

19



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL  
Ministério da Justiça  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

11

21

PI 8906497 A

43

Data da publicação: 18/06/91 (RPI 1072)

51

Int Cl<sup>4</sup>: A61K 49/02

30

Prioridade unionista:

71

Depositante: Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).  
(BR/RJ); Universidade Federal de Pernambuco.  
(BR/PE)

72

Inventor(es): Gerusa Dreyer Vieira; Fernanda  
Marchetti Barreto Cruz; Solange do Carmo Neto  
Gomes

74

Procurador: Maria Elza Possas

22

Data do depósito: 15/12/89

86

Pedido internacional:

87

Publicação internacional:

54

Título:

57

Resumo:

"Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica: do sistema linfático profundo, por intermédio de imagens estáticas e/ou sequências; do sistema linfático superficial por intermédio de imagens sequências; e do sistema linfático superficial por intermédio de imagens estáticas em indivíduos microfilariêmicos assintomáticos"

Refer-se a presente invenção ao processo de obtenção do mapeamento funcional, assim como morfológico, do Sistema Linfático Superficial e/ou Profundo, desde os membros inferiores até o ducto torácico, de indivíduos quer sintomáticos, como também assintomáticos com potencialidade de desenvolverem patologia linfática, possibilitando, assim, o diagnóstico precoce de tais patologias. O referido mapeamento é obtido através de linfocintigrafia, utilizando-se o radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-Dex 500, que é injetado no paciente, de forma adequada. Após a administração do radiofármaco, são colhidas imagens do sistema linfático do paciente, por meio de uma gama-câmera de amplo campo, provida de colimador paralelo para alta resolução e baixa energia, em linha com um computador. Podem ser colhidas imagens sequenciais e/ou estáticas, por secções sucessivas, a serem posteriormente analisadas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção "PROCESSO  
DE UTILIZAÇÃO DA LINFOCINTIGRAFIA NA ANÁLISE  
ESSENCIALMENTE FUNCIONAL, COMO TAMBÉM MORFOLÓGICA: DO  
SISTEMA LINFÁTICO PROFUNDO, POR INTERMÉDIO DE IMAGENS  
05 ESTÁTICAS E/OU SEQUENCIAIS; DO SISTEMA LINFÁTICO  
SUPERFICIAL POR INTERMÉDIO DE IMAGENS SEQUENCIAIS; E DO  
SISTEMA LINFÁTICO SUPERFICIAL POR INTERMÉDIO DE IMAGENS  
ESTÁTICAS, EM INDIVÍDUOS MICROFILARÉMICOS ASSINTOMÁTICOS".

Refere-se a presente invenção ao processo de obtenção  
10 do mapeamento funcional, assim como morfológico, do  
sistema linfático desde os membros inferiores, até ducto  
torácico de indivíduos quer sintomáticos, quer  
assintomáticos com a potencialidade de desenvolverem  
patologia linfática. Dentre outras patologias linfáticas,  
15 como por exemplo as neoplasias, o edema linfático dos  
membros inferiores em seres humanos, representa até o  
momento um especial desafio diagnóstico, cujo  
estrangulamento recaiu basicamente na limitação da  
técnica de abordagem diagnóstica empregada para o estudo  
20 deste sistema. A linfoangiografia, um método radiológico  
utilizado amplamente na maioria dos centros de  
investigação de linfáticos é limitado por inúmeros  
fatores, sendo o mais importante o fato de potencialmente

3990497

poder danificar o vaso examinado de forma, inclusive, irreversível. Esta possibilidade de iatrogenia limitou o número de pacientes a serem investigados, assim como inviabilizou o diagnóstico precoce em indivíduos  
05 assintomáticos, com potencialidade de desenvolverem edema e posteriormente, até mesmo, elefantíase de membros inferiores.

Tal inviabilidade, referida para indivíduos assintomáticos, é ainda mais marcante no acesso a indivíduos  
10 normais, etapa esta de conhecimento, essencial, para a própria interpretação das modificações patológicas, cujo estágio de conhecimento não se encontra ainda esgotado.

Todas as limitações e consequências indesejáveis desta metodologia, impulsionaram a procura de novas técnicas que  
15 possibilitassem o estudo mais adequado deste sistema, surgindo então os radiofármacos, utilizados na técnica de linfocintigrafia. Inicialmente, o  $^{198}\text{Au}$  coloidal de uma maneira geral propiciou linfocintigrafia de qualidade; porém, seu uso tem sido abandonado por causa da alta  
20 radiação absorvida no local da injeção. Entre os compostos marcados com o  $\text{Tc}^{99\text{m}}$  propostos para linfocintigrafia, tais como fitatos, hemácias, albumina e colóides, somente o colóide antimonial exibiu propriedades satisfatórias em relação ao mapeamento referente à  
25 visualização de metástases em linfonodos de pacientes com carcinoma de mama e melanoma.

Apesar dos resultados encorajadores, permanecem duas maiores limitações no uso dos colóides marcados com o

3000497

Tc99m, devido principalmente a características particulares dos traçadores usados: 1 - O "clearance" do espaço intersticial e sua entrada no linfático é dependente do tamanho da partícula e do estado funcional do sistema fagocítico mononuclear; 2 - A migração do traçador do local intersticial da injeção é somente 1-35% em 24 horas, não refletindo desta maneira, o fluxo no vaso linfático.

Desta forma, um traçador não particulado, não coloidal, solúvel na linfa e com moléculas suficientemente grandes, para não penetrar na membrana capilar, após administração intersticial, seria a substância desejável para os fins da linfocintigrafia (1).

Em 1982 Henze e col.(1) apresentaram um novo radiofármaco do Tecnécio 99m - o Dextrano 99Tc, que primeiro utilizaram como marcador de "pool" sanguíneo para realizar estudos angiocardiógráficos e, logo após para a linfocintigrafia. Sendo o Dextrano um polímero de glicose usado clinicamente como expansor plasmático, inócuo, permanecendo no espaço vascular após administração endovenosa, possuindo peso molecular adequado para não atravessar capilares, sendo, conseqüentemente, drenado só pelo sistema linfático e não ser fagocitado, propiciou a sua utilização com possibilidades promissoras de sucesso.

Em 1984, Ceriane e col. (2) usaram também o 99mTc - Dextrano, com peso molecular de 500.000, efetuando estudos linfocintilográficos abdominais em indivíduos controles, pacientes com linfoma e elefantíase. Seu obje-

3000497

tivo foi visualizar os linfonodos correspondentes a localizações poplíteas, inguinais, ilíacas e lomboaórticas.

A filariose linfática é uma doença provocada pelos gêneros *Brugia* e *Wuchereria* que atingem cerca de 80 milhões de pessoas e expõe mais ao risco de infecção. A *Wuchereria bancrofti*, causando a bancroftose, reveste-se de importância maior, tanto pelo número de pessoas atingidas, quanto pelo fato de ser uma doença exclusiva do homem. A falta de um animal de experimentação impossibilita uma gama de estudos em todos os campos, dificultando e retardando o conhecimento mais aprofundado da doença. É uma doença de amplo espectro clínico, onde o diagnóstico é difícil e o prognóstico, na maioria das vezes, impossível. Como é um parasita que está albergado no sistema linfático, a principal consequência da doença é o dano deste sistema. Logo, se fazia necessário o desenvolvimento de protocolos para detecção precoce do acometimento linfático, antes do aparecimento da sintomatologia, pois esta, uma vez instalada é de difícil resolução, isto, quando ocorre. A forma clínica que mais desafia a lógica dos pesquisadores é exatamente a da microfilária circulante que, na grande maioria dos indivíduos se apresenta completamente assintomática.

Até hoje, nunca foi feito um estudo longitudinal que pudesse caracterizar a evolução natural da doença e, desta forma se fazer o prognóstico individual. Com o protocolo de investigação proposto pelos inventores, foi possível, de maneira clara e precisa, se avaliar a

3808497

funcionalidade do sistema linfático em indivíduos potencialmente predispostos. Pelo fato destes indivíduos serem completamente assintomáticos, embora albergando o parasita, qualquer investigação só era iniciada por ocasião do aparecimento do edema linfático, não tendo sido aventado anteriormente que estes pudessem ter alguma modificação no seu sistema de drenagem linfática e qual o seu significado. O diagnóstico precoce foi sempre retardado ...

Investigando-se indivíduos assintomáticos, amicrofilariêmicos, com a metodologia proposta, foi revelado, de maneira inusitada, que alguns destes indivíduos já exibiam modificações significativas no sistema linfático, embora completamente assintomáticos. A terapêutica, a resposta individual ou a combinação dos dois fatores modificariam o curso da lesão linfática? Com a inocuidade da técnica, a repetição do procedimento pode ser feita de modo a permitir um estudo longitudinal com intervalos de tempo adequados a cada indivíduo.

A boa reprodutibilidade da técnica empregada permitiu por sua vez interpretação uniforme em um mesmo paciente, assim como entre diferentes indivíduos.

Visualizado o sistema linfático superficial, obtendo-se tanto imagens normais ou anormais, foi investigado o sistema linfático profundo, investigação esta ainda não proposta anteriormente para este sistema pela técnica de linfocintigrafia.

Com a análise dos resultados qualitativos, os inven-

38906497

tores vislumbraram a necessidade de um estudo semiquantitativo, procedendo em seguida à obtenção de imagens com intervalos de tempo padronizados, onde foi possível fazer um estudo dinâmico da função do sistema linfático, até o momento inexplorado.

Com as vantagens da linfocintigrafia sobre a linfoangiografia, no estudo do sistema linfático, resumidas no quadro I, as possibilidades de uso em estudos longitudinais e de pesquisa básica tornaram-se incalculáveis, com as implementações feitas pelos inventores:

1- Estudo da fisiologia do sistema linfático em pessoas normais, dando um nível de informação basal para a compreensão de processos mórbidos nas doenças que afetam este sistema.

2- Diagnóstico precoce em indivíduos potencialmente com capacidade de desenvolverem patologia linfática, seja em processos infecciosos, parasitários, neoplásicos e processos de má formação.

3- Estudos longitudinais gerando possibilidades de prognóstico.

4- Monitorização de condutas terapêuticas permitindo ajustes necessários durante o curso de tratamento específico para cada patologia.

5- Exploração da via linfática profunda com imagens estáticas e/ou dinâmicas, proporcionando análise qualitativa, assim como semi-quantitativa, conforme o caso.

6- Exploração do sistema linfático superficial com



imagens dinâmicas, proporcionando análise semiquantitativa.

**QUADRO I**  
**VANTAGENS DA LINFOCINTIGRAFIA EM RELAÇÃO**  
**À LINFOGRAFIA TRADICIONAL**

1 - Método Isotópico (Linfocintigrafia)	1 - Método Radiológico (linfografia tradicional)
2 - Paciente Ambulatorial	2 - Paciente Hospitalizado
3 - Injeção (introdérmica ou subcutânea)	3 - Canulação (introdução sob pressão)
4 - Sem dor, sem linfangite	4 - Anestesia local
5 - Alta imediata para atividade de rotina	5 - Repouso de 24 a 48 horas
6 - Nenhuma reação conhecida	6 - Eventual linfangite Eventual reação alérgica Eventual infecção na incisão Eventual ruptura do linfático
7 - Análise Funcional e Morfológica	7 - Análise somente morfológica
8 - Baixa dose de radiação	8 - Alta dose de radiação
9 - Qualitativo e semi- quantitativo	9 - Somente qualitativo
10 - Pode ser repetido tanto quanto necessário	10 - No máximo 2 vezes
11 - Baixo custo/benefício	11 - Alto custo/benefício
12 - Exame de rotina	12 - Casos especiais: somente quando resolução morfológica for importante e cirurgia planejada



38908497

## CASUISTICA

Nº de pacientes      46

Exame do Sistema linfático:

a) Superficial -  $46 \times 2 = 92$  pernas

b) Profundo      -  $23 \times 2 = 46$  pernas

Total de exames feitos    = 138

- Dinâmica :    3 pacientes

Superficial -  $2 \times 2 = 4$

Profundo      -  $1 \times 2 = 2$

Total                        = 6

Total Geral :     $138 + 6 = 144$

## INTERPRETAÇÃO

1- Na avaliação do fluxo linfático dos membros inferiores foram considerados parâmetros de normalidade/anormalidade na linfocintigrafia superficial/profunda utilizando o radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran, as seguintes características:

### 1.1- SUPERFICIAL

a) Normalidade: visualização de vasos superficiais retilíneos desde a via linfática safena interna até os linfonodos inguinais superficiais. Estes devem ser simétricos em número e na

3000497

intensidade de visualização. Subseqüente visualização da cadeia de linfonodos parailíacos e paraaórticos ( Y invertido). Todas estas estruturas devem ser visualizadas no máximo 3 horas após a injeção do radiofármaco.

b) Anormalidade: vasos múltiplos, tortuosos ou dilatados ao longo da panturrilha (perna) e/ou da coxa, presença de colaterias, de refluxo dérmico, presença de linfonodos poplíteos, ausência ou diminuição de fluxo, parada de fluxo a qualquer nível persistente após 3 horas da injeção do radiofármaco (checado com imagens de 24 horas).

#### 1.2- PROFUNDO

a) Normalidade: Visualização de vasos retilíneos com atividade ao longo da via linfática safena externa, os quais juntam-se ao sistema profundo pelos linfonodos poplíteos; estes por sua vez devem ser visualizados, sendo geralmente simétricos em número e em intensidade de imagens; a seguir, visualização das cadeias ganglionares inguinais, ilíacas e aórticas.

b) Anormalidade: Similarmente ao sistema superficial, anormalidades seriam representadas pela presença de tortuosidades, ou dilatações, presença de colaterais, ou de fluxo retrógrado dérmico. Anormalidades são também consideradas

3890497

como ausência de diminuição do fluxo linfático, ausência de linfonodos poplíteos e parada de fluxo a qualquer nível, desde a perna até o abdome.

05 ESTABILIDADE DO RADIOFARMACO - A não visualização da Tireóide serve como controle de qualidade da integridade do radiofármaco "in vivo".

(1) Henze,E., Schelbert,H.R., Collins,J.D., Najafi,A., Barrio,J.R., Bennett,L.R. - Lymphoscintigraphy with Tc-99m - Labeled Dextran - J.Nucl.Medicine 23: 923-929, 1982.

(2) Ceriani,J., Caneda,G., Argüelles,M.G., Cañellas,C.O., Rozados,I., Mitta,A.E.A. - El Dextrano X 500. 99mTc en Linfocentellografía Abdominal - Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, Vol. XVIII, nº 2, 345-351, 1984.

## R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Profundo, por intermédio de imagens estáticas, caracterizado por conter as seguintes etapas:

05       a) Prepara-se o radiofármaco adequado misturando-se 2 ou 3 ml de 99 m - pertecnetato sódico (2600 MBq/ml), recentemente eluído de um gerador de Tecnécio, com 100 mg de dextrano, liofilizado, cujo peso molecular pode variar dentro de uma faixa adequada, contido em uma ampola  
10       multidose.

      b) Alíquotas da solução da etapa "a" são utilizadas adequadamente, dentro das 6 horas seguintes, em injeção apropriada.

      c) Calibra-se adequadamente a seringa da injeção da  
15       etapa "b", por meio de um curiômetro.

      d) Aplica-se a injeção da etapa "c", na região correta, após assepsia da mesma, por via apropriada, com o paciente em posição adequada.

      e) Imediatamente após a administração da injeção  
20       submete-se o paciente a fator fisiológico de estimulação do fluxo linfático.

      f) Coleta-se adequadamente as imagens do sistema

38908497

linfático do paciente, após a estimulação do fluxo linfático.

2- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do  
05 Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que na etapa "a" é utilizado o dextrano, cujo peso molecular é padronizado, podendo variar numa faixa de 100.000 a 500.000.

3- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise  
10 essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o dextrano utilizado é o de 500.000 daltons, obtendo-se assim, o radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$  - Dex 500.

15 4- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que na etapa "b", a injeção utilizada consiste em seringa tipo insulina, provida de  
20 agulha de 13 x 0,36 mm (27,5G), de corpo único, de modo a evitar criação de espaço morto, contendo uma alíquota da solução da etapa "a" para cada seringa.

5- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise  
25 essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que na etapa "c", a seringa é calibrada de forma a que consista em cada extremidade inferior de 0,3 ml (delta volume 0,2 - 0,4

20906497

m1) de  $^{99m}\text{Tc}$  - Dex 500, com atividade de 185 MBq (delta atividade 150 - 220 MBq) e 7,5 mg de Dextrano 500.000 (delta: 5 - 10mg).

05 6- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que na etapa "d" a injeção é aplicada na região retro-maleolar externa, uma para cada extremidade, por via subcutânea, com o paciente em  
10 decúbito dorsal.

7- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que na etapa "e" o fator  
15 fisiológico utilizado para estimular o fluxo linfático é a deambulação, feita de forma apropriada, após a administração bilateral do radiofármaco.

8- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do  
20 Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a deambulação é feita segundo o próprio ritmo do paciente, descalço, e ao longo de um percurso de 350 a 450 metros.

9- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise  
25 essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que na etapa "f" a coleta de imagens é feita a espaços de tempo convenientes, com



equipamento apropriado, e de maneira adequada.

10- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação 05 9, caracterizado pelo fato de que os espaços de tempo para a coleta de imagens são de 1 hora, 3 horas, e quando necessário, 24 horas, após a injeção.

11- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do 10 Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o equipamento utilizado é uma gama - câmara de amplo campo, provida de colimador paralelo para alta resolução e baixa energia, e em linha com um computador.

15 12- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que as imagens são colhidas por secções sucessivas, com a máquina posicionada em 20 incidência anterior, sobre os membros inferiores, pelvis, abdômem e tórax, sendo registradas, cada uma, em matriz 128 x 128 pixels, durante 10 minutos ou até atingir 100.000 contagens por imagem, e automaticamente armazenadas em discos floppies, para análise posterior.

25 13- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Profundo, por intermédio de imagens sequenciais, caracterizado por conter as seguintes etapas:

3300497

a) Prepara-se o radiofármaco adequado misturando-se 2 ou 3 ml de  $^{99m}\text{Tc}$  - pertecnetato sódico (2600 MBq/ml), recentemente eluído de um gerador de Tecnécio, com 100 mg de dextrano, liofilizado, cujo peso molecular pode variar dentro de uma faixa adequada, contido em uma ampola multidoses.

b) Aliquotas da solução da etapa "a" são utilizadas adequadamente, dentro das 6 horas seguintes, em injeção apropriada.

c) Calibra-se adequadamente a seringa da injeção da etapa "b", por meio de um curiômetro.

d) Aplica-se a injeção da etapa "c", na região correta, após assepsia da mesma, por via apropriada, com o paciente em posição adequada.

e) Imediatamente após a administração da injeção submete-se o paciente a fator fisiológico de estimulação do fluxo linfático.

f) Coleta-se adequadamente as imagens do sistema linfático do paciente, após a estimulação do fluxo linfático.

14- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que na etapa "a" é utilizado o dextrano, cujo peso molecular é padronizado, podendo variar numa faixa de 100.000 a 500.000.

15- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do



30005497

Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o dextrano utilizado é o de 500.000 daltons, obtendo-se assim, o radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$  - Dex 500.

05 16- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que na etapa "b", a injeção utilizada consiste em seringa tipo insulina, provida de  
10 agulha de 13 x 0,36 mm (27,5G), de corpo único, de modo a evitar criação de espaço morto, contendo uma alíquota da solução da etapa "a" para cada seringa.

17- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do  
15 Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que na etapa "c", a seringa é calibrada de forma a que consista em cada extremidade inferior de 0,3 ml (delta volume 0,2 - 0,4 ml) de  $^{99m}\text{Tc}$  - Dex 500, com atividade de 185 MBq  
20 (delta atividade 150-220 MBq) e 7,5 mg de Dextrano 500.000 (delta: 5-10 mg).

18- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação  
25 13, caracterizado pelo fato de que na etapa "d", a injeção é aplicada na região retro maleolar externa, uma para cada extremidade, por via subcutânea, com o paciente já posicionado, supino, sob o equipamento que fará a coleta

33005497

das imagens.

19- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise  
essencialmente funcional, como também morfológica do  
Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação  
05 13, caracterizado pelo fato de que na etapa "e", como  
fator fisiológico de estimulação do fluxo linfático  
utiliza-se exercício do tipo passivo adequado, após a  
administração bilateral do radiofármaco.

20- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise  
10 essencialmente funcional, como também morfológica do  
Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação  
19, caracterizado pelo fato de que o exercício passivo  
utilizado é massagem contemporânea na região da injeção,  
durante 3 minutos.

15 21- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise  
essencialmente funcional, como também morfológica do  
Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação  
13, caracterizado pelo fato de que na etapa "f" a  
coleta de imagens é feita a espaços de tempo convenientes,  
20 com equipamento apropriado, e de maneira adequada.

22- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise  
essencialmente funcional, como também morfológica do  
Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação  
21, caracterizado pelo fato de que os espaços de tempo  
25 para a coleta de imagens são de 1 minuto, durante a  
primeira hora.

23- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise  
essencialmente funcional, como também morfológica do

2000497

Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o equipamento utilizado é uma gama - câmara de amplo campo, provida de colimador paralelo para alta resolução e baixa energia, e em linha com um computador.

24- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Profundo, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que as imagens são colhidas seqüencialmente com o auxílio do computador, a máquina posicionada em incidência anterior, focalizado a região pélvica do paciente, sendo registradas, cada uma, em matriz 64 x 64 pixels, e automaticamente armazenadas em discos floppies, sendo analisadas pelo computador, visual e quantitativamente, com uma curva de atividade versus tempo, a partir de áreas de interesse iguais, determinadas por meio de uma caneta eletrônica colocada manualmente sobre as mesmas.

25- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Superficial, por intermédio de imagens seqüenciais, caracterizado por conter as seguintes etapas:

a) Prepara-se o radiofármaco adequado misturando-se 2 ou 3 ml de 99 m - pertecnetato sódico (2600 MBq/ml), recentemente eluído de um gerador de Tecnécio, com 100 mg de dextrano, liofilizado, cujo peso molecular pode variar dentro de uma faixa adequada, contido em uma ampola multidoses.

38908497

b) Aliquotas da solução da etapa "a" são utilizadas adequadamente, dentro das 6 horas seguintes, em injeção apropriada.

05 c) Calibra-se adequadamente a seringa da injeção da etapa "b", por meio de um curiômetro.

d) Aplica-se a injeção da etapa "c", na região correta, após assepsia da mesma, por via apropriada, com o paciente em posição adequada.

10 e) Imediatamente após a administração da injeção submete-se o paciente a fator fisiológico de estimulação do fluxo linfático.

f) Coleta-se adequadamente as imagens do sistema linfático do paciente, após a estimulação do fluxo linfático.

15 26- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Superficial, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que na etapa "a" é utilizado o dextrano, cujo peso molecular é padronizado, podendo variar numa faixa de 100.000 a 500.000.

25 27- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Superficial, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o dextrano utilizado é o de 500.000 daltons, obtendo-se assim, o radiofármaco  $^{99m}\text{Tc} - \text{Dex } 500$ .

28- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise

3090497

essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Superficial, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que na etapa "b", a injeção utilizada consiste em seringa tipo  
05 insulina, provida de agulha de 13 x 0,36 mm (27,5 G), de corpo único, de modo a evitar criação de espaço morto, contendo uma alíquota da solução da etapa "a" para cada seringa.

29- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise  
10 essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Superficial, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que na etapa "c", a seringa é calibrada de forma a que consista em cada extremidade inferior de 0,3 ml (delta volume  
15 0,2 - 0,4 ml) de 99m Tc - Dex 500, com atividade de 185 MBq (delta atividade 150-220 MBq) e 7,5 mg de Dextrano 500.000 (delta: 5 - 10 mg).

30- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise  
20 essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Superficial, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que na etapa "d", a injeção é aplicada no primeiro espaço interdigital do pé, em direção ao dorso do mesmo, uma para cada pé, por via subcutânea, com o paciente já  
25 posicionado, supino, sob o equipamento que fará a coleta das imagens.

31- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise  
essencialmente funcional, como também morfológica do

330047

- Sistema Linfático Superficial, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que na etapa "e", como fator fisiológico de estimulação do fluxo linfático utiliza-se exercício do tipo passivo adequado,
- 05 após a administração bilateral do radiofármaco.
- 32- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Superficial, de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que o
- 10 exercício passivo utilizado é massagem contemporânea na região da injeção, durante 3 minutos.
- 33- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Superficial, de acordo com a
- 15 reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que na etapa "f" a coleta de imagens é feita a espaços de tempo convenientes, com equipamento apropriado, e de maneira adequada.
- 34- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise
- 20 essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Superficial, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que os espaços de tempo para a coleta de imagens são de 1 minuto, durante a primeira hora.
- 25 35- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Superficial, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o

33006497

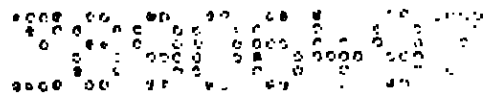
equipamento utilizado é uma gama - câmara de amplo campo, provida de colimador paralelo para a alta resolução e baixa energia, e em linha com um computador.

05 36- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Superficial, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que as imagens são colhidas sequencialmente com o auxílio do computador, a máquina posicionada em incidência anterior, 10 focalizando a região pélvica do paciente, sendo registradas, cada uma, em matriz 64x64 pixels, e automaticamente armazenadas em discos floppies, sendo analisadas pelo computador, visual e quantitativamente, com uma curva de atividade versus tempo, a partir de áreas 15 de interesse iguais, determinadas por meio de uma caneta eletrônica colocada manualmente sobre as mesmas.

37- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Superficial, por intermédio de imagens 20 estáticas, em indivíduos microfilarêmicos assintomáticos, caracterizado por conter as seguintes etapas:

a) Prepara-se o radiofármaco adequado misturando-se 2 ou 3 ml de 99 m - pertecnetato sódico (2600 MBq/ml), recentemente eluído de um gerador de Tecnécio, com 100 mg 25 de dextrano, liofilizado, cujo peso molecular pode variar dentro de uma faixa adequada, contido em uma ampola multidosê.

b) Alíquotas da solução da etapa "a" são utilizadas



adequadamente, dentro das 6 horas seguintes, em injeção apropriada.

c) Calibra-se adequadamente a seringa da injeção da etapa "b", por meio de um curiômetro.

05 d) Aplica-se a injeção da etapa "c", na região correta, após assepsia da mesma, por via apropriada, com o paciente em posição adequada.

e) Imediatamente após a administração da injeção submete-se o paciente a fator fisiológico de estimulação  
10 do fluxo linfático.

f) Coleta-se adequadamente as imagens do sistema linfático do paciente, após a estimulação do fluxo linfático.

38- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise  
15 essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Superficial, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que na etapa "a" é utilizado o dextrano, cujo peso molecular é padronizado, podendo variar numa faixa de 100.000 a  
20 500.000.

39- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Superficial, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que o  
25 dextrano utilizado é o de 500.000 daltons, obtendo-se assim, o radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$  - Dex 500.

40- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do



3896497

- Sistema Linfático Superficial, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que na etapa "b" a injeção utilizada consiste em seringa tipo insulina, provida de agulha de 13x0,36 mm (27,5G), de corpo único, de modo a evitar criação de espaço morto, contendo uma aliquota da solução da etapa "a" para cada seringa.
- 05 41- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Superficial, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que na etapa
- 10 "c" a seringa é calibrada de forma a que consista em cada extremidade inferior de 0,3 ml (delta volume 0,2 - 0,4ml) de  $^{99m}\text{Tc}$  - Dex 500, com atividade de 185 MBq (delta atividade 150-220 MBq) e 7,5 mg de Dextrane 500.000
- 15 (delta: 5-10 mg).
- 42- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Superficial, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que na etapa
- 20 "d" a injeção é aplicada no primeiro espaço interdigital do pé, em direção ao dorso do mesmo, uma para cada pé, por via subcutânea, com o paciente em decúbito dorsal.
- 43- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Superficial, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que na etapa
- 25 "e" o fator fisiológico utilizado para estimular o fluxo linfático é a deambulação, feita de forma apropriada, após

2000497

a administração bilateral do radiofármaco.

44- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise  
essencialmente funcional, como também morfológica do  
Sistema Linfático Superficial, de acordo com a  
05 reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a  
deambulação é feita segundo o próprio ritmo do paciente,  
descalço, e ao longo de um percurso de 350 a 450 metros.

45- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise  
essencialmente funcional, como também morfológica do  
10 Sistema Linfático Superficial, de acordo com a  
reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que na etapa  
"f" a coleta de imagens é feita a espaços de tempo  
convenientes, com equipamento apropriado, e de maneira  
adequada.

15 46- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise  
essencialmente funcional, como também morfológica do  
Sistema Linfático Superficial, de acordo com a  
reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que os  
espaços de tempo para a coleta de imagens são de 1 hora, 3  
20 horas, e quando necessário, 24 horas, após a injeção.

47- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise  
essencialmente funcional, como também morfológica do  
Sistema Linfático Superficial, de acordo com a  
reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que o  
25 equipamento utilizado é uma gama - câmara de amplo campo,  
provida de colimador paralelo para alta resolução e baixa  
energia, e em linha com um computador.

48- Processo de utilização da linfocintigrafia na análise

3800497

essencialmente funcional, como também morfológica do Sistema Linfático Superficial, de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que as imagens são colhidas por secções sucessivas com a máquina posicionada em incidência anterior, sobre os membros inferiores, pelvis, abdome e tórax, sendo registradas, cada uma, em matriz 128x128 pixels, durante 10 minutos ou até atingir 100.000 contagens por imagem, e automaticamente armazenadas em discos floppies, para análise posterior.

## RESUMO

Patente de Invenção "PROCESSO DE UTILIZAÇÃO DA LINFOCINTIGRAFIA NA ANÁLISE ESSENCIALMENTE FUNCIONAL, COMO TAMBÉM MORFOLÓGICA: DO SISTEMA LINFÁTICO PROFUNDO, POR INTERMÉDIO DE IMAGENS ESTÁTICAS E/OU SEQUENCIAIS; DO  
05 SISTEMA LINFÁTICO SUPERFICIAL POR INTERMÉDIO DE IMAGENS SEQUENCIAIS; E DO SISTEMA LINFÁTICO SUPERFICIAL POR INTERMÉDIO DE IMAGENS ESTÁTICAS, EM INDIVÍDUOS MICROFILARÉMICOS ASSINTOMÁTICOS".

Refere-se a presente invenção ao processo de obtenção  
10 do mapeamento funcional, assim como morfológico, do Sistema Linfático Superficial e/ou Profundo, desde os membros inferiores até o ducto torácico, de indivíduos quer sintomáticos, como também assintomáticos com potencialidade de desenvolverem patologia linfática,  
15 possibilitando, assim, o diagnóstico precoce de tais patologias.

O referido mapeamento é obtido através de linfocintigrafia, utilizando-se o radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -Dex 500, que é injetado no paciente, de forma adequada.

20 Após a administração do radiofármaco, são colhidas imagens do sistema linfático do paciente, por meio de uma gama-câmara de amplo campo, provida de colimador paralelo

2000497

para alta resolução e baixa energia, em linha com um computador.

Podem ser colhidas imagens sequenciais e/ou estáticas, por secções sucessivas, a serem posteriormente analisadas.