



Construção de um “Dispositivo Colimador” para câmara de cintilação (SPECT) de uso *in vivo* para realização de exames *in vitro* de Medicina Nuclear

Onusic^a D. M., Brunetto^a S. Q., Ramos^b C. D.

^aUniversidade Estadual de Campinas / Centro de Engenharia Biomédica, CEP:13083-881, Campinas, SP, Brasil

^bUniversidade Estadual de Campinas / Faculdade de Ciências Médicas / Departamento de Radiologia – Serviço de Medicina Nuclear, 13083-888, Campinas, SP, Brasil

onusic@unicamp.br, serqbru@gmail.com, cdramos@unicamp.br

RESUMO

Introdução: Este trabalho consistiu no desenvolvimento de um dispositivo de baixo custo para testes e protocolos de exames de medicina nuclear *in vitro*. Foi desenvolvido e validado inicialmente para medir a taxa de filtração glomerular (TFG) com EDTA-51Cr usando apenas uma câmara de cintilação. O dispositivo consiste de 5 cilindros de chumbo (com tampas) fixados perpendicularmente e espaçadamente sobre uma placa de chumbo, que ao ser acoplado na câmara de cintilação torna-se equivalente a um contador-gama tipo poço, com detectabilidade de 300Bq. Esse dispositivo foi testado para as quantidades usuais (3MBq por paciente) de EDTA-51Cr das amostras de plasma sanguíneo de 8 pacientes (6 homens, 2 mulheres, idades de 43-68 anos, média 54 anos) que fizeram o exame de modo convencional. **Resultados:** Os valores de TFG obtidos com o método convencional e com o dispositivo variaram respectivamente, de 27 a 73 ml/min/1,73m² (média 56,7±14,0) e de 31 a 82 ml/min/1,73m² (média 60,9±14,5), expressando uma correlação de r=0,9010 e p=0,05628 (95% de confiança). **Conclusão:** O dispositivo proposto é uma alternativa confiável ao uso do “Contador Gama Tipo Poço” convencional para medir a TFG usando o método EDTA-51Cr. Devido ao seu custo muito baixo, tem o potencial de promover o uso deste procedimento em qualquer serviço de medicina nuclear que possua uma câmara de cintilação. Este dispositivo foi depositado no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) sob o processo de patente BR:10.2015.020347-0.

Palavras-chave: EDTA-51Cr, Taxa de Filtração Glomerular, Medicina Nuclear, Contador gama

ABSTRACT

Introduction: The authors work consisted in the development of a low-cost device for *in vitro* nuclear medicine tests. It was developed and validated for measuring glomerular filtration rate (GFR) with ⁵¹Cr-EDTA using only a scintillation camera. **Methods:** The device consists of five covered lead cylinders placed steadily, perpendicularly and at a certain distance from each other on a lead plate. Once the apparatus is coupled to the scintillation camera, its behavior is similar to a well-type gamma-counter, with a detectability of 300Bq. The device was tested with routine quantities (3MBq/patient) of ⁵¹Cr-EDTA in plasma samples of 8 patients (6 males, 43 to 68 years-old, mean age: 54 years). All participants also underwent conventional examination. **Results:** The GFR values obtained with the conventional method ranged from 27 to 73 ml/min/1.73m² (mean 56.7 ± 14.0) and using the new device, from 31 to 82 ml/min/1.73m² (mean 60.9 ± 14.5), expressing a correlation of $r = 0.9010$ and $p = 0.5628$ (95% confidence). **Conclusion:** The proposed device is a reliable alternative to a conventional gamma counter to measure GFR using the ⁵¹Cr-EDTA method. Due to its very low cost, it has the potential to promote the use of this procedure in any nuclear medicine service that has a scintillation camera. This technology has been deposited at the National Institute of Industrial Property (INPI) under the process patent BR:10.2015.020347-0.

Keywords: ⁵¹Cr-EDTA, Glomerular Filtration Rate, Nuclear Medicine, Gamma counter

1. INTRODUÇÃO

A *prática* de medicina nuclear *in vitro* consiste em quantificar amostras de fluídos corpóreos e/ou hemocomponentes marcados com radiofármacos para o estudo clínico de processos fisiológicos como função glomerular renal, função tubular renal, fistulas liquóricas, dentre outros.

Especificamente a função glomerular é avaliada através da estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) e essencial para o acompanhamento de doenças renais. Esta análise pode ser feita com o uso do ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) marcado com ^{51}Cr . Essa é uma técnica, considerada padrão-ouro para a medida da TFG e consiste em coletar amostras periódicas de sangue após a injeção venosa de uma dosagem de radiofármaco de baixa atividade de EDTA- ^{51}Cr [1-4].

A quantificação do EDTA- ^{51}Cr nas coletas (amostras) de sangue pode ser facilmente obtida pela medida da radiação gama do ^{51}Cr em um “Contador Gama Tipo Poço” que é um equipamento típico na *prática* da medicina nuclear *in vitro*. O fluxo de fótons do ^{51}Cr injetado no paciente é baixo para gerar imagens em uma câmara de cintilação de modo convencional (*in vivo*) ou para ser mensurado em um “calibrador de doses”.

Apesar da acurácia dessa técnica na medida da TFG estar absolutamente comprovada e documentada há anos na literatura [3,4], ela é subutilizada em diversos países, principalmente em países em desenvolvimento, em parte devido aos custos envolvidos na aquisição de um “Contador Gama Tipo Poço” convencional.

O trabalho tem por objetivo desenvolver um “Dispositivo Colimador” de baixo custo que torne possível medir a TFG com EDTA- ^{51}Cr em qualquer serviço de Medicina Nuclear que possua câmara de cintilação, abrindo uma frente de utilização das câmaras de cintilação (SPECT) de aplicação *in vivo* para protocolos de testes e exames *in vitro*.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Aspectos éticos da pesquisa

Essa pesquisa realizada com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), conforme parecer CEP n.:1034/2009 (CAEE: 0798.0.146.146-09; CEP/FCM/UNICAMP).

2.2. Construção do “Dispositivo Colimador” substituto do “Contador Gama Tipo Poço”

O “Dispositivo Colimador foi construído e testado em uma a câmara de cintilação SPECT de 2 detectores (GE Millemmium, Estados Unidos) utilizando como padrão ouro um equipamento convencional “Contador Gama Tipo Poço” (modelo Wizard com 05 poços, Perkin Elmer, Estados Unidos).

Para uma câmara de cintilação determinar espacialmente a distribuição de um marcador radioativo administrado em um paciente, ela faz uso de um sistema de colimadores sobre o cristal de NaI(Tl). Para determinar a eficiência do cristal detector, foram utilizados os dados de sensibilidade do fabricante. Neste estudo, a sensibilidade do sistema (colimador - LEHR) é de 3,37 contagens. $\mu\text{Ci}^{-1}.\text{s}^{-1}$). Este parâmetro foi determinado usando o protocolo [5] com a fonte a 10 cm de distância do colimador.

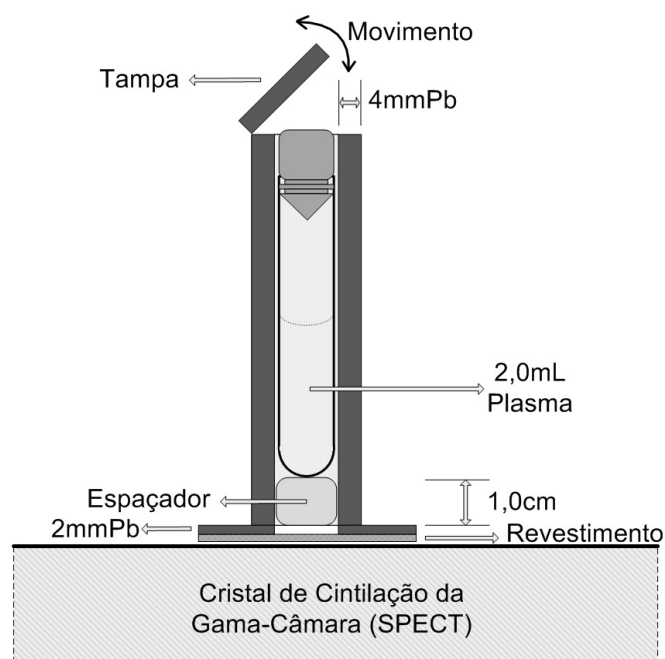
Considerando a diagonal do detector de 65,9 cm e uma fonte de 37 kBq posicionada no centro do detector a uma distância de 10 cm, foi possível determinar o número de eventos por segundo que interagem com o sistema a ser 797.309. No entanto, apenas 3,37 eventos por segundo são registrados pelo sistema, concluindo que a eficiência é de $4,22 \cdot 10^{-3}$. Considerando que esta eficiência é baixa para o objetivo, foram removidos os colimadores originais para aumentar a sensibilidade aos fótons gama, especialmente com a fonte radioativa posicionada a poucos milímetros da superfície do cristal da câmara de cintilação.

O dispositivo colimador foi construído fixando perpendicularmente e espaçadamente 5 cilindros de chumbo (com tampas) sobre uma placa de chumbo.

Cada um dos 5 cilíndricos de chumbo do dispositivo desempenham o papel de “unidades colimadoras”, onde são colocados os tubos de ensaio (vials) contendo as amostras radioativas (plasma sanguíneo do paciente e solução padrão). Cada cilindro (esquematizado na figura 01)

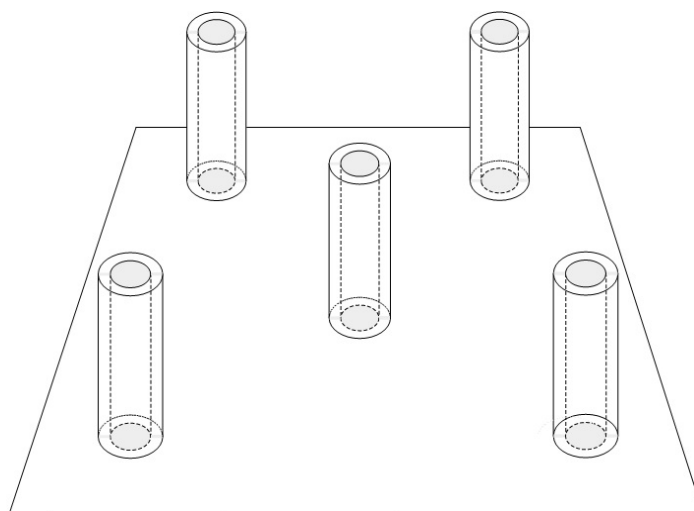
possui paredes de 4 milímetros espessura de chumbo. Essa espessura é capaz de atenuar 95% dos fótons gama emitidos pelo radionuclídeo com energia próxima de 300 keV. A altura dos cilindros foi definida em 100 mm, verificado que os tubos de ensaio nele utilizados não superam 90 mm. O diâmetro interno dos cilindros foi fixado em 12 mm, para garantir que o espaçamento entre o tubo de ensaio e as paredes do cilindro seja mínimo. Cada cilindro possui internamente na sua extremidade inferior um espaçador de isopor de alta compressão, que apresenta baixo número atômico efetivo. A altura desse espaçador é da ordem do diâmetro do cilindro. Os cilindros ficam dispostos perpendicularmente ao cristal da câmara de cintilação (Figura 2). A distância entre os centros dos cilindros foi determinada em 80 mm, levando-se em consideração a energia máxima a ser utilizada no sistema (~ 300 keV) e consequentes efeitos de espalhamento da radiação nas bordas dos cilindros.

Figura 1: Ilustração esquemática do perfil das unidades colimadoras disposta sobre o cristal de cintilação da gama câmara. Cada unidade colimadora consiste de um cilindro de chumbo com 4,0mm de chumbo de espessura nas paredes e tampa. A amostra de plasma é colocada dentro da unidade colimadora abrigada em um tubo de ensaio (vial).



A base do dispositivo é uma placa quadrada de 300 mm de largura e 2 mm de espessura de chumbo com 5 orifícios circulares onde se encaixam os cilindros com alinhamento perpendicular e sem espaçamento (figura 02). O objetivo da utilização desta placa é reduzir o *background* sobre o cristal da câmara de cintilação, uma vez que ela está sendo utilizada sem os colimadores originais.

Figura 2: Ilustração esquemática das estruturas de chumbo do dispositivo: 5 cilindros sobre a placa.

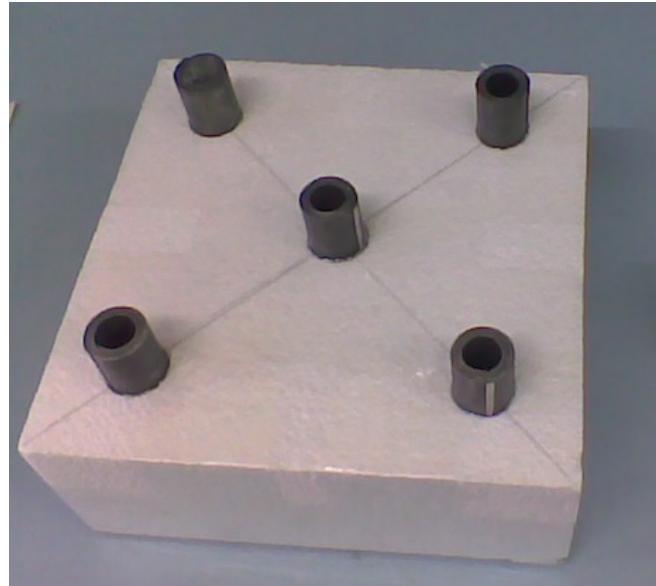


A distância entre os orifícios e a borda da placa é pelo menos metade da distância entre os poços. Essas dimensões foram estabelecidas considerando-se o *Usefull Field of View* (UFOV) do equipamento gama câmara.

Cada um dos 5 poços/cilindros possui tampa articulada confeccionada com espessura de 4 mm de chumbo e mesmo diâmetro externo do respectivo poço, que permite a sua perfeita vedação (Figura 1).

Ao finalizar a montagem, o dispositivo apresentou as seguintes dimensões aproximadas: 300 mm largura x 300 mm profundidade x 11 cm de altura e 1,2 kilogramas. Essa montagem foi estabilizada fisicamente agregando-se as estruturas de chumbo em um bloco de isopor (Figura 3).

Figura 3: Foto do protótipo “Dispositivo Colimador”. Consiste de um bloco de isopor que agrega as estruturas de chumbo (placa e unidades colimadoras). Ilustração das unidades colimadoras sem as tampas para identificar onde são colocadas as amostras de plasma.



2.3. Calibração do “Dispositivo Colimador” substituto ao “Contador Gama Tipo Poço”

O processo de calibração do sistema consistiu em retirar os colimadores originais da câmara de cintilação e ajustar a janela de aquisição para a energia do ^{51}Cr , centrada em 320keV e com a largura maior possível.

O “Dispositivo Colimador” foi colocado diretamente sobre o cristal de cintilação (SPECT) conforme ilustrado na Figura 4. Em cada poço/cilindro foi posicionada uma amostra de solução padrão (300Bq em 1ml) de EDTA- ^{51}Cr .

As imagens estáticas adquiridas eram compostas de cinco áreas circulares, que foram quantificadas individualmente. Neste processo, inicialmente verificamos se as contagens produzidas pelos fótons emitidos pelo ^{51}Cr podem ser consideradas estatisticamente diferentes das contagens produzidas pela radiação de fundo (*background*). Para isso definimos duas regiões distintas (ROI); a primeira envolvendo a área exposta aos fótons do ^{51}Cr e a segunda traçada numa área característica da exposição ao *background*. Considerando as contagens do *background* como típicas da população

e as contagens do ^{51}Cr com características da amostra, aplicamos o teste de t-Student e calculamos o valor z e p. Para um índice de confiança de 95% os valores p situaram-se entre 0.029 e 0.043 comprovando a diferença entre as duas regiões.

Figura 4: Câmara de cintilação sem os colimadores originais e com o Dispositivo Colimador de leitura de EDTA- ^{51}Cr acoplado sobre o cristal de cintilação.

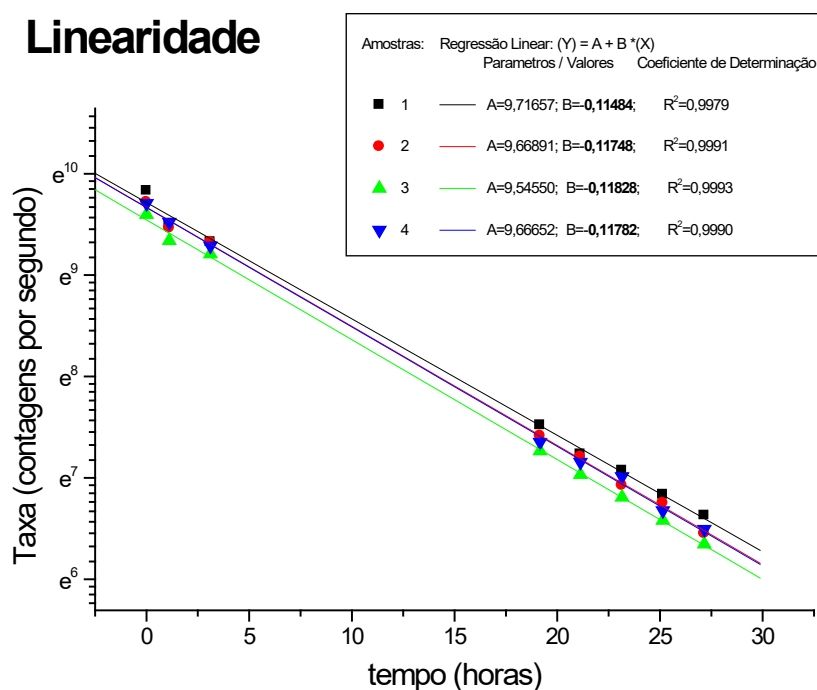


A quantificação consiste na determinação de um ROI, pela técnica de isocontorno (20% da contagem máxima) e a subtração da contribuição do *background*. Matematicamente temos: a leitura da ROI sobre a área a que se refere uma unidade colimadora (círculo branco) com subtração do valor da ROI sobre uma região de *background* (região mais negra). Esse processo é repetido para cada unidade colimadora que aparece como círculos brancos dentro de um quadrado negro (sombra da placa de chumbo). Determinamos a sensibilidade máxima do dispositivo utilizando a solução padrão, 7,4 MBq diluídos em 1,0 litro, e preparando amostra de 1,0 ml. Adicionando 1,0 ml a cada amostra, homogenizando e fracionando novamente para 1,0 ml, é possível reduzir sistematicamente

a atividade de ^{51}Cr . Realizamos imagens a cada diluição e aplicamos ao resultado os testes estatísticos descritos acima. Desta forma, para o modelo de câmara de cintilação que utilizamos nos ensaios, determinamos o limiar de detectabilidade do sistema: 300 a 400Bq.

Para testar a linearidade do sistema e minimizar os erros de fracionamento de fontes radioativas, usamos uma fonte radioativa de meia-vida curta (tecnécio-99m, 6 horas) e realizamos medições pareadas no “Contador Gama Tipo Poço” padrão e no “Dispositivo Colimador” a cada meia-vida. Estas medições foram repetidas até que as leituras sejam indistinguíveis do fundo. Ao fazer a regressão da curva do gráfico, obtivemos o valor correspondente da constante de decaimento da fonte radioativa e comparamos o valor nominal ($^{99\text{m}}\text{Tc}$; $\lambda = 0,115\text{-h}$). Os resultados obtidos são expressos no gráfico da figura 05 com um erro relativo de 3%.

Figura 5: *Teste de linearidade do “Dispositivo Colimador”.*



2.4. Teste do “Dispositivo Colimador” para a medir a TFG em pacientes, comparado à medida convencional com “Contador Gama Tipo Poço”

O “Dispositivo Colimador” foi testado em 08 pacientes (06 homens, 2 mulheres, com idades de 43 à 68, média 54), sendo que as mesmas amostras de plasma sanguíneo com EDTA-51Cr foram medidas sequencialmente no equipamento convencional “Contador Gama Tipo Poço (ilustrado na Figura 6) e na câmara de cintilação SPECT com o “Dispositivo Colimador”.

Para a preparação das amostras de sangue, os pacientes receberam hidratação oral de 300-500ml de água 1 hora antes da administração de 3MBq de EDTA-51Cr (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN, São Paulo, Brasil), via injeção venosa.

Sistematicamente foram coletados 10 ml de sangue venoso do braço contralateral, em tubos de coleta heparinizado, em 2, 3 e 4 horas após a administração. As amostras foram centrifugadas e 2 ml de plasma foram transferidos para tubos de contagem de cada amostra de plasma (em duplicata). Estes tubos foram contados junto com os padrões de 2ml (duas amostras com atividades de 3MBq de EDTA-51Cr diluídos para 1000 ml). As quantidades exatas das atividades administradas foram determinadas pela avaliação da diferença de massa das seringas antes e após a injeção utilizando uma balança de alta precisão.

A TFG foi calculada usando o método intercepção da curva de concentração de EDTA-51Cr no plasma, corrigida pela área de superfície corporal por meio da fórmula de Haycock, Haycock et al. [7], e com o uso da equação Brochner-Mortensen, Brochner-Mortensen [3], para a fase rápida da exponencial.

Fórmula de *Haycock*:

$$SC = M^{0,5378} \cdot H^{0,3964} \cdot 0,024265 \quad (1)$$

onde: M = massa do paciente e H = altura do paciente

Equação de *Brochner-Mortensen*:

$$TFG = [0,990778 \cdot (TFG_1)] - [0,001218 \cdot (TFG_1)^2] \quad (2)$$

onde: TFG = taxa de filtração glomerular após correção para a fase rápida da curva de eliminação do marcador.

Essas mesmas amostras de plasma sanguíneo (2ml) de cada paciente foram colocadas em três posições periféricas do “Dispositivo Colimador” (já acoplado na câmara de cintilação) e o padrão de EDTA-51Cr foi colocado na posição central por ter atividade superior. Essa configuração permite que o excesso de espalhamento que possa existir afete igualmente as quatro amostras. A câmara de cintilação foi ajustada conforme descrito na calibração do dispositivo. Para cada paciente, as imagens obtidas foram compostas de 5 áreas circulares, que foram quantificadas individualmente.

Os valores das quantificações de cada um dos tubos (amostras) foram utilizados para o cálculo da TFG, com a mesma metodologia utilizada para os valores obtidos como o contador tipo poço, conforme descrito acima.

Figura 6: Ilustração "Contador Gama Tipo Poço" - Perkin Elmer, Wizard - 5 poços, EUA



Os resultados de TFG obtidos com o Dispositivo Colimador foram correlacionados com aqueles obtidos da maneira convencional, utilizando o teste de hipótese de *t-Student* unilateral.

3. RESULTADOS

A tabela 01 apresenta os dados dos pacientes e respectivas Taxas de Filtração Glomerular via EDTA-51Cr utilizando o “Contador Gama Tipo Poço” e com o “Dispositivo Colimador” considerando os desvios inerentes a cada técnica.

Na comparação entre as duas técnicas foi obtida uma correlação de $r=0,9010$. O “Contador Gama Tipo Poço” e o “Dispositivo Colimador” fornecerem dados de um mesmo espaço amostral com $p=0,5628$ para um intervalo de 95% de confiança, isto é, as medidas entre os dois métodos são estatisticamente equivalentes.

Selecionamos aleatoriamente oito pacientes daqueles com indicação clínica para realizar o teste EDTA-51Cr. O plasma dos oito pacientes foi medido no “Contador Gama Tipo Poço” e no “Dispositivo Colimador” seguindo o protocolo descrito acima. Os resultados obtidos são apresentados na tabela 1.

Foram comparadas as duas amostras utilizando o teste de *t-Student* pareado considerando o intervalo de confiança de 95% e:

- Hipótese Nula = $H_0 \Rightarrow M_{\text{contador}} - M_{\text{dispositivo}} = 0$
- Hipótese Alternativa = $H_1 \Rightarrow M_{\text{contador}} - M_{\text{dispositivo}} \neq 0$.

Portanto os dois conjuntos de dados são equivalentes e suas diferenças estão associadas a aspectos randômicos intrínsecos ao instrumento de medida.

Foi considerado importante, também, avaliar a correlação entre as medidas obtidas com o ‘contador gama tipo poço’ e com o dispositivo descrito neste estudo. O coeficiente de correlação linear de Pearson, r , foi de 0,9010 indicando uma correlação aceitável se for considerado o pequeno número de indivíduos na amostra.

Tabela 1: Dados dos pacientes e respectivos valores de Taxa de Filtração Glomerular (TFG) incluindo com correção de Brochner-Mortensen (TFGcc) utilizando o “Contador Gama Tipo Poço” e o Protótipo (Dispositivo Colimador) e valores de correlação obtidos.

Dados dos Pacientes					Contador Gama			Protótipo (colimador)		
paciente no.	sexo M/F	idade anos	massa kg	altura cm	T _{1/2} minutos	TFG ml/min/1,73 m ²	TFG cc	T _{1/2} minutos	TFG ml/min/1,73 m ²	TFG cc
1	M	55	49	158	155,1	75,1	67,5 ± 8,2	172,8	78,4	70,2 ± 8,4
2	M	59	69	175	188,1	58,3	53,6 ± 7,3	223,6	73,4	66,2 ± 8,1
3	M	68	76	167	165,8	66,7	60,7 ± 7,8	156,5	61,7	56,5 ± 7,5
4	M	59	49	164	207,3	61,0	55,9 ± 7,5	193,3	64,0	58,4 ± 7,6
5	M	54	84	180	163,2	69,8	63,2 ± 7,9	178,5	64,7	59,0 ± 7,7
6	F	43	47	152	331,4	27,9	26,7 ± 5,2	373,6	32,9	31,3 ± 5,6
7	M	47	49	165	132,7	82,0	73,1 ± 8,5	111,6	93,7	82,1 ± 9,1
8	F	49	65	157	164,1	57,5	52,9 ± 7,3	165,8	70,4	63,7 ± 8,0
Média		54,3	61,0	164,8	188,5	62,3	56,7	197,0	67,4	60,9
Maior		68	84	180	331,0	82,0	73,0	373,6	93,7	82,1
Menor		43	47	152	133,0	27,9	27,0	111,6	32,9	31,3
Desvio Padrão		7,9	14,5	9,3	61,8	16,3	14,0	78,1	17,3	14,5

4. DISCUSSÃO

A técnica de medicina nuclear *in vitro* para determinação precisa da TFG com uso de EDTA-51Cr utilizando apenas coletas de sangue foi descrita há mais de quatro décadas [2,3]. Entretanto ainda hoje é um método subutilizado, principalmente nos países em desenvolvimento. Isso pode ser, parcialmente explicado pela disponibilidade limitada de EDTA-51Cr em alguns países. Entretanto, diversos países em que essa substância é disponível, o método é pouco difundido.

O custo de um “Contador Gama Tipo Poço”, o equipamento ideal para fazer a medida da TGF com EDTA-51Cr, é da ordem de várias dezenas de dólares americanos. Esse valor pode ser limitante para serviços de medicina nuclear de países menos favorecidos economicamente,

considerando que a remuneração do procedimento pelos sistemas de saúde públicos e privados é, em geral, muito reduzida proporcionalmente ao custo do exame nesses países.

Como a quase totalidade dos serviços de medicina nuclear que dispõem de câmaras de cintilação (*prática in vivo*), a possibilidade de se usarem esses equipamentos para a medida da TFG com EDTA-51Cr torna-se bastante atraente, uma vez que o “Dispositivos Colimador” desenvolvido teve o custo aproximado de um lençol de chumbo (1m² e 1mm).

Os ensaios com o “Dispositivo Colimador” mostraram que é possível contabilizar atividades de EDTA-51Cr acima de 300 a 400 Bq, valores típicos presentes nos tubos de coleta desse procedimento.

Como os testes utilizaram as mesmas amostras de plasma sanguíneo dos pacientes que realizaram o exame convencional com o “Contador Gama Tipo Poço”, a reprodutibilidade e acurácia da medida da TFG com EDTA-51Cr utilizando o “Dispositivo Colimador” foram automaticamente demonstradas.

Enfatizamos que este estudo também abre outras possibilidades. Sendo a câmara de cintilação mais eficiente na detecção do ^{99m}Tc do que o ⁵¹Cr, espera-se que o “Dispositivo Colimador” também possa ser utilizado para outros estudos *in vitro* de medicina nuclear que utilizem esse radiofármaco e também nos protocolos de controle de qualidade de marcações de radiofármacos com ^{99m}Tc.

A avaliação do possível valor comercial do “Dispositivo Colimador” não foi objeto deste estudo, mas devido à simplicidade e à fácil disponibilidade de seus componentes principais, estima-se que seu custo seja uma mínima fração daquele de um “Contador Gama Tipo Poço” convencional. Espera-se, então, que o uso do “Dispositivo Colimador” possa contribuir para a disseminação das técnicas *in vitro* de medicina nuclear como a avaliação da TFG utilizando o EDTA-51Cr com baixo custo e elevada acurácia.

5. CONCLUSÕES

O “Dispositivo Colimador”, quando testado com as mesmas doses administradas e esperadas de pacientes apresentou sensibilidade suficiente para substituir o “Contador Gama Tipo Poço” no método de medida da TFG com EDTA-51Cr, tornando-se uma ferramenta viável para difundir esse método *in vitro* de forma confiável a todos os serviços de Medicina Nuclear que possuam apenas câmaras de cintilação (de uso *in vivo*).

AGRADECIMENTOS

Este estudo recebeu apoio da FAPESP, processo número 2012/51833-0. O produto deste estudo foi aceito pela Agencia de Inovação INOVA/UNICAMP sob o registro “929-COLIMADOR” e foi depositado junto ao Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) com o número do processo de patente: BR:10.2015.020347-0.

REFERÊNCIAS

- [1] STACY, B. D.; THORBURN, G. D. Chromium-51 ethylenediaminetetraacetate for estimation of glomerular filtration rate. **Science**, v. 152(3725), p. 1076-1077, 1966.
- [2] BROCHNER-MORTENSEN, J.; GIESE, J.; ROSSING, N. Renal inulin clearance versus total plasma clearance of 51Cr-EDTA. **Scand J elin Lab Invest**, p. 23-30, 1969.
- [3] BROCHNER-MORTENSEN, I. A simple method for the determination of glomerular filtration rate. **Scand 1 clin Lab Invest**, v. 30, p. 271, 1972.
- [4] GROTH, S.; AASTED, M. Determination of 51Cr-EDTA clearance between 15 and 40 ml/min/1.73 m² by a single plasma sample. **Scand J elin Lab Invest**, v. 49(8), p. 711-717, 1989.
- [5] SHARP, P. F.; GEMMELL, H. G.; MURRAY, A. D. **Practical Nuclear Medicine**, 3rd ed. London: Springer-Verlag, 2005.

- [6] NEMA - National Electrical Manufacturers Association. **Performance Measurements of Gamma Cameras. NEMA Standards Publication NU 1-2007**, NEMA, 2007.
- [7] HAYCOCK, G. B.; SCHWARTZ, G. J.; WISOTSKY, D. H. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. **Pediatrics**, v. 93, p. 62–66, 1978.