Removal by Sialendoscopy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 1º de março de 2023;75(1):88–93.
131. Langbein T, Kulkarni HR, Schuchardt C, Mueller D, Volk GF, Baum RP. Salivary Gland Toxicity of PSMA-Targeted Radioligand Therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA and Combined ²²⁵Ac- and ¹⁷⁷Lu-Labeled PSMA Ligands (TANDEM-PRLT) in Advanced Prostate Cancer: A Single-Center Systematic Investigation. *Diagnostics.* agosto de 2022;12(8):1926.
132. Lv X, Yin L, Wu W, Li N, Zhang R, Li X, et al. Quantitative Scintigraphy Evaluated the Relationship between ¹³¹I Therapy and Salivary Glands Function in DTC Patients: A Retrospective Analysis. *J Healthc Eng.* 2022;2022:7640405.
133. Hwang JH, Han YH, Rahman MDT, Lee CS. Quantitative assessment of dry mouth in scrub typhus using salivary scintigraphy. *Sci Rep.* 8 de dezembro de 2021;11(1):23633.
134. van den Akker HP, Busemann-Sokole E. Submandibular gland function following transoral sialolithectomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1º de outubro de 1983;56(4):351–6.
135. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Perez-De-Lis M, Diaz-Lagares C, Bove A, Soto MJ, et al. Clinical and Prognostic Significance of Parotid Scintigraphy in 405 Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *J Rheumatol.* 1º de março de 2010;37(3):585–90.
136. Sartor Oliver, de Bono Johann, Chi Kim N., Fizazi Karim, Herrmann Ken, Rahbar Kambiz, et al. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 15 de setembro de 2021;385(12):1091–103.
137. Ma J, Li L, Liao T, Gong W, Zhang C. Efficacy and Safety of ²²⁵Ac-PSMA-617-Targeted Alpha Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol [Internet].* 2022 [citado 25 de abril de 2024];12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8852230/>
138. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, Weis M, Verburg FA, Mottaghy F, et al. ²²⁵Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* dezembro de 2016;57(12):1941–4.
139. Rathke H, Kratochwil C, Hohenberger R, Giesel FL, Bruchertseifer F, Flechsig P, et al. Initial clinical experience performing sialendoscopy for salivary gland protection in patients undergoing ²²⁵Ac-PSMA-617 RLT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(1):139–47.
140. Li JF, Qin LP, Wu QY, Guo XH, Yang JZ, Wan QC, et al. The value of ⁶⁸Ga-PSMA-11 positron emission tomography/computerized tomography in evaluating the lacrimal and salivary glands function. *Clin Rheumatol.* maio de 2022;41(5):1543–50.
141. Feuerecker B, Tauber R, Knorr K, Heck M, Beheshti A, Seidl C, et al. Activity and Adverse Events of Actinium-225-PSMA-617 in Advanced Metastatic Castration-resistant Prostate

- Cancer After Failure of Lutetium-177-PSMA. *Eur Urol.* 1º de março de 2021;79(3):343–50.
142. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* maio de 2009;50 Suppl 1:11S-20S.
 143. Liquidato BM, Soler R de C, Bussoloti Filho I. Evaluation of the concordance of sialometry and salivary glands scintigraphy in dry mouth patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(1):116–9.
 144. Villa A, Polimeni A, Strohmenger L, Cicciù D, Gherlone E, Abati S. Dental patients' self-reports of xerostomia and associated risk factors. *J Am Dent Assoc.* 1º de julho de 2011;142(7):811–6.
 145. Dirix P, Nuyts S, Vander Poorten V, Delaere P, Van den Bogaert W. The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life: results of a questionnaire in head and neck cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* fevereiro de 2008;16(2):171–9.

8. ANEXOS

Anexo 1. Carta de aprovação de mudança de título do projeto pelo CEP.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Desenvolvimento de Aplicação para Análise Cinética e Parametrização de Imagens de Cintilografia de Glândulas Salivares

Pesquisador: Eduardo Nóbrega Pereira Lima

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 35449120.0.0000.5432

Instituição Proponente: FUNDACAO ANTONIO PRUDENTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.861.909

Apresentação do Projeto:

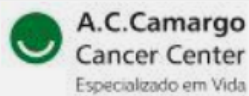
As informações elencadas nos itens "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa", "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do documento: "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2052844_E1.pdf" de 15/12/2022.

Introdução: A Medicina Nuclear é uma especialidade médica que realiza procedimentos diagnósticos e terapêuticos a partir do uso de fármacos marcados com isótopos radioativos (radiofármacos) 1,2. Diferente da Radiologia, em que a radiação normalmente vem de uma fonte externa, na Medicina Nuclear a radiação vem da substância administrada ao paciente 3,4.

A distribuição do radiofármaco no organismo depende das propriedades químicas e orgânicas da substância marcada, enquanto que a radiação emitida pelo radioisótopo em sua estrutura permite a aquisição de imagens e análises dos processos fisiológicos envolvidos 5,6.

Tais aquisições são realizadas em aparelhos de Gama Câmera (para radiofármacos emissores de radiação gama), ou de Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) (para radiofármacos emissores de pósitrons) 2,3. Estes aparelhos detectam as interações de fótons de radiação gama, e atribuem uma posição espacial para cada contagem válida. Logo, o número de contagens em determinada posição é proporcional à concentração local do radiofármaco 7,8.

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211, Liberdade, Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br



FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 5.861.909

As contagens são digitalizadas e armazenadas em uma matriz, em que cada célula representa sua dada localização 8,9. Atribuindo as contagens de cada unidade na matriz respectivamente a um conjunto de pixels (unidades pontuais de uma imagem), e definindo um uma escala de cor proporcional ao número de contagens em cada pixel (mapa de cores), forma-se uma imagem 10,11.

As análises podem ser feitas de forma qualitativa (pela observação dos padrões visuais de distribuição do radiofármaco na imagem), ou por métodos quantitativos, através das informações de número de contagens armazenadas em cada pixel 12. Desta forma, é essencial o uso de programas de computador para aperfeiçoar a qualidade visual das imagens e auxiliar o processamento e extração das informações de interesse nelas armazenadas 10,13.

Apesar dos programas permitirem a realização de uma série de operações automaticamente, na prática a grande maioria dos processos necessita da interação de um operador, que pode ser o próprio médico nuclear, ou mesmo tecnólogo ou biomédico qualificado 10–12.

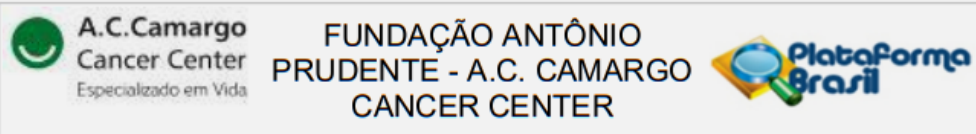
Existem vários tipos de técnicas utilizadas para modificar e analisar as imagens após sua aquisição, que podem ser divididas de acordo com seu propósito de: Restauração (ex. correção de erros de homogeneidade na aquisição); Aprimoramento (ex. filtros para redução de ruído ou para contraste de bordas); Análise (ex. extração de informações funcionais) 9,10.

Independente de quem tenha realizado o processamento das imagens, o médico nuclear que irá laudar o exame precisa ter conhecimento das técnicas e operações realizadas pela máquina, para que possa interpretar corretamente os resultados, identificar erros e propor ajustes para situações inusitadas 11.

Ao avaliar uma imagem qualitativamente é preciso saber quais filtros foram aplicados e como funcionam, pois estes alteram seu aspecto visual final.

Na avaliação quantitativa o foco são os modelos para extração de dados funcionais, permitindo o cálculo, por exemplo, da fração de ejeção cardíaca, da função glomerular absoluta em cada rim, ou da quantificação da função de acúmulo e eliminação das glândulas salivares, a partir das

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211, Liberdade, Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br



Continuação do Parecer: 5.861.909

informações de número de contagens contidas em cada pixel (que por sua vez refletem a concentração local do radiofármaco) 9,11,12.

Isso tudo é feito com o auxílio de estações de trabalho com softwares para processamento de imagens em medicina nuclear. Estes programas dispõem de aplicativos específicos para análise de diferentes tipos de exames, como perfusão miocárdica, cintilografia renal dinâmica ou esvaziamento gástrico 12,14.

No entanto, dada a grande variedade de exames e diferentes protocolos realizados por cada serviço, existem muitos casos em que o software utilizado não dispõe de aplicativo específico para auxiliar o processamento do exame, ou que não executa as funções de acordo com os protocolos específicos do serviço 13.

Nestes casos é necessário realizar os cálculos e criar as legendas 'manualmente' com um aplicação genérica, o que, mesmo com auxílio de calculadoras, aumenta o tempo necessário para processar e analisar as imagens, e ainda introduz múltiplas variáveis operador dependente no procedimento 11-13.

Hipótese:

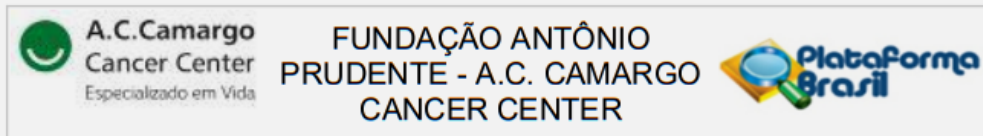
Não se aplica

Metodologia Proposta:

Durante as atividades diárias do programa de residência, serão identificadas situações nos procedimentos de processamento, análise e exposição dos exames realizados que podem ser aprimorados pela criação de aplicativos específicos.

Para os exames realizados em gama câmera, o serviço dispõe de estações de trabalho Xeleris 3,0562 da GE (General Electronic), que tem um aplicativo próprio (Aladdin) para criação e instalação de novas aplicações neste ambiente. O Aladdin utiliza uma versão modificada da linguagem de programação Visual Basic, com Interfaces de Programação de Aplicações (Application Programming Interface - API) específicos para o processamento de imagens de medicina nuclear. Para auxiliar na escrita dos códigos, poderá também ser utilizado o software open source Notepad++ (Don Ho, versão atual 7.8.4).

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211, Liberdade, Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br



Continuação do Parecer: 5.861.909

Os programas desenvolvidos serão avaliados e/ou validados de acordo com sua funcionalidade e propósito. Para isso, poderão ser eventualmente utilizados exames de pacientes disponíveis no Sistema de Comunicação e Arquivamento de Imagens (Picture Archiving and Communication System - PACS) do hospital, dados primários de experimentos realizados com phantoms, dados do serviço e seus profissionais com relação aos aspectos cotidianos, práticos e de utilização dos programas desenvolvidos, ou ainda dados qualitativos e/ou quantitativos sobre o grau de satisfação dos profissionais do setor e solicitantes dos exames.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Produzir aplicativos para auxiliar o processamento, análise e/ou apresentação dos exames realizados, após identificação de situações no dia a dia do serviço que podem ser aprimoradas desta forma.

Objetivo Secundário:

Avaliar a funcionalidade e/ou validação dos aplicativos desenvolvidos por meio de métodos qualitativos e/ou quantitativos sobre seu uso no dia a dia do serviço.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com os pesquisadores:

Riscos: Risco mínimo de vazamento de dados

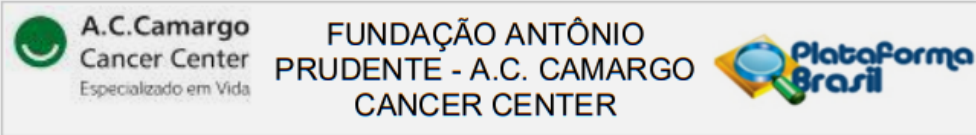
Benefícios: Através da criação e validação de aplicativos próprios para realizar estas tarefas, é possível otimizar o fluxo de trabalho no serviço, ao mesmo tempo em que se melhora a qualidade dos exames realizados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de solicitação de emenda 1 ao protocolo de pesquisa, com a seguinte justificativa:

"Solicitamos a mudança do título do projeto de pesquisa para: "Desenvolvimento de Aplicação para Análise Cinética e Parametrização de Imagens de Cintilografia de Glândulas Salivares". Aproveito também para solicitar a mudança de nível do projeto de pesquisa, com a intenção de utilizá-lo como projeto de pósgraduação, nível doutorado, pelo aluno Rogério Anton Faria, com orientação

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211, Liberdade, Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br



Continuação do Parecer: 5.861.909

do Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima e prorrogação do prazo do projeto supracitado. O mesmo tem previsão de término em 05/12/2024."

Registro CEP 2925/20

Projeto de pós graduação, nível doutorado

Aluno Rogério Anton Faria

Tamanho da Amostra no Brasil: 100

Financiamento próprio R\$ 100,00

Dispensa de TCLE: Dados prontuários e/ou banco de materiais biológicos

Início Estudo: 30/07/2020 e previsão de término em 05/12/2024.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Recomendamos incluir os critérios de inclusão e exclusão no projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos na documentação submetida para análise. Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta para o projeto de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_205284_4_E1.pdf	15/12/2022 14:49:23		Aceito
Outros	Emenda_nov2022.docx	15/12/2022 14:45:14	ROGERIO ANTON FARIA	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador	Emenda_nov2022.pdf	05/12/2022 12:03:45	ROGERIO ANTON FARIA	Aceito

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211, Liberdade, Atrium - Subsolo

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

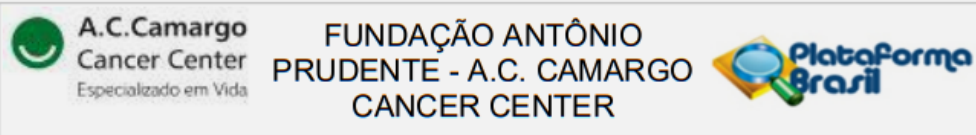
UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br



Continuação do Parecer: 5.861.909

Responsável	Emenda_nov2022.pdf	05/12/2022 12:03:45	ROGERIO ANTON FARIA	Aceito
Cronograma	cronograma_atualizado.docx	05/12/2022 12:01:06	ROGERIO ANTON FARIA	Aceito
Cronograma	cronograma_atualizado.pdf	05/12/2022 12:00:59	ROGERIO ANTON FARIA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rostoassinada.pdf	05/12/2022 11:56:45	ROGERIO ANTON FARIA	Aceito
Outros	cartaresposta.pdf	01/09/2020 14:33:46	Eduardo Nóbrega Pereira Lima	Aceito
Orçamento	orcamentoNovo.pdf	01/09/2020 14:33:27	Eduardo Nóbrega Pereira Lima	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoNovo.docx	01/09/2020 14:33:09	Eduardo Nóbrega Pereira Lima	Aceito
Outros	Formularioo.pdf	22/07/2020 16:41:08	Eduardo Nóbrega Pereira Lima	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	21/07/2020 11:48:53	Eduardo Nóbrega Pereira Lima	Aceito
Outros	lattes.pdf	21/07/2020 11:48:47	Eduardo Nóbrega Pereira Lima	Aceito
Outros	cienciaimagem.pdf	21/07/2020 11:48:37	Eduardo Nóbrega Pereira Lima	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infraimagem.pdf	21/07/2020 11:48:09	Eduardo Nóbrega Pereira Lima	Aceito
Outros	dados.pdf	21/07/2020 11:47:52	Eduardo Nóbrega Pereira Lima	Aceito
Outros	compromisso.pdf	21/07/2020 11:47:41	Eduardo Nóbrega Pereira Lima	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

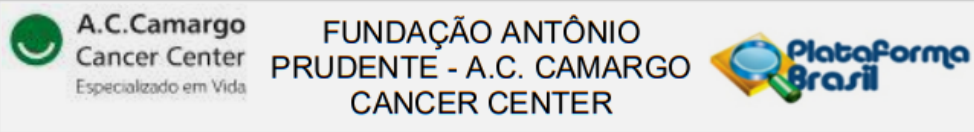
Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 24 de Janeiro de 2023

Assinado por:
GIOVANA TARDIN TORREZAN
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211, Liberdade, Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br



Continuação do Parecer: 5.861.909

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211, Liberdade, Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br

Anexo 2. Capa do pedido de patente para o algoritmo de segmentação automática das regiões de interesse no estudo de cintilografia de glândulas salivares.


BRASIL

Acesso à informação

Participe

Serviços

Legislação

Canais

Instituto Nacional da
Propriedade Industrial
Ministério da Economia

Consulta à Base de Dados do INPI

[Início | Ajuda?]

» Consultar por: [Base Patentes](#) | [Finalizar Sessão](#)

1/1

Depósito de pedido nacional de Patente

(21) Nº do Pedido: **BR 10 2023 017193 1**
(22) Data do Depósito: 25/08/2023
(43) Data da Publicação: -
(47) Data da Concessão: -
(71) Nome do Depositante: FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE (BR/SP)
(74) Nome do Procurador: Filgueiras Propriedade Intelectual LTDA

Anuidades ?

Petições ?

Anuidade

Outros

Publicações ?

Dados atualizados até **02/07/2024** - Nº da Revista: **2791**
Documentos Publicados

Rua Mayrink Veiga, 9 - Centro - RJ - CEP: 20090-910



Anexo 3. Capa do pedido de patente do algoritmo de segmentação automática das curvas de atividade-tempo no estudo de cintilografia de glândulas salivares.

 BRASIL	Acesso à informação	Participe	Serviços	Legislação	Canais
--	---------------------	-----------	----------	------------	--------

Instituto Nacional da
Propriedade Industrial
 Ministério da Economia

Consulta à Base de Dados do INPI

[Início | Ajuda?]

» Consultar por: Base Patentes | Finalizar Sessão 1/1

Depósito de pedido nacional de Patente

(21) Nº do Pedido: **BR 10 2023 020569 0**

(22) Data do Depósito: 04/10/2023

(43) Data da Publicação: -

(47) Data da Concessão: -

(71) Nome do Depositante: FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE (BR/SP)

(74) Nome do Procurador: Filgueiras Propriedade Intelectual LTDA

Anuidades ?

Petições ?

Serviço	Pgo	Protocolo	Data	Imagens	Cliente	Delivery	Data
Serviços							
200	✓	870230088235	04/10/2023	- - -	FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE		-
Anuidade							
Outros							

Publicações ?

RPI	Data RPI	Despacho	Img	Complemento do Despacho
2760	28/11/2023	2.1		-
2754	17/10/2023	2.10	-	- Número de Protocolo '870230088235' em 04/10/2023 18:36 (WB)

Dados atualizados até **02/07/2024** - Nº da Revista: **2791**

Documentos Publicados

Rua Mayrink Veiga, 9 - Centro - RJ - CEP: 20090-910



Anexo 4. Artigo publicado sobre as imagens paramétricas na cintilografia de glândulas salivares.

Technical note

**Nuclear
Medicine**
Communications

Parametric imaging in salivary gland scintigraphy

Rogério Anton Faria^a, Graziella Chagas Jaguar^b and Eduardo Nóbrega Pereira Lima^a

Salivary gland scintigraphy (SGS) is an imaging technique to evaluate functional aspects of the salivary glands. First described in 1965, visual analyses of summed images and of time-activity curves generated through regions of interest (ROI) are still the main evaluation tools used in clinical practice. An alternative to ROI-based analysis is the use of parametric images, which are images generated through pixel-by-pixel calculation of parameters from the original frames. In this article, we would like to present some parametric images for SGS studies and how to create and use them. Two images, vascular flow and uptake velocity, were created using the intercept and slope of a linear model of the frames from after the first to fifth minute of acquisition. And two others, excretion fraction and absolute excretion, by subtraction and division methods of the frames before and after sialogogue stimulation. These images allow the visualization of the spatial distribution and heterogeneity of these quantitative

parameters, favoring different forms of analysis and helping with image segmentation. After more than a year of using these images in daily routine, our general impression is that they have been very helpful. This article, however, still represents only our early experiences with this technique, and clinical studies are yet needed to better evaluate this method. *Nucl Med Commun* 45: 1098–1104 Copyright © 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Nuclear Medicine Communications 2024, 45:1098–1104

Keywords: medical image processing, salivary glands, scintigraphy

Departments of ^aNuclear Medicine and ^bStomatology, A.C.Camargo Cancer Center, Liberdade, São Paulo, Brazil

Correspondence to Rogério Anton Faria, MD, Department of Nuclear Medicine, A.C.Camargo Cancer Center, Rua Prof. Antônio Prudente, 211, Liberdade, São Paulo, SP 01509-001, Brazil
Tel: +55 11 2189 5000, x 1195; e-mail: rgafaria@gmail.com

Received 29 January 2024 Accepted 30 August 2024.