UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO–FFCLRP
PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA À MEDICINA E BIOLOGIA

DANNY GIANCARLO APAZA VELIZ

Dosimetria em terapia radioablativa com iodo 131

Versão corrigida

Ribeirão Preto

2019

DANNY GIANCARLO APAZA VELIZ

Versão corrigida

Dosimetria em terapia radioablativa com iodo 131

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área: Física Aplicada à Medicina e Biologia
Orientador: Prof. Dr. Eder Rezende Moraes

Ribeirão Preto

2019

Autorizo a reprodução e divulgação parcial ou total deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa desde que é citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Apaza Veliz, Danny Giancarlo.

Dosimetria em terapia ablativa com iodo 131/Danny Giancarlo Apaza Veliz;
Orientador Eder Rezende Moraes/Ribeirão Preto, 2019.

Dissertação (Mestrado-Programa de Pós Graduação em Física Aplicada à
Medicina e Biologia)-Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão
Preto da Universidade de São Paulo.

1. Dosimetria interna. 2. Terapia ablativa. 3. Medicina Nuclear.

Nome: Danny Giancarlo Apaza Veliz.

Título: Dosimetria em terapia ablativa com iodo 131.

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia,
Ciências e Letras de Ribeirão Preto, da Universidade
de São Paulo, como parte das exigências para a
obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

*Dedicado à
memória do meu pai*

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado o presente da vida a cada dia.

A meu orientador Prof. Dr. Eder Rezende Moraes, pela grande oportunidade de me desenvolver no seu grupo de pesquisa, assim como de me fornecer uma grande amizade dia a dia durante minha etapa de mestrado e ter me oferecido apoio nos momentos difíceis.

Aos meus pais Francisco e Susana por todo tudo o que eles fizeram por mim, o fato de eu estar aqui é o esforço e sacrifícios da vida inteira deles, hoje eu sou o que sou por eles.

A minha noiva Veronica e minha filha Luana por todo o amor e apoio que me deram e que ajudou a alcançar minhas metas.

A Profa. Dra. Patrícia Nicolucci, muito obrigado por tudo, pela amizade, apoio, dicas no trabalho, ajuda e sugestões de escrita, e sobre tudo por ter ficado do meu lado nos momentos mais difíceis, nunca cansarei de agradecer na vida por ter conhecido uma pessoa como você.

Aos meus grandes amigos Vinicius e Luiza, meus irmãos brasileiros que me apoiaram, ajudaram e ficaram do meu lado em todo momento, assim como a família deles que me ofereceram uma grande e sincera amizade.

A meu grande amigo Breno (meu irmão) e seus pais Sr. Wilson e Sra. Leda (meus pais) por tudo que fizeram por mim, hoje eu considero eles como minha família.

Aos meus grandes amigos Cassiana, João e Ana Luiza Quevedo Ramos da Silva por tudo que fizeram por mim num dos momentos mais difíceis é importantes na minha vida, nunca vou ter como terminar de agradecer por isso.

Aos meus colegas de laboratório Daniel, João Pedro, Bianca pela amizade grande apoio, dicas e ajuda oferecida durante estes anos.

A meus tios Carlos e Fany, seus filhos Zoila e Carlos por todo o apoio que me deram em todos estes anos me tendo como filho e irmão em casa.

Ao pessoal do Departamento de Medicina Nuclear do Hospital de Câncer de Barretos, especialmente a, Elaine e Livia as grandes profissionais da Radiofarmacia, aos médicos Dr. Wilson Furlan, Dr. Marcelo Santos, Dr. Euclides da Rocha, e ao Físico Medico Fábio Waldomiro. Obrigado por todo apoio no desenvolvimento da minha pesquisa.

Ao Programa Nacional de Becas y Creditos Educativos (PRONABEC), por ter financiado meu curso de mestrado.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro e de infraestrutura no desenvolvimento da minha pesquisa.

Aos professores do Departamento de Física que contribuíram substancialmente em meu trabalho, Aos funcionários, em especial a Renato Silva pelo suporte técnico especializado e a Nilza Leone pelas ajudas administrativas constantes.

E a todas as pessoas que foram parte direta o indiretamente nesta etapa do meu mestrado.

RESUMO

Apaza Veliz D. G. Dosimetria em terapia ablativa com Iodo 131. 2019. 44 f. Dissertação (Mestrado-Programa de Pós-graduação em Física aplicada à Medicina e Biologia)-Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2019.

Foi realizada a dosimetria externa de pacientes, após ressecção total da tireóide, submetidos à terapia ablativa com Iodo 131 (^{131}I), o estudo envolveu 43 pacientes (11 homens e 32 mulheres; faixa etária: de 26 a 60 anos) no Departamento de Medicina Nuclear do Hospital de Câncer de Barretos. Foi feita uma comparação da metodologia observada na bibliografia de medida da taxa de dose a 1 metro e a metodologia da CNEN que indica a mesma medida a 2 metros. Os parâmetros biocinéticos dos pacientes foram determinados usando-se o ajuste biexponencial da evolução temporal da taxa de dose equivalente externa proposto, obtiveram-se valores da constante de eliminação do resto do corpo (λ_c) de $1,47 \pm 0,37 \text{ d}^{-1}$ e $1,40 \pm 0,38 \text{ d}^{-1}$ a 1 e 2 metros, respectivamente. Para os valores da constante de eliminação da tireoide (λ_t) obtiveram-se valores de $0,27 \pm 0,19 \text{ d}^{-1}$ e $0,26 \pm 0,13 \text{ d}^{-1}$ a 1 e 2 metros, respectivamente. Também foram obtidos os valores da constante de taxa de dose no ar (h), $40,53 \pm 9,76$ e $50,94 \pm 15,46 \text{ } \mu\text{Sv.GBq.h}^{-1}$ a 1 e 2 metros, respectivamente. Na segunda parte do trabalho realizou-se o desenvolvimento de um protocolo simples para quantificação da atividade através de imagens planas com ^{131}I feitas em objetos simuladores da tireóide para obtenção do coeficiente de calibração da gama câmara (C_{cg}), obtendo-se um valor de C_{cg} de $0,07 \pm 0,01 \text{ MBq.cps}^{-1}$. Também foi desenvolvida uma metodologia para determinar o volume e a massa ou remanescente da tireóide. Para isto foram utilizadas 7 diferentes configurações dos objetos simuladores para adquirir imagens que permitam quantificar os volumes e massas usando nas imagens obidas com as diversas montagens dos objetos simuladores como, tireoide de lóbulos simétricos, tireoide de lóbulos assimétricos e o cilindro do fantoma comercial Jaszack, no análise das imagens foram usados os softwares ImageJ (livre descarga) e Xeleris 4.0 (software da gama câmara). O resultado de todas estas avaliações e quantificações mostra que podem ser utilizados e ainda melhorados com fins de dosimetria em terapia ablativa com ^{131}I .

Palavras chave: Dosimetria interna, terapia ablativa, medicina nuclear.

ABSTRACT

Apaza Veliz D. G. Dosimetria em terapia ablativa com Iodo 131. 2019. 44 f. These Thesis (Master-Postgraduate program in Physics applied to Medicine and Biology) Faculty of Philosophy, Sciences and Literature, University of São Paulo, Ribeirão Preto-SP, 2019.

It was performed on external dosimetry of patients, after total thyroid resection, immersion in ablative therapy with Iodine 131 (^{131}I) or study involving 43 patients (11 men and 32 women; age range: 26 to 60 years) at the Department of Medicine Nuclear of the Barretos Cancer Hospital. A compilation of the methodology observed in the bibliography of dose rate measurements at 1 meter was made and the CNEN methodology that indicates the same measurement at 2 meters. The biokinetic parameters are two patients determined through a bi-exponential adjustment of the temporal evolution of the proposed external equivalent dose rate, values obtained from the corporate elimination constant (λ_c) of $1.47 \pm 0.37 \text{ d}^{-1}$ and $1.40 \pm 0.38 \text{ d}^{-1}$ at 1 and 2 meters, respectively. For the tire removal constant values (λ_t), values of $0.27 \pm 0.19 \text{ d}^{-1}$ and $0.26 \pm 0.13 \text{ d}^{-1}$ were obtained at 1 and 2 meters, respectively. Values of constant rate in the air dose ($\dot{h}$), 40.53 ± 9.76 and $50.94 \pm 15.46 \text{ } \mu\text{Sv.GBq.h}^{-1}$ at 1 and 2 meters, respectively, were also obtained. In the second part of the work carried out or in the development of a simple protocol for quantifying the activity, using flat images with the simulating objects of the thyroid objects through the calibration coefficient of the range of cameras (C_{cg}), obtaining a value of $0.07 \pm 0.01 \text{ MBq.cps}^{-1}$ for C_{cg} . I also developed a methodology to determine the volume and volume of the thyroid. For this purpose, 7 different configurations are used for two simulator objects to obtain images that allow quantifying volumes and masses using two images obtained with different assemblies, two simulator objects such as symmetrical lobe thyroid, asymmetric lobe eyelid or commercial ghost cylinder Jacsack, no Analysis of imagers used for the ImageJ software (free download) and Xeleris 4.0 (camera line software). Or as a result of all these assessments and quantifications, we have shown that they can be used in addition to the dosimetry purposes in ^{131}I ablative therapy.

Keywords: Internal dosimetry, ablative therapy, nuclear medicine.

Lista de Figuras

Figura 1: Ilustração do efeito fotoelétrico.....	7
Figura 2: Ilustração do efeito Compton.	8
Figura 3: Ilustração do processo de produção de pares.	9
Figura 4: Esquema de decaimento do ^{131}I	13
Figura 5: Esquema do funcionamento do ^{131}I na terapia ablativa.	16
Figura 6: Imagens em medicina nuclear: a) cintilografia óssea b) SPECT cerebral.....	18
Figura 7: Frequências relativas da idade e o sexo.....	26
Figura 8: Contador Geiger Müller e filtro Hp 10.....	27
Figura 9: Quarto da internação para pacientes.....	27
Figura 10: Objetos simuladores usados para obter as imagens.....	30
Figura 11: $H(t)$ em função do tempo a 1 metro.....	35
Figura 12: $H(0)$ em função do tempo a 2 metros.....	36
Figura 13: Comparações de λ_c a 1 e 2 metros.....	40
Figura 14: Comparações de λ_t a 1 e 2 metros.	41
Figura 15: Comparações de h a 1 e 2 metros.....	42
Figura 16: Comparações de f_c a 1 e 2 metros.....	42
Figura 17: Comparações de f_t para 1 e 2 metros.....	43
Figura 18: Comparações de Ac para 1 e 2 metros.	44
Figura 19: Comparações de At para 1 e 2 metros.....	45
Figura 20: Comparações de D_{mv} a 1 e 2 metros.....	46
Figura 21: Objeto simulador de tireóide, pescoço e coluna vertebral.....	49
Figura 22: Imagem CT do objeto simulador de tireóide.....	49
Figura 23: Gamagrafia do objeto simulador.....	51
Figura 24: Imagens planas com ^{131}I das configurações dos objetos simuladores.....	52

Lista de tabelas

Tabela 1. Principais radionuclídeos emissores β^- utilizados para terapia.....	12
Tabela 2: Características estatísticas da população.....	25
Tabela 3: Nomenclaturas e características dos objetos simuladores.	31
Tabela 4: Parâmetros biocinéticos e dosimétricos: λ_c , λ_t , f_c , f_t , h , Ac , At e D_{mv} obtidos a 1 metro.	37
Tabela 5: Parâmetros biocinéticos e dosimétricos: λ_c , λ_t , f_c , f_t , h , Ac , At e D_{mv} obtidos a 2 metros.....	38
Tabela 6: Estimativas estatísticas dos parâmetros biocinéticos: λ_c , λ_t , f_c , f_t e h	38
Tabela 7: Parâmetros dosimétricos obtidos.....	43
Tabela 8: Comparação de λ_c a 1 metro.....	47
Tabela 9: Comparação de λ_c a 2 metros.	47
Tabela 10: Comparação de λ_t a 1 metro.	47
Tabela 11: Comparação de h a 1 metro.....	48
Tabela 12: Comparação de h a 2 metros.	48
Tabela 13: Valores UH dos materiais no objeto simulador.	50
Tabela 15: Resultados do C_{cg}	52
Tabela 16: Comparação da atividade.	53
Tabela 17: Volumes da tireóide ou remanescente tireóideo obtidos no ImageJ.	54
Tabela 18: Massas calculadas usando as imagens planas no ImageJ.....	55
Tabela 19: Volumes da tireóide ou remanescente tireóidea no Xeleris 4.0.	56
Tabela 20: Massas calculadas usando as imagens planas.	56

Sumario

1	Introdução.....	1
2	Fundamentos Teóricos.....	4
2.1	Radioatividade	4
2.1.1	Decaimento radioativo microscópico.....	4
2.1.2	Decaimento radioativo macroscópico	5
2.2	Grandezas dosimétricas em medicina nuclear	5
2.3	Interação da radiação com a matéria.....	7
2.3.1	Fótons com a matéria	7
2.3.2	Partículas carregadas com a matéria	9
2.4	Efeitos biológicos da radiação ionizante.....	10
2.5	Medicina nuclear.....	11
2.5.1	Terapia com radionuclídeos	11
2.6	Terapia ablativa com ^{131}I	12
2.6.1	Princípio físico do ^{131}I	12
2.6.2	Doenças tratadas com ^{131}I	13
2.6.3	Princípios biofísicos da terapia ablativa com ^{131}I	15
2.7	Imagens em medicina nuclear.....	17
2.7.1	Imagens cintilográficas ou planas	17
2.7.2	Tomografia computadorizada por emissão de fóton monoenergetico	17
2.7.3	Tomografia por emissão de pósitrons (PET).....	18
2.8	Dosimetria em medicina nuclear.....	19
2.8.1	Metodologia de dosimetria MIRD	19
2.8.2	Dosimetria externa	20
2.8.3	Dosimetria por imagem.....	23
3	Materiais e Métodos.....	25
3.1	Medida da taxa de dose externa dos pacientes.....	25
3.1.1	Critério de inclusão dos pacientes.....	28
3.1.2	Atividade administrada aos pacientes	29
3.2	Quantificação da atividade por imagem.....	29
3.2.1	Objetos simuladores	29
3.2.2	Parâmetros de aquisição das imagens planas	31
3.2.3	Programas computacionais.....	32
3.2.4	Determinação do coeficiente de calibração da gama câmara e quantificação da atividade	32

3.2.5	Quantificação do volume e massa captante.....	33
3.2.6	Cálculo das incertezas e comparações	34
4	Resultados e Discussões	35
4.1	Dosimetria externa	35
4.2	Desenvolvimento e aplicação de dosimetria por imagem.....	49
4.2.1	Construção e caracterização de objeto simulador	49
4.2.2	Determinação do coeficiente de calibração da câmera gama	51
4.2.3	Cálculo do volume e massa captante.....	53
5	Conclusões.....	57
	Referências.....	59
	ANEXO I.....	65

1 Introdução

A Agência Internacional de Pesquisa do Câncer (International Agency for Research on Cancer-IARC), órgão da Organização Mundial da Saúde (OMS) especializado em promover a colaboração internacional sobre pesquisas em Câncer, orientando os governos sobre tendências e possíveis meios de controle do câncer. As estatísticas da OMS sobre a incidência do câncer e suas taxas de mortalidade no mundo inteiro, descritas em seu *Report Mundial do Câncer* em 2014 (Stewart & Wild, 2014), mostra um crescimento acelerado e alarmante da ocorrência de cânceres diversos, destacando a necessidade de adotar estratégias de prevenção precoces e eficazes para travar a disseminação da doença. Essa publicação tem dados de mais de 250 cientistas líderes de quase 40 países colaboradores em múltiplos aspectos da pesquisa e da luta contra o câncer.

Este documento estimava que em 2015, o número dos cânceres atingiria 14 milhões de novos casos por ano no mundo, um número que deverá aumentar para cerca de 22 milhões de casos anualmente até 2030. Neste mesmo período, o número de mortes por câncer deverá aumentar de aproximadamente de 8,2 milhões para 13 milhões de casos anuais. Em 2012, os cânceres mais frequentemente diagnosticados em todo o mundo foram: Câncer de pulmão (1,8 milhão de casos, 13,0% do total), câncer de mama (1,7 milhão de casos, 11,9%) e câncer colorretal (1,4 milhão, ou seja, 9,7%). Os tipos de câncer que causaram o maior número de óbitos foram os do pulmão (1,6 milhão, ou seja, 19,4% do total), fígado (0,8 milhões, ou seja, 9,1%), estômago (0,7 milhões, ou seja, 8,8%) e tireóide (0,2 milhões isto é 2,2%). Destes dados 7,8% correspondem à América Latina e o Caribe.

Ainda de acordo com o mesmo documento da OMS (Stewart & Wild, 2014), o câncer de tireóide é o mais frequente de todos os cânceres endócrinos (90% deles). Há vários tipos de câncer de tireóide: papilar, folicular, medular, anaplástico e outros, sendo o mais comum o carcinoma papilar, cuja principal causa está relacionada a diversos fatores externos (tabaco, organismos infecciosos, nutrição pobre, substâncias químicas e radiação) fatores internos (mutações hereditárias, hormônios, problemas imunológicos e mutações devido ao metabolismo). Os fatores causais podem atuar como um todo ou em sequência para iniciar ou promover o desenvolvimento do câncer.

Segundo os reportes do Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2015), no estado de São Paulo o câncer de tireóide em 2015 tinha 8022 casos, 1306 homens e 6716 mulheres.

1 Introdução

O câncer de tireóide pode ser tratado, dependendo do estágio da doença, com cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia biológica e em medicina nuclear mediante a iodoterapia ou atualmente conhecida como terapia molecular com ^{131}I (Lin, 2015). Assim, o principal tratamento pós-resssecção da tireóide baseia-se no uso de radiação ionizante a nível celular (Riley, et al., 2019), sendo utilizada a terapia ablativa com ^{131}I destruir as células cancerígenas que ainda ficam depois da cirurgia (Gallegos-Villalobos, et al., 2014), já que as células da tireóide necessitam captar iodo, em forma de iodeto, para a fabricação de hormônio tireóideo (García Martín, José López-Ibarra Lozano, María Triviño-Ibáñez, & Escobar-Jiménez, 2013) e não distingue o iodo estável do iodo radioativo (Eary & Brenner, 2007).

O ^{131}I é administrado a paciente em forma líquida ou em cápsulas de gel (SNM, 2012; Luster, et al., 2008). Após de 2 horas aproximadamente o ^{131}I passa ao fluxo sanguíneo e é distribuído por todo o corpo, depositando grande dose de radiação na corrente sanguínea e na medula vermelha, e fixando-se principalmente na tireóide o remanescente dela, o restante do ^{131}I distribuído no corpo começa ser eliminado principalmente por via renal (aproximadamente 80-90% em pacientes com tireoidectomia total) (ICRP, 2015).

É importante notar que durante o período da terapia a presença do ^{131}I têm valores limitantes, atividade retida no corpo após de 48 horas da administração não deve exceder 4,44 GBq (Benua & Leeper, 1986) e a dose absorvida na medula vermelha deve exceder 2 Gy (Probst, Abikhzer, Chaussé, & Tamilya, 2018; Prinsen, et al., 2015), com o objetivo de diminuir a probabilidade de ocorrência de mielotoxicidade, anemia ou leucemia radioinduzida. Devido à estes limites da atividade e dose no corpo e órgãos são importantes quantificar esses valores para ter um melhor planejamento e desenvolvimento da terapia com ^{131}I .

Diferentes autores tentaram quantificar os valores de atividade e da dose no corpo e diversos órgãos durante a terapia ablativa com ^{131}I , para obter parâmetros biocinéticos que permitirem relacionar atividade acumulada no corpo, órgãos, dose, taxa de dose equivalente e as constantes de eliminação. Alguns destes autores fizeram modelagens matemáticas do decaimento da taxa de dose equivalente no tempo, usando um ajuste monoexponencial para obter a constante de eliminação efetiva (λ_{ef}) do ^{131}I no corpo (Ruíz, et al., 2010; De Carvalho, 2013; Willegaignon, et al., 2006; Al-Haj, Lagarde, & Lobriguito, 2007; North, Shearer, Hennessey, & Donovan, 2001). Outros autores apresentam uma modelagem de ajuste bi-exponencial da taxa de dose equivalente no tempo e obtiveram 2 parâmetros biocinéticos,

1 Introdução

uma constante de eliminação do resto do corpo (λ_c) e uma constante de eliminação da tireóide (λ_t) (Bautista-Ballesteros, et al., 2016; Barquero, et al., 2008; Hänscheid H. , et al., 2005) e outro que apresenta um método de obtenção de λ_c usando quantificações de imagens de corpo inteiro (Hänscheid H. , Lassmann, Luster, T Kloos, & Reiners, 2009).

Neste trabalho foi adotada a modelagem bi-exponencial para o ajuste da evolução da taxa de dose equivalente do paciente no tempo com o objetivo de quantificar λ_c e λ_t , obter a dose dada pela contribuição do resto do corpo e a tireóide ou remanescente da tireóide. Também se obteve a constante de taxa de dose no ar que permite relacionar as medidas feitas de taxa de dose dos pacientes com a atividade acumulada neles.

Assim, neste trabalho foi proposto e desenvolvido um modelo simples com o objetivo de obter um coeficiente de calibração que permita quantificar a atividade usando imagens planas com ^{131}I . Isto fornece uma ferramenta que permite fazer avaliações dosimétricas usando o valor da atividade.

Todo este estudo tem o objetivo geral de fornecer uma ferramenta simples que permita obter mais informação e melhor análise dos resultados da terapia e dosimetria, que permitirão um melhor desempenho da terapia ablativa com ^{131}I .

2 Fundamentos Teóricos

2.1 Radioatividade

No universo, a energia tende a se espalhar pelo espaço em busca de equilíbrio e estabilidade em processos aleatórios, os corpos que são uma parte finita do universo também estão imersos nesta lei natural. A radioatividade é uma manifestação da lei onde os núcleos de alguns elementos químicos com núcleos instáveis, chamados radioisótopo ou radionuclídeos, emitem este excesso de energia ou massa em forma de radiações ou massa (McParland, 2010). A natureza destas emissões pode ser electromagnética, em forma de raios X ou raios gama, ou podem ser corpusculares, em forma de núcleos de hélio, nêutrons, prótons, elétrons, pósitrons ou outros (Gopal B. Saha, 2006).

2.1.1 Decaimento radioativo microscópico

- a) **Alfa (α):** No decaimento por emissão de partículas alfa, o núcleo instável ejeta uma partícula alfa, que é composta por dois nêutrons e dois prótons (o núcleo de um átomo de hélio).

- b) **Beta menos (β^-):** O decaimento por emissão de beta menos é um processo no qual um nêutron se transforma em um próton emitindo um elétron e um anti-neutrino. Os dois últimos são ejetados e carregam a energia liberada em forma de energia cinética.

- c) **Beta mais (β^+):** O decaimento por emissão de beta mais, também conhecido como decaimento por emissão de pósitron, é um processo no qual um próton se transforma em um nêutron, emitindo um elétron e um neutrino. O pósitron tem as mesmas características do elétron, mas diferencia-se pela carga que é positiva.

- d) **Emissão gama (γ):** A emissão gama é uma forma de radioatividade onde um núcleo atômico excitado libera um fóton ou radiação gama, migrando para um estado de energia atômica estável. A estrutura do átomo não muda no curso da emissão gama.

- e) **Transição Isomérica (TI):** O núcleo que se encontra num estado excitado (X^*) após da emissão de uma partícula passa ter um metaestado (mX) ou estado isomérico, ficando com o excesso de energia no núcleo, este decai emitindo a energia em excesso na forma de fótons chamados de raios gama. O estado isomérico nada mais é que um estado de energia do átomo, ou seja, quando dizemos ter isômeros significa que temos átomos idênticos, exceto na distribuição energética nuclear.

- f) **Conversão Interna (CI):** Neste tipo de decaimento o núcleo instável muda para um estado menos energético, mas a energia liberada não é emitida por raios gama, e sim transferida diretamente para um elétron orbital, que é ejetado. A vacância deixada por ele é ocupada por um elétron de uma camada mais externa, e ocorre a liberação de raios-x característico ou elétrons Auger.

2.1.2 Decaimento radioativo macroscópico

Considere-se uma amostra ou espécie química com núcleo atômico num determinado estado para o qual é energeticamente favorável fazer uma transição para outro estado nuclear ou núcleo (McParland, 2010). A taxa de decaimento de uma amostra contendo N átomos radioativos em um tempo t é:

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda N$$

Sendo: N_0 o número de núcleos radioativos no instante inicial, $t=0$, λ a constante de decaimento, que corresponde à fração de átomos que decaem por unidade de tempo. λ é a constante de decaimento característica de cada radionuclídeo cuja unidade é tempo^{-1} .

A solução da equação diferencial para o número de núcleos radioativos remanescentes na amostra é:

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t} \quad (1)$$

2.2 Grandezas dosimétricas em medicina nuclear

- a) **Atividade (A):** Define-se a atividade como a taxa de desintegração de um radionuclídeo ou o número de transições nucleares por unidade de tempo.

$$A(t) = \lambda N(t)$$

$$A(t) = \lambda(N_0 e^{-\lambda t})$$

$$A(t) = A_0 e^{-\lambda t} \quad (2)$$

b) Dose absorvida (D): A dose absorvida é a medida da energia por massa depositada num meio por uma radiação ionizante, é igual à energia entregue por unidade de massa, (J/kg), sua unidade no sistema internacional de unidades é o gray (Gy).

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (3)$$

c) Dose equivalente (H): É um conceito definido para dar uma equivalência entre as doses de diferentes radiações para produzir o mesmo efeito biológico. A Dose equivalente, cuja unidade é o sievert (Sv) pode ser obtida multiplicando-se a dose absorvida (D) pelo fator de qualidade do feixe, Q, ou seja:

$$H = D \cdot Q \quad (4)$$

d) Dose efetiva (E): A dose efetiva é um indicador quantitativo da probabilidade de ocorrência de um efeito estocástico, geralmente câncer, numa pessoa irradiada. A dose efetiva pode ser calculada como o produto da dose equivalente e o fator de ponderação de um tecido específico.

$$E = \sum_T w_T H_T \quad (5)$$

e) Taxa de dose (Ḑ): É a taxa na qual a energia é absorvida pela unidade de massa e é expressa nas unidades gray por segundo (Gy/s).

$$\dot{D} = \frac{D}{t} \quad (6)$$

f) Relações entre as grandezas A e D (Γ): A taxa de dose no ar pode ser associada à atividade gama de uma fonte pela expressão:

$$\Gamma = d^2 \frac{\dot{D}}{A} \quad (7)$$

Onde:

$\dot{D}$ = taxa de dose (mSv/h).

A = atividade inicial da fonte (Bq).

d = distância entre fonte e ponto de medição (m).

Γ = constante de taxa de dose (mSv.m²)/(h.Bq).

Γ têm limitações experimentais, já que esta funciona perfeitamente para fontes pontuais de geometria esférica, à medida que a forma de fonte pontual e a geometria são mudadas o erro do valor de Γ incrementa.

2.3 Interação da radiação com a matéria

Uma das características essenciais da radiação ionizante (fótons, nêutrons e partículas carregadas) é sua capacidade de penetrar e interagir com a matéria. Nessas interações, a radiação perde parte ou toda a energia, transferindo para o meio, através de diferentes mecanismos de interação que dependem essencialmente do tipo de radiação, energia e as propriedades do meio material com que interage.

2.3.1 Fótons com a matéria

- a) **Efeito fotoelétrico:** O efeito fotoelétrico ocorre quando se tem uma interação entre um fóton, o qual é absorvido completamente, e um elétron ligado a um átomo. A energia do fóton é totalmente transferida para um elétron fortemente ligado às camadas mais internas do átomo (camadas K, L, M e N). Em consequência da interação fotoelétrica o átomo excitado ejeta um elétron orbital (fotoelétron) com a posterior emissão de raio-X característico.

Figura 1: Ilustração do efeito fotoelétrico.

Fonte: (Dos Santos, 2017)

A energia de emissão dos fotoelétrons é:

$$E_f = E_\gamma - E_b \quad (8)$$

Onde E_f é a energia do fotoelétron, $E_\gamma = h\nu$ é a energia do fóton incidente e E_b a energia de ligação do elétron ao átomo.

Neste processo acontece também que o raio-X característico gerado interage com outro elétron orbital, o qual pode dar origem à ejeção de um segundo elétron, chamado elétron Auger, de baixa energia e alto potencial de deposição de dose adjacente a sua posição.

b) Efeito Compton: O efeito Compton o espalhamento incoerente ocorre na interação de um fóton e um elétron fracamente ligado ao átomo ($E_{\text{enlace}} \ll E_\gamma$). Quando o fóton primário, de energia $h\nu$, colide, o elétron é desviado em um ângulo θ , e com energia E_e , enquanto o fóton primário sofre uma dispersão de acordo com um ângulo ϕ e sua energia diminui para $h\nu'$. Levando em consideração o princípio da conservação de energia, podemos escrever:

$$h\nu = h\nu' + E_e \quad (9)$$

Figura 2: Ilustração do efeito Compton.

Fonte: (Dos Santos, 2017)

- c) **Produção de pares:** O efeito da produção de pares ocorre quando a energia de um fóton incidente com campo nuclear é convertida em energia cinética de um par partícula-antipartícula e massa (Podgorsak, 2010). Para isto acontecer o fóton incidente com o campo nuclear deve ter uma energia maior a 1,022 MeV e ser totalmente absorvido.

Figura 3: Ilustração do processo de produção de pares.

Fonte: (Dos Santos, 2017).

Neste processo se tem o princípio da conservação da energia na forma,

$$h\nu = 2m_e + E_+ + E_- \quad (10)$$

Onde E_+ e E_- representam respectivamente as energias cinéticas do pósitron e elétron.

2.3.2 Partículas carregadas com a matéria

- a) **Poder de freamento (Stopping Power):** Quando uma partícula carregada atravessa um meio, perde parte de sua energia cedendo em colisões sucessivas, principalmente em processos de excitação e ionização dos átomos do meio. Se a energia da partícula é muito maior que as energias médias de excitação e ionização do meio, a perda energética por colisão é apenas uma pequena fração da energia cinética da partícula, especialmente no caso de partículas pesadas. Dada à alta densidade eletrônica na matéria (Podgorsak, 2010). Uma magnitude importante na descrição quantitativa da perda de energia é o poder de freamento, $S(E)$ que é definido, como a perda de energia ao longo de uma distância percorrida num material,

$$S(E) = -\frac{dE}{dx} \quad (11)$$

Dentro deste poder de frenagem, é necessário diferenciar entre o poder de frenagem de colisão, radiação e total, sendo esta última a soma das contribuições dos dois primeiros.

$$\left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{total}} = \left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{colisão}} + \left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{radiação}} \quad (12)$$

2.4 Efeitos biológicos da radiação ionizante

A Comissão Internacional de Proteção Radiológica (em inglês, ICRP) deu novas recomendações sobre proteção radiológica em 2007 (ICRP I. C., 2007), que substituiu formalmente a Comissão em 1990 (ICRP, 1990). Os efeitos, anteriormente chamados efeitos determinísticos, são agora designados como reações teciduais, porque cada vez se reconhece mais que alguns destes efeitos não são determinados unicamente no momento da irradiação, pois podem modificar-se depois da exposição à radiação. De acordo com (Okuno & Yoshimura, 2010) quanto à Natureza os efeitos biológicos podem ser classificados em efeito estocásticos e reações teciduais, o primeiro, como o próprio nome diz, são imprevisíveis, o segundo, apresenta limiar a partir do qual é certo de haver danos celulares.

- a) **Efeitos teciduais (determinísticos ou não estocásticos):** Ocorrem quando há uma perda da função do tecido, principalmente como resultado da morte celular ou perda do potencial mitótico. O número de células afetadas aumenta rapidamente com a dose, e o dano da função do tecido torna-se evidente acima de uma dose limite específica para cada tecido. Os procedimentos de diagnóstico em medicina nuclear devem depositar dose abaixo do limiar para ocorrências de efeitos teciduais, aproximadamente menor 1000 mSv, enquanto em terapia de radionuclídeos a dose sempre deve ultrapassar o limite de efeitos teciduais apenas para o tecido alvo. Na terapia com radionuclídeos, a administração da dose é fornecida pela biocinética do radionuclídeo ou radiofármaco. Os tecidos mais sensíveis para efeitos teciduais são: medula óssea, testículos, cristalino etc.
- b) **Efeitos estocásticos:** Ocorrem quando a célula é modificada devido a dano causado ao DNA, mas permanece viável, enquanto o dano pode eventualmente ser expresso através da proliferação celular. Dois efeitos estocásticos de preocupação são o câncer, após um período de latência de vários anos (2-10 anos para leucemia e 10-40 anos para tumores sólidos) e doenças hereditárias graves.

2.5 Medicina nuclear

A Medicina Nuclear é uma área interdisciplinar da Física Medica que utiliza fontes radioativas não seladas para aplicações clínicas de diagnóstico ou terapia com radionuclídeos. Essas fontes podem estar associadas a algum outro componente as quais podem se combinar com fármacos recebendo o nome de radiofármacos (Chain & Illanes, 2015).

2.5.1 Terapia com radionuclídeos

Com os recentes avanços na imagem molecular e terapia ablativa para o diagnóstico e tratamento do câncer, têm-se a expectativa de esperar um rápido crescimento e desenvolvimento na terapia com novos radionuclídeos. Atualmente se tem radionuclídeos ou radiofármacos com dupla função, de diagnóstico e terapêutico, conhecidos como teranósticos, que permitem obter imagens usando baixas doses com radiofármacos (radionuclídeo ligado a um fármaco) para avaliar a fisiologia, cinética, biodistribuição, assim como a distribuição da dose no órgão ou tumor (Tuba Kendi, et al., 2017), e na terapia com radionuclídeos permite o uso de doses elevadas usando o mesmo radionuclídeo ou algum outro diferente, mas com o mesmo padrão ou forma de absorção.

Na terapia com radionuclídeos em medicina nuclear, tem-se principalmente dois tipos de emissores usados, os de tipo α e os tipos β^- . Atualmente, com o desenvolvimento de novos radionuclídeos para terapia em medicina nuclear está aparecendo um grande interesse no uso de emissores α , sem embargo ainda esta etapa de múltiplos estudos devido à difícil produção em massa destes dificultando seu uso no setor clinico, porque a demanda não é coberta e por que a logística e preparo atual no manuseio de esse tipo de emissores não é o correto. Por essa e outras razões, a escolha atual esta enfoca principalmente no uso dos radionuclídeos emissores de β^- para terapia. A seleção de um radionuclídeo de emissão β^- para ser utilizada numa determinada terapia baseiam-se nas características físicas do radionuclídeo, que incluem a energia, meia vida, disponibilidade e abundância das radiações gama que o acompanham, bem como sua viabilidade de produção, propriedades químicas, biodistribuição e principalmente a afinidade do tecido que será tratado com o radionuclídeo (M.R.A. Pillai, 2013). Na tabela 1 se apresentam os principais radionuclídeos utilizados para terapia em medicina nuclear.

Tabela 1. Principais radionuclídeos emissores β^- utilizados para terapia.

Radionuclídeo	Meia vida	Máxima energia β^- (keV)	Principal componente γ (keV)
⁴⁷ Sc	3.34d	600	159(68.0 %)
⁶⁷ Cu	61.83h	577	184(48.7 %)
⁷⁷ As	38.83h	682	239(1.60 %)
¹⁰⁵ Rh	35.36h	567	318(19.2 %)
¹⁰⁹ Pd	13.70h	1115	88(3.60 %)
¹¹¹ Ag	7.45d	1036	342(6.70 %)
¹³¹ I	8.02d	806	364(81.2 %)
¹³³ Xe	5.24d	427	81(37.10 %)
¹⁴² Pr	19.12h	2162	1575(3.7 %)
¹⁴⁹ Pm	53.08h	1071	285(2.80 %)
¹⁵³ Sm	46.27h	808	103(28.3 %)
¹⁵⁹ Gd	18.48h	970	58(26.20 %)
¹⁶⁵ Dy	2.33h	1286	94(3.60 %)
¹⁶⁶ Ho	26.83h	1854	80(6.20 %)
¹⁶⁹ Er	9.40d	350	84(0.16 %)
¹⁶⁹ Yb	4.19d	470	396(6.5 %)
¹⁷⁰ Tm	128.6d	968	84(3.26 %)
¹⁷⁷ Lu	6.73d	498	208(11.0 %)
¹⁸⁶ Re	90.64h	1069	137(8.6 %)
¹⁸⁸ Re	16.98h	2120	155(14.9 %)
¹⁹⁴ Ir	19.28h	2246	328(13.0 %)
¹⁹⁸ Au	2.70d	1372	411(95.5 %)
¹⁹⁹ Au	3.14d	452	158(36.9 %)

2.6 Terapia ablativa com ¹³¹I

O iodo radioativo I-131 tem sido utilizado tanto no diagnóstico quanto no tratamento de câncer da tireóide há mais de 50 anos, sendo um dos procedimentos mais antigos na medicina nuclear.

2.6.1 Princípio físico do ¹³¹I

O princípio básico que justifica seu uso em terapia é a propriedade fisiológica única da glândula tireóide de concentrar esse elemento (Eary & Brenner, 2007). Desta forma, uma alta dose de radiação é administrada localmente e direcionada para o tecido tireoidiano em funcionamento. A radiação emitida por este isótopo ocorre, principalmente pelo decaimento beta menos liberando elétrons de 606 keV (89%) os quais depositam sua energia no tecido próximo, seguido de uma emissão de raios gama de 364 keV (81%) (Laboratorys, 2018). Seu tempo de meia-vida físico é de 8,02 dias aproximadamente, porém, quando aplicado no corpo humano, ele tem uma meia-vida efetiva de cerca de 7,0 dias a qual depende de uma

contribuição física e biológica. O princípio físico da iodoterapia é que as partículas beta (β^-) emitidas interagem em distâncias muito pequenas, cerca de 2 mm, tendo o seguinte processo de emissão,

Quanto aos raios gama emitido e que são responsáveis pela dose depositada em demais regiões distantes tem o processo de emissão.

A Figura 4. mostra o esquema de decaimento do ^{131}I ate seu isótopo filho estável que é o ^{131}Xe .

Figura 4: Esquema de decaimento do ^{131}I

Fonte: National Nuclear Data Center, 2019.

2.6.2 Doenças tratadas com ^{131}I

O iodo é um dos elementos reconhecido pela importância para as funções vitais do corpo humano. Dentro do corpo humano as maiores concentrações estão na glândula da tireoide além que é encontrado nos demais fluidos corporais (Alana Abrantes Nogueira de Adan & Fernandes, 2006). É devido a esta importância biológica que pode ser usado um isótopo do iodo natural que é o ^{131}I , para terapias de doenças benignas como malignas.

a) ***Doenças do tipo benigno:*** As doenças que ficam neste grupo são principalmente hipertireoidismo, doença de Graves e bócio tóxica. O procedimento de uso é o seguinte (IAEA, 2018):

- **Radionuclídeo e forma química**

Iodo-131 na forma de iodeto de sódio ou potássio na forma líquida ou em cápsula gelatinosa.

Atividade até 1.1 GBq.

- **Metodologia**

O iodo é absorvido pelo trato digestivo, vai para a corrente sanguínea e é capturado pelo tecido tireoidiano funcional. A absorção de tireóide pode ser de cerca de 70%, o restante é excretado.

b) ***Câncer de tireóide:*** O tratamento do câncer de tireóide usando iodo radioativo foi uma das primeiras formas de terapia de câncer de tireóide, e continua sendo muito utilizado, irradiando em possíveis tecidos tireoidianos que não foram completamente retirados durante a cirurgia, levando em consideração fatores como tipo do câncer, estágio do câncer, dimensões do tumor, metástases, funções renais, etc. Na maioria das clínicas, o planejamento do tratamento consiste em análise visual de imagens de um pré-tratamento com traçadores biológicos (radionuclídeos), para verificação de alguma distribuição do radionuclídeo no corpo. A terapia é realizada através da escolha de uma atividade baseada no peso do paciente (IAEA, 2018).

- **Radionuclídeo e forma química**

Iodo-131 na forma de iodeto de sódio ou potássio seja na forma líquida ou em cápsula gelatinosa.

Atividades maiores a 1.1 GBq.

- **Metodologia**

O iodo é absorvido pelo trato digestivo, passa para a corrente sanguínea e é capturado pelo tecido funcional da tireóide (incluindo o das metástases ativas). Em pacientes com doença maligna, que sofreram uma tireóidectomia total ou parcial antes da terapia com iodo radioativo, a absorção é muito baixa e pode atingir níveis de 2%, sendo o restante excretado, principalmente pelos rins.

2.6.3 Princípios biofísicos da terapia ablativa com ^{131}I

A terapia ablativa com ^{131}I é administrada por um co-transportador, principalmente NaI, que permite o transporte de iodeto (I^-) para a membrana celular e através dela até atingir as células da tireóide. A absorção de I^- na célula da tireóide é modulada por muitos fatores; a tirotropina (TSH) ativa o co-transporte do NaI, a tiroglobulina (Tg), o estradiol e as citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF), TNF β , interferon (IFN), interleucina (IL) -1a, IL-1b e IL-6 inibem o NIS, diminuindo sua expressão no nível do micro RNA (mRNA) ou proteína. Na terapia para CDT ^{131}I , ele é usado para remover a tireóide residual para prevenir a recorrência e destruir os focos recorrentes ou metastáticos. Para isso, os pacientes candidatos ao tratamento com ^{131}I devem receber preparação especial antes da terapia, como interrupção de medicamentos e preparações contendo iodeto que podem afetar a capacidade do tecido tireoidiano de acumular iodeto (Lin, 2015).

Como já mencionado, a terapia ^{131}I é à base do tratamento de várias doenças benignas e distúrbios malignos da tireóide, no entanto, sabe-se que os danos causados pelo ^{131}I no DNA e a liberação de antígenos tireoidianos autógenos que induzem a imunorreatividade secundária geram morte celular. A principal ação do ^{131}I nas células da tireóide é através da emissão de partículas β com uma energia máxima de 606 keV e uma faixa média no tecido de 0,4 mm (Laboratorys, 2018; Gopal B. Saha, 2006).

Os efeitos subsequentes do apoptose são iniciados pela via intrínseca ou extrínseca, Figura 5, a primeira precipitada pela ativação da via de resposta a danos no DNA. A via de resposta a danos no DNA protege a integridade genômica e mantém a homeostase celular, detectando danos à molécula de DNA e inibindo a divisão celular até que ocorra reparo ou eliminação celular (Szondy, Sarang, Kiss, Garabuczi, & Köröskényi, 2017; Negrini, Gorgoulis, & Halazonetis, 2010). As etapas iniciais da resposta a danos no DNA envolvem a geração da proteína quinase mutada com ataxia-telangiectasia (ATM), por sua vez, a ataxia-telangiectasia e a quinase relacionada ao Rad3 (ATR). As proteínas ATM e ATR detectam danos no DNA e ativam proteínas a jusante por fosforização.

Figura 5: Esquema do funcionamento do ^{131}I na terapia ablativa.

Fonte: (Riley, et al., 2019).

“A fosforização da proteína supressora de tumor p53 pelo ATM em resposta a danos no DNA leva à sua dissociação do homólogo murino duplo de dois minutos (MDM2) e ao subsequente acúmulo nuclear. Então, p53 inicia a produção de p21 que forma complexa com a proteína celular que estimula a quinase dependente de ciclina (cdk2) que interrompe a divisão celular na fase G1 ou G2. Além disso, durante a via intrínseca do apoptose, o acúmulo nuclear de p53 estimula a transcrição de genes pró-apoptóticos, como PUMA e NOXA. As proteínas resultantes trabalham para inativar a família de proteínas anti-apoptóticas Bcl2- e ativar as proteínas pró-apoptóticas Bax, desencadeando a permeabilização da membrana externa mitocondrial. O MOMP precipita irreversivelmente a morte celular apoptótica, permitindo a liberação do fator pró-apoptótico do citocromo C das mitocôndrias. Uma vez liberado, o citocromo c induz a formação de apoptossoma, um complexo multimérico que constitui a molécula adaptadora Apaf-1 e dATP. A oligomerização do Apaf-1 induz o recrutamento da caspase-9, que por sua vez ativa as caspases efetoras 3 e 7, iniciando assim a "fase de execução" da apoptose. A clivagem da caspase de vários substratos celulares leva às características morfológicas da morte celular apoptótica. Além disso, a excisão do inibidor da DNase ativado pela caspase permite a excisão do DNA em fragmentos oligoméricos clássicos pela DNase ativada pela caspase, enquanto a excisão de proteínas do citoesqueleto, como a

actina e a folha, leva à perda da forma celular espessa e contração nuclear, respectivamente. Embora a funcionalidade p53 seja vital para a indução bem-sucedida de apoptose intrínseca, a via extrínseca da apoptose é baseada na interação dos chamados ligantes da morte, como TNF- α e ligante indutor apoptose relacionada ao TNF com seus respectivos receptores ligados à membrana celular. Essa ligação ao receptor do ligante leva à eventual formação do complexo de sinalização indutor de morte e à subsequente ativação proteolítica das caspases 8 e 10 cuja ativação das subseqüentes caspases efetoras leva à fase de execução da apoptose” (Riley, et al., 2019).

2.7 Imagens em medicina nuclear

As imagens em medicina nuclear são importante dentro do campo do radiodiagnóstico devido a permitirem uma avaliação qualitativa e quantitativa da funcionalidade dos tecidos e órgãos, isto é uma vantagem em comparação a outras modalidades de imagens. As imagens em medicina nuclear se classificam principalmente em imagens cintilográficas ou planas e tomográficas.

2.7.1 Imagens cintilográficas ou planas

As imagens cintilográficas ou planas são uma técnica de imagem em medicina nuclear baseada no uso de uma câmera de cintilação ou gama câmera que fornece informações sobre a biodistribuição de radionuclídeos ou radiofármacos que emitem fótons individuais dentro do corpo, essas informações são fornecidas na forma de imagens planas ou espaço tridimensional (Ljungberg, Absolute Quantitation of SPECT Studies, 2018). A detecção dos raios γ é obtida com o uso da câmera de cintilação ou gama, que consiste em um cristal de cintilação acoplado opticamente a uma série de tubos fotomultiplicadores que convertem os raios γ em sinais elétricos (Gomes, Abrunhosa, Ramos, & Pauwels, Molecular imaging with SPECT as a tool for drug development, 2011). A faixa de energia que pode ser detectada é de 30 a 300 keV.

2.7.2 Tomografia computadorizada por emissão de fóton monoenergético

A tomografia computadorizada por emissão de fóton monoenergético (em inglês, SPECT) é uma técnica de imagem em medicina nuclear que utiliza radiotraçadores para examinar processos funcionais e metabólicos do corpo. O radiotraçador comumente utilizado é o tecnécio-99 metaestável (^{99m}Tc) ligado a um fármaco, dependendo do tipo de exame. A substância administrada ao paciente é absorvida pelas células com atividade metabólica

referente ao radiofármaco utilizado, no local de maior captação se decompõe e emite um fóton gama único de 140 keV. Estes fótons são detectados por câmeras gama colocadas em torno do corpo do paciente. As imagens por SPECT são basicamente várias imagens planas feitas em diferentes ângulos e que com o auxílio de um computador e algoritmo de reconstrução tomográfica, os dados 2D são usados para produzir um conjunto de dados 3D (Cherry, Sorenson, & Phelps, 2012).

2.7.3 Tomografia por emissão de pósitrons (PET)

A tomografia por emissão de pósitrons (em inglês, PET) é um tipo de imagem em medicina nuclear que usa uma câmera especial, radiofármaco e um sistema computacional sistema para fornecer informações funcionais e metabólicas do corpo (Ollinger & Fessler, 1997). Um elemento radioativo é introduzido no corpo e absorvido pelas células que desejam se marcar. Nesse local de captação o radiofármaco se decompõe para produzir um pósitron, o qual interage com um elétron do meio e ocorre à aniquilação no tecido circundante, dando origem a um par de raios gama de 511 keV em. Esses raios gama viajam na direção oposta em aproximadamente 180 graus sendo depois detectados pela câmera ao redor do paciente (Uzun Ozsahin, et al., 2017).

Na Figura 6 mostra-se dois tipos de imagens feitas na medicina nuclear, 6a) cintilografia óssea tireóide, b) SPECT cerebral.

Figura 6: Imagens em medicina nuclear: a) cintilografia óssea b) SPECT cerebral.

Fonte: Open I, 2019

2.8 Dosimetria em medicina nuclear

A dosimetria da terapia em medicina nuclear ainda está em desenvolvimento em comparação com a radioterapia externa. A dosimetria é baseada principalmente em correlações com fatores biológicos o biocinético, hoje em dia os números de casos em que o resultado biológico se correlaciona com a dose calculada aumentaram de forma promissora (McParland, 2010), já que anteriormente não havia correlação alguma entre os dois (Wierst, D.J.M. de Pont, Brans, Mottaghy, & Kemerink, 2015). Embora haja resultados encorajadores para melhores cálculos dosimétricos com maior precisão, eles precisam ser melhorados, o que gera esforços adicionais para a dosimetria em terapia na medicina nuclear em comparação à radioterapia externa, já que na primeira tem parâmetros, como biodistribuição espacial em função do tempo, biocinética e biossíntese diferenciada de pacientes em pacientes que afetam diretamente a quantificação da dose por órgãos, corpo inteiro.

2.8.1 Metodologia de dosimetria MIRD

O esquema de dosimetria interna do Comitê Médico de Dose de Radiação Interna (em inglês, MIRD) da Sociedade de Medicina Nuclear e Imagem Molecular (em inglês, SNMMI) forneceu amplos avanços e escopos na avaliação da dose absorvida em órgãos inteiros, sub-regiões teciduais, estruturas teciduais voxelizadas e compartimentos celulares individuais. para uso em medicina nuclear diagnóstica e terapêutica (Bolch, Eckerman, Sgouros, & Thomas, MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry standardization of nomenclature, 2008). Na publicação MIRD 21 apresenta as grandezas radiométricas de taxa de dose, dose absorvida, taxa de dose equivalente e dose equivalente modificadas no contexto da medicina nuclear onde a fonte de radiação é cada um dos órgãos do paciente:

- a) **Taxa de dose:** A taxa de dose ou taxa dependente do tempo em que a dose absorvida ($\dot{D}(r_T, t)$) é administrada pela radiação de um tecido ou órgão fonte (r_S) para atacar o tecido alvo (r_T), que pode ser ao mesmo tempo o órgão fonte, dentro de um paciente com um material radioativo uniformemente, num tempo t após a administração do radionuclídeo e pode ser determinada como:

$$\dot{D}(r_T, t) = \sum_{r_S} A(r_S, t) S(r_T \leftarrow r_S, t) \quad (13)$$

Onde $A(r_S, t)$ é a atividade dependente do tempo que permanece o radionuclídeo no tecido de origem ou fonte, e $S(r_T \leftarrow r_S, t)$ é a quantidade específica do radionuclídeo representando a taxa média de dose absorvida para o tecido alvo r_T num tempo t após a administração por unidade de atividade presente no tecido de origem ou tecido fonte r_S .

- b) Dose absorvida:** A dose absorvida $D(r_T)$ é definida como a energia média transmitida ao tecido alvo, órgão ou região (r_T) por unidade de massa do tecido num período T_D .

$$D(r_T, t) = \int_0^{T_D} \dot{D}(r_T, t) dt \quad (14)$$

- c) Taxa de dose equivalente:** É a referencia ou medida individual da taxa de dose equivalente num tecido alvo é dada pela seguinte relação:

$$\dot{H}(r_T, t) = \sum_{r_S} A(r_S, t) S_w(r_T \leftarrow r_S, t) \quad (15)$$

- d) Dose equivalente:** A dose equivalente é uma quantidade de proteção radiológica definida pela ICRP (ICRP I. C., 2007; ICRP I. C., 2002) e usada para relacionar a dose absorvida à probabilidade dos possíveis efeitos estocásticos sobre a saúde de uma população exposta a radionuclídeos ou campos de radiação. A dose equivalente $H(r_T, T_D)$ é definida como:

$$H(r_T, T_D) = \int_0^{T_D} \dot{H}(r_T, t) dt \quad (16)$$

2.8.2 Dosimetria externa

A dosimetria externa em medicina nuclear é geralmente utilizada no monitoramento dos pacientes submetidos a terapia radionuclídea, objetivando quantificar a atividade radioativa remanescente no paciente, inclusive para determinar do instante de alta do paciente. Para isso é utilizada uma câmara de ionização ou um contador Geiger Muller e a medição é feita a um metro como é apresentado em alguns casos (Bautista-Ballesteros, et al., 2016; Ruíz, et al., 2010; Hänscheid H. , Lassmann, Luster, Kloos, & Reiners, 2009) No Brasil a legislação vigente solicita que seja realizada a dois metros (Willegaignon, et al., 2006; CNEN, 2013).

O importante da dosimetria externa é que permite realizar aproximações para o desenvolvimento da dosimetria interna e ser capaz de determinar, fator de captura, atividade capturada, tempo de permanência, dose no órgão e corpo inteiro. Para isso, um modelo matemático adequado deve ser construído.

2.8.2.1 Correlação entre taxa de dose equivalente e atividade

Nas recomendações da International Commission on Radiological Protection (ICRP) no reporte 128 (ICRP, 2015) mostra se e explica um modelo de decaimento radioativo de um radionuclídeo ou radiofarmaco no corpo de um paciente.

$$A_{\text{patient}}(t) = \sum A_{\text{organ}}(t) \quad (17)$$

Onde a evolução temporal da atividade no órgão depende de atividade inicial, fator de captação do órgão e a constante de decaimento própria do órgão, estes fatores também são chamados como parâmetros biocinéticos.

$$A_{\text{organ}}(t) = A_0 f_c e^{-\lambda_{\text{organ}} t} \quad (18)$$

Para nosso estudo pode se definir dois órgãos, a tireóide e o resto corporal. Logo, a equação da evolução temporal da atividade no paciente será,

$$A_{\text{patient}}(t) = A_0 f_c e^{-\lambda_c t} + A_0 f_t e^{-\lambda_t t} \quad (19)$$

Na equação 17 λ_c e λ_t representam os parâmetros biocinéticos, constante de decaimento do resto do corpo ou corporal e constante de decaimento da tireóide, respectivamente.

A partir do modelo dado pela ICRP se pode obter uma expressão equivalente para a taxa de dose equivalente externa, com os parâmetros biocinéticos λ_c e λ_t , em função do tempo que é modelada matematicamente também por uma curva bi-exponencial.

$$\dot{H}^d(t) = \dot{H}_c^d e^{-\lambda_c t} + \dot{H}_t^d e^{-\lambda_t t} \quad (20)$$

Na equação 18 se observa que a taxa de dose equivalente ($\dot{H}^d$) pode ser medida a qualquer distância do paciente. As equações 17 e 18 podem se relacionar usando as expressões.

$$h_c^d A_0 f_c = \dot{H}_c^d \quad ; \quad h_t^d A_0 f_t = \dot{H}_t^d \quad (21)$$

As expressões mostradas relacionam as taxas de dose equivalente, atividade inicial e o fator de captação em função de uma constante de taxa equivalente no ar para o corpo (h_c^d) e tireóide (h_t^d) respectivamente, essa constante tem unidades de $\mu\text{Sv.m}^2.\text{GBq}^{-1}.\text{h}^{-1}$. Para poder determinar os parâmetros da equação 18 graficando a taxa de dose equivalente no tempo se fixa o valor de $\lambda_t = 0.095\text{d}^{-1}$ que corresponde à constante eliminação efetiva da tireóide.

A partir dos dados obtidos do ajuste consegue-se determinar os fatores de captação do corpo (f_c) e da tireóide (f_t) usando.

$$f_c = \frac{\dot{H}_c^d}{\dot{H}_c^d + \dot{H}_t^d} \quad ; \quad f_t = \frac{\dot{H}_t^d}{\dot{H}_c^d + \dot{H}_t^d} \quad (22)$$

Para determinar o valor real de λ_t se toma em consideração os valores das medidas às 24 horas em diante já que contribuição da tireóide é maior que a do corpo, para isso pode-se calcular o valor da taxa de dose equivalente para a contribuição do corpo ($\dot{H}_c^d$) para as 24 e 192 horas após da administração do ^{131}I .

$$\dot{H}_c^d(t_n) = h_c^d A_0 e^{-\lambda_c t_n} \quad (23)$$

Com isso pode se determinar a contribuição dada pela tireóide para h_0 e h_n horas ou d_0 e d_n dia.

$$\dot{H}_t^d(t_n) = \dot{H}^d(t) - \dot{H}_c^d(t_n) \quad (24)$$

Da equação 22 podemos determinar o verdadeiro valor de λ_t tomando as contribuições do dia inicial e o dia final da medida.

$$\lambda_t = \frac{\ln\left(\frac{\dot{H}_t^d(t_i)}{\dot{H}_t^d(t_f)}\right)}{t_f - t_i} \quad (25)$$

A partir dos valores da atividade, fator de captação e constante de decaimento para o corpo e para a tireóide pode se determinar a atividade acumulada ($\tilde{A}$) durante o tratamento no corpo e na tireóide.

$$\tilde{A}_c = f_c \frac{A_0}{\lambda_c} \quad (26)$$

$$\tilde{A}_t = f_t \frac{A_0}{\lambda_t} \quad (27)$$

2.8.2.2 Quantificação de dose na medula vermelha

A quantificação da dose na medula vermelha (D_{mv}) é muito importante devido a que se tem uma restrição, que a dose absorvida no sangue não deve exceder 2 Gy com o objetivo de diminuir a probabilidade de ocorrência de mielotoxicidade (Benua & Leeper, 1986; Hänscheid H. , Lassmann, Luster, T Kloos, & Reiners, Blood dosimetry from a single measurement of the whole body radioiodine retention in patients with differentiated thyroid carcinoma, 2009). A D_{mv} pode ser quantificada de uma maneira aproximada usando alguns parâmetros obtidos na dosimetria baseada na taxa de dose externa, esses parâmetros são a atividade administrada, massa do corpo do paciente e a constante de decaimento do corpo (Lassmann, Reiners, & Luster, 2010; Ruíz, et al., 2010).

$$D_{mv} = \alpha \frac{A_{adm}}{\lambda_c m_c} \quad (28)$$

O α é um fator de conversão que depende do sexo da pessoa submetida à terapia, para homens $\alpha=(5,66\pm1,42)\times10^6$ e para as mulheres $\alpha=(5,73\pm1,48)\times10^6$, as unidades de α são g.mGy.GBq⁻¹.

2.8.3 Dosimetria por imagem

No campo da medicina nuclear, tem-se uma necessidade importante de padronização dosimétrica, na determinação quantitativa da atividade, volume e massa captante usando imagens planas, SPECT ou PET para a dosimetria e planejamento (Wevretta, Fenwick, Scuffham, & Nisbet, 2017). Uma imagem na medicina nuclear informações sobre o número de contas do radionuclídeo numa região específica, para desenvolver a dosimetria por imagem é necessário primeiro obter uma constante de proporcionalidade entre a informação que a imagem nos proporciona e a atividade que é alojada em um determinado órgão ou região (Barquero Sanz, et al., 2017), além de isso tem se que quantificar o volume e massa captante naquela região ou órgão, para assim realizar um correto planejamento e dosimetria do órgão de interesse e da região dos órgãos adjacentes.

O fato de utilizar imagens planas é poder desenvolver um protocolo que seja fácil e reprodutível dentro da rotina clínica assim como isso garanta uma menor exposição e dose para os pacientes e trabalhadores envolvidos.

2.8.3.1 Quantificação da atividade

Para quantificar a atividade usando as imagens, temos:

$$A = C_{cg} r_n \quad (29)$$

Onde A é atividade, C_{cg} é a constante de proporcionalidade ou coeficiente de calibração e r_n taxa líquida de contagens obtidos na imagem relativas à região de interesse do órgão fonte.

2.8.3.2 Quantificação do volume e massa captante usando imagens planas

A quantificação do volume e da massa captante é muito importante eles permitem realizar um melhor planejamento e cálculo da atividade a ser administrada ao paciente. A quantificação do volume e massa captante do remanescente tireóideo ou no caso de terapia de hiperfunção com o volume completo da tireóide, pode ser realizado através de imagens planas, SPECT além das técnicas de ultrassom, imagem de ressonância magnética ou tomografia computadorizada (Yann Huang, JuLin, & Sheng Chen, 2013; C. Crawford, et al., 1997; Himanka & Larsson, 2010; Barquero Sanz, et al., 2017). Apresenta-se uma equação repetidamente para o cálculo do volume da tireóide baseado na área estimada na imagem da tireóide.

$$V_{\text{tireoide}} = \beta A_{\text{tireoide}}^{3/2} \quad (30)$$

O β é um parâmetro adimensional e tem valor de $\beta=(0,33\pm0,06)$, A_{tireoide} representa a área total da tireóide o do remanescente tireóideo em cm^2 e pode ser calculada usando a projeção antero-posterior (AP) e imagens planas obtidas numa câmera gama. No caso que tenha se uma melhor observação da glândula o do remanescente é possível usar as imagens plana na projeção AP e lateral (LAT).

$$V_{\text{tireoide}} = 0,96.A.C \quad (31)$$

Onde A é área da projeção AP e C a largura do ROI na projeção lateral.

Para calcular ou determinar a massa captante da tireóide ou do remanescente tireóideo considera-se a densidade da tireóide sendo $\rho=1,05 \text{ g/cm}^3$ (ICRP 89, 2001), com isso podemos determinar a massa em gramas (g).

$$m(g) = \rho.V_{\text{tireoide}} \quad (32)$$

3 Materiais e Métodos

O trabalho foi desenvolvido em duas etapas, na primeira foi realizada a medida da taxa de dose externa dos pacientes em terapia molecular com ^{131}I para obter a dosimetria interna, estas medidas foram feitas após aprovação no comitê de ética das entidades envolvidas na pesquisa (CAAE nº 02902318.5.0000.5407). Na segunda parte foi construído um objeto simulador de pescoço e tireóide com lóbulos assimétricos. Dessa forma, foi aplicado um protocolo simples de quantificação de atividade usando imagens moleculares planas de ^{131}I , relacionando as contagens na imagem com a atividade, usaram-se objetos simuladores antropomórficos da tireóide e o cilindro do objeto simulador comercial *Jaszczak*, com fins dosimétricos.

3.1 Medida da taxa de dose externa dos pacientes.

A medida da taxa de externa personalizada foi realizada em 43 pacientes (32 mulheres e 11 homens) com Câncer Diferenciado de Tireóide (CDT), internados para receber terapia ablativa com ^{131}I nos ambientes da internação do departamento de Medicina Nuclear do Hospital de Câncer de Barretos.

Na tabela 3 observam-se as principais características estatísticas da população que participou na pesquisa.

Tabela 2: Características estatísticas da população.

Variável estatística	Idade (anos)	Peso (kg)	Estatura (m)	Atividade (GBq)
máximo	70,00	126	1,81	7,40
mínimo	22,00	57	1,50	3,70
média	42,14	73,31	1,63	5,18
DP	13,37	14,48	0,07	1,19

Na figura 7, observa-se a frequência relativa da faixa etária dos pacientes do estudo assim como a distribuição pelo sexo.

Figura 7: Frequências relativas da idade e o sexo.

Sendo a faixa etária de 26 a 30 anos que apresenta uma maior frequência com 16,29% e no caso da frequência relativa na distribuição pelo sexo, as mulheres representam 72,42% em comparação aos homens que representam o 25,58% da população total. O fato da heterogeneidade da população deve-se a que os pacientes foram recebidos aleatoriamente na pesquisa na ordem de chegada e programação para a terapia.

Todos os pacientes participantes foram previamente submetidos à tireóidectomia para remoção completa ou parcial da tireóide, bem como a interrupção da terapia hormonal por pelo menos cinco semanas antes de receber a terapia ablativa com ^{131}I .

O esquema de captação dos pacientes foi o seguinte, os pacientes chegavam para serem internados às quartas-feiras e receberam alta hospitalar 24 horas após da administração do ^{131}I . Para os pacientes serem liberados tinham que atingir o valor máximo de taxa de dose 30 $\mu\text{Sv/h}$ dado pela norma CNEN NN 3.05 da legislação brasileira de Proteção Radiológica em medicina nuclear dada pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN, 2013), com a finalidade de evitar riscos como, a exposição de parentes e outras pessoas no ambiente próximas ao paciente.

A taxa de dose equivalente externa foi medida utilizando um contador Geiger Müller, Figura 8, marca Thermo Scientific e modelo RadEye B20-ER, calibrado para emissões gama com fontes de ^{137}Cs e ^{60}Co e certificado de calibração N° 18-0306.

Figura 8: Contador Geiger Müller e filtro Hp 10.

O contador Geiger Müller utilizado tinha uma faixa de medição de 1 mSv/h até 100 mSv/h, todas medidas foram realizadas com um Filtro Hp 10 que cobre uma faixa de energia de 17 keV a 3 MeV.

Na figura 9, observa-se o esquema e distribuição geometria quarto de internação dos pacientes e pontos (O e A) onde foram feitas as medidas.

Figura 9: Quarto da internação para pacientes.

Com a finalidade de comparar os resultados com os apresentados nas referencias bibliográficas e com a metodologia da norma brasileira a dosimetria externa foi realizada nos 43 pacientes a 1 metro de distância, a uma altura de 1 metro do chão, e em 31 dos 43

pacientes as medições foram realizadas a 1 e 2 metros de distância ou pontos A e O como é mostrado na Figura 9, o ponto B é onde o paciente fica no momento de fazer as medidas.

Cada medida foi acompanhada pela aquisição da contagem proveniente da radiação de fundo do ambiente de medida, para assim garantir que não houve influência na medida pela presença do outro paciente internado durante a medição. Para isso usou-se a seguinte relação:

$$\dot{H}(t)_{\text{paciente}} = \dot{H}(t)_{\text{medida}} - \dot{H}(t)_{\text{ambiente}}$$

Todas essas medidas foram reproduzidas procurando a maior precisão na reprodutibilidade das medidas, colocando marcas para as respectivas medidas e posições no chão, de modo a não ter problemas no ajuste da curva de taxa de dose equivalente em função do tempo de retenção do ^{131}I no corpo do paciente.

Para obter as constantes de eliminação do resto do corpo e da tireóide foram realizadas 6 medidas com o Geiger Müller para cada paciente, para 1 e 2 metros respectivamente, a primeira uma hora após a administração do ^{131}I sem o paciente ter ido urinar, posteriormente foram realizadas medidas após 2, 6, 18 e 24 horas e uma última medida no oitavo dia (192h), no retorno ao hospital para controle pós-terapia. Em cada uma das cinco últimas medidas foi solicitado ao paciente urinar antes.

Com os dados obtidos, reconstrói-se uma curva representando a biocinética da terapia, ajustando os valores da taxa de dose equivalente de acordo com o tempo em que a medição foi feita através de uma função bi-exponencial com duas constantes de eliminação, λ_c e λ_t .

Os ajustes das curvas foram realizados no software estatístico Origin 9.1 (Northampton, <https://www.originlab.com/Origin>), do qual a Universidade de São Paulo tem licença de uso. No Origin foi criada a equação 20 (página 21), para analisar os parâmetros da curva de taxa de dose em função da retenção e assim obter os valores de λ_c para cada um dos pacientes.

3.1.1 Critério de inclusão dos pacientes

Os pacientes foram incluídos conforme os seguintes critérios:

- Ter realizado tireóidectomia total.
- Serem maiores de idade.
- Estarem realizando a primeira terapia com ^{131}I .
- Não ter nenhuma deficiência física ou mental.

- Não ter problemas renais.
- Não apresentar processos metastáticos.
- Quer participar da pesquisa.

3.1.2 Atividade administrada aos pacientes

As atividades prescritas aos pacientes foram de forma empírica tendo em consideração critérios como: estagio da doença, massa corpórea do paciente, etc. As atividades de ^{131}I foram administradas aos pacientes em forma de cápsulas de iodeto de sódio e as atividades divididas em três grupos.

- Grupo I: 3,7 GBq (100mCi).
- Grupo II: 5.5 GBq (150mCi).
- Grupo III: 7,4 GBq (200mCi).

3.2 Quantificação da atividade por imagem

Nesta etapa do trabalho foi construído um objeto simulador de pescoço e tireoide com lóbulos assimétricos e foram adquiridas imagens planas com ^{131}I usando-se 4 objetos simuladores em diferentes arranjos, configurações e diferentes atividades para logo serem processadas e analisadas as imagens.

3.2.1 Objetos simuladores

Com o objetivo de obter parâmetros de quantificação fácil e reprodutíveis em ambientes clínicos sem grande aporte de objeto simuladores especializados, foram realizadas aquisições de imagens planas de quatro objetos simuladores: 1) uma tireóide com lóbulos de formato simétrico (t_{is}), cada lóbulo tem dimensões de $5,0 \times 2,3 \times 1,0 \text{ cm}^3$ e volume máximo de 24 ml, construído no Grupo de Imagens em Medicina Nuclear (Franzé, 2018), figura 10.a; 2) uma tireóide com lóbulos de formato assimétrico (t_{ia}) de dimensões $5,9 \times 2,9 \times 1,0 \text{ cm}^3$ e um volume máximo de 28 ml, construída neste trabalho, e que pode ser inserido num objeto simulador de pescoço com geometria cilíndrica de 12,5 cm de altura e 12,5 cm diâmetro, construídos em material PoliMetil MetAcrilato (PMMA) na oficina de mecânica do Departamento de Física (FFCLRP-USP) figura 10.b; 3) o cilindro do fantoma *Jacszack*, marca BIODEx modelo “Flangeless Deluxe ECT Phantom” com volume de 6000 ml do departamento de Medicina Nuclear do Hospital de Câncer de Barretos, figura 10.c; 4) uma garrafa plástica pet de 3000 ml, figura 5.d.

3 Materiais e Métodos

O objeto simulador de pescoço tem um orifício cúbico na parte central anterior com dimensões de $8 \times 7 \times 2 \text{ cm}^3$ onde podem ser encaixado o objeto simulador de tireóide, tanto o simétrico como o antropomórfico, além disso, o objeto simulador de pescoço tem outra cavidade cilíndrica de 3 cm de diâmetro e 12,5 cm de altura onde é inserido a estrutura simuladora da coluna vertebral, constituído de 7 pequenos discos cilíndricos de material equivalente a osso, construído neste trabalho, de 3 cm de diâmetro e 1 cm de altura que simula as vértebras e outros 5 discos cilíndricos de PMMA também com 3 cm de diâmetro e 0,8 cm de altura que simula os discos intervertebrais.

Figura 10. Objetos simuladores usados para obter as imagens.

Na figura 10 observa-se como foram usados os objetos simuladores neste trabalho para obter as imagens planas, a figura 10a) corresponde as configurações A, B, C, D; figura 10b) configurações E, F, G, H; figura 10c) configurações I, J, K, L e a figura 10d) a configuração M, todas estão explicadas na tabela 3.

No caso dos objetos simuladores de t_{ls} e t_{la} os 22 e 27 ml são os volumes nos quais as atividades do ^{131}I , em forma de iodeto de sódio, foram diluídos em água nesses volumes e preenchidos dentro de cada objeto simulador respectivamente. Na aquisição das imagens usando o t_{ls} usou-se 10 placas de PMMA com dimensões de $10 \times 10 \times 1 \text{ cm}$, as quais

cumpriam funções de objeto espalhador, no caso da t_{la} foi inserida dentro do objeto simulador de pescoço. Para o cilindro usou-se ele para 4 aquisições de imagens, 2 sem material atenuador/espalhador e 2 com água como material atenuador/espalhador, a atividade nos 4 casos foi colocada numa seringa num volume de 1 ml para cada atividade e inserida ao interior do cilindro, como apresentou se na figura 5c. No caso da garrafa de plástico pet, figura 10d, a garrafa foi preenchida com água contaminada com ^{131}I n uma concentração de 0,037 MBq/ml, e uma atividade de 133,20 MBq numa seringa dentro da garrafa.

O fato de utilizar objetos simuladores de geometria cilíndrica e que contem atividades em volumes de 1 ml utilizados neste trabalho procuram mimetizar o remanescente tireóideo dos pacientes, especialmente a garrafa pet.

Para fins práticos os objetos simuladores para cada aquisição de imagens serão nomeados conforme objeto volume e atividade de acordo com o exposto na tabela 3.

Tabela 3: Nomações e características dos objetos simuladores.

Nominação	Objeto simulador	Volume (ml)	Atividade (MBq)
A	Tireóide de lóbulos simétricos + placas de PMMA	22	39,52
B			19,80
C			9,92
D			4,96
E	Tireóide de lóbulos assimétricos + pescoço + coluna vertebral	27	42,25
F			21,23
G			10,67
H			5,36
I	Cilindro + seringa	Sem volume	181,30
J		espalhador	109,15
K		6000	181,30
L			37,69
M	Garrafa pet	3000	129,50

3.2.2 Parâmetros de aquisição das imagens planas

As imagens adquiridas dos diferentes objetos simuladores utilizaram ^{131}I , foram adquiridas com os seguintes parâmetros; imagens de tipo planas, colimador de alta energia de propósito geral (em inglês, HEGP), tamanho de matriz de 256x256 pixels, tamanho de pixel de 0,89 mm x mm, tempo de aquisição de 360 segundos, sem filtro, janela de energia para a

aquisição de 20% centrada no fótopico de 364 keV (valor mínimo do fótopico de 327,6 keV e valor máximo do fótopico de 400,4 keV).

Todas as imagens foram adquiridas numa gama câmara marca General Electric modelo Discovery NM/CT 670 Pro do departamento de Medicina Nuclear do Hospital de Câncer de Barretos.

3.2.3 Programas computacionais

Para a análise das imagens planas obtidas foram usados programas computacionais para diferentes fins. A aquisição das imagens foi feita utilizando o software nativo da gama câmara, Xeleris 4.0, além de adquirir as imagens com este software também foi utilizado para poder determinar o numero das contagens dentro das regiões de interesse (ROI), as áreas em pixels assim como as dimensões dessas ROIs.

Para processamento e análises das imagens adquiridas e cálculos estatísticos, foram utilizados softwares como ImageJ, Amide, Origin e Matlab respectivamente, a Universidade de São Paulo tem as licenças para uso do Origin e Matlab e os demais são de uso livre.

3.2.4 Determinação do coeficiente de calibração da gama câmara e quantificação da atividade

Para a determinação do C_{cg} foram adquiridas imagens planas estáticas, representando a contagem acumulada por 360 segundos, dos diferentes objetos simuladores com diferentes volumes e concentrações de atividade de ^{131}I , como descrito na tabela 3, Em cada imagem foram selecionadas duas ROI's semiautomáticas, uma representativa da fonte e outra para obtenção de estimativa da contagem de fundo. A contagem total e o número de pixels de cada ROI foram determinados para cada imagem, a partir das quais se obteve a contagem líquida (Anexo I).

A quantificação da atividade foi feita desenhando um ROI semi-automático sobre a região de maior captação na imagem para todas as imagens. Com cada uma dessas ROIs pode se determinar as contagens da região de captação e ter uma relação com o tempo de aquisição das imagens e assim obter a taxa das contagens (r_n).

3.2.5 Quantificação do volume e massa captante

Para determinar o volume captante foi utilizada a relação empírica mostrada na equação 30 (página 24), esta relação esta baseada no calculo da superfície obtida da área da ROI na AP numa imagem plana. Em nosso trabalho a área AP representaria a superfície total de nossa região de estudo da tireóide ou o remanescente da tireóide. O cálculo desta área foi feito delimitando um ROI semi-automático sobre a região da tireóide no objeto simulador ou sobre o ponto do objeto simulador M.

Para efeito de intercomparação da determinação do volume captante a extração de parâmetros das ROI's foram realizadas no software proprietário da gama câmara utilizada e no ImageJ (Maryland, <https://imagej.nih.gov/ij/index.html>) com threshold de 5 e 10%, respectivamente. Em ambos os casos depois de obtida a ROI, o número de pixels por ela envolvidos é convertida em área, em cm^2 , usando a relação entre o número de pixels e a área de cada pixel:

$$\text{Área (cm}^2\text{)} = \text{Área_pixels_ROI} \times \left(\text{área_do_pixel (mm}^2\text{)} \times 0,01 \left(\frac{\text{cm}^2}{\text{mm}^2} \right) \right)$$

No caso do cálculo da área usando o ImageJ desenhou-se o ROI manualmente ou pela ferramenta *wand tool*, que gera uma ROI automática sobre a forma selecionada. Na sequência o cálculo da área é feito usando o comando Analyze > Measure, threshold 5%, novamente a área será expressa em pixels, como as imagens não estão calibradas em quanto às dimensões é necessário usar a relação já indicada para converter a área em pixels para cm^2 .

Já o calculo da massa captante, seja da tireóide completa ou remanescente, pode ser calculado através da equação 32 (página 24), ou simplesmente dividir cada um dos valores do volume pela densidade da tireóide, que neste trabalho utilizamos o valor de $\rho=1,05\text{g/cm}^3$ (ICRP I. C., 2002). Em nosso trabalho o tecido equivalente à tireóide é a água, com densidade 1 g/cm^3 .

A seleção das imagens planas ou cintilografia sobre outras com melhor resolução e maior informação morfológica como as imagens SPECT ou SPECT-CT é pelo fato das imagens planas serem de uso muito comum e simples tanto na aquisição pré-terapia como após da mesma dentro da rotina clinica, além de ter menos dose em comparação com as imagens SPECT-CT. Desta forma, o trabalho procura fornecer uma ajuda ou ferramenta clínica simples de usar e de fácil reprodutibilidade, tendo as considerações de menos desconforto para o paciente e menos exposição de dose para ele e ao pessoal envolvido.

3.2.6 **Calculo das incertezas e comparações**

Nos casos em que são relatadas incertezas do tipo A, como o valor médio do Ccg, elas foram calculadas combinando o cálculo do quadrado da incerteza da atividade com o desvio padrão nas contagens de pixels nas imagens, com um fator de cobertura $k = 2$, de acordo com as informações apresentadas no sistema de aquisição e processamento de imagens do software utilizado neste trabalho e os cálculos utilizando as equações apresentadas. Incertezas do tipo B não foram incluídas neste trabalho devido às dificuldades inerentes à época da avaliação. Para comparar os valores da atividade de referência e medição, usamos o critério de Bland-Altman (Bland e Altman, 1986), que permite comparações baseadas na correlação e concordância entre as diferentes quantidades obtidas usando diferentes métodos.

4 Resultados e Discussões

Neste capítulo são apresentados e analisados os dados obtidos em cada procedimento de medidas realizadas, tanto para a dosimetria baseada na taxa de dose externa como na dosimetria pela quantificação da imagem.

4.1 Dosimetria externa

Na dosimetria obtiveram-se os parâmetros biocinéticos como, constante de eliminação do resto do corpo (λ_c), constante de eliminação da tireóide (λ_t), fator de captação do corpo (f_c), fator de captação da tireóide (f_t), constante de taxa de dose no ar (h) são obtidos dos dados obtidos da medição da taxa de dose equivalente externa a 1 e 2 metros do paciente através do ajuste da equação 20 (página 21).

Na figura 11 é apresentado o ajuste bi-exponencial da evolução temporal da $\dot{H}(t)$ para os pacientes 15, 16, 35 e 36 (P15, P16, P35 e P36) dos dados medidos a 1 metro.

Figura 11: $\dot{H}(t)$ em função do tempo a 1 metro.

Na figura 12 é ajuste bi-exponencial da evolução temporal da $\dot{H}(t)$ os valores de P3, P4, P23 e P24, que são os mesmos pacientes P15, P16, P35 e P36, porém com a medida realizada a 2 metros.

Figura 12: $H(0)$ em função do tempo a 2 metros.

Ao observar as gráficas nas figuras 11 e 12 pode-se determinar que o modelo bi-exponencial escolhido para o ajuste dos dados é correto, já que os dados se ajustam bem.

Posteriormente com os valores obtidos dos parâmetros biocinéticos, pode-se calcular a atividade acumulada no corpo ($\tilde{A}_c$), atividade acumulada na tireóide ($\tilde{A}_t$) e dose na medula vermelha (D_{mv}).

Nas tabelas 4 e 5 mostram-se os valores dos parâmetros biocinéticos, λ_c , λ_t , f_c , f_t , h , $\tilde{A}_c$, $\tilde{A}_t$ e D_{mv} obtidos do ajuste biexponencial da equação 20 (página 21) para as medidas feitas da taxa de dose equivalente externa a 1 e 2 metros dos pacientes.

Tabela 4: Parâmetros biocinéticos e dosimétricos: λ_c , λ_t , f_c , f_t , h , $\tilde{A}_c$, $\tilde{A}_t$ e D_{mv} obtidos a 1 metro.

Nº	A_{adm} (GBq)	f_c	f_t	λ_c (d ⁻¹)	λ_t (d ⁻¹)	h (μ Sv.GBq ⁻¹ .h ⁻¹)	$\tilde{A}_c$ (GBq.d)	$\tilde{A}_t$ (GBq.d)	D_{mv} (mGy)
P1	4,44	0,96	0,04	1,54	0,18	42,68	2,62	0,10	239,68
P2	5,55	0,98	0,02	0,94	0,35	38,75	5,24	0,12	511,61
P3	5,55	0,96	0,04	1,51	0,17	34,02	3,33	0,12	310,47
P4	5,55	0,99	0,01	1,30	0,17	41,49	3,92	0,05	373,18
P5	4,44	0,98	0,02	1,22	0,32	44,85	3,31	0,07	302,07
P6	3,70	0,93	0,07	2,21	0,35	40,75	1,49	0,12	135,84
P7	7,40	0,96	0,04	1,98	0,32	40,21	3,42	0,14	351,98
P8	5,55	0,99	0,01	1,79	0,25	36,66	2,90	0,04	267,22
P9	7,40	0,98	0,02	1,50	0,29	35,06	4,56	0,08	349,91
P10	5,55	0,96	0,04	1,42	0,41	61,90	3,50	0,16	355,55
P11	6,66	0,97	0,03	1,58	0,45	62,44	3,87	0,11	374,61
P12	7,40	0,98	0,02	1,47	0,30	34,25	4,64	0,09	387,06
P13	5,55	0,94	0,06	2,48	0,34	23,44	2,04	0,12	196,34
P14	3,70	0,99	0,01	1,06	0,21	62,10	3,17	0,04	292,38
P15	7,40	0,99	0,01	1,13	0,06	35,51	5,95	0,08	487,65
P16	5,55	0,96	0,04	1,52	0,23	38,18	3,31	0,12	334,74
P17	5,55	0,99	0,01	1,31	0,05	33,18	3,91	0,05	371,59
P18	3,70	0,93	0,07	1,58	0,07	34,34	2,06	0,16	137,99
P19	5,55	0,95	0,05	1,49	0,35	44,43	3,33	0,17	334,61
P20	7,40	0,98	0,02	1,23	0,09	33,42	5,48	0,10	359,30
P21	5,55	0,99	0,01	0,62	0,64	40,94	7,71	0,04	554,88
P22	5,55	0,95	0,05	1,07	0,03	37,69	4,52	0,23	389,29
P23	5,55	1,00	0,00	1,91	0,10	35,28	2,76	0,01	205,89
P24	5,55	0,98	0,02	0,71	0,11	38,09	6,83	0,11	315,49
P25	5,55	0,95	0,05	1,76	0,19	49,11	2,86	0,14	264,46
P26	3,70	0,93	0,07	2,07	0,29	38,36	1,60	0,12	137,28
P27	3,70	0,86	0,14	2,04	0,16	38,70	1,49	0,24	144,25
P28	5,55	0,78	0,22	1,86	0,04	43,19	2,23	0,62	286,11
P29	5,55	0,98	0,02	1,40	0,41	32,73	3,64	0,08	318,56
P30	3,70	0,96	0,04	1,46	0,20	36,38	2,29	0,10	162,83
P31	3,70	1,00	0,00	1,41	0,20	36,69	2,45	0,01	148,54
P32	5,55	0,99	0,01	1,29	0,21	36,97	3,97	0,05	234,77
P33	5,55	0,90	0,10	1,56	0,79	43,59	3,00	0,35	249,33
P34	5,55	0,94	0,06	1,21	0,73	33,85	3,99	0,26	245,63
P35	3,70	0,93	0,07	1,42	0,26	39,61	2,26	0,18	176,90
P36	3,70	0,96	0,04	1,90	0,54	48,20	1,78	0,07	158,26
P37	3,70	0,98	0,02	1,34	0,33	37,02	2,53	0,05	189,12
P38	3,70	0,91	0,09	1,30	0,34	36,05	2,42	0,23	159,43
P39	5,55	0,88	0,12	1,32	0,45	78,02	1,48	0,19	99,61
P40	3,70	0,98	0,02	1,39	0,04	35,00	2,45	0,04	201,73
P41	3,70	0,99	0,01	1,17	0,03	30,06	2,90	0,02	229,41
P42	5,55	0,99	0,01	1,40	0,07	35,67	3,70	0,02	288,21
P43	5,55	0,99	0,01	1,48	0,68	43,84	3,48	0,05	297,72

Tabela 5: Parâmetros biocinéticos e dosimétricos: λ_c , λ_t , f_c , f_t , h , $\tilde{A}_c$, $\tilde{A}_t$ e D_{mv} obtidos a 2 metros.

Nº	A_{adm} (GBq)	f_c	f_t	λ_c (d ⁻¹)	λ_t (d ⁻¹)	h ($\mu Sv.GBq^{-1}.h^{-1}$)	$\tilde{A}_c$ (GBq.d)	$\tilde{A}_t$ (GBq.d)	D_{mv} (mGy)
P13	5,55	0,91	0,09	2,27	0,55	36,46	2,14	0,22	214,16
P14	3,70	0,97	0,03	1,32	0,21	99,39	2,55	0,08	239,18
P15	7,40	0,80	0,20	1,86	0,41	85,75	3,04	0,76	307,47
P16	5,55	0,99	0,01	1,43	0,07	57,27	3,63	0,04	358,20
P17	5,55	0,99	0,01	1,27	0,40	54,07	4,06	0,03	384,18
P18	3,70	0,94	0,06	1,28	0,40	41,01	2,55	0,17	168,95
P19	5,55	0,97	0,03	1,98	0,32	55,09	2,60	0,09	256,30
P20	7,40	0,97	0,03	1,18	0,23	46,48	5,68	0,15	375,43
P21	5,55	0,97	0,03	0,63	0,03	56,08	7,52	0,23	555,19
P22	5,55	0,94	0,06	1,04	0,11	52,42	4,64	0,31	405,27
P23	5,55	0,98	0,02	1,74	0,26	48,09	2,97	0,07	225,81
P24	5,55	0,96	0,04	0,90	0,13	52,45	5,38	0,25	255,98
P25	5,55	1,00	0,00	1,63	0,22	62,60	3,24	0,01	285,95
P26	3,70	0,96	0,04	1,85	0,35	45,87	1,83	0,08	152,92
P27	3,70	0,86	0,14	1,61	0,19	49,51	1,87	0,31	180,85
P28	5,55	0,82	0,18	2,32	0,12	56,68	1,89	0,42	232,37
P29	5,55	0,97	0,03	1,48	0,27	46,45	3,44	0,12	304,07
P30	3,70	0,97	0,03	1,32	0,11	45,68	2,55	0,09	179,64
P31	3,70	1,00	0,00	1,30	0,26	52,62	2,66	0,01	160,78
P32	5,55	0,99	0,01	1,15	0,34	48,44	4,42	0,06	262,06
P33	5,55	0,98	0,02	1,10	0,17	56,91	4,59	0,08	348,04
P34	5,55	0,96	0,04	0,97	0,33	45,48	5,08	0,20	304,94
P35	3,70	0,97	0,03	1,26	0,05	49,82	2,65	0,09	198,76
P36	3,70	0,99	0,01	1,56	0,37	57,06	2,21	0,03	191,87
P37	3,70	0,92	0,08	1,00	0,39	46,76	3,12	0,28	249,81
P38	3,70	0,94	0,06	1,21	0,29	56,04	2,66	0,18	171,47
P39	5,55	0,90	0,10	1,31	0,39	47,98	3,59	0,39	236,78
P40	3,70	0,97	0,03	1,39	0,09	51,65	2,45	0,07	203,25
P41	3,70	0,97	0,03	1,44	0,32	47,45	2,35	0,07	189,98
P42	5,55	0,98	0,02	1,23	0,37	12,81	4,11	0,09	325,35
P43	5,55	0,95	0,05	1,38	0,37	14,90	3,62	0,18	320,06

Na tabela 6 são apresentados os valores máximos, mínimos e a média de cada um dos parâmetros biocinéticos mostrados nas tabelas 4 e 5.

Tabela 6: Estimações estatísticas dos parâmetros biocinéticos: λ_c , λ_t , f_c , f_t e h .

Variável estatística	λ_c (d ⁻¹)		λ_t (d ⁻¹)		h ($\mu Sv.GBq^{-1}.h^{-1}$)		f_c		f_t	
	1 m	2 m	1 m	2 m	1 m	2 m	1 m	2 m	1 m	2 m
máximo	2,48	2,32	0,79	0,55	78,02	99,39	1,00	1,00	0,22	0,20
mínimo	0,62	0,63	0,03	0,03	23,44	12,81	0,78	0,80	0,00	0,00
média	1,47	1,40	0,27	0,26	40,53	50,94	0,96	0,95	0,04	0,05
DP	0,37	0,38	0,19	0,13	9,76	15,46	0,04	0,05	0,01	0,03

Dos valores obtidos e ajustes feitos pode ser verificado, de fato, que a contagem obtida é representada por uma função bi-exponencial, que é concordante com o modelo teórico proposto.

Assim os valores exponenciais dados pelo modelo exponencial para a constante de eliminação do resto do corpo é de $1,47 \pm 0,37 \text{ d}^{-1}$ e $1,40 \pm 0,38 \text{ d}^{-1}$, para 1 e 2 metros respectivamente, com uma diferença relativa de 4,76% entre ambos valores. Esta eliminação λ_c está associada a todos os componentes extratireoidianos, tanto dos órgãos quanto os fluidos corporais.

Dentro do mesmo modelo bi-exponencial tem-se outra exponencial, representa a eliminação λ_t , que corresponde à eliminação do remanescente da tireóide, ou em outros casos devido à presença de metástases no sangue ou plasma, isto só para medidas posteriores há 48 horas. Esta constante de eliminação têm valores médios de $0,27 \pm 0,19 \text{ d}^{-1}$ e $0,26 \pm 0,13 \text{ d}^{-1}$, para 1 e 2 metros respectivamente, e uma diferença relativa de 3,71% entre os valores.

Ao se observar os valores obtidos para 1 e 2 metros para as constantes λ_c e λ_t , respectivamente, pode-se apreciar que os valores estão muito perto um do outro assim que se conclui que fazer a medida 1 ou 2 metros não faz diferença significativa para obter as constantes. As pequenas diferenças são devido à contribuição do espalhamento, já que a medida feita a 1 metro tem maior contribuição de espalhamento sobre o aparelho de medida.

Outro valor que foi obtido no ajuste bi-exponencial é constante de taxa de dose no ar, que têm valores de $40,53 \pm 9,76 \mu\text{Sv} \cdot \text{GBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ e $50,94 \pm 15,46 \mu\text{Sv} \cdot \text{GBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, para 1 e 2 metros, respectivamente, e diferença relativa de -25,68% entre ambos valores. A diferença entre as medidas deve-se a que as medidas feitas a 2 metros se aproximam mais à consideração de fonte pontual que as feitas a 1 metro, isto é refletido na diferença relativa negativa que indica que tem se perda de informação.

Além dos fatores de captação corpórea com valores médios de 0,96 e 0,95, para 1 e 2 metros respectivamente, e captação tireóidea com valores médios de 0,04 e 0,05 também para 1 e 2 metros. Os fatores de captação corpóreos e tireoideos apresentam diferenças relativas de 1,04% e -25% respectivamente.

Para os pacientes que foram realizadas medidas de taxa de dose externa a 1 e 2 metros, respectivamente, se avaliou estatisticamente se as medidas tem independência da forma em

que foram adquiridos os dados, além de observar tendência dos mesmos, para isto usou-se o critério de Bland-Altman.

Nas figuras 13a) e 14a) observa-se as avaliações de correlação e nas figuras 13b) e 14b) as avaliações de concordância para λ_c e λ_t medidas a 1 e 2 metros, respectivamente, usando o método de Bland-Altman, no caso de λ_c observa-se que apresenta um coeficiente de correlação de $r=0,75$ que sugere que as medidas a 1 e 2 metros tem uma correlação forte, em quanto a avaliação da concordância nos valores obtidos de λ_c estes sugerem que existe concordância entre os métodos A e B já que mais de 95% dos valores estão dentro da região limitante de concordância. Assim pode-se concluir que ao determinar os valores de λ_c a 1 e 2 metros são independentes da distância que foram medidas e as diferenças se devem a contribuições de espalhamento, da retenção do ^{131}I .

Figura 13: Comparações de λ_c a 1 e 2 metros.

Figura 14: Comparações de λ_t a 1 e 2 metros.

Para o caso de λ_t se tem um coeficiente de correlação $r=0,19$ o que sugere que a correlação entre os dois métodos de medida é fraca ou não apresentam linearidade, mas apresentam concordância entre os métodos A e B nos valores obtidos para λ_t ao ter mais de 95% dos valores dentro da região de concordância. Mesmo assim de ter uma correlação fraca entre os métodos de medida pode-se concluir que as medidas de λ_c a 1 e 2 metros são independentes ao ter concordância, a pouca correlação entre os métodos de medida deve-se a que os pacientes tem diferentes tamanhos de remanescente o que gera a pouca correlação.

Na figura 15, apresentam-se as avaliações do h, onde o coeficiente de correlação entre os dois métodos de medida é fraco já que apresenta um valor de $r=0,35$. A concordância dos valores obtidos para h a 1 e 2 metros estão dentro do limite de concordância de 95% entre os métodos A e B. As diferenças se devem basicamente a que o valor de h sempre esta relacionado a forma geométrica da fonte, as medidas a 2 metros tem uma aproximação a uma fonte pontual.

Figura 15: Comparações de h a 1 e 2 metros.

Tem-se que mencionar que λ_t e h ao serem obtidos analiticamente a partir do ajuste bi-exponencial da curva de evolução temporal da taxa de dose equivalente gera uma faixa de valores distintos que pode ocultar os erros sistemáticos nas medidas.

Nas figuras 16 e 17 mostram um comportamento esperado de reciprocidade na distribuição dos dados para f_c e f_t já que ambos representam fatores de biodistribuição do radionuclídeo no resto do corpo e no remanescente da tireóide respectivamente, e que ambos são complementares entre si.

Figura 16: Comparações de f_c a 1 e 2 metros.

Figura 17: Comparações de f_t para 1 e 2 metros.

Para ambos casos o coeficiente correlação tem valor de $r=0,60$ o que sugere uma correlação moderada entre as medidas a 1 e 2 metros, respectivamente, no caso da concordância para ambos coeficientes os valores estão dentro do 95% da região limitante. Os valores de f_c e f_t foram calculados analiticamente a partir dos valores obtidos no ajuste bi-exponencial.

Na tabela 7 mostra os valores de atividade acumulada no corpo ($\tilde{A}_c$), atividade acumulada na tireóide ($\tilde{A}_t$) e dose na medula vermelha (D_{mv}).

Tabela 7: Parâmetros dosimetricos obtidos.

Variável estatística	$\tilde{A}_c$ (GBq.s)		$\tilde{A}_t$ (GBq.s)		D_{mv} (mGy)	
	1m	2m	1m	2m	1m	2m
máximo	27745,97	27084,15	2215,25	2742,88	554,88	555,19
mínimo	5372,40	6582,44	30,62	19,21	135,84	152,92
média	12254,43	12202,86	461,49	595,59	280,59	265,97
DP	4860,98	4695,83	424,44	561,00	102,71	89,42

A atividade acumulada no corpo tem valor médio de $12254,43 \pm 4860,98$ GBq.s e $12202,86 \pm 4695,83$ GBq.s para 1 e 2 metros, respectivamente, e uma diferença relativa de 0,48% entre os valores. O fato de ter uma DR muito baixa deve-se a que a $\tilde{A}_c$ foi calculado analiticamente com o valor de λ_c trazendo consigo a pouca diferença entre um e outro valor.

Na figura 18, observa-se que existe uma forte correlação entre as medidas da $\tilde{A}_c$ entre as medições a 1 e 2 metros com um coeficiente de correlação $r=0,85$ o que sugere uma forte linearidade entre as medidas e que estas podem ser quantificadas indistintamente da distância, isto se deve à atividade acumulada ter relação inversamente proporcional com a constante biocinética do paciente é a massa, assim que outra contribuição da linearidade é a pouca diferença dos valores obtidos para λ_c .

Figura 18: Comparações de $\tilde{A}_c$ para 1 e 2 metros.

No caso da concordância dos resultados, apresentou uma alta confiança devido a que a maioria dos valores está dentro dos 95% da região limite de concordância.

A atividade acumulada na tireóide têm valores médios de $461,49 \pm 424,44$ GBq.s e $595,59 \pm 561,00$ GBq.s, para 1 e 2 metros, respectivamente, e uma diferença relativa entre os valores centrais das medidas de -29,09%. As grandes diferenças nos desvios padrões das medidas observados na atividade acumulada em tireóide foram devidas à grande variação nos valores calculados de λ_t .

Na figura 19 mostra se as comparações para a atividade acumulada na tireóide ou remanescente da tireóide usando o método de Bland e Altman.

Figura 19: Comparações de $\tilde{A}_t$ para 1 e 2 metros.

A correlação entre os métodos de medida é moderada, como se mostra na figura 19 o coeficiente de correlação indica uma moderada linearidade entre os dos tipos de medida, mas ainda assim as medidas são independentes, já os resultados apresentam concordância entre si, estando dentro dos 95% do limite de confiança.

No caso da dose na medula vermelha, têm-se valores médios de $280,59 \pm 102,71$ mGy e $265,97 \pm 89,42$ mGy para 1 e 2 metros, respectivamente, e diferença relativa entre os valores centrais das medidas de 5,21%, a significância dos desvios padrões mostrados devem-se as grandes oscilações dos valores obtidos de λ_c no ajuste bi exponencial, além que a dose depositada na medula vermelha depende de diversos parâmetros como peso, idade, sexo, atividade biocinética do paciente e a eliminação do ^{131}I do corpo nas primeiras 24 horas após de sua administração.

Na figura 16, mostram-se as avaliações usando o critério de Bland-Altman para a grandeza dosimétrica de D_{mv} , que pode ser considerada como a mais importante, já que esta da informação dos valores de dose que a medula vermelha atingiu durante a terapia nos primeiros 8 dias após do início da terapia com ^{131}I .

Figura 20: Comparações de D_{mv} a 1 e 2 metros.

Observa-se na figura 14a, que o coeficiente de correlação $r=0,87$ sugere uma forte correlação entre as medidas refletindo a linearidade entre as medidas, assim mesmo na figura 14b observa-se que a grande maioria dos valores está dentro dos 95% da região limite de concordância, o que indica a independência na forma de fazer as medidas. A forte correlação no cálculo de D_{mv} indica também que o valor do λ_c calculado a 1 e 2 metros, respectivamente, para um mesmo paciente são valores muito próximos.

Como está mostrado na tabela 7, em nenhum dos casos os valores da D_{mv} ultrapassou o limiar da dose de tolerância de 2 Gy para medula vermelha. Isto fornece uma informação muito importante já que assim pode-se determinar que probabilidade de ocorrência de alguma mielotoxicidade, anemia ou leucemia radioinduzida é pouco provável.

Os valores obtidos para os parâmetros biocinéticos foram comparados em relação aos encontrados na literatura para: a constante de eliminação do corpo (λ_c) (Ruíz, et al., 2010; Barquero, et al., 2008; Al-Haj, Lagarde, & Lobrigitto, 2007; Willegaignon, et al., 2006; Hänscheid H., et al., 2005; North, Shearer, Hennessey, & Donovan, 2001); eliminação da tireóide (λ_t) (Ruíz, et al., 2010; Barquero, et al., 2008; Hänscheid H., et al., 2005) e constante de taxa de dose equivalente no ar (h).

Na tabela 8 são mostrados os valores obtidos neste trabalho com os encontrados na literatura. Nosso valor será denominado como $GIMN^1$ e $GIMN^2$ para os valores obtidos a 1 e 2 metros, respectivamente. Comparando o valor de λ_c obtido a 1 metro de distância do

paciente com outros autores que obtiveram valores para medições 1 metro, a exceção do trabalho de Willegaignon onde as medidas foram feitas a 2 metros.

Tabela 8: Comparação de λ_c a 1 metro.

Autor	λ_c (d⁻¹)	DR (%)
Ruíz	1,43	2,72
Barquero	1,46	0,68
Al-Haj	1,40	4,54
Hätscheid	1,42	3,40
Noth	1,46	0,68
GIMN¹	1,47	-

Pode se observar que nosso resultado apresenta grande concordância com os valores obtidos para λ_c , apresentando diferenças relativas (DR) de 0,68 até 4,54%. Estas diferenças podem ser devido ao instrumento usado nas medidas, como a quantidade da população em diferença a outros autores.

A tabela 9 mostra as comparações do nosso resultado λ_c obtido a 2 metros de distância do paciente com a literatura, embora os valores da literatura fossem sido medidos a 1 metro de distância do paciente, a exceção do trabalho de Willegaignon onde as medidas foram feitas a 2 metros.

Tabela 9: Comparação de λ_c a 2 metros.

Autor	λ_c (d⁻¹)	DR (%)
Al-Haj	1,40	-0,24
Willegaignon	1,46	-4,07
GIMN²	1,40	-

Têm-se uma grande proximidade entre o nosso valor obtido e o valor obtido por outros autores, isto pode se observar na diferença relativa dos valores centrais numa faixa de -4,07 até -0,24%. Aqui as variações devem-se principalmente a influencia da população no estudo.

Na tabela 10 pode-se observar a comparação entre o nosso valor de λ_t e os obtidos pelos outros autores.

Tabela 10: Comparação de λ_t a 1 metro.

Autor	λ_t (d⁻¹)	DR (%)
Ruíz	0,27	0,00
Barquero	0,23	14,81
Hätscheid	0,25	7,41
GINM¹	0,27	-

Os valores contidos na tabela 10 apresentam diferença relativa que vão de 0,00 até 14.81%, cabe mencionar que os valores obtidos tanto de nosso trabalho como os de outros autores foram obtidos com dados medidos da taxa de dose equivalente a 1 metro de distância do paciente.

Para o valor obtido de λ_t não foi possível ter uma comparativa, já que não se encontro informação deste valor para medidas feitas a 2 metros de distância.

Na tabela 12 mostra se o nosso valor obtido em comparação com outros autores da constante de taxa de dose equivalente no ar cabe mencionar que tanto as medidas feitas pelos outros assim como as nossas foram feitas a 1 metro de distância do paciente.

Tabela 11: Comparação de h a 1 metro.

Autor	H ($\mu\text{Sv.GBq}^{-1}.\text{h}^{-1}$)	DR (%)
Ruíz	42,52	-4,91
Barquero	58,90	-45,32
Al-Haj	37,80	6,74
GINM¹	40,53	-

O nosso valor obtido para h a 1 metro apresenta boa concordância e proximidade com os trabalhos de Ruíz e Al-Haj com diferenças relativas de -45,32% e 6,74% respectivamente, e em comparação com o trabalho de Barquero o resultado tem uma diferença relativa bastante significativa de -45,32%.

As comparações de h obtido a 2 metros em nosso trabalho em relação a outros autores são mostradas na tabela 13, porém, podemos mencionar que só no trabalho de Willegaignon, h foi determinado a 2 metros já que no trabalho de Carvalho e o valor dado pelo ICRP foram feitos 3 e 4 metros respectivamente.

Tabela 12: Comparação de h a 2 metros.

Autor	h	DR
Carvalho	61,50	-20,73
Willegaignon	48,20	5,38
ICRP 89	64,10	-25,83
GINM²	50,94	-

Nosso valor obtido apresenta proximidade com o valor dado no trabalho de Willegaignon como DR de 5,38 e em comparação dos valores obtidos por Carvalho e do ICRP tem se DR de -20,73 e -25,83%, respectivamente. Esta diferença em comparação aos

últimos trabalhos mencionados se deve a que à medida que a distância aumenta a proximidade da fonte, no caso o paciente, aproxima-se mais a uma fonte de tipo pontual.

4.2 Desenvolvimento e aplicação de dosimetria por imagem

Esta parte do trabalho realizou-se usando objetos simuladores construídos e o cilindro do objeto simulador comercial Jaszczak. Os objetos simuladores foram utilizados em diferentes configurações baseadas em diferentes no volume e atividade, na gama câmera no Departamento de Medicina Nuclear do Hospital de Câncer de Barretos.

4.2.1 Construção e caracterização de objeto simulador

Na figura 21, mostra-se o objeto simulador construído em PMMA, com uma cavidade para ser preenchida com o radionuclídeo ^{131}I , homogeneizado em água, e que tem uma capacidade máxima de 28 ml, assim como a inserção deste dentro do objeto simulador de pescoço, assim como de pequenos discos de PMMA e outros discos de tecido equivalente a osso, que também foram inseridos no objeto simulador.

Figura 21: Objeto simulador de tireóide, pescoço e coluna vertebral.

Realizou-se uma tomografia computadorizada do objeto simulador para determinar as propriedades radiométricas e caracterizá-lo com base as unidades Hounsfield (UH) ou unidades CT, e a densidade de cada um dos materiais que compõem o objeto simulador. Assim obtidos os valores das unidades Hounsfield, foram comparados com os valores mostrados na literatura (CHENGGB, et al., 2005; Schneider, Bortfeld, & Schlegel, 2000).

Na figura 18 observam-se as projeções axial, coronal e sagital da tomografia computadorizada feita no objeto simulador e visualidades no programa AMIDE (pelo inglês Amide's a Medical Imaging Data Examiner).

Figura 22: Imagem CT do objeto simulador de tireóide.

As imagens CT do objeto simulador foram visualizadas nos programas Amide e no ImageJ, para poder observar as UH e determinar as densidades de cada material que constitui o objeto simulador.

Os valores mostrados na tabela 13 são os valores comparativos das UH, densidade e as diferenças relativas dos tecidos de referência que constituem o pescoço (ref) e os tecidos equivalentes que constituem o objeto simulador de pescoço e tireóide construído (OS).

Tabela 13: Valores UH dos materiais no objeto simulador.

Tecido	UH_{ref}	UH_{OS}	ΔUH (%)	ρ_{ref} (g/cm ³)	ρ_{OS} (g/cm ³)	$\Delta \rho$ (%)
Osso	1000	953	4,7	1,84	1,68	8,70
Pescoço		121	-21			
Discos intervertebrais	100	121	-21	1,12	1,19	-6,25
Tireóide	42	-1	102	1,05	1,02	2,86

Os valores das UH_{OS} mostrados na tabela 13 foram obtidos calculando a média aritmética de diversos pontos na imagem.

Pode-se observar que as DR para osso estão próximas, tanto para os valores das UH como para os das densidades, no caso do pescoço e os discos intervertebrais estas DR têm valores um pouco diferenciados devido a que se usou PMMA como tecido equivalente. O caso mais discrepante é o da tireóide na diferença relativa das UH devido a que o material usado para o tecido equivalente é água e nas referências bibliográficas a tireóide tem valores de UH de músculo, já no caso da DR das densidades os valores estão próximos. Cabe ressaltar que a construção do objeto simulador é basicamente no novo formato dos lóbulos da tireóide,

de forma assimétrica, e a composição da coluna vertebral, sendo uma continuação no desenvolvimento do objeto simulador de tireóide do Grupo de Imagens em Medicina Nuclear.

Na figura 23 observam-se as gamagrafias com ^{99m}Tc e ^{131}I feitas usando o objeto simulador construído.

Figura 23: Gamagrafia do objeto simulador.

No caso da gamagrafia feita com ^{131}I em comparação com a imagem feita com ^{99m}Tc , pode-se observar que a resolução da imagem é afetada pelo efeito de espalhamento do colimador o qual é típico das imagens obtidas usando o colimador de alta energia.

4.2.2 Determinação do coeficiente de calibração da câmera gama

O coeficiente de calibração da gama câmara (C_{cg}) foi determinado obtendo as contagens líquida das regiões de interesse de cada uma das imagens para cada um das configurações dos objetos simuladores. No caso das imagens feitas com as seringas e a garrafa a finalidade é de ter um equivalente para o remanescente tireóideo.

Na figura 24 são apresentadas as imagens planas obtidas para a determinação do C_{cg} em cada uma das configurações para os diferentes objetos simuladores. A figura 24a) é a imagem plana do objeto simulador de tireóide de lóbulos simétricos, 24b) é a imagem plana do objeto simulador de tireóide de lóbulos assimétricos, as 24c) e 24d) são as imagens plana do cilindro preenchido com água, contendo no centro uma seringa com 181,30 e 109,15 MBq respectivamente, a figura 24e) é a imagem plana do cilindro vazio com uma seringa no centro

contendo 181,30 MBq e por ultimo a figura 20f) é a imagem plana da garrafa de plástico pet contendo uma seringa com 133,20 MBq.

Figura 24: Imagens planas com ^{131}I das configurações dos objetos simuladores.

Na tabela 15 mostra se os valores obtidos do C_{cg} da gama câmara para todas as configurações dos objetos simuladores, assim como de seus valores médios.

Tabela 14: Valores obtidos do C_{cg} .

Nominação	C_{cg} (MBq/cps)	$\bar{C}_{cg}$ (MBq/cps)
A	0,06	0,07
B	0,06	
C	0,07	
D	0,07	
E	0,06	
F	0,06	0,06
G	0,06	
H	0,07	
I	0,08	0,08
J	0,08	
K	0,07	0,07
L	0,07	
M	0,07	0,07

Podem-se observar umas pequenas diferencias entre os valores médios pra cada uma das configurações, isto se deve a que todas as configurações apresentam um material

espalhador diferente, o maior valor é dado quando o material espalhador é só ar, e o menor valor do C_{cg} é para a configuração da tireoide lóbulos assimétricos, que tem diferentes materiais que produzem diferentes efeitos de atenuação e espalhamento.

Os resultados mostrados na tabela 15 têm valores muito próximos entre si, a proximidade entre as medidas reflete uma grande reprodutibilidade e qualidade nas medidas, e devido a isso que foi possível obter um valor médio de todos eles que será o nosso C_{cg} para a gama câmara, esse valor é $C_{cg} = (0,07 \pm 0,01) \text{ MBq.cps}^{-1}$.

A atividade colocada em cada um dos objetos simuladores, atividade de referência (A_{ref}), e a estimada ou medida (A_{med}) obtida através do C_{cg} da gama câmara são apresentadas na tabela 16, assim como as diferenças relativas (DR).

Tabela 15: Comparação da atividade.

Nominação	A_{ref} (MBq)	A_{med} (MBq)	DR (%)
A	39,59	44,91	13,45
B	19,98	22,06	10,41
C	9,99	10,32	3,27
D	4,81	5,02	4,27
E	42,18	51,14	21,23
F	21,09	26,27	24,57
G	10,73	13,05	21,58
H	5,18	4,75	-8,36
I	181,30	166,85	-7,97
J	109,15	97,36	-10,80
K	181,30	187,67	3,52
L	37,67	39,71	5,42
M	129,50	121,42	-6,24

Na tabela 16 podem-se observar os valores da atividade de referência e da atividade medida na imagem usando o C_{cg} , tem se diferenças relativas que vão de -10,80 até 24,57%. Essas diferenças mencionadas devem se a que em nosso caso só estamos usando o C_{cg} diretamente sem ter algum fator de correção ou recuperação já seja pelo efeito de volume parcial, tempo morto ou pelo espalhamento mesmo dos objetos simuladores. O fato de não utilizar um fator de correção é não gerar muitos adeptos na rotina clínica que dificulte os trabalhos a serem realizados.

4.2.3 Cálculo do volume e massa captante

Usando as imagens planas obteve-se a quantificação do volume e da massa para todas as representações da tireóide ou do remanescente da tireóide nos objetos simuladores.

Tanto os volumes como as massas foram calculadas usando o software ImageJ e o software nativo da gama câmara Xeleris 4.0 para assim ter uma comparação na estimativa dos valores obtidos e no desempenho de ambos os softwares especialmente o de uso clínico comum.

Ao utilizar o ImageJ para calcular a área em numero de pixels usou-se um limiar de 5%, no caso do Xeleris 4.0 usou-se um limiar de 30%, isto com finalidade de não ter maior interferência no uso do protocolo clinico dado. Para ambos a delimitação do ROI foi semi-automático, que é uma opção fácil de utilizar em ambos casos.

Na tabela 17 mostram-se os valores do volume de referência (V_{ref}), volume medido (V_{med}) usando a imagem plana, também se mostra a diferença relativa entre os dois valores obtidos.

Tabela 16: Volumes da tireóide ou remanescente tireóideo obtidos no ImageJ.

Nominação	$V_{ref} (cm^3)$	$V_{med} (cm^3)$	DR (%)
A	22,20	22,75	2,48
B		23,20	4,50
C		23,51	5,89
D		23,88	7,55
E	27,40	27,94	1,97
F		27,22	-0,67
G		27,19	-0,78
H		27,20	-0,72
I	1,00	1,29	28,65
J		1,22	21,88
K		1,27	27,20
L		1,22	21,88
M	1,00	1,06	5,52

Podem-se observar nos valores mostrados na tabela 17, que as diferencias relativas vão se acrescentando à medida que o volume é menor, isto se deve ao efeito de volume parcial na imagen, que mesmo sendo uma imagem plana este efeito está presente, e também se deve à resolução espacial da gama câmara. O único valor que tem um volume pequeno é a diferencia não é tão marcada é a configuração M, isto é por que o material espalhador presente, a água, esta com material radioativo o qual permite uma melhor diferenciação entre a região que contem a maior concentração de atividade e a região com a menor concentração de atividade.

Assim, com os valores mostrados na tabela 17 se calcularam as massas dentro dos objetos simuladores de estudo, cabe mencionar que os volumes são basicamente ^{131}I homogeneizado em água, por isso que a massa foi calculada usando como referência a densidade da água. Na tabela 18 são mostrados os valores da massa de referencia ($\text{Massa}_{\text{ref}}$) e a massa medida ou calculada ($\text{Massa}_{\text{med}}$), assim como a diferencia relativa entre os valores obtidos.

Tabela 17: Massas calculadas usando as imagens planas no ImageJ.

Nominação	$\text{Massa}_{\text{ref}}$ (g)	$\text{Massa}_{\text{med}}$ (g)	DR (%)
A	22,20	22,75	2,48
B		23,20	4,50
C		23,51	5,89
D		23,88	7,55
E		27,94	1,97
F	27,40	27,22	-0,67
G		27,19	-0,78
H		27,20	-0,72
I		1,29	28,65
J	1,00	1,22	21,88
K		1,27	27,20
L		1,22	21,88
M		1,06	5,52

Ao igual que na tabela 17, pode-se observar que as medidas feitas para os volumes maiores das diferenças relativas são menores que para os volumes pequenos, isto é devido ao efeito do espalhamento aparente que é mais notório nos volumes pequenos ao ter a contribuição dos pixels da imagem com maior intensidade mais próxima, dando o efeito de que o material radiativo derramou se. Outra contribuição para a diferença é o efeito do colimador de alta energia que produz fótons Compton e que contribui nas contagens.

Podemos ressaltar que os valores nas tabelas 17 e 18 são os mesmo por que são utilizou-se uma operação algébrica para obter os valores da massa.

O mesmo procedimento foi feito para calcular os volumes e massas medidos usando as imagens planas, esta vez sendo analisadas as imagens no software nativo Xeleris 4.0 da gama câmara.

Na tabela 19 mostram se os valores do volume medido usando as imagens planas usando o software nativo da gama câmara.

Tabela 18: Volumes da tireóide ou remanescente tireóidea no Xeleris 4.0.

Nominação	$V_{ref} (cm^3)$	$V_{med} (cm^3)$	DR (%)
A	22,20	24,72	11,33
B		23,71	6,81
C		21,40	-3,60
D		20,41	-8,08
E	27,40	21,00	-23,35
F		21,53	-21,43
G		20,84	-23,95
H		14,11	-48,49
I	1,00	1,41	40,77
J		1,67	66,70
K		1,63	63,46
L		1,60	60,22
M		0,99	-0,90

Da mesma forma que ocorreu nos cálculos do volume na tabela 17, os valores mostrados na tabela 19 tem a mesma tendência de aumentar a diferença relativa da medida que o volume é menor, isso produto do efeito de volume parcial nas imagens, aqui também se pode observar que os valores da DR são muito maiores em comparação aos obtidos usando o ImageJ, isto devido a que o limiar é maior, o que significa que pega mais informação do fundo da imagem, assim como o efeito da intensidade de um pixel sobre o outro.

Na tabela 20 mostra se os valores das massas calculadas em comparação à massa calculada, usando o software nativo da câmera gama Xeleris 4.0.

Tabela 19: Massas calculadas usando as imagens planas.

Nominação	$Massa_{ref} (g)$	$Massa_{med} (g)$	DR (%)
A	22,20	24,72	11,33
B		23,71	6,81
C		21,40	-3,60
D		20,41	-8,08
E	27,40	21,00	-23,35
F		21,53	-21,43
G		20,84	-23,95
H		14,11	-48,49
I	1,00	1,41	40,77
J		1,67	66,70
K		1,63	63,46
L		1,60	60,22
M		0,99	-0,90

Ao usar o software nativo da câmera gama observou-se que as diferenças são ainda maiores, isto como já se mencionou devido às imagens terem sido analisadas com um limiar de 30%.

5 Conclusões

Neste trabalho foi realizada a dosimetria de pacientes submetidos à terapia radioablativa com ^{131}I baseada na taxa de dose equivalente externa para obter os parâmetros biocinéticos de eliminação assim como a dose na medula vermelha do paciente, além de isso construiu-se um objeto simulador de tireóide e a aplicação de uma metodologia simples de quantificação de atividade para realizar dosimetria por imagem, assim como a quantificação do volume e massa captante.

Na dosimetria dos pacientes baseada na taxa de dose equivalente externa foi possível obter os valores das constantes de eliminação do resto do corpo e da tireóide; os valores obtidos para a eliminação do resto do corpo 1 e 2 metros foram $1,47 \pm 0,37 \text{ d}^{-1}$ e $1,40 \pm 0,38 \text{ d}^{-1}$ (média e desvio padrão), respectivamente. Os valores da constante de eliminação da tireóide para 1 e 2 metros são $0,27 \pm 0,19 \text{ d}^{-1}$ e $0,26 \pm 0,13 \text{ d}^{-1}$ (média e desvio padrão), respectivamente. Também conseguiu se obter o valor da constante de taxa de dose no ar são de $40,53 \pm 9,76 \mu\text{Sv.GBq.h}^{-1}$ e $50,94 \pm 15,46 \mu\text{Sv.GBq.h}^{-1}$ para 1 e 2 metros, respectivamente.

Para o desenvolvimento de metodologia de dosimetria por imagem logro-se desenvolver um objeto simulador que logre mimetizar as estruturas do pescoço e a tireóide. Usando-se este objeto simulador obteve-se o coeficiente calibração da gama câmara utilizada para a aquisição de imagens. O valor médio do coeficiente de calibração é de $0,07 \pm 0,01 \text{ MBq.cps}^{-1}$.

Aplicou-se a metodologia proposta para a quantificação do volume e massa da tireóide e remanescente tireoideo, processando as imagens no ImageJ e no software proprietário da gama câmara utilizada. Em ambos os casos a maior diferença percentual foi obtida para o menor volume, que mimetizou a imagem de resto tireoideo, entretanto, consideramos esta maior diferença ser devido ao fato deste caso a quantificação ser mais do dependente do efeito de volume parcial. Os procedimentos utilizando o software proprietário e o protocolo padrão da rotina apresentou resultados com maior diferença estatística. O que indica que a alteração da rotina de quantificação com o uso de um limiar de quantificação menor tende a levar a melhor estratificação do volume captante e consequentemente da massa e, portanto melhor estimativa de dosimetria. O menor volume, que modelou a situação do imageamento de resto tireoideo apresentou maior desvio percentual, em especial devido ao seu baixo valor em sim,

5 Conclusões

estando mais próximo ao limite de detecção do equipamento, e estando portanto embutido de maior incerteza experimental. Como era de se esperar, a realização da contagem a 1 ou 2 metros é equivalente.

O presente trabalho demonstrou a viabilidade da possível inserção dentro da rotina de imageamento de tireóide a capacidade de realização de estimativa de dosimetria específica capaz de apresentar valores confiáveis e reproduzíveis sem a necessidade de inserção de outras aquisições de imagem ou mudando os protocolos, excluindo a necessidade de inclusão de imagem tomográfica, o que aumentaria a exposição do paciente à radiação ionizante. Já para a aplicação desta metodologia em imageamento de remanescente de tireóide, é conveniente propor procedimentos um pouco mais cautelosos em virtude desta quantificação apresentar maior incerteza percentual e maior efeito de volume parcial.

Referências

- Alana Abrantes Nogueira de Adan, P., & Fernandes, L. F. (2006). Interferência do Iodo e Alimentos Bociogênicos no Aparecimento e Evolução das Tireopatias. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, 81-86.
- Al-Haj, A. N., Lagarde, C. S., & Lobriguito, A. M. (2007). Patient parameters and other radiation safety issues in ¹³¹I therapy for thyroid cancer treatment. *Health Physics*, 656-666.
- Asa, S. L. (2019). The Current Histologic Classification of Thyroid Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 48, 1-22.
- Barquero Sanz, R., Ferrer García, N., Luis Simón, J., Martí-Climent, J. M., Martínez Gómez, L. C., Mínguez Gabiña, P., . . . Rivas Ballarín, M. Á. (2017). Procedimientos recomendados de dosimetría de pacientes en tratamientos de hipertiroidismo con I-131. Grupo de trabajo de dosis tras la administración de radiofármacos de la S.E.F.M. *Revista de Física Medica*, 143-176.
- Barquero Sanz, R., Ferrer García, N., Simon, J. L., Marti-Clement, J., Martínez Gomes, L. C., Mínguez Gabiña, P., . . . Rivas Ballarín, M. A. (2017). Procedimientos redomendados de Dosimetría de pacientes en tratamientos de Hipertiroidsimo com I 131. *Revista de Física medica*, 143-176.
- Barquero Sanz, R., Ferrer García, N., Simón, J., M Martí-Climent, J., Martínez Gómez, L. C., Mínguez Gabiña, P., . . . Rivas Ballarín, M. Á. (2017b). Procedimientos recomendados de dosimetría de pacientes en tratamientos de hipertiroidismo con I-131. Grupo de trabajo de dosis tras la administración de radiofármacos de la S.E.F.M. *Revista de Física Medica*, 143-176.
- Barquero, R., Basurto, F., Vega-Carrillo, H. R., Iñiguez, M. P., Ferrer, N., & Esteban, R. (2008). Correlation between external exposure and activity in patients undergoing ¹³¹I thyroid Cancer therapy. *Health Physics*, 227-233.
- Barquero, R., Garcia, H., Incio, M., Minguez, P., Cardenas, A., Martínez, D., & Lassmann, M. (2017a). ¹³¹I activity quantification of gamma camera planar images. *Physics in Medicine and Biology*, 909-926.
- Bautista-Ballesteros, J., Torres-Espallardo, I., Borrelli, P., Rivas-Sanchez, A., Bello, P., & Martí-Bonmatí, L. (2016). Individualized dosimetry in patients with differentiated thyroid cancer based on external dos erate. Optimization of the number of measurements. *Revsta Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*, 107–114.
- Benua, R., & Leeper, R. (1986). A method and rationale for treatment of thyroid carcinoma with the largest, safe dose of ¹³¹-I. *Frontiers in thyroidology*, 1317.
- Benua, R., & Leeper, R. (1986). A method and rationale for treatment of thyroid carcinoma with the largest, safe dose of ¹³¹-I. *Frontiers in thyroidology*, 1317.

- Bolch, W. E., Eckerman, K. F., Sgouros, G., & Thomas, S. R. (2008). MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry standardization of nomenclature. *Journal of Nuclear Medicine*, 477-488.
- Bolch, W. E., Eckerman, K. F., Sgouros, G., & Thomas, S. R. (2009). MIRD Pamphlet No. 21: A Generalized Schema for Radiopharmaceutical Dosimetry—Standardization of Nomenclature. *The Journal of Nuclear Medicine*, 477-484.
- Broome, M. R. (2006). Thyroid Scintigraphy in Hyperthyroidism. *Clinical Techniques Small Animal Practice*.
- C. Crawford, D., A. Flower, M., E. Pratt, B., Hill, C., Zweit, J., Ralph McCready, V., & L. Harmer, C. (1997). Thyroid volume measurement in thyrotoxic patients: comparison between ultrasonography and iodine-124 positron emission tomography. *European Journal of Nuclear Medicine*, 1470-1478.
- Cerqueira, R., & Maia, A. (2014). Development of thyroid anthropomorphic phantoms for use in nuclear medicine. *Radiation Physics and Chemistry*, 174-176.
- Chain, Y., & Illanes, L. (2015). *Radiofármacos en medicina nuclear: Fundamentos y aplicación clínica*. La Plata, Argentina: Edulp.
- CHENGB, S., ALPHONSE, L., KRISHNA, K., COMBINE, T., SAIFUL, H., & SCICUTELLA, C. (2005). DETERMINATION OF CT-TO-DENSITY CONVERSION RELATIONSHIP FOR IMAGE-BASED TREATMENT PLANNING SYSTEMS. *Medical Dosimetry*, 145-148.
- Cherry, S. R., Sorenson, J. A., & Phelps, M. E. (2012). *Physics in nuclear medicine. 4th Edition*. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- CNEN, C. N. (2013). *REQUISITOS DE SEGURANÇA E PROTEÇÃO RADIOLÓGICA PARA SERVIÇOS DE MEDICINA NUCLEAR*. Rio de Janeiro: CNEN.
- Dantas, B., Lima, F., Dantas, A., Lucena, E., Gontijo, R., Carvalho, C., & Hazin, C. (2016). Determination of uncertainties associated to the in vivo measurement of iodine-131 in the thyroid. *Applied Radiation and Isotopes*, 1-4.
- De Carvalho, M. A. (2013). *Proposta de metodologia para o gerenciamento de fonte radioativa e estimativa de dose efetiva em pacientes submetidos à terapia com iodeto de sódio I-131*. Botucatu.
- Dewaraja, Y. K., Ljungberg, M., & Koral, K. F. (1999). Characterization of Scatter and Penetration Using Monte Carlo Simulation in 131I Imaging. *The Journal of Nuclear Medicine*, 123-130.
- Dewaraja, Y. K., Ljungberg, M., Green, A. J., Zanzonico, P. B., & Frey, E. C. (2013). MIRD Pamphlet No. 24: Guidelines for Quantitative 131I SPECT in Dosimetry Applications. *The Journal of Nuclear Medicine*, 2182-2188.
- Dogan, M., Durmus, K., Hasbek, Z., & Altuntas, E. E. (2018). Does the use of recombinant TSH in preparation for I-131 scintigraphy scan affect hearing function? *Journal of Otology*, 20-24.
- Dos Santos, V. F. (2017). *Fator de aumento de dose em Radioterapia com nanopartículas: estudo por simulação Monte Carlo*. Ribeirão Preto: Biblioteca USP.

- Eary, J. F., & Brenner, W. (2007). *Nuclear Medicine Therapy*. New York, USA: Informa Healthcare.
- Franzé, D. L. (2018, Fevereiro 23). *Biblioteca digital USP*. Retrieved from Teses e Dissertações: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/59/59135/tde-28012016-152844/pt-br.php>
- Freesmeyer, M., Winkens, T., Kühne, C., Opfermann, T., & Seifert, P. (2019). Technetium-99m SPECT/US hybrid imaging compared with conventional diagnostic thyroid imaging with scintigraphy and ultrasound. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 1243-1252.
- Gallegos-Villalobos, Á., García-López, F., Escalada, C., J. Ortiz, J., Cardona, J., Medina, A., & Portolés, J. (2014). Use of radioactive iodine I-131 and monitoring of radioactivity in patients with chronic kidney disease on haemodialysis. *Nefrología*, 273-424.
- García Martín, A., José López-Ibarra Lozano, P., María Triviño-Ibáñez, E., & Escobar-Jiménez, F. (2013). Manejo terapéutico del carcinoma medular de tiroides metastásico: Papel de los nuevos inhibidores de la tirosinasa. *Endocrinología y Nutrición*, 152-153.
- Gomes, C. M., Abrunhosa, A. J., Ramos, P., & Pauwels, E. K. (2011). Molecular imaging with SPECT as a tool for drug development. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 547-554.
- Gomes, C. M., Abrunhosa, A. J., Ramos, P., & Pauwels, E. K. (2011). Molecular imaging with SPECT as a tool for drug development. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 547-554.
- Gopal B. Saha, P. (2006). *Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine*. Cleveland: Springer.
- Hänscheid, H., Canzi, C., Eschner, W., Flux, G., Luster, M., Strigari, L., & Lassmann, M. (2013). EANM Dosimetry Committee Series on Standard Operational Procedures for Pre-Therapeutic Dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 1126-1134.
- Hänscheid, H., Lassmann, M., Luster, M., Kloos, R. T., & Reiners, C. (2009). Blood dosimetry from a single measurement of the whole body radioiodine retention in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine-Related Cancer*, 283-1289.
- Hänscheid, H., Lassmann, M., Luster, M., Thomas, S., Ceccarelli, C., Ladenson, P., . . . Reiners, C. (2005). Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE*, 648-654.
- Himanka, E., & Larsson, L.-G. (2010). Estimation of Thyroid Volume. *Acta Radiologica*, 125-131.
- IAEA, I. A. (18 de Maio de 2018). *IAEA*. Fonte: Protección Radilógica de los Pacientes: https://rpop.iaea.org/RPOP/RPoP/Content-es/InformationFor/HealthProfessionals/3_NuclearMedicine/TherapeuticNuclearMedicine/Therapeutic_nuclear_medicine_-_specific_therapies.htm
- ICRP 89, I. C. (2001). Additional Organs and Tissues. In I. C. Protectio, *Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection: Reference Values* (pp. 225-227). Ontario, Canadá: Elsevier.
- ICRP, I. C. (2002). *Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values*. ICRP Publications.

- ICRP, I. C. (2007). *The 2007 Recommendations of the International Commission on Protection Radiological Protection*. Annals of ICRP-Elsevier.
- ICRP, I. C. (2015). *Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: a Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances ICRP PUBLICATION 128*. Canada: Published by SAGE.
- ICRP, I. C. (2015). *Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: a Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances ICRP PUBLICATION 128*. Canada : Published by SAGE.
- Jarzab, B., & Krajewska, J. (2018). Radioactive Iodine. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 688-692.
- Keidar, Z., O, I., & Y., K. (2003). SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications. *Seminars in Nuclear Medicine*, 205-218.
- Laboratorys, B. N. (12 de Maio de 2018). *Brookhaven National Laboratorys*. Fonte: National Nuclear Data Center: <https://www.nndc.bnl.gov/>
- Lassmann, M., Reiners, C., & Luster, M. (2010). Dosimetry and thyroid cancer: the individual dosage of radioiodine. *Endocrine Related Cancer*, 161–172.
- Lin, Y. (2015). Internal radiation therapy: a neglected aspect of nuclear medicine in the molecular era. *The Journal of Biomedical Research*, 345-355.
- Ljungberg, M. (2018). Absolute Quantitation of SPECT Studies. *Seminars in Nuclear Medicine*.
- Ljungberg, M. (2018). Absolute Quantitation of SPECT Studies. *Seminars in Nuclear Medicine* 348–358, *Semin Nucl Med* 48:348–358.
- Luster, M., Clarke, S. E., Dietlein, M., Lassmann, M., Lind, P., Oyen, W. J., . . . Bombardieri, E. (2008). Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*.
- M.R.A. Pillai, T. D. (2013). Options to meet the future global demand of radionuclides for radionuclide therapy. *Nuclear Medicine and Biology*, 23-32.
- Mahmoudian-Sani, M.-R., Arash, A., Saeedi-Boroujeni, A., Jalali, A., Jamshidi, M., & Khodadadi, A. (2019). Survivin as a diagnostic and therapeutic marker for thyroid cancer. *Pathology Research and Practice*, 215, 619-625.
- Mankoff, D. A. (2007). A definition of molecular imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 18-21.
- Maxwell, C., & Sipos, J. A. (2019). Clinical Diagnostic Evaluation of Thyroid Nodules. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 61-84.
- McDow, A. D., & Pitt, C. (2013). Extent of Surgery for Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer. *Surgical Clinics of North America*, 1-12.
- McParland, B. J. (2010). *Nuclear Medicine Radiation Dosimetry: Advanced Theoretical Principles*. Buckinghamshire, United Kingdom: Springer.

- Michael G. Stabin, P. (2007). *Fundamentals of Nuclear Medicine Dosimetry*. New York: Springer.
- NNDC, N. N. (31 de 07 de 2019). *National Nuclear Data Center*. Fonte: Brookhaven National Laboratory: <https://www.nndc.bnl.gov/nudat2/decaysearchdirect.jsp?nuc=131I&unc=nds>
- North, D. L., Shearer, D. R., Hennessey, J. V., & Donovan, G. L. (2001). Effective half-life of ¹³¹I in thyroid cancer patients. *Health Physics*, 325-329.
- Okuno, E., & Yoshimura, E. (2010). *Física das Radiações*. São Paulo, Brazil: Oficina de textos.
- Ollinger, J. M., & Fessler, J. A. (1997). Positron emission tomography. *IEEE Signal Processing Magazine*, 43-55.
- OPEN-I. (2019, 08 08). *OPEN-I*. Retrieved from OPEN-I: <https://openi.nlm.nih.gov>
- Organization, W. H. (2019). *World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention*. Lyon; France: IARC.
- Pacini, F., Schlumberg, M., Dralle, H., Elisei, R., Smit, J., & Wiersingas, W. (2006). European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology*, 154, 787–803.
- Podgorsak, E. (2010). *Radiation Physics for Medical Physicists*. Montreal: Springer.
- Prinsen, H. T., Klein Hesselink, E. N., Brouwers, A. H., Plukker, J. T., Sluiter, W. J., van der Horst-Schrivers, A. N., . . . Links, T. P. (2015). Bone Marrow Function After ¹³¹I Therapy in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 3911–3917.
- Probst, S., Abikhzer, G., Chaussé, G., & Tamilia, M. (2018). I-131 Radiation-Induced Myelosuppression in Differentiated Thyroid Cancer Therapy. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*, 84-87.
- Protection, I. C. (2004). Release of patients after therapy with unsealed radionuclides. *ICRP Publication*, 94.
- Rahman, M., & Watabe, H. (2018). Online molecular image repository and analysis system: A multicenter collaborative open-source infrastructure for molecular imaging research and application. *Computers in Biology and Medicine*, 233–240.
- Riley, A. S., McKenzie, G. A., Green, V., Schettino, G., England, J. A., & Greenman, J. (2019). The effect of radioiodine treatment on the diseased thyroid gland. *International Journal of Radiation Biology*, 1362-3095.
- Rudin, M., & Weissleder, R. (2003). Molecular imaging in drug discovery and development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 123–131 .
- Ruíz, M., Ferrer, N., Cordoba, D., Alonso, L., Sastre, J., & Arranz, L. (2010). Dosimetry by means of external dose rate measurements in patients undergoing I ¹³¹ thyroid cancer therapy. *Revista Física Médica*, 35-42.

- Schneider, W., Bortfeld, T., & Schlegel, W. (2000). Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions. *Physics in Medicine and Biology*, 459–478.
- Siegel, J. A., Thomas, S. R., Stubbs, J. B., Stabin, M. G., Hays, M. T., Koral, K. F., . . . Brill, A. B. (1998). MIRD Pamphlet No. 16: Techniques for Quantitative Radiopharmaceutical Biodistribution Data Acquisition and Analysis for Use in Human Radiation Dose Estimates. *The Journal of Nuclear Medicine*, 37-61.
- SNM, S. o. (2012). The SNM Practice Guideline for Therapy of Thyroid Disease with ¹³¹I. *Journal of Nuclear Medicine*.
- Stewart, B., & Wild, C. (2014). *World Cancer Report 2014*. Lyon; France: IARC.
- Tuba Kendi, A., M. Moncayo, V., Nye, J. A., Galt, J. R., Halkar, R., & Schuster, D. M. (2017). Radionuclide Therapies in Molecular Imaging and Precision Medicine. *PET Clinics*, 93-103.
- Tuba Kendi, A., Moncayo, V. M., Nye, J. A., Galt, J. R., Halkar, R., & Schuster, D. M. (2017). Radionuclide Therapies in Molecular Imaging and Precision Medicine. *PET Clinics*, 12, 93-103.
- Uzun Ozsahin, D., Uzuna, B., Sani Musa, M., Şentürk, N., Veysel Nurçin, F., & Ozsahin, I. (2017). Evaluating nuclear medicine imaging devices using fuzzy PROMETHEE method. *International Conference on Theory and Application of Soft Computing, Computing with Words and Perception, ICSCCW 2017* (pp. 699–705). Budapest: Elsevier.
- Wevretta, J., Fenwick, A., Scuffham, J., & Nisbet, A. (2017). Development of a calibration protocol for quantitative imaging for molecular radiotherapy dosimetry. *Radiation Physics and Chemistry*, 355–360.
- Wevretta, J., Fenwickb, A., Scuffham, J., & Nisbet, A. (2017). Development of a calibration protocol for quantitative imaging for molecular radiotherapy dosimetry. *Radiation Physics and Chemistry*, 355–360.
- Wierds, R., D.J.M. de Pont, C., Brans, B., Mottaghy, F. M., & Kemerink, G. J. (2015). Dosimetry in molecular nuclear therapy. *Methods*, 196-202.
- Willegaignon, J., Malvestiti, L. F., Guimarães, M. I., Sapienza, M. T., Endo, I. S., Neto, G. C., . . . A Sordi, G.-M. A. (2006). ¹³¹I Effective half-life (Teff) for patients with thyroid cancer. *Health Physics Society*.
- Willmann, J. K., Van Bruggen, N., Dinkelborg, L. M., & Gambhir, S. S. (2008). Molecular imaging in drug development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 591–607.
- Yann Huang, J., JuLin, K., & Sheng Chen, Y. (2013). Fully automated computer-aided volume estimation system for thyroid planar scintigraphy. *Computers in Biology and Medicine*, 1341–1352.

ANEXO I

Neste anexo se mostra o passo a passo para determinar o coeficiente de calibração da qualquer gama câmara.

1) Coeficiente de calibração da câmara gama.

El coeficiente de calibração (C_{cg}) é próprio de cada câmara gama y representa la relação entre uma atividade de referencia (A_r) conhecida e as contas de referencia (r_f) de uma região conhecida, o coeficiente de calibração é dado por:

$$C_{cg} = \frac{A_r}{r_f} \quad (1-I)$$

C_{cg} tem unidades de Mega Becquerel (MBq) por contas por segundo (cps).

2) Taxa de contas de referencia.

A taxa de contas referencia é a relação entre o número de contas líquida presentes no ROI e o tempo de aquisição da imagem.

$$r_f = \frac{n_n}{t} \quad (2-I)$$

r_n presenta unidades de cps.

3) Contagem líquida.

As contas líquidas (n_n) obtém se da relação das contas (n_i) dentro do ROI menos o número das contas da região do fundo (n_b) vezes a razão entre o área de interesse (a_i) e o área do fundo (a_b).

$$n_n = n_i - n_b \times \frac{a_i}{a_b} \quad (3-I)$$

n_n tem unidades de contas ao igual que n_i e n_b , a_i y a_b tem unidades de pixels.