INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

DOSIMETRIA INTERNA PARA O [4-14C]-COLESTEROL EM HUMANOS

LARISSA ANDRETO MARCATO

**Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Mestre em Ciências na Área de Tecnologia
Nuclear – Aplicações**

Orientador:

Dr. Carlos Henrique de Mesquita

SÃO PAULO

2012

Aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Doutor Carlos Henrique de Mesquita por todo o tempo e empenho a mim dedicados.

Aos amigos do Centro de Tecnologia das Radiações do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares e à Graziella Cavalcanti pelo apoio e amizade durante o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN/CNEN –SP) em especial ao Centro de Tecnologia das Radiações (CTR), onde este trabalho foi realizado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida.

À Doutora Margarida Mizue Hamada, à Doutora Carmen Guilherme Vinagre e ao Doutor José Maria Fernandes por grandes apreciações que em muito contribuíram.

*“Não há nada como o sonho para
criar o futuro. Utopia hoje, carne e osso
amanhã.”*

Victor Hugo

DOSIMETRIA INTERNA PARA O [4-¹⁴C]-COLESTEROL EM HUMANOS

LARISSA ANDRETO MARCATO

RESUMO

O principal objetivo deste trabalho é fornecer um modelo biocinético validado em termos fisiológicos para a avaliação das doses radiométricas devido à ingestão de [4-¹⁴C]-colesterol em humanos. Com o intuito de validar o modelo biocinético proposto para o [4-¹⁴C]-Colesterol, os valores de excreção fecal e absorção preditos pelo modelo foram comparados com dados experimentais da literatura, foi obtido um alto grau de concordância entre os resultados de acordo com teste ANOVA ($p = 0,416$ para os valores de excreção e $p = 0,423$ para os valores de absorção). Foram calculados os coeficientes de Dose Efetiva ($SvBq^{-1}$), Dose Equivalente ($SvBq^{-1}$) e Dose Absorvida ($GyBq^{-1}$) nos órgãos e tecidos para humanos utilizando a metodologia MIRD e o software de análise compartimental ANACOMP para quatro objetos simuladores que representam: um adulto com massa de 73,3 kg, um adolescente de 15 anos (56,9 kg), uma criança de 10 anos (33,2 kg) e uma criança de cinco anos (19,8 kg). O órgão que obteve a maior Dose Absorvida, para todos os objetos simuladores, foi o intestino grosso inferior (IGI). O conceito da alometria foi utilizado para interpolar o Coeficiente de Dose Absorvida no intestino grosso inferior (D_{IGI}) para massas corpóreas (m) desconhecidas: $D_{IGI}(SvBq^{-1})=161,26.m(kg)^{-1,025}$. Para uma mesma quantidade administrada de colesterol, o Coeficiente de Dose Efetiva (E) diminui com o aumento da massa corporal do objeto simulador, em outras palavras, para a mesma atividade administrada os indivíduos com menor massa são submetidos a Doses Efetivas mais elevadas. O conceito de alometria também foi utilizado para interpolar o Coeficiente de Dose Efetiva (E) para massas corpóreas (m) desconhecidas: $E(SvBq^{-1})=171,1.m(kg)^{-1,021}$.

INTERNAL DOSIMETRY FOR [4-¹⁴C]-CHOLESTEROL IN HUMANS

LARISSA ANDRETO MARCATO

ABSTRACT

The main objective of this work is to provide a biokinetic model in order to estimate the radiometric dose due to intake of [4-¹⁴C]-cholesterol. The model was validated comparing the values of fecal excretion and absorption described in literature with that predicted by the model. The proposed model achieved good concordance between the results ($p = 0.416$ for excretion and $p = 0.423$ for absorption). The coefficients of Effective Dose (SvBq^{-1}), Equivalent Dose (SvBq^{-1}) and Absorbed Dose (GyBq^{-1}) in human organs and tissues were calculated using the MIRD methodology and the compartmental analysis software ANACOMP. The coefficients were estimated for four phantoms: (i) adult with a body mass of 73.3 kg, (ii) 15 years old adolescent (56.9 kg), (iii) 10 years old child (33.2 kg) and (iv) five years old child (19.8 kg). The organ that received the highest Absorbed Dose for all phantoms was the lower large intestine (LLI). The allometry theory was used to interpolate the coefficient of absorbed dose in the lower large intestine (D_{LLI}) for unknown body mass (m): $D_{LLI} (\text{GyBq}^{-1}) = 161.26 m (\text{kg})^{-1.025}$. For the same administered activity, the Effective Dose Coefficient (E) decreases as the body mass increases. On other words, for the same intake activity, individuals with low body mass are exposed to higher doses. The allometry theory was used to interpolate the coefficient Effective Dose (E) for unknown body mass (m): $E(\text{SvBq}^{-1}) = 171.1 m(\text{kg})^{-1.021}$.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Fatores de ponderação da radiação (w_R) (ICRP 103, 2007).

Tabela 2. Fatores de ponderação para os tecidos (w_T).

Tabela 3. Radioatividade de $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol acumulada nas fezes em função do tempo após a ingestão. Os dados são de 43 sujeitos normais que ingeriram $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol em uma refeição única contendo diferentes quantidades de colesterol (110 a 1950 mg), os dados são derivados de: CONNOR; LIN, 1974, BORGSTROM et al, 1969.

Tabela 4. Coeficientes de transferência ($k_{i,j}$) do modelo biocinético proposto para o $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol.

Tabela 5. Coeficientes de dose absorvida nos órgãos para um adulto (73,3 kg).

Tabela 6. Coeficientes de doses absorvidas nos órgãos para um adolescente de 15 anos (56,8 kg).

Tabela 7. Coeficientes de dose absorvida nos órgãos para uma criança de 10 anos (33,2 kg).

Tabela 8. Coeficientes de dose absorvida nos órgãos para uma criança de cinco anos (19,8 kg).

Tabela 9. Coeficientes de doses equivalentes e dose efetiva para um adulto (73,3 kg).

Tabela 10. Coeficientes de dose equivalente e dose efetiva para um adolescente de quinze anos (56,8 kg).

Tabela 11. Coeficientes de doses equivalentes e dose efetiva para uma criança de dez anos (33,2 kg).

Tabela 12. Coeficientes de doses equivalentes e dose efetiva para uma criança de cinco anos (19,8 kg).

Tabela 13. Atividade ingerida de [4-¹⁴C]-colesterol pela via oral correspondente à dose efetiva de 1 mSv.

Tabela 14. Intervalo de dose efetiva correspondente ao intervalo de atividade de 0,037 - 1,85 MBq (1 a 50 uCi) de [4-¹⁴C]-colesterol para diferentes objetos simuladores.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura geral dos ácidos graxos.

Figura 2. Estrutura geral dos triglicerídeos.

Figura 3. Estrutura geral dos fosfolipídios. R^1 representa a cadeia do ácido graxo saturada, R^2 a cadeia insaturada e X a molécula polar.

Figura 4. Estrutura química do colesterol. (Fonte: Adaptado de ROSENTHAL; GLEW, 2009)

Figura 5. Estrutura geral das lipoproteínas plasmáticas. Os triglicerídeos e o colesterol esterificado formam um núcleo apolar circundado por uma monocamada constituída de fosfolipídios, colesterol não esterificado e apolipoproteínas. (Fonte: Adaptado de SEGRES et al., 1994)

Figura 6. Composição das classes de lipoproteínas. (Fonte: Adaptado de JONAS; PHILLIPS, 2008).

Figura 7. Estrutura molecular do quilomicro. (Fonte: adaptado de NELSON; COX, 2004)

Figura 8. Os QM são produzidos no intestino para o transporte dos lipídeos provenientes da dieta. Na corrente sanguínea os QM sofrem o processo de delipidação e originam os remanescentes de QM que são captados pelo fígado. A VLDL é sintetizada no fígado e possui a função de transportar os triglicerídeos. Na corrente sanguínea a VLDL sofre o processo de delipidação e origina a LDL, que é responsável pelo transporte de colesterol aos tecidos. A HDL é sintetizada no fígado e intestino e tem a função de remover o excesso de colesterol dos tecidos. (Fonte: adaptado de NELSON; COX, 2004).

Figura 9. Predominância na interação da radiação com a matéria dos efeitos Compton, efeito fotoelétrico e produção de pares. Fonte: EVANS, 1985.

Figura 10. Pode de frenamento de elétrons em água: de colisão (—), de radiação (---) e total (—) em função da energia cinética dos elétrons. (■) para osso compacto e (○) para carbono. Adaptação de: Yoshimura, 2009.

Figura 11. Faixas de energia e número atômico com predominância de perda de energia do elétron por processos de colisão (região sombreada) e por radiação. A curva divisória representa $(sm)_{col} = (sm)_{rad}$. Gráfico à direita: rendimento de radiação em função da energia do elétron para três materiais. Adaptação de: YOSHIMURA, 2009.

Figura 12. Modelo Compartimental: A entrada do analíto no sistema é representada por um asterisco. Os compartimentos, representados por círculos, podem ser a locação física onde uma substância reside ou o estado químico da mesma. Os parâmetros cinéticos k_{ij} , representados pelas setas, é a fração constante do conteúdo do C_i que se transfere para o C_j .

Figura 13. Absorção de colesterol (%) de 43 indivíduos normais após a ingestão de uma refeição única contendo diferentes quantidades de colesterol (mg). Os dados são derivados de CONNOR; LIN, 1974; BORGSTROM, 1969.

Figura 14. Modelo biocinético proposto: C_1 representa o estômago, C_2 o intestino delgado (ID), C_3 o intestino grosso superior (IGS), C_4 o intestino grosso inferior (IGI), C_5 os quilomicros (QM), C_6 o fígado, C_7 a lipoproteína α -HDL, C_8 as células vermelhas, C_9 a apolipoproteína β apo-B, C_{10} o conjunto de outros tecidos, entre eles as glândulas produtoras de hormônios esteróides, C_{11} a lipoproteína HDL, C_{12} a lipoproteína LDL, C_{13} a lipoproteína VLDL e o C_{14} a IDL. A ingestão de colesterol é representada pela seta com asterisco no compartimento que representa o estômago (C_1).

Figura 15. Média da radioatividade acumulada nas fezes em função do tempo após a ingestão de $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol. (■) Média dos dados experimentais de 43 indivíduos normais derivados de CONNOR; LIN, 1974 e BORGSTROM, 1969. As barras representam o desvio padrão. (●) Prevista pelo modelo proposto.

Figura 16. Razão da atividade plasmática (oral sobre intravenosa) em função do tempo após a incorporação de colesterol. (■) Dados experimentais de Bosner et al. 1993. (●) Predita pelo modelo proposto.

Figura 17. Coeficiente de Dose Absorvida para o intestino grosso inferior (GyBq^{-1}) em função da massa corpórea do objeto simulador m (kg).

Figura 18. Coeficiente de Dose Efetiva (SvBq^{-1}) em função da massa corpórea do objeto simulador (kg).

SUMÁRIO

1. Introdução	1
2. Objetivos.....	5
3. Revisão Bibliográfica	6
3.1 Lipídeos	6
3.2 Lipoproteínas Plasmáticas	8
3.2.1 Principais Classes das Lipoproteínas	10
3.3 Metabolismo da Digestão de Lípidos.....	12
3.3.1 Balanço Corpóreo de Colesterol	14
3.4 Radiação Ionizante.....	14
3.5 Interação da Radiação com a Matéria.....	15
3.5.1 Interação da Radiação Eletromagnética com a Matéria.....	15
3.5.1.1 Efeito Fotoelétrico	16
3.5.1.2 Efeito Compton.....	16
3.5.1.3 Produção de Pares.....	17
3.5.2 Interação de Partículas Carregadas com a Matéria.....	18
3.5.3 Poder de Frenamento de Partículas Carregadas Leves	18
3.5.4 Alcance das Partículas Beta	20
3.6 Traçadores Radioativos.....	21
3.7 Efeitos Biológicos das Radiações	22
3.7.1 Efeitos Estocásticos	22
3.7.2 Efeitos Determinísticos.....	23
3.7.3 Efeitos Somáticos	24
3.7.4 Efeitos Hereditários	24
3.8 Dosimetria.....	24
3.8.1 Grandezas e Unidades Dosimétricas.....	24
3.8.2 Dose Absorvida.....	25
3.8.3 Dose Equivalente	25
3.8.4 Dose Efetiva.....	26
3.9 Modelos Biocinéticos e Dosimétricos	27
3.10 Modelos Compartimentais.....	29
3.10.1 Descrição Matemática dos Modelos Compartimentais	32
3.11 Alometria	34

4. Metodologia	34
4.1 Dosimetria Interna – O Método MIRD.....	34
4.1.1 Estimativa da Dose – Pressupostos Básicos	37
4.2 Objetos Simuladores	37
4.3 Cinética de [4-14C]-Colesterol	37
4.3.1 Vias de Eliminação de [4-14C]-Colesterol.....	37
4.3.1.1 Excreção Fecal	37
4.3.1.2 Excreção Urinária	38
4.3.1.3 Excreção pela Expiração.....	38
4.3.2 Absorção de Colesterol.....	38
4.4 Desenvolvimento do Modelo Dosimétrico Proposto.....	40
4.5 Validação do Modelo.....	43
4.5.1. Excreção Fecal de [4-14C]-Colesterol	43
4.5.2. Absorção de Colesterol – Teste de Zilversmit.....	44
4.6 Cálculo das Doses Radiométricas	45
4.7 Objetos Simuladores	45
5. Resultados e Discussão	46
5.1 Validação do Modelo Dosimétrico Proposto.....	46
5.1.1 Perfil de Excreção de [4-14C]-Colesterol.....	46
5.1.2 Perfil de Absorção de Colesterol – O Teste de Zilversmit	47
5.2 Dosimetria Interna para Ingestão de [4-14C]-Colesterol.....	48
5.2.1 Doses Absorvidas	48
5.2.2 Doses Equivalentes e Doses Efetivas	53
6. Conclusões	58
Referências Bibliográficas	59

1. INTRODUÇÃO

A partir do final da década de 1950, iniciou-se um declínio da mortalidade por doenças do aparelho circulatório, principalmente nos Estados Unidos, Canadá, Austrália e países do Oeste da Europa (LE FANU, 2002). Apesar dessa tendência, as doenças arteriais coronarianas (DAC) ainda são as principais causas de morbimortalidade nos países desenvolvidos ou em desenvolvimento (Organização Mundial da Saúde, 2011), inclusive no Brasil (Ministério da Saúde, 2010).

Segundo o último relatório global divulgado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) as doenças cardiovasculares são as principais causas de morte no mundo. Entre as mulheres as doenças do sistema circulatório foram responsáveis por 32% dos óbitos e 27% entre os homens (Organização Mundial da Saúde, 2011).

No Brasil as DAC aparecem em primeiro lugar entre as causas de morte e representam aproximadamente um terço dos óbitos totais e 65% do total de mortes na faixa etária de 30 a 69 anos de idade, atingindo a população adulta em plena fase produtiva (OLIVEIRA et al., 2006). Segundo o relatório “Saúde Brasil” divulgado em 2010 pelo Ministério da Saúde, no período de 1980-2008 as doenças do aparelho circulatório representaram a principal causa de óbitos, correspondendo a 32,1% e 31,8% do total de óbitos nesses anos, respectivamente, registrando variação bastante pequena no período (0,7%).

Estudos epidemiológicos conduzidos nas ultimas décadas têm demonstrado a relação entre uma série de fatores de risco e o desenvolvimento de doença cardíaca e cerebrovascular. O estudo pioneiro de Framingham (DAWBER et al., 1950) evidenciou a importância desta relação demonstrando que níveis altos de colesterol total e de colesterol na lipoproteína de baixa densidade (LDL) são indicadores diretos de risco para o desenvolvimento de eventos clínicos da doença aterosclerótica e, mais tarde, que o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) é indicador inverso deste risco (KATAN et al., 1988; COBB; TEITLEBAUM, 1994; DREON et al., 1994; SCHAEFER et al., 1997; DREON et al., 1999).

O colesterol plasmático pode ter origem na síntese hepática e pela absorção intestinal. O balanço corpóreo de colesterol plasmático é alcançado por meio do equilíbrio

homeostático entre a síntese de colesterol endógeno, a absorção intestinal e a sua eliminação principalmente pela via fecal na forma de sais biliares (COHEN, 2008).

A avaliação da absorção, síntese e transporte de colesterol no corpo é fundamental para as pesquisas em saúde e para entender o metabolismo das DAC. Os métodos usados para elucidar o transporte de colesterol sofreram significativas evoluções no decorrer do tempo (MACKAY; JONES, 2011). As técnicas empregadas nessas investigações são classificadas em diretas e indiretas. O único método direto para avaliar a absorção de colesterol em humanos é a perfusão intestinal (GRUNDY; MOK, 1977), que apresenta limitação de uso devido ao alto grau de risco do procedimento invasivo. As técnicas indiretas, não invasivas, envolvem o uso de colesterol marcado para distinguir o colesterol já presente no corpo daquele que é ingerido (ZILVERSMIT; HUGHES, 1974; SAMUEL et al., 1978; GRUNDY; ARHENS, 1979).

O [4-¹⁴C]-colesterol é o radiotraçador mais empregado em pesquisas biomédicas de metabolismo de lipídeos. Os resultados das pesquisas que utilizaram este traçador foram muito satisfatórios. Constatou-se que o átomo de ¹⁴C permanece firmemente atado ao núcleo do esteróide (GOLD; CRIGLER, 1966; WOOD et al., 1967). A molécula de [4-¹⁴C]-colesterol fornece informações sobre a fisiologia do colesterol no corpo e de seus substratos (ácidos biliares, hormônios e vitaminas) nos *pools* corpóreos (HELLMAN et al., 1955).

Os radiotraçadores constituem uma ferramenta simples e precisa para os estudos metabólicos, no entanto a comunidade científica tem demonstrado reservas em relação ao uso de radioisótopos em humanos. Este receio provavelmente é devido à evidência dos efeitos deletérios da radiação. Embora, os estudos que utilizam radioisótopos sejam submetidos à aprovação de um comitê de ética, a maioria não menciona as doses radiométricas as quais os indivíduos são expostos durante o período de estudo.

O conhecimento da dose de radiação recebida pelos diferentes órgãos do corpo é essencial para avaliação dos riscos dos procedimentos que utilizam radiação. Na avaliação dos riscos envolvidos nas aplicações de radioisótopos em estudos médicos, seja para diagnose, terapia ou estudos metabólicos de organismos vivos, torna-se fundamental a determinação da dose absorvida. Entende-se por dose absorvida, a quantidade de energia de uma radiação ionizante que é depositada por unidade de massa numa determinada

região de interesse. O cálculo da energia depositada pela radiação após a incorporação dos radionuclídeos requer um modelo biocinético que descreva a distribuição e a retenção dos radionuclídeos nos tecidos corpóreos humanos (TAYLOR, 2000).

O comitê MIRD (*Medical Internal Radiation Dose*) da Sociedade de Medicina Nuclear foi estabelecido em 1968 no intuito de desenvolver e fornecer uma metodologia padronizada para a análise das doses internas nos procedimentos em medicina nuclear (Stabin, 2008). As publicações desse comitê descrevem representações matemáticas de objetos simuladores humanos (CRISTY, 1980), desenvolvidos para o propósito de estimar frações absorvidas nos órgãos utilizando simulações de Monte Carlo (CRISTY; ECKERMAN, 1987). De acordo com a metodologia do MIRD, pressupõe-se que um ou mais órgãos concentram a atividade e são denominados de órgãos fontes. A radiação contida nesses órgãos pode atingir outros órgãos e nesse caso são denominados de órgãos alvos. Um mesmo órgão ou tecido pode ser classificado como fonte e alvo (STABIN et al., 1999).

A Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP) adota modelos biocinéticos específicos para elementos e compostos radioativos. Particularmente para os compostos marcados com ^{14}C , encontra-se nas publicações da ICRP um modelo genérico de radiocarbono (GCM) (ICRP 30, 1979; ICRP 60, 1991). Apesar da importância do colesterol na fisiologia humana e na manutenção da vida, a ICRP não abordou um modelo específico para esse composto, e consequentemente o modelo genérico para o radiocarbono é utilizado. O GCM é baseado na taxa média diária de incorporação de carbono, em todas as suas formas orgânicas e inorgânicas para o homem referência descrito na publicação 23 da ICRP (1975) e supõe que o composto marcado com o ^{14}C é instantânea e uniformemente distribuído nos tecidos corpóreos e é excretado com uma meia-vida de 40 dias. Estudos comprovaram que o GCM superestima as doses radiométricas, quando comparadas com as estimações feitas por modelos específicos (TAYLOR, 2004).

Taylor (2004) calculou os coeficientes de dose absorvida para 27 compostos marcados com ^{14}C (incluindo o [4- ^{14}C]-colesterol) para os quais as informações sobre a dose ainda não tinham sido publicadas. A estrutura dos modelos cinéticos propostos por Taylor (2004) é semelhante ao GCM e usa os dados biocinéticos disponíveis da literatura. No modelo proposto por Taylor a entrada do [4- ^{14}C]-colesterol é exclusivamente pela via intravenosa. Levando-se em consideração que muitos estudos investigativos sobre a

absorção e o transporte de colesterol utilizam a via da ingestão, a aplicação do modelo de Taylor (2004) torna-se limitada.

Em trabalho prévio de co-autoria da proponente desta dissertação foram estimadas as dose radiométricas em humanos devido à incorporação oral e intravenosa de [4-¹⁴C]-colesterol (MARCATO; HAMADA; MESQUITA, 2012) utilizando-se uma adaptação do modelo genérico para o ¹⁴C proposto por Manger (2011), um modelo genérico menos conservador do que o GCM (ICRP 60, 1991). Os resultados comprovaram que o GCM, por ser um modelo genérico para compostos radiomarcados com ¹⁴C, superestimava a dose efetiva em relação ao modelo genérico proposto por Manger (2011) adaptado para o [4-¹⁴C]-colesterol. Com base nos argumentos acima, a proposição de um modelo biocinético específico para o cálculo das doses radiométricas devido à ingestão de [4-¹⁴C]-colesterol devidamente validado com embasamento fisiológicos ainda está aberto na literatura.

2. OBJETIVOS

Os objetivos do presente trabalho são: (1) fornecer um modelo biocinético com base fisiológica para a avaliação das doses radiométricas devido à ingestão de $[4\text{-}^{14}\text{C}]$ -colesterol em humanos. (2) Validar o modelo dosimétrico proposto comparando-se os resultados de excreção e absorção previstos pelo modelo e os descritos na literatura. (3) Estimar os coeficientes de dose efetiva, doses equivalentes e doses absorvidas nos órgãos e tecidos para humanos utilizando a metodologia MIRD e o software de análise compartimental ANACOMP.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Os Lipídeos

Os lipídeos são elementos químicos fundamentais para a formação de todas as células do organismo, para a secreção de vitaminas, bile, hormônios esteróides e para a produção e armazenamento de energia (NELSON; COX, 2004). Os principais lipídeos encontrados no plasma humano são: colesterol esterificado, colesterol não esterificado, triglicerídeos, fosfolípidos e os ácidos graxos não esterificados (NELSON; COX, 2004; JONAS; PHILLIPS, 2008).

Ácidos graxos são compostos monocarboxílicos de cadeia normal que apresentam o grupo carboxila ($-\text{COOH}$) ligado a uma longa cadeia alquílica (Fig. 1) que pode ser saturada ou insaturada. Os ácidos graxos insaturados são encontrados na gordura vegetal e animal, ao passo que os saturados são comumente encontrados em gordura animal. Os ácidos graxos são importantes para o balanço energético, biossíntese de membranas, produção de eicosanóides, por exemplo, ômega-3, além de outras funções específicas (NELSON; COX, 2004; ROSENTHAL; GLEW, 2009).

Figura 1. Estrutura geral dos ácidos graxos.

Os triglicerídeos (Fig. 2) são identificados como óleos ou gorduras, produzidos e armazenados nos organismos vivos para fins de reserva energética do corpo para sustentar os processos bioquímicos (reações químicas produzidas pelo organismo) e manutenção dos movimentos mecânicos autônomos de órgãos como o coração e o sistema respiratório (NELSON; COX, 2004; CANTARROW; TRUMPER, 1962).

Os triglicerídeos consistem de três moléculas de ácidos graxos esterificados por uma molécula de glicerol. Eles diferem um do outro quanto à natureza dos constituintes

dos ácidos graxos, por exemplo, comprimento da cadeia, saturação ou insaturação (CANTARROW; TRUMPER, 1962).

Figura 2. Estrutura geral dos triglicerídeos.

Os triglicerídeos são sintetizados no fígado, intestino e tecido adiposo ou podem ser provenientes da dieta e são as formas mais importantes de armazenamento e transporte de ácidos graxos (JONAS; PHILLIPS, 2008).

Os fosfolipídios (Fig. 3) são lipídeos constituídos por uma molécula de glicerol contendo duas cadeias de ácidos graxos (uma saturada e outra insaturada) com um grupo fosfato ligado a um radical polar (NELSON; COX, 2004). São compostos anfifílicos caracterizados pela presença de uma porção hidrofílica (polar) e outra hidrofóbica (apolar). A porção hidrofílica se refere ao grupo da região polar constituída pelo grupo fosfato e a porção hidrofóbica se refere à cauda constituída pelas cadeias dos ácidos graxos (JÖNSSON et al., 1998).

Figura 3. Estrutura geral dos fosfolipídios. R¹ representa a cadeia do ácido graxo saturada, R² a cadeia insaturada e X a molécula polar.

O colesterol é um lipídeo insolúvel que desempenha um papel fundamental nas estruturas e nas funções das bicamadas. O colesterol (Fig. 4) é o esterol mais abundante nos tecidos humanos sendo necessário para o crescimento e regeneração das células. Ele é o substrato na biosíntese de hormônios esteróides, cortisona, vitamina D, e contribui na formação dos ácidos biliares que auxiliam na digestão e está presente nas lipoproteínas plasmáticas (NELSON; COX, 2004; JONAS; PHILLIPS, 2008).

A estrutura do colesterol (Fig. 4) consiste de quatro anéis fundidos, três contendo seis carbonos e um contendo cinco carbonos designados de A a D, tem um grupo hidroxila ligado ao C3, uma dupla ligação entre C6 e C5 e dois grupos metil ligados aos C10 e C13, tem uma cadeia hidrocarbônica ligada ao anel D no C17 (ROSENTHAL; GLEW, 2009).

Figura 4. Estrutura química do colesterol. (Fonte: Adaptado de ROSENTHAL; GLEW, 2009)

3.2 Lipoproteínas Plasmáticas

Os lipídeos são insolúveis no meio aquoso e assim para circularem na corrente sanguínea necessitam estarem agregados na forma de complexos hidrossolúveis (CANTAROW; TRUMPER, 1962). Tanto os lipídeos provenientes da dieta (exógenos), como os fabricados pelo organismo (endógenos), organizam-se na forma de macroagregados lipoprotéicos. Nesses agregados os triglicerídeos (TG) e o colesterol esterificado (CE) formam um núcleo hidrofóbico envolvido por fosfolipídios e colesterol

não esterificado que ligados às proteínas específicas constituem as lipoproteínas (Fig. 5) (NELSON; COX, 2004; JONAS; PHILLIPS, 2008; SEGRES et al. 1994). Os constituintes dos macroagregados lipoprotéicos são mantidos por meio de interações não covalentes, isto é, por meio de forças intermoleculares de atração (CANTAROW; TRUMPER, 1962).

As proteínas específicas (apolipoproteínas) desempenham importantes funções nas lipoproteínas: (a) estabilização da estrutura do macroagregado, (b) modulação da síntese das lipoproteínas, (c) atuam como ativadores ou bloqueadores enzimáticos e (d) são mediadoras da captação celular por meio do reconhecimento de receptores específicos (SCHAEFER et al., 1978).

As lipoproteínas são sintetizadas no fígado e no intestino. Elas sofrem reações químicas enzimáticas que atuam nos seus componentes lipídicos, facilitando a transferência de lipídeos e de apolipoproteínas entre diferentes moléculas e também para permitir a entrada do material lipídico nas células (SEGRES et al. 1994). Durante a sua trajetória no organismo as lipoproteínas sofrem mudanças de conformação devido às perdas de componentes dos agregados lipoprotéicos (triglicerídeos e colesterol não esterificados), o que ocorre, por exemplo, no processo de delipidação das lipoproteínas (JONAS; PHILLIPS, 2008).

Figura 5. Estrutura geral das lipoproteínas plasmáticas. Os triglicerídeos e o colesterol esterificado formam um núcleo apolar circundado por uma monocamada constituída de fosfolípidios, colesterol não esterificado e apolipoproteínas. (Fonte: Adaptado de SEGRES et al., 1994)

3.2.1 Principais Classes de Lipoproteínas

Embora a estrutura, o metabolismo e as interações receptoras das lipoproteínas sejam determinados pelas apolipoproteínas (JONAS; PHILLIPS, 2008), a classificação mais comum das lipoproteínas é baseada na sua densidade determinada pela diferenciação de flotação no processo de ultracentrifugação ou de acordo com sua mobilidade eletroforética [JONAS; PHILLIPS, 2008; LEE; ALAUPOVIC; 1970; CHAPMAN et al., 1981).

Empregando as terminologias da língua inglesa, uma vez que é a forma adotada pelo Consenso Brasileiro de Dislipidemias (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 1996), as lipoproteínas são classificadas em: Quilomicros (QM), lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteínas de densidade baixa (LDL) e lipoproteínas de densidade alta (HDL).

A organização estrutural geral das lipoproteínas (Fig. 5) é similar para todas as classes lipoprotéicas. As apolipoproteínas e lipídios anfifílicos (fosfolipídios e colesterol não esterificado) formam uma camada de aproximadamente 20 Å de espessura na superfície do núcleo esférico formado pelos lipídeos neutros (triglicerídeos, colesterol esterificado, pequenos agregados de colesterol não esterificado e demais lipídeos dissolvidos). Os componentes principais presentes nas lipoproteínas estão indicados na Fig. 6 (NELSON; COX, 2004; JONAS; PHILLIPS, 2008).

Figura 6. Composição das classes de lipoproteínas. (Fonte: Adaptado de JONAS; PHILLIPS, 2008)

Os diâmetros das lipoproteínas variam de 70 – 6000 Å. Na Fig. 6, a porcentagem de colesterol se refere ao colesterol esterificado e não esterificado. As apolipoproteínas presentes em maior proporção estão representadas pelas linhas sólidas; as apolipoproteínas secundárias ou presentes em menores proporções estão representadas pelas linhas tracejadas.

Os quilomicros (Fig. 7) são sintetizados no intestino (Fig. 8) para o transporte dos triglicerídeos da dieta para vários tecidos (JONAS; PHILLIPS, 2008). Na corrente sanguínea sofrem o processo de delipidação (perda de triglicerídeos) e originam os remanescentes de quilomicros (QM_r) que são captados pelos hepatócitos (NELSON; COX, 2004).

A VLDL é produzida no fígado contendo os substratos dos remanescentes de quilomicros. Sua função é transportar os triglicerídeos na corrente sanguínea, onde sofre o processo de delipidação (Fig. 8), dando origem à LDL. A função da LDL é levar o colesterol para os tecidos e fígado (EISENBER; LEVY, 1975).

A HDL é sintetizada e montada no fígado e intestino ou formada por transformações metabólicas de outras lipoproteínas presentes na circulação e dos lipídeos celulares nas membranas das células. A HDL remove o excesso de colesterol das células dos tecidos extra-hepáticos e o transporta para o fígado (Fig. 8) e tecidos sintetizadores de esteróides (BIERMAN; ORAM, 1987).

Figura 7. Estrutura molecular do quilomicro (Fonte: adaptado de NELSON; COX, 2004).

Figura 8. Os QM são produzidos no intestino para o transporte dos lipídeos provenientes da dieta. Na corrente sanguínea os QM sofrem o processo de delipidação e originam os QM_r que são captados pelo fígado. A VLDL é sintetizada no fígado e possui a função de transportar os triglicerídeos. Na corrente sanguínea a VLDL sofre o processo de delipidação e origina a LDL, que é responsável pelo transporte de colesterol aos tecidos. A HDL é sintetizada no fígado e intestino e tem a função de remover o excesso de colesterol dos tecidos. (Fonte: adaptado de NELSON; COX, 2004).

3.3 Metabolismo da Digestão dos Lipídeos

As gorduras são uma fonte importante de energia. Na dieta da população ocidental as gorduras representam 30-40% das calorias ingeridas diariamente e equivalem ao consumo de 60-120 g para um adulto. Mais de 95% das gorduras ingeridas são triglicerídeos de cadeia longa; o restante são fosfolipídios (2 – 4 g), ácidos graxos, colesterol (200 – 600 mg) e vitaminas (ROS, 2000).

Devido à insolubilidade dos lipídeos, seu transporte e absorção através do meio intestinal são bastante complexos. Isso requer etapas físico-químicas ordenadas, incluindo emulsificação, hidrólise, transporte micelar, absorção na mucosa, re-sintetização de moléculas nos enterócitos e agrupamento com as apolipoproteínas para a formação dos quilomicros (ROS, 2000).

O primeiro passo da absorção é a transformação da gordura insolúvel em uma emulsão por meio da mastigação, e mais tarde, pela mistura e ação do peristaltismo estomacal (MEYER et al. 1986). Esta emulsão é estabilizada por moléculas anfipáticas que impedem a coalescência das gotículas de óleo por meio da formação de uma monocamada de proteínas ionizadas, fosfolipídios da dieta e uma quantidade limitada de ácidos graxos e monoglicerídeos provenientes das hidrólises e das lipases gástricas dos triglicerídeos da dieta (ROS, 2000).

Uma vez no duodeno, os ácidos graxos das lipólises gástricas iniciais e os aminoácidos e peptídeos formados pela digestão gástrica das proteínas da dieta estimulam receptores específicos nos enterócitos do duodeno. Assim, ocasionam a secreção do hormônio colecistoquinina, que estimula a contração da vesícula biliar, levando bile ao duodeno, provendo um suco pancreático rico em enzimas (ROS, 2000).

Os produtos das lipólises pancreáticas (ácidos graxos, monoglicerídeos, colesterol não esterificado e vitaminas lipossolúveis) são mais polares do que as moléculas de origem, mas apresentam solubilidade limitada em meio aquoso. A bile provê um surfactante ideal para a solubilização desses produtos. Os ácidos biliares contêm moléculas anfipáticas, ou seja, que possuem uma região polar e outra apolar, que permite a formação de micelas (agregados solúveis em água). Nas micelas as porções apolares dos lipídios e dos sais biliares se orientam em direção ao centro formando um núcleo hidrofóbico, ao passo que as porções polares ficam em contato com o meio aquoso externo (SMALL, 1970; HOFMANN; BORGSTROM, 1964; CAREY; SMALL, 1970).

As micelas de ácidos biliares transportam os produtos das hidrólises pancreáticas e a lecitina biliar junto com o colesterol não esterificado presente na bile. Os produtos lipolíticos são absorvidos próximos ao jejuno, onde os ácidos biliares são absorvidos por um sistema de transporte ativo no íleo distal (HOFMANN, 1998). Durante o processo de absorção no intestino os lipídeos solubilizados nas micelas são barrados por uma camada fina de água (50 – 500 μm) localizada nas adjacências da superfície luminal dos enterócitos. Esta camada representa uma barreira para as moléculas hidrofóbicas, ao passo que é a uma barreira de absorção de componentes hidrofílicos (sais biliares) (ROS, 2000).

A absorção dos triglicerídeos é muito eficiente, quase completa, porém existe uma limitação para a absorção do colesterol. Em média 50 % do colesterol da dieta é absorvido para quantidades ingeridas até 600 mg/dia (ZILVERSMIT; HUGHES, et al., 1974; GRUNDY; MOK, 1977; SAMUEL et al., 1978; GRUNDY; ARHENS, 1979). O colesterol que escapa da absorção intestinal é degradado pela ação de colônias de bactérias e excretado nas fezes (ROS, 2000).

3.3.1 Balanço Corpóreo do Colesterol

O sistema digestivo é amplamente responsável pela manutenção do balanço do colesterol no corpo. Os ácidos biliares são criados por modificações enzimáticas do colesterol. Os sais biliares são secretados na bile com uma taxa de aproximadamente 24 g/dia, mas somente uma fração é sintetizada diariamente, pois cerca de 98% dos sais biliares são reciclados pelo fígado no processo da digestão (COHEN, 2008; ROS, 2000). Embora o processo seja eficiente, 1 – 2 % dos sais biliares escapam da reciclagem e são excretados nas fezes. Perde-se aproximadamente 0,4 g/dia de colesterol na forma de moléculas de sais biliares nas fezes. Em adição aos sais biliares, colesterol é secretado na bile a uma taxa que varia até 2 g/dia. Dentro do conteúdo intestinal, o colesterol biliar se mistura com o colesterol da dieta e é reabsorvido (COHEN, 2008).

Para um indivíduo que apresenta uma taxa de absorção constante ao longo do tempo, se uma quantidade de colesterol de 2 g/dia é secretada na bile, aproximadamente 0,4 g/dia proveniente da dieta e absorvidos a uma taxa de 50%, então 1,2 g/dia será perdida nas fezes. Se 0,4 g/dia de colesterol é perdido na forma de sais biliares, a quantidade total de colesterol perdida será 1,6 g/dia (25% na forma de sais biliares e 75% como colesterol). A quantidade de colesterol sintetizada diariamente é igual à quantidade perdida nas fezes menos a quantidade absorvida da dieta, nesse caso será de 1,2 g/dia (COHEN, 2008).

3.4 Radiação Ionizante

Radiação ionizante é qualquer radiação, com ou sem massa de repouso, que pode remover elétrons de átomos e moléculas. Pode ser eletromagnética (raios gama (γ) e raios X) ou de partículas (elétrons, nêutrons, prótons, dêutrons, produtos de fissão, entre outros) (KAPLAN, 1978; VÉRTES, 2003).

As radiações ionizantes possuem energia de valor superior à energia de excitação dos átomos e perdem a sua energia principalmente pelas interações com os elétrons orbitais dos átomos localizados ao longo de sua trajetória, originando estados excitados ou ionizando moléculas, gerando íons ou radicais livres (KAPLAN, 1978; VÉRTES, 2003).

3.5 Interação da Radiação com a Matéria

3.5.1 Interação da Radiação Eletromagnética com a Matéria

Na faixa de energias que inclui os raios X e os raios gama (γ), há várias interações possíveis com o átomo ou com elétrons atômicos ou ainda com o núcleo, mas há também a possibilidade de não-interação, ou seja, a radiação eletromagnética pode atravessar distâncias consideráveis em um meio material sem modificá-lo e sem se modificar. As probabilidades de interação (e de não-interação) dependem de características do meio e da radiação. As principais interações que ocorrem na matéria com fótons de energias na faixa de poucos keV até dezenas de MeV são o “efeito fotoelétrico”, “efeito Compton” e a “produção de pares”. A predominância de um efeito sobre o outro, depende da energia do fóton e do número atômico (Z) dos elementos químicos que constituem as moléculas da matéria, conforme pode ser observado na Figura 9. (EVANS, 1985)

Figura 9. Predominância na interação da radiação com a matéria dos efeitos Compton, efeito fotoelétrico e produção de pares. Fonte: EVANS, 1985.

A probabilidade da interação de fótons de raios-X ou gama com um material detector de número atômico Z é proporcional a Z^n ($4 < n < 5$) para interações fotoelétricas, Z para espalhamento Compton e Z^2 para produção de pares (EVANS, 1985).

3.5.1.1 Efeito Fotoelétrico

No efeito fotoelétrico um fóton de energia $h\nu$ interage com o átomo, transferindo toda sua energia a um dos elétrons orbitais e desaparece completamente. No seu lugar, um fotoelétron é ejetado de uma das camadas do átomo, geralmente da camada K, que sai da sua órbita com uma energia cinética (E_c) dada pela energia do fóton incidente ($h\nu$) menos a energia de ligação do elétron ao seu orbital (E_b), conforme a Eq. (1) (EVANS, 1985).

$$E_c = h\nu - E_b \quad \text{Eq. (1)}$$

Este processo é seguido imediatamente pela recomposição das camadas eletrônicas do átomo com a emissão de Raios-X característicos ou elétrons Auger provenientes das lacunas criadas pela ejeção do fotoelétron. Esses são reabsorvidos devido as suas baixas energias gerando outros efeitos fotoelétricos (SWALLOW, 1960; EVANS, 1985).

O efeito fotoelétrico é predominante na interação de raios γ e X com energias baixas e em materiais de número atômico alto (elementos pesados) (SWALLOW, 1960; EVANS, 1985).

3.5.1.2 Efeito Compton

O espalhamento Compton pode ser considerado como uma colisão entre um fóton incidente e um elétron orbital (KAPLAN, 1978). O fóton incidente é então espalhado por elétrons do átomo, geralmente aqueles ligados ou menos livres. Esses elétrons são arrancados da estrutura atômica sem absorver totalmente a energia disponível $h\nu$. O fóton incidente é espalhado numa direção diferente da inicial, sendo que na colisão, o fóton transfere parte de sua energia para o elétron que se torna um elétron de recuo, segundo um ângulo θ ou com energia menor ($h\nu'$) segundo um ângulo θ' . A direção do fóton, assim como a energia, é alterada e alguma desta energia será perdida para o elétron com o qual

ele colidiu. Este elétron, então, perderá sua energia por meio da criação de pares elétron-lacuna (KNOLL, 1989).

O cálculo da energia do fóton espalhado ($h\nu'$) pode ser previsto pela utilização da Eq. 2, que é derivada do princípio da conservação de energia e da quantidade de movimento, onde $h\nu$ é a energia do fóton incidente, m_0 é massa de repouso do elétron e c é a velocidade da luz (em energia $m_0c^2 = 0,511\text{MeV}$ (KNOLL, 1989).

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + \left(\frac{h\nu}{m_0 \cdot c^2} \right) \cdot (1 - \cos \theta)} \quad \text{Eq. (2)}$$

A probabilidade de ocorrência do efeito Compton está relacionada com a quantidade de elétrons disponíveis como alvos de espalhamento, logo, esta probabilidade aumenta linearmente com o aumento do número atômico (Z) do material absorvedor (KNOLL, 1989).

3.5.1.3 Produção de Pares

Quando a energia do fóton ou da partícula incidente for maior que duas vezes a energia da massa de repouso do elétron orbital (1,02 MeV) o processo de interação de produção de pares torna-se possível (KNOLL, 1989). Este processo consiste na conversão da energia de um fóton que, ao passar próximo do núcleo atômico sofre interação com o campo coulombiano, ocorrendo o processo de conversão energia-matéria, resultando na produção de um elétron e um pósitron (DELANEY; FINCH, 1992). Este processo de interação fica assim confinado, predominantemente, aos raios gama de alta energia, devido ao alto valor de energia envolvida neste processo de interação (KNOLL, 1989; DELANEY; FINCH, 1992).

A produção de pares inicia com a absorção da energia do fóton incidente pelo campo coulombiano do núcleo do átomo que posteriormente emite um par de elétron-pósitron, convertendo assim a energia incidente em matéria. O pósitron é aniquilado, interagindo com outro elétron, após transmitir sua energia cinética ao meio por colisões. No processo de aniquilação, a massa do par se transforma em energia eletromagnética

originando, como produtos secundários dessa interação, dois fótons com energia de 0,511 MeV. Estes fótons são emitidos com energia cinética de valor igual a remanescente do processo de interação, contudo, existe uma aceleração do pósitron devido a sua carga positiva, fazendo com que este seja ejetado com uma energia cinética pouco maior que a do elétron (KNOLL, 1989; DELANEY; FINCH, 1992).

3.5.2 Interação de Partículas Carregadas com a Matéria

Partículas carregadas, como as partículas beta (β) e alfa (α), interagem com a matéria principalmente por meio de interações coulombianas decorrente de sua carga positiva e a carga negativa dos elétrons orbitais dos átomos do meio absorvedor (EVANS, 1985). Quando as partículas carregadas atravessam a matéria perdem energia cinética nos processos de excitações e ionizações no meio. Devido à grande massa das partículas alfa elas não sofrem desvios apreciáveis em sua trajetória ao interagirem com os elétrons atômicos. Por essa razão sua trajetória é linear e acaba abruptamente (DELANEY; FINCH, 1992). Ao contrário, as partículas beta, por terem a mesma massa dos elétrons, sofrem inúmeros desvios durante as interações com os elétrons orbitais e seus campos.

A energia que é transferida aos elétrons nas colisões é cedida pela partícula, fazendo com que a velocidade desta partícula sofra um decréscimo de sua energia como resultado destas colisões. Uma partícula carregada de 1 MeV colide tipicamente 10^5 vezes antes de perder toda a sua energia. A máxima energia que uma partícula carregada de massa m , com energia cinética E , pode transferir para um elétron de massa m_0 em uma colisão simples é: $4E m_0/m$ ou aproximadamente 1/500 da energia da partícula por núcleon (EVANS, 1985).

Como a distância de penetração (alcance) para partículas carregadas é muito pequena, as interações ocorrem na superfície dos materiais absorvedores e esta característica da interação, principalmente em sólidos, é utilizada quando é necessário observar as interações em um volume pequeno do absorvedor (KNOLL, 1989). A seguir focaremos nas partículas β^- (elétrons), que é o foco do presente trabalho.

3.5.3 Poder de Frenamento de Partículas Carregadas Leves (Elétrons)

O poder de frenamento para elétrons é composto de duas parcelas: uma se refere a perdas de energia cinética da partícula em processos de colisão (S_{col}) e outra às perdas por

emissão de radiação (S_{rad}). As perdas de energia por processos de emissão de radiação (Bremsstrahlung) têm um crescimento praticamente linear com a energia do elétron, sendo o processo dominante para o freamento dessas partículas para qualquer material em altas energias de elétron (EVANS, 1985).

A dependência do poder de freamento com o meio pode ser mais bem observada na Fig. 10: a parcela S_{col} cresce de forma aproximadamente linear com Z , e, conseqüentemente, S_{rad} varia aproximadamente com Z^2 . Ao mesmo tempo se observa que as perdas por colisão diminuem à medida que aumenta o número atômico do meio, efeito devido em parte à blindagem que a nuvem eletrônica produz no campo elétrico percebido pelo elétron rápido no meio, diminuindo a intensidade das interações (EVANS, 1985).

Figura 10. Poder de frenamento de elétrons em água: de colisão (—), de radiação (---) e total (—) em função da energia cinética dos elétrons. (■) para osso compacto e (○) para carbono. Adaptação de: YOSHIMURA, 2009.

Com essas características, pode-se inferir que a energia na qual 50% da perda de energia ocorrem por processos de colisão e 50% ocorrem por radiação é tão mais baixa quanto mais elevado é o número atômico do meio, como se vê na Fig. 11.

Figura 11. Faixas de energia e número atômico com predominância de perda de energia do elétron por processos de colisão (região sombreada) e por radiação. A curva divisória representa (sm)col = (sm)rad. Gráfico à direita: rendimento de radiação em função da energia do elétron para três materiais. Adaptação de: YOSHIMURA, 2009.

3.5.4 Alcance das Partículas Beta

Se define por alcance de uma partícula a máxima distância de penetração no meio absorvedor. No caso de partículas pesadas, seu alcance coincide com a sua trajetória linear. No caso dos elétrons, por terem uma massa muito pequena sofrem muito a ação dos campos nucleares e dos próprios elétrons orbitais. Por isso, a trajetória não é linear (EVANS, 1985). Existem duas equações empíricas para prever o alcance das partículas beta, mostradas a seguir:

$$\begin{array}{ll} E > 0,15 \text{ e } \leq 0,8 \text{ MeV} & R(\text{mg/cm}^2) = 407.E^{1,38} \\ E > 0,80 \text{ e } \leq 3 \text{ MeV} & R(\text{mg/cm}^2) = 542.E - 133 \end{array} \quad \text{Eq.(3)}$$

Onde E é a energia da partícula e R o alcance das partículas.

Frequentemente, a espessura de materiais finos é expressa nas unidades mg/cm^2 ou g/cm^2 . Isto porque: é mais fácil determinar a densidade superficial de uma lâmina fina do que a sua espessura. O alcance das partículas fica praticamente independente do material absorvedor pois, o alcance dos elétrons depende de suas energias cinéticas e do n°

de elétrons com os quais colidem que por sua vez é proporcional ao n° de elétrons por unidade de massa, i.é., depende da razão Z/A. Esta razão varia muito pouco de átomo para átomo. Para converter a espessura fornecida em densidade superficial (mg/cm²) para comprimento (cm) é necessário conhecer a densidade do material (EVANS, 1985). Sendo a densidade expressa por:

$$\rho \left(\frac{mg}{cm^3} \right) = \frac{m}{V} = \frac{m}{A \cdot \varepsilon} = \frac{m(mg)}{A(cm^2) \cdot \varepsilon(cm)} \quad \text{Eq.(4)}$$

A espessura linear (cm) a qual estamos mais habituados a trabalhar será:

$$\varepsilon(cm) = \frac{\varepsilon \left(\frac{mg}{cm^2} \right)}{\rho \left(\frac{mg}{cm^3} \right)} \quad \text{Eq. (5)}$$

Concluindo, se conhecermos a espessura em unidades de densidade superficial (mg/cm²) e soubermos a densidade do material calculamos, com a fórmula acima, o alcance da partícula, em cm, no referido material.

3.6 Traçadores Radioativos

Traçador é qualquer substância, ou partícula/entidade (química ou biológica), que pode ser usada para seguir, quer pontualmente ou de forma contínua, o comportamento de um determinado sistema ou de um componente. Um traçador deve ter três propriedades fundamentais: (1) possuir as mesmas propriedades fenomenológicas da substância que se deseja marcar, (2) deve ser adicionado à substância em pequena quantidade, de tal forma que não perturbe o sistema e (3) deve ser facilmente detectado como uma entidade separada (VICINI et al., 2008; RUTH, 2009).

O conceito de radiotraçador foi introduzido em 1913 por Hevesy, quando ele utilizou o ²¹⁰Pb em estudos químicos (VICINI et al., 2008; RUTH, 2009). Após a descoberta da radioatividade produzida artificialmente em 1934 por Joliot Curie, diversos elementos radioativos foram empregados como radiotraçadores em investigações biológicas (VICINI et al., 2008). Radiotraçador é um composto capaz de ser seguido ou monitorado em um sistema por meio do uso de um detector de radiação.

O [4-¹⁴C]-colesterol ($T_{1/2}$ = 5730 anos, emissor β^- , $E_{\text{máx}}$ = 156 keV) é o radiotraçador mais empregado nos estudos metabólicos do colesterol. Os resultados das pesquisas que utilizaram este traçador foram muito satisfatórios, constatou-se que o átomo de ¹⁴C permanece firmemente ligado ao núcleo do esteróide durante a sua trajetória metabólica (GOLD; CRIGLER, 1966; WOOD et al., 1967). A molécula de [4-¹⁴C]-colesterol provê informações sobre a fisiologia do colesterol no corpo e de seus substratos (ácidos biliares, hormônios e vitaminas) nos *pools* corpóreos (HELLMAN et al., 1955).

3.7 Efeitos Biológicos das Radiações

Os efeitos das radiações sobre os seres vivos são muitos e complexos, estão relacionados ao tipo de célula irradiada, estágio de desenvolvimento celular, dose absorvida, tempo de exposição, energia e tipo da radiação. Algumas células são mais sensíveis à radiação do que outras. Os diferentes níveis de radiosensibilidade entre as células obedecem à lei de Bergoni e Tridon (1959), a qual prevê que a radiosensibilidade é diretamente proporcional à capacidade de reprodução e inversamente proporcional ao grau de especialização. Ou seja, quanto menor sua capacidade de se multiplicar e mais especializada a célula (neurônios, por exemplo), menores os efeitos da radiação, ao passo que, quanto menos especializada e maior atividade multiplicadora, maiores os danos (medula óssea, tecido linfático e epitélio intestinal, por exemplo) (BUTLER et al., 1984).

À medida que a radiação penetra nos tecidos, perde energia por meio de uma série de interações e colisões com os átomos e moléculas do meio. Essas interações originam íons livres e estados energeticamente excitados, que por sua vez interagem com outras moléculas ocasionando novos produtos. No caso da interação de íons com moléculas de água, os produtos são: H^+ , OH^- , H , OH e H_2O_2 . Esses novos produtos interagem com as moléculas orgânicas da célula, essas interações podem danificar a célula de várias maneiras: alteração das suas funções específicas, impedir a divisão celular, ocasionar mutagênese e provocar a sua morte prematura (FEDERBERG; CAREW, 1981).

Os efeitos deletérios ocasionados pela radiação ionizante aos seres vivos podem ser classificados em função do valor da dose absorvida e forma de resposta (estocásticos e determinísticos) e em função do tempo de manifestação e do nível orgânico atingido (somáticos e hereditários).

3.7.1 Efeitos Estocásticos

São efeitos em que a probabilidade de ocorrência é proporcional à dose de radiação recebida, sem a existência de limiar. Isto significa que doses pequenas, abaixo dos limites estabelecidos por normas e recomendações de radioproteção, podem induzir tais efeitos (ICRP n° 30, 1979; HUETTERMANN et al., 1978). Dentre os efeitos, destaca-se o câncer. A probabilidade de ocorrência de um câncer radioinduzido depende do número de células modificadas no tecido ou órgão, uma vez que depende da sobrevivência de pelo menos uma delas para garantir a progressão (ICRP n° 30, 1979; HUETTERMANN et al., 1978). O tempo de latência para indução do câncer é maior para tumores sólidos do que para leucemia, e pode surgir em poucos anos. De acordo com a Publicação n°. 26, de 1997, da Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP), o risco de que a radiação possa induzir um câncer fatal foi estimado em 1,25% por Sievert (Sv) para a exposição de corpo inteiro.

3.7.2 Efeitos Determinísticos

São efeitos causados por irradiação de corpo inteiro ou localizada em um tecido, causando um grau de morte celular não compensado pela reposição ou reparo, com prejuízos mensuráveis no corpo humano. Existe um limiar de dose, abaixo do qual a perda de células é insuficiente para prejudicar o tecido ou órgão de um modo detectável. Isto significa que, os efeitos determinísticos, são produzidos por doses elevadas, acima do limiar, onde a severidade ou gravidade do dano aumenta com a dose recebida (HUETTERMANN et al., 1978). A probabilidade de efeito determinístico é nula para valores de dose abaixo do limiar, e 100% acima. Por exemplo, os efeitos na pele são: eritema (de 3 a 5 Gy), descamação úmida (20 Gy) e necrose (50Gy). Outros efeitos determinísticos têm limiares de dose superiores a 0,5Gy. Para doses maiores do que 0,5 Gy (50 rad) o efeito da radiação é chamado determinísticos ou mais comumente, não estocástico (ICRP n° 30, 1979).

3.7.3 Efeitos Somáticos

Surgem do dano nas células do corpo e o efeito aparece na própria pessoa irradiada. Dependem da dose absorvida, da taxa de absorção da energia da radiação, da região e da área do corpo irradiada (ICRP n° 30, 1979).

3.7.4 Efeitos Hereditários

São efeitos que surgem no descendente da pessoa irradiada, como resultado do dano produzido pela radiação em células dos órgãos reprodutores, as gônadas. Tem caráter cumulativo e independe da taxa de absorção da dose (ICRP n° 30, 1979).

3.8 Dosimetria

3.8.1 Grandezas e Unidades Dosimétricas

A tarefa de organizar e padronizar as grandezas usadas para caracterização da radioatividade e dos campos de radiação, quanto à descrição da interação dos mesmos com a matéria e a quantificação dos efeitos, tem sido feita pela Comissão Internacional de Unidades e Medidas de Radiação (ICRU - *International Commission on Radiation Units*), que define grandezas físicas básicas e grandezas operacionais; e pela Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP – *International Commission on Radiological Protection*), que é responsável pela definição das grandezas relacionadas com a radioproteção.

Dois tipos de grandezas são especificamente definidos para uso em proteção radiológica: as grandezas limitantes, definidas pela ICRP e usadas para indicar o risco à saúde humana devido à radiação ionizante; e as grandezas operacionais, definidas pela ICRU e levam em consideração as atividades de radioproteção.

As grandezas de proteção são usadas para especificar limites de exposição para que a ocorrência de efeitos estocásticos à saúde sejam mantidos abaixo dos níveis aceitáveis. As três principais grandezas de proteção recomendadas pela ICRP n° 60 são:

- Dose Absorvida Média em um órgão ou tecido (D_T)

- Dose Equivalente em um órgão ou tecido ($H_{T,R}$)

- Dose Efetiva (E)

3.8.2 Dose Absorvida

Em proteção radiológica a dose absorvida, D , é a grandeza física básica usada para todos os tipos de radiação ionizante e geometria de irradiação. É definida como o quociente $d\varepsilon$ por dm , sendo $d\varepsilon$ a energia média depositada na matéria, de massa dm , pela radiação ionizante (ICRP n°60, 1991).

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad \text{Eq.(6)}$$

No Sistema Internacional de Unidades (SI) a dose absorvida é dimensionalmente definida por J kg^{-1} e o seu nome especial é gray (Gy).

3.8.3 Dose Equivalente

A definição das grandezas em proteção radiológica são baseadas na dose média absorvida $D_{T,R}$, no volume de um órgão ou tecido específico T, devido a uma radiação do tipo R. A radiação R é função do tipo e da energia da radiação dissipada no corpo (ICRP n°60, 1991). A dose equivalente em um órgão ou tecido é definida pela equação

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R} \quad \text{Eq.(7)}$$

sendo w_R o fator de ponderação da radiação R. A soma é realizada sobre todos os tipos de radiações envolvidas. Dimensionalmente, no SI a dose equivalente é definida em J kg^{-1} e recebe o nome especial de sievert (Sv). Na Tabela 1 encontra-se os fatores de ponderação w_R recomendados na publicação n° 103 da ICRP (2007).

Tabela 1. Fatores de ponderação da radiação w_R (ICRP 103, 2007).

Tipo de Radiação	w_R
Fótons	1
Elétrons e múons	1
Prótons e píons carregados	2
Partículas alfa, fragmentos de fissão e íons pesados	20
Nêutrons	$= 2,5 + 18,2e^{-\ln(E_n)^2/6} \quad E_n < 1 \text{ MeV}$ $= 5,0 + 17,0e^{-\ln(2E_n)^2/6} \quad 1 \text{ MeV} \leq E_n \leq 50 \text{ MeV}$ $= 2,5 + 3,25e^{-\ln(0,04E_n)^2/6} \quad E_n > 50 \text{ MeV}$

3.8.4 Dose Efetiva

A dose efetiva, E , é uma grandeza de proteção radiológica introduzida na publicação nº60 da ICRP (1991) para estabelecer limites anuais de exposição para trabalhadores e indivíduos do público. É definida pela soma ponderada das doses equivalentes no tecido:

$$E = \sum_T w_T H_T = \sum_T w_T \sum_R w_R D_{T,R} \quad \text{Eq.(8)}$$

Sendo w_T o fator de ponderação do tecido T e $\sum w_T = 1$. A soma é realizada sobre todos os tecidos ou órgãos do corpo humano considerados sensíveis à indução de efeitos estocásticos. Os valores w_T (Tabela 2) são usados para representar as contribuições individuais dos órgãos e tecidos, provenientes da publicação nº 103 da ICRP (2007). A dose efetiva tem a dimensão de J kg^{-1} e seu nome especial é o sievert (Sv).

Tabela 2. Fatores de ponderação para os tecidos (w_T).

Tecido ou Órgão	w_T
Medula óssea (vermelha)	0,12
Cólon	0,12
Pulmão	0,12
Estômago	0,12
Mama	0,12
Gônadas	0,08
Bexiga	0,04
Esôfago	0,04
Fígado	0,04
Tireóide	0,04
Superfície óssea	0,01
Cérebro	0,01
Glândulas salivares	0,01
Pele	0,01
Tecidos restantes	0,12
Σw_T	1,00

3.9 Modelos Biocinéticos e Dosimétricos

Modelos para radiotraçadores podem ser considerados um caso especial de modelo cinético biológico. Geralmente, modelos biocinéticos são usados para simular e prever o comportamento de sistemas biológicos em resposta a diferentes mudanças (BERMAN et al., 1982). As aplicações biológicas podem ser muito gerais, as mais comuns envolvem a estimativa de parâmetros fisiológicos a partir de uma quantidade limitada de dados (VICINI et al., 2008).

Modelos dosimétricos podem ser construídos a partir de modelos cinéticos biológicos. O objetivo dos modelos usados em estudos de dosimetria das radiações é atingir estatisticamente um nível adequado de concordância entre os dados experimentais e os dados preditos pelo modelo, com a finalidade de estimar as doses de radiação para os diferentes órgãos do corpo humano (TAYLOR, 2000; STABIN; BRILL, 2008; STABIN et al., 1999). Em resumo, o principal objetivo da modelagem biocinética para a dosimetria é

obter a curva de atividade em função do tempo para todos os órgãos com significativa incorporação do radioisótopo (VICINI et al., 2008).

O comitê MIRD (*Medical Internal Radiation Dose*) da Sociedade de Medicina Nuclear foi estabelecido em 1968 no intuito de desenvolver e fornecer uma metodologia padronizada para a análise das doses internas nos procedimentos aplicados à Medicina Nuclear (STABIN; BRILL, 2008; STABIN et al., 1999). As publicações desse comitê descreveram algoritmos matemáticos (modelos) de órgãos do corpo humano (CRISTY, 1980) com o propósito de estimar as frações da radiação absorvida nos órgãos. Essas frações foram estimadas pelo método de Monte Carlo e confirmadas experimentalmente com o uso de microdosímetros (CRISTY; ECKERMAN, 1980). De acordo com o formalismo MIRD, existe um ou mais órgãos que concentram o material radioativo, estes são denominados de órgãos fontes. Uma fração da radiação do órgão fonte extravasa o próprio órgão e atinge outros órgãos adjacentes e neste caso estes órgãos são denominados órgãos alvos e que também contribuem no cálculo da dose absorvida. Um mesmo órgão pode ser considerado fonte e alvo ao mesmo tempo (STABIN et al., 1999).

Os dados cinéticos utilizados nos modelos dosimétricos são obtidos inicialmente de estudos pré-clínicos com animais, seguidos por experimentos que envolvem humanos e suplementados por experimentos in vitro que estudam uma parte específica do tecido (VICINI et al., 2008; BERMAN et al., 1982). Os métodos utilizados para definir um modelo cinético são diversos e variam de concepções muito simples a muito complexas. Basicamente, para a finalidade de dosimetria a informação mais importante é o tempo que os radioisótopos transitam pelos órgãos, pois neste espaço de tempo é que ocorrem as emissões das radiações e a dissipação de energia nos órgãos. Fundamentada neste fato e com o objetivo de promover uma sistematização dos cálculos da dosimetria interna a publicação nº 30 da ICRP adotou um modelo genérico contendo um compartimento constituído pelos fluídos de distribuição (sangue e linfa) que transfere (sem retorno) o material radioativo para os demais órgãos de interesse. Estes por sua vez podem ter saída para as vias de eliminação (fezes, urina, expiração, suor). No formalismo matemático este modelo genérico é representado por uma combinação linear de termos exponenciais ($A \cdot e^{-\lambda t}$). O modelo genérico tem fraco compromisso com a fisiologia da substância radioativa no corpo. Seu maior compromisso é prever o tempo de

permanência da substância radioativa nos órgãos. Procurando atender o quesito de simplificação há outra questão a ser considerada.

Alternativamente ao modelo geral descritos nas publicações nº 53, 68 e 80 da ICRP há uma tendência atual em aplicar modelos cinéticos de biodistribuição comprometidos com os aspectos fisiológicos da substância radioativa de interesse. Geralmente, os modelos assim formulados podem apresentar elevada complexidade, pois devem levar em conta tanto os aspectos geométricos da distribuição bem como as reações químicas envolvidas. Na literatura modelos dessa natureza vem sendo desenvolvidos para descrever desde o órgão como um todo até o nível da dosimetria celular. Esta tendência acompanha os passos da nanotecnologia e se desenvolve com esse nível de detalhamento dosimétrico graças ao avanço dos modernos computadores. O presente trabalho faz uma abordagem da radiodosimetria para o colesterol aplicando-se um modelo com detalhamento fisiológico do metabolismo do [4-¹⁴C]-colesterol.

A análise compartimental constitui uma poderosa ferramenta de cálculo para prever a cinética e a biodistribuição das substâncias radioativas no corpo. A análise compartimental é um dos métodos mais utilizados na formulação e análises de dados advindos de estudos em medicina nuclear (JACQUEZ, 1972).

3.10 Modelos Compartimentais

No formalismo da análise compartimental as diversas etapas fisiológicas são representadas por equações diferenciais ordinárias de primeira ordem (BERMAN et al., 1982). Os modelos compartimentais são capazes de reproduzir o sistema fisiológico por meio de um número finito de estados homogêneos e processos correlacionados (JACQUEZ, 1972).

Definições formais de compartimento podem ser encontradas em: BERMAN et al., 1982; JACQUEZ, 1972; SHEPPARD; HOUSEHOLDER, 1951; RESCIGNO; BECK, 1972. Parafraseando esses autores, um compartimento pode ser a locação física onde uma substância reside ou o estado químico da mesma. Cada compartimento é assumido por ter uma substância homogênea que pode ser transportada ou transformada em um compartimento subsequente.

A partir das equações geradas pelo modelo proposto são elaboradas previsões sobre o fenômeno estudado (BERMAN et al., 1982). A validação do modelo é confirmada pela comparação entre os dados experimentais e aqueles gerados pelas equações do modelo (estudo da exatidão) (STABIN; BRILL; 2008). Se os valores preditos discordarem dos dados experimentais, o modelo deverá ser reavaliado e redesenhado. Esse processo de análise é praticado há séculos pelas ciências físicas e tem sido mais recentemente, utilizado pelas ciências biológicas (STABIN; BRILL; 2008).

3.10.1 Descrição Matemática dos Modelos Compartmentais

A análise compartimental é uma ferramenta matemática e iconográfica útil para explicar os mecanismos por meio de equações matemáticas e auxiliar na interpretação de dados cinéticos aplicados a estudos de biologia, fisiologia, farmacologia, física e engenharia (SHEPPARD; HOUSEHOLDER, 1951; RESCIGNO; BECK, 1972). A modelagem matemática compartimental baseia-se na aplicação do conceito de conservação da matéria a cada um dos compartimentos, resultando em um sistema de equações diferenciais (BERMAN et al., 1982).

No modelo compartimental (Fig. 12), a variação do conteúdo do compartimento i em função do tempo é descrita pela equação diferencial (BERMAN et al., 1982):

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = - \sum_{j=0, N; i \neq j} k_{i,j} C_i(t) + \sum_{i=1, N; i \neq j} k_{j,i} C_{j,i}(t) + k_{0,i} \quad \text{Eq.(9)}$$

sendo $C_i(t)$ o conteúdo do compartimento i no instante t , $k_{i,j}$ é uma fração constante do conteúdo do analito em C_i , que se transfere para o compartimento C_j na unidade de tempo, $k_{j,i}$ é a fração do conteúdo em C_j que se transfere para o compartimento C_i na unidade de tempo, $k_{0,i}$ é a quantidade de entrada do analito no compartimento C_i (BERMAN et al., 1982).

Em um modelo compartimental com mais de um compartimento, de acordo com a Eq. 9 tem-se um sistema de N equações diferenciais, que depois de resolvido fornece as equações de cada compartimento $C_n(t)$.

No modelo compartimental mostrado na Fig. 12, os compartimentos são representados por círculos, os parâmetros cinéticos $k_{i,j}$ são representados por setas e a entrada do analíto no sistema é representada por uma seta com um asterisco.

Figura 12. Modelo Compartimental: A entrada do analíto no sistema é representada por um asterisco. Os compartimentos, representados por círculos, podem ser a locação física onde uma substância reside ou o estado químico da mesma. Os parâmetros cinéticos $k_{i,j}$, representados pelas setas, são as frações constante do conteúdo do compartimento C_i que se transfere para o compartimento C_j (SCHWARTZ et al., 2004; ICRP 30, 1979).

3.11 Alometria

A alometria é o estudo das proporções dos organismos em relação ao seu tamanho. Sejam $x=x(t)$ e $y=y(t)$ os tamanhos de órgãos de indivíduos da mesma espécie num instante t . Dizer que um órgão cresce a uma taxa maior a do que o outro, equivale a dizer (GAYON, 2000):

$$\frac{dx}{dt} > \frac{dy}{dt} \quad \text{Eq.(10)}$$

Uma maneira melhor para relacionar diferentes crescimentos é através do crescimento específico ou relativo de cada órgão, que é definido por:

$$\frac{1}{x} \frac{dx}{dt} \quad \text{Eq.(11)}$$

A Lei da Alometria estabelece que, em indivíduos da mesma espécie, “os crescimentos específicos de seus órgãos são proporcionais” (GOULD, 1966). Portanto, o modelo matemático é dado pela seguinte equação:

$$\frac{1}{x} \frac{dx}{dt} = k \frac{1}{y} \frac{dy}{dt} \quad \text{Eq.(12)}$$

sendo $x > 0$, $y > 0$ e k é constante taxa de crescimento relativo. A Eq. (12) pode ser reescrita da seguinte forma

$$\frac{dx}{dy} = k \frac{x}{y} \quad \text{Eq.(13)}$$

Resolvendo a equação diferencial acima, obtêm-se a lei da alometria mostrada na Eq. (14), temos:

$$x = cy^k \quad \text{Eq.(14)}$$

Sendo c e k constantes maiores que zero e $x > 0$. A lei da alometria também é usada para correlacionar parâmetros metabólicos em indivíduos da mesma espécie ou com os demais seres vivos (GAYON, 2000). No presente estudo o conceito de alometria será

utilizado para relacionar o parâmetro dose (absorvida e efetiva) em função da massa dos objetos simuladores.

4. METODOLOGIA

4.1 Dosimetria Interna – O Método MIRD

Na avaliação dos riscos envolvidos na aplicação de radioisótopos em estudos metabólicos de organismos vivos, torna-se fundamental a determinação da dose absorvida.

No cálculo da dose absorvida devem ser considerados os seguintes itens: (a) as propriedades físicas dos radionuclídeos, a saber: tipos de radiações emitidas e suas energias e a meia vida do radionúclideo; (b) a distribuição biológica dinâmica dos radionuclídeos no corpo; (c) as frações absorvidas da radiação emitida nos órgãos e tecidos (STABIN; BRILL, 2008).

O método utilizado para cálculos de dosimetria interna no trabalho em questão é o desenvolvido pelo comitê MIRD. Essa técnica tem sido descrita em muitos documentos ao longo dos anos, a mais completa pode ser encontrada no “*MIRD Primer for Absorbed Dose Calculations*” (LOEVINGER et al., 1988). O esquema MIRD provê uma documentação sistemática e bem documentada de métodos utilizados para a estimativa da dose absorvida. As técnicas MIRD são metodologias computacionais que facilitam o cálculo da dose absorvida para órgãos alvo a partir do decaimento radioativo que ocorre no órgão fonte. O órgão fonte contém o material radioativo, e o órgão alvo é aquele que recebe a radiação advinda dos órgãos fontes. Um órgão que contém material radioativo é sempre fonte e alvo de si mesmo (BEVELACQUA, 2005).

4.1.1 Estimativa da Dose – Pressupostos Básicos e Derivação da Equação de Dose

A dose absorvida por emissores internos refere-se à quantidade de energia da radiação ionizante que é depositada por unidade de massa do tecido. A dose para os diferentes tecidos é dependente da distribuição biológica da atividade e das propriedades físicas das partículas emitidas pelos radionuclídeos. O esquema MIRD prove uma metodologia que combina estas quantidades para a estimativa da dose (LOEVINGER et al., 1988).

O cálculo da dose absorvida é um processo de duas etapas na qual a atividade é convertida em energia absorvida no alvo por unidade de massa. No tecido fonte que

contém a atividade, A , todas as transições nucleares que ocorrem são somadas; isto é chamado de atividade acumulada, $\tilde{A}$. A energia emitida pelo radionuclídeo é calculada para cada transição discreta nuclear em seu decaimento como

$$\Delta_i = n_i E_i \quad \text{Eq.(15)}$$

Sendo Δ a energia média emitida por transição nuclear, n é o número de radiações por transição, E é energia média por partícula e i é o índice para designar o tipo de radiação (LOEVINGER et al., 1988).

Dependendo da energia e do tipo de radiação emitida, o tamanho e a forma da fonte e do alvo, e a distância entre a fonte e o alvo, uma fração variável de energia emitida contribui para a energia absorvida no alvo. Esta fração é a fração absorvida, ϕ_i . O produto $\tilde{A} \Delta_i$ e ϕ_i resulta na energia absorvida no alvo, E_{abs} .

$$E_{abs} = \tilde{A} \Delta_i \phi_i \quad \text{Eq.(16)}$$

Introduzindo o termo fração absorvida por unidade de massa, ϕ_i/m , definido como a fração absorvida específica Φ_i , a dose absorvida no alvo é calculada pela Eq. (17) (LOEVINGER et al., 1988):

$$\bar{D}_i = \frac{\tilde{A} \Delta_i \phi_i}{m} = \tilde{A} \Delta_i \Phi_i \quad \text{Eq.(17)}$$

Representado o produto $\Delta_i \Phi_i$ pelo simbolo S_i , a equação da dose absorvida fica reduzida a

$$\bar{D}_i = \tilde{A} S_i \quad \text{Eq.(18)}$$

Expressando a dose em termos da dose por atividade administrada, uma quantidade adicional, tempo de residência τ , é introduzida. O tempo de residência da fonte é definido como

$$\tau = \frac{\tilde{A}}{A_0} \quad \text{Eq.(19)}$$

sendo A_0 a atividade administrada. A dose média para o alvo por unidade de atividade administrada pela radiação i torna-se:

$$\frac{\bar{D}}{A_0} = \tau S_i \quad \text{Eq.(20)}$$

Extendendo essas equações, para levar em conta um número variável de órgãos fontes que contribuem com a dose nos órgãos alvos, e para incluir mais de uma emissão de radiação do radionuclídeo, tem-se as equações MIRD para o cálculo da dose. O alvo e a fonte nestas equações são identificados pelos índices A e F , respectivamente (LOEVINGER et al., 1988). A fração absorvida de radiação do tipo i no alvo r_A devido a fonte r_F é expressa como $\phi_i(r_A \leftarrow r_F)$; e a fração absorvida específica da radiação do tipo i no alvo r_A devido a fonte r_F é expressa como $\Phi_i(r_A \leftarrow r_F)$. Para indicar a adição de vários tipos de radiação e fontes usa-se o símbolo da somatória (Σ), a dose média absorvida no alvo r_A devido a fonte r_F pode ser escrita como (LOEVINGER et al., 1988):

$$\begin{aligned} \bar{D}(r_A \leftarrow r_F) &= \tilde{A}_A \sum_i \Delta_i \phi_i(r_A \leftarrow r_F) / m_A \\ \bar{D}(r_A \leftarrow r_F) &= \tilde{A}_A \sum_i \Delta_i \Phi_i(r_A \leftarrow r_F) \\ S(r_A \leftarrow r_F) &= \sum_i \Delta_i \Phi_i(r_A \leftarrow r_F) \\ \bar{D}(r_A \leftarrow r_F) &= D_A = \tilde{A}_F S(r_A \leftarrow r_F) \end{aligned} \quad \text{Eq.(21)}$$

Onde $\tilde{A}_F$ é a atividade acumulada no órgão fonte r_F , m_A é a massa do órgão alvo, Δ_i é a dose constante de equilíbrio; $\phi_i(r_A \leftarrow r_F)$ é a fração absorvida para o órgão alvo r_A para a radiação do tipo i emitida pelo órgão fonte r_F ; $\Phi_i(r_A \leftarrow r_F)$ é a fração absorvida para o órgão alvo r_A para a radiação do tipo i emitida pelo órgão fonte r_F ; S é a dose absorvida média para o órgão alvo r_A por unidade de atividade acumulada no órgão fonte r_F (LOEVINGER et al., 1988).

Para levar em conta mais de um órgão fonte r_F , que contribue para a dose no órgão alvo, r_A , leva-se em conta o somatório das fontes individuais para as doses dos órgão alvo (LOEVINGER et al., 1988):

$$\bar{D}(r_A) = \sum_F \bar{D}(r_A \leftarrow r_F) \quad \text{Eq.(22)}$$

Expressando como a dose absorvida média para o alvo r_A por unidade de atividade administrada A_0 , a equação anterior torna-se (LOEVINGER et al., 1988):

$$\frac{\bar{D}(r_A)}{A_0} = \sum_F \tau_F S(r_A \leftarrow r_F) \quad \text{Eq.(23)}$$

A notação é às vezes mais simplificada e a Eq. (23) é escrita na forma (LOEVINGER et al., 1988):

$$\frac{\bar{D}_A}{A_0} = \sum_F \tau_F S(r_A \leftarrow r_F) \quad \text{Eq.(24)}$$

4.2 Objetos Simuladores

Na metodologia MIRD as doses absorvidas são calculadas com o auxílio de objetos simuladores antropomórficos, isto é, representações matemáticas do corpo humano, que fornecem as frações absorvidas e as massas dos órgãos (STABIN; BRILL, 2008; STABIN et al., 1999).

Nesse trabalho serão calculadas as doses absorvidas para objetos simuladores que representam: um adulto (73,3 kg), baseado no homem referência da publicação n °23 da ICRP (1975) e para três objetos simuladores pediátricos descritos por Cristy e Eckerman (1987) que representam um adolescente de 15 anos (56,8 kg), uma criança de 10 anos (33,2 kg) e uma criança de cinco anos (19,8 kg).

4.3 Cinética de [4-¹⁴C]-Colesterol

4.3.1 Vias de Eliminação de [4-¹⁴C]-Colesterol

4.3.1.1 Excreção Fecal

No presente trabalho, dados de 43 indivíduos normais provenientes das referências (BOSNER et al., 1993; CONNOR; LIN, 1974) foram usados para calcular a excreção média de colesterol em função do tempo (dias) após a ingestão de colesterol, sendo a quantidade de colesterol excretada representada pelo percentual de radioatividade ingerida ([4-¹⁴C]-Colesterol) recuperada nas fezes. A quantidade de

colesterol ingerida pelos indivíduos referentes aos dados selecionados variou de 110 a 1910 mg (média de 580 mg). A média de excreção de colesterol (radioatividade acumulada) e desvio padrão em função do tempo é mostrada na Tabela 3. Aproximadamente 50% da quantidade de colesterol não absorvido é recuperado no terceiro dia após a ingestão.

Tabela 3. Radioatividade de $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol acumulada nas fezes em função do tempo após a ingestão. Os dados são de 43 sujeitos normais que ingeriram $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol em uma refeição única contendo diferentes quantidades de colesterol (110 a 1950 mg), os dados são derivados de CONNOR; LIN, 1974, BORGSTROM et al, 1969.

Tempo (dias)	Radioatividade Acumulada (%)
1	$7,22 \pm 10,15$
2	$34,21 \pm 21,30$
3	$47,44 \pm 20,15$
4	$53,65 \pm 16,69$
5	$57,19 \pm 12,50$
6	$58,01 \pm 12,90$

4.3.1.2 Excreção Urinária

Aproximadamente 1% do $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol ingerido é excretado na urina, ou seja, a via urinária representa a menor rota de excreção de colesterol. Uma fração da radioatividade presente na urina foi descrita estar na forma de metabólitos de hormônios esteróides (HELMAN et al., 1955). Em função desses achados, o modelo proposto considera que um por cento do colesterol incorporado é eliminado pela via urinária.

4.3.1.3 Excreção pela Expiração

Hellman et al. (1955) reportou que nenhuma radioatividade foi encontrada no ar expirado após a administração oral e intravenosa de $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol. O fato de não se encontrar dióxido de carbono radiomarcado após a administração de $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol mostra que o ^{14}C permanece ligado ao núcleo do esteróide durante o seu percurso metabólico. Levitt al. (1975) também excluiu a possibilidade da excreção de $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol na forma de $^{14}\text{CO}_2$. Em função desses achados esta via de excreção não será considerada no modelo cinético proposto neste trabalho.

4.3.2 Absorção de Colesterol

Na literatura é relatado que a porcentagem da absorção intestinal de colesterol ingerido varia de 15 a 75% em humanos (ZILVERSMIT; HUGHES, et al., 1974; GRUNDY; MOK, 1977; SAMUEL et al., 1978; GRUNDY; ARHENS, 1979). A eficiência da absorção também é dependente da quantidade de colesterol ingerida. Borgstrom et al. (1993) relatou que a absorção média para indivíduos normais foi de $45,7 \pm 6,1$ % para a ingestão 150 mg na dieta, $48,5 \pm 15,0$ % para 550 mg/dieta, $33,3 \pm 10,0$ % para 950 mg/dieta e $22,8 \pm 2,6$ % para 1910 mg/dieta.

No presente estudo, dados descritos nas referências (CONNOR; LIN, 1974; BORGSTROM, 1969) de 43 indivíduos de ambos os sexos entre 16-49 anos foram usados para calcular a tendência de absorção de colesterol em função da quantidade ingerida (Fig. 13). O percentual de colesterol absorvido foi linearmente relacionado com a quantidade de colesterol ingerido considerando o intervalo de 110 a 1910 mg (média de 580 mg). A Eq. (25) representa a relação linear entre a quantidade de colesterol absorvido em função da quantidade de colesterol ingerida.

$$C_{absorvido} = 50 - 0,014 \cdot C_{ingerido} \quad \text{Eq. (25)}$$

Sendo $C_{absorvido}$ a quantidade de colesterol absorvido (%) e $C_{ingerido}$ a quantidade de colesterol ingerido (mg) em uma refeição única.

Figura 13. Absorção de colesterol (%) de 43 indivíduos normais após a ingestão de uma refeição única contendo diferentes quantidades de colesterol (mg). Os dados são derivados de CONNOR; LIN, 1974; BORGSTROM, 1969.

Nos estudos de absorção (CONNOR; LIN, 1974; BORGSTROM, 1969), a radioatividade nas fezes colhidas diariamente foi medida para estimar a parcela do colesterol não absorvido. O pico de atividade é encontrado nas amostras do segundo ou terceiro dia após a ingestão. A porção total não absorvida (aproximadamente 50%) é recuperada após seis dias (BOSNER et al., 1993; CONNOR; LIN, 1974; BORGSTROM, 1969).

Resultados experimentais para o $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol em humanos mostram que o pico da atividade específica plasmática é atingido aproximadamente no segundo ou terceiro dia após a ingestão (BOSNER et al., 1993; CONNOR; LIN, 1974; BORGSTROM, 1969).

4.4 Desenvolvimento do Modelo Proposto para a Dosimetria

O modelo cinético utilizado para a avaliação das doses radiométricas devido à ingestão de $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol (Fig. 14) é uma adaptação do modelo cinético da

biodistribuição do colesterol no corpo humano descrito por Schwartz et al.(2004) associado ao modelo do trato gastrointestinal descrito na publicação nº 30 da ICRP (1979).

Figura 14. Modelo biocinético proposto: C₁ representa o estômago, C₂ o intestino delgado (ID), C₃ o intestino grosso superior (IGS), C₄ o intestino grosso inferior (IGI), C₅ os quilomicros (QM), C₆ o fígado, C₇ a lipoproteína α-HDL, C₈ as células vermelhas, C₉ a apolipoproteína βapo-B, C₁₀ o conjunto de outros tecidos, entre eles as glândulas produtoras de hormônios esteróides, C₁₁ a lipoproteína HDL, C₁₂ a lipoproteína LDL, C₁₃ a lipoproteína VLDL e o C₁₄ a IDL. A ingestão de colesterol é representada pela seta com asterisco no compartimento que representa o estômago (C₁) (SCHWARTZ et al., 2004; ICRP 30, 1979).

A estrutura do modelo biocinético utilizado (Fig. 14) contém 14 compartimentos. C₁ representa o estômago, C₂ o intestino delgado, C₃ o intestino grosso superior, C₄ o intestino grosso inferior, C₅ os quilomicros (QM), C₆ o fígado, C₇ a

lipoproteína α -HDL, C_8 as células vermelhas, C_9 a apolipoproteína β apo-B, C_{10} o conjunto de outros tecidos, entre eles as glândulas produtoras de hormônios esteróides, C_{11} a lipoproteína HDL, C_{12} a lipoproteína LDL, C_{13} a lipoproteína VLDL e o C_{14} a lipoproteína IDL.

No presente estudo está considerada a incorporação do $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol pela via da ingestão, isto é, no compartimento que representa o estômago (C_1). Uma fração do colesterol ingerido é absorvida no intestino delgado (C_2) e é transportada para a corrente sanguínea na forma de quilomicros (C_5). A fração não absorvida é transferida para o intestino grosso superior (C_3) e segue para o intestino grosso inferior (C_4) até sua eliminação nas fezes.

Os remanescentes de quilomicros são captados pelos receptores do fígado (C_6) e seus lipídeos irão recircular no espaço intravascular na forma de outros produtos, principalmente na forma de VLDL (C_{13}). O colesterol é mantido no núcleo da VLDL até ser transformada, pelo processo de delipidação, na Lipoproteína de Densidade Intermediária IDL (C_{14}) e subsequentemente na LDL (C_{12}).

O colesterol contido nas lipoproteínas (HDL, VLDL, IDL e LDL) é transferido para os tecidos extra-hepáticos (C_{10}) e para o fígado (C_6). A lipoproteína α -HDL (C_7) faz trocas de colesterol com os outros tecidos (C_{10}), com as células vermelhas (C_8) e com a apolipoproteína β -apoB (C_9).

No modelo, a entrada de $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol pela via da ingestão é representada por uma seta com um asterisco. As vias de excreções consideradas são a fecal e a urinária. O modelo também leva em consideração a transformação de colesterol na forma de sais biliares. Os parâmetros $k_{i,j}$ representam a constante de transferência de material do compartimento C_i para o compartimento C_j . As constantes do modelo cinético proposto estão disponíveis na Tabela 4. Os parâmetros $k_{2,3}$ e $k_{2,5}$ são calculados de acordo com a Eq. (26) e Eq. (27). Estas adaptações foram feitas no modelo do trato gastrointestinal de acordo com a Eq. (25) para levar em consideração a absorção do colesterol.

$$k_{2,3} = \left[1 - \left(\frac{50 - 0,014 \cdot C_{ingerido}}{100} \right) \right] \cdot 0,115 \quad \text{Eq. (26)}$$

$$k_{2,5} = \frac{(50 - 0,014 \cdot C_{ingerido})}{100} \cdot 0,115 \quad \text{Eq. (27)}$$

A pequena fração (1%) da eliminação do ^{14}C eliminado na urina está simplifcadamente considerada como uma saída do compartimento C_{10} (Outros tecidos) onde o colesterol é precursor dos hormônios esteróides e seus metabólitos.

Tabela 4. Coeficientes de transferência (k_{ij}) do modelo biocinético proposto para o $[4-^{14}\text{C}]$ -Colesterol.

Coeficiente de Transferência	k_{ij} (dia $^{-1}$)	Coeficiente de Transferência	k_{ij} (dia $^{-1}$)
$k_{1,2}^a$	24,00	$k_{9,7}^b$	27,36
$k_{2,3}$	Eq. (26)	$k_{9,8}^b$	2,03
$k_{2,5}$	Eq. (27)	$k_{9,12}^b$	0,30
$k_{3,4}^a$	1,80	$k_{9,13}^b$	0,07
$k_{4,0}^a$	1,00	$k_{9,14}^b$	0,28
$k_{5,6}^b$	181,44	$k_{10,7}^b$	0,43
$k_{6,2}^b$	0,62	$k_{11,12}^b$	3,77
$k_{6,7}^b$	9,56	$k_{11,13}^b$	1,47
$k_{6,9}^b$	4,54	$k_{11,14}^b$	0,37
$k_{7,1}^b$	11,64	$k_{12,6}^b$	0,33
$k_{7,6}^b$	57,53	$k_{12,10}^b$	0,09
$k_{7,8}^b$	25,68	$k_{12,11}^b$	1,54
$k_{7,9}^b$	87,15	$k_{13,6}^b$	3,97
$k_{7,11}^b$	4,28	$k_{13,11}^b$	6,95
$k_{8,7}^b$	3,23	$k_{13,14}^b$	3,48
$k_{8,9}^b$	0,86	$k_{14,12}^b$	3,76
$k_{9,6}^b$	5,68	$k_{14,6}^b$	3,29

^a Parâmetros cinéticos derivados da ICRP n $^{\circ}$ 30 (1979).

^b Parâmetros cinéticos derivados de Schwartz et al. (2004).

4.5 Validação do Modelo

4.5.1 Excreção Fecal de [4-¹⁴C]-Colesterol

Com o intuito de validar o modelo biocinético proposto para o [4-¹⁴C]-colesterol os valores de excreção fecal preditos pelo modelo foram comparados com dados experimentais da literatura (Tabela 3).

Para simular a excreção fecal no modelo simulou-se uma ingestão de colesterol equivalente a 580 mg, este valor foi adotado devido ser a média de colesterol ingerido relatada nas referências: CONNOR; LIN, 1974 e BORGSTROM, 1969, que servirão de base comparativa neste estudo.

Nas simulações foram utilizados os parâmetros biocinéticos do modelo descritos na Tabela 4. Os parâmetros de absorção $k_{2,3}$ e $k_{2,5}$ foram calculados a partir das Equações (26) e (27) utilizando $C_{ingerido} = 580$ mg. Foi utilizado o software de análise compartimental ANACOMP (MARCHESE et al., 1998) que calcula as quantidades de colesterol nos compartimentos em função do tempo a partir dos parâmetros cinéticos $k_{i,j}$ do modelo compartimental (Tabela 4).

4.5.2 Absorção de Colesterol –Teste de Zilversmit

Zilversmit et al. (1974) propôs um método para determinar a absorção de colesterol que envolve somente a análise da atividade plasmática. O método requer a administração simultânea de dois traçadores de colesterol, por exemplo: colesterol marcado com ¹⁴C e ³H (SAMUEL et al, 1978). Um dos traçadores é introduzido pela via oral e o outro pela via intravenosa. As curvas da atividade plasmática específica de colesterol radioativo de ambos os traçadores são plotadas (SAMUEL et al, 1978) e a absorção de colesterol é calculada como sendo a razão das duas atividades plasmáticas (oral sobre intravenosa) após a normalização da razão (BOSNER et al., 1993; SAMUEL et al, 1978; ZILVERSMIT; HUGHES, 1974).

No presente trabalho, o método de Zilversmit (ZILVERSMIT; HUGHES, 1974) foi simulado para o modelo cinético proposto. A entrada do radiotraçador será realizada nos compartimentos que representam o plasma, para simular a introdução de colesterol pela via intravenosa, e no compartimento C_1 que representa o estômago, para simular a administração pela via oral. Posteriormente, a razão das atividades específicas

(oral sobre intravenosa) será avaliada similarmente ao método de Zilversmit. Em adição, a curva da razão das atividades plasmáticas específicas prevista pelo modelo será comparada com dados experimentais relatados por Bosner et al. (1993) para um indivíduo normal que ingeriu uma refeição contendo 30 mg de colesterol. Foi utilizado o software de análise compartimental ANACOMP (MARCHESE et al., 1998) que calcula as quantidades de colesterol nos compartimentos em função do tempo a partir dos parâmetros cinéticos ($k_{i,j}$) do modelo compartimental.

4.6 Cálculo das Doses Radiométricas

As doses radiométricas serão determinadas usando o método MIRD incluso no software computacional ANACOMP (MARCHESE et al., 1998). O software calcula as doses absorvidas a partir dos parâmetros cinéticos ($k_{i,j}$) do modelo compartimental. Neste programa computacional a dose absorvida em cada órgão, a dose equivalente e a dose efetiva são calculadas de acordo com a publicação nº 60 da ICRP (1991).

4.7 Objetos Simuladores

Os objetos simuladores (algoritmos que representam o corpo humano) utilizados no presente trabalho representam um adulto (73,7 kg), um jovem de 15 anos (56,8 kg), uma criança de 10 anos (33,2 kg) e uma criança de cinco anos (19,8 kg).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Validação do Modelo Dosimétrico Proposto

5.1.1 Perfil de Excreção de [4-¹⁴C]-Colesterol

A curva da radioatividade acumulada nas fezes em função do tempo (dias) predita pelo modelo dosimétrico proposto foi comparada com a média dos dados experimentais encontrados da literatura (Tabela 3). A comparação entre os perfis de excreção de [4-¹⁴C]-colesterol está mostrada na Fig. 15.

Figura 15. Média da radioatividade acumulada nas fezes em função do tempo após a ingestão de [4-¹⁴C]-colesterol. (■) Média dos dados experimentais de 43 indivíduos normais derivados de CONNOR; LIN, 1974 e BORGSTROM, 1969. As barras representam o desvio padrão. (●) Prevista pelo modelo proposto.

O modelo cinético atingiu um nível adequado de concordância entre os dados previstos pelo modelo e a média dos valores encontrados na literatura. De acordo com o teste estatístico ANOVA ($p = 0,416$), não há diferenças estatísticas significativas entre os dados preditos pelo modelo e os dados experimentais derivados da literatura.

5.1.2 Absorção de Colesterol – O Teste de Zilversmit

Foram simulados os resultados da concentração plasmática do traçador $[4-^{14}\text{C}]$ -Colesterol introduzido no corpo por duas vias diferentes: oral e intravenosa. As duas simulações foram efetuadas separadamente, isto é, primeiro simulou-se a introdução de colesterol pela via oral e em seguida pela via intravenosa. Com esses dados de simulação calculou-se a razão da atividade plasmática (oral sobre intravenosa) para determinar a absorção de acordo com o método de Zilversmit. A absorção de colesterol é calculada como sendo a razão das duas atividades plasmáticas após a normalização da razão.

A curva da razão das atividades plasmáticas (oral sobre intravenosa) em função do tempo prevista pelo modelo foi comparada com aquela relatada por Bosner et al. para um indivíduo normal, que ingeriu uma refeição contendo 30 mg de colesterol. A comparação entre os perfis de absorção de $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol está mostrada na Fig. 16.

Figura 16. Razão da atividade plasmática (oral sobre intravenosa) em função do tempo após a incorporação de colesterol. (■) Dados experimentais de Bosner et al. 1993. (●) Predita pelo modelo proposto.

De acordo com o teste estatístico ANOVA ($p = 0,423$), não há diferenças estatísticas significativas entre os dados preditos pelo modelo e os dados relatados por

Bosner et al. (1993), portanto, pode-se considerar um nível adequado de concordância entre os dados previstos pelo modelo os experimentais derivados da literatura.

Tendo em vista o grau de concordância entre os resultados de excreção e absorção de colesterol preditos pelo modelo e os dados experimentais da literatura (BOSNER et al., 1993; CONNOR; LIN, 1974; BORGSTROM, 1969), embasados pelos resultados estatísticos apresentados, pode-se afirmar que o modelo está validado em termos fisiológicos, sendo válida a sua aplicação para a avaliação das doses radiométricas devido à ingestão de $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol em humanos.

5.2 Dosimetria Interna para Ingestão de $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol

5.2.1 Doses Absorvidas

Os coeficientes de dose absorvida (GyBq^{-1}) devido à ingestão de $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol foram estimados para: um adulto (Tabela 5), um adolescente de 15 anos (Tabela 6), uma criança de 10 anos (Tabela 7) e uma criança de cinco anos (Tabela 8) utilizando o modelo proposto (Fig. 12) e o software de análise compartimental ANACOMP (MARCHESE et al., 1998).

Tabela 5. Coeficientes de dose absorvida nos órgãos para um adulto (73,3 kg).

Órgão	Coeficiente de Dose Absorvida (GyBq⁻¹)
Adrenais	$3,95 \times 10^{-11}$
Cérebro	$3,95 \times 10^{-11}$
Mamas	$3,95 \times 10^{-11}$
Vesícula Biliar	$3,95 \times 10^{-11}$
Intestino Grosso Inferior	$1,94 \times 10^{-9}$
Intestino Delgado	$2,51 \times 10^{-10}$
Estômago	$9,42 \times 10^{-11}$
Intestino Grosso Superior	$6,73 \times 10^{-10}$
Coração	$3,95 \times 10^{-11}$
Rins	$3,95 \times 10^{-11}$
Fígado	$4,58 \times 10^{-10}$
Pulmões	$3,95 \times 10^{-11}$
Músculos	$3,95 \times 10^{-11}$
Ovários	$3,95 \times 10^{-11}$
Pâncreas	$3,95 \times 10^{-11}$
Medula Óssea	$4,87 \times 10^{-11}$
Superfície Óssea	$3,78 \times 10^{-11}$
Pele	$3,95 \times 10^{-11}$
Baço	$3,95 \times 10^{-11}$
Testículos	$3,95 \times 10^{-11}$
Timo	$3,95 \times 10^{-11}$
Tireóide	$3,95 \times 10^{-11}$
Bexiga	$3,95 \times 10^{-11}$
Útero	$3,95 \times 10^{-11}$

Tabela 6. Coeficientes de dose absorvida nos órgãos para um adolescente de 15 anos (56,8 kg).

Órgão	Coeficiente de Dose Absorvida (GyBq⁻¹)
Adrenais	$5,12 \times 10^{-11}$
Cérebro	$5,12 \times 10^{-11}$
Mamas	$5,12 \times 10^{-11}$
Vesícula Biliar	$5,12 \times 10^{-11}$
Intestino Grosso Inferior	$2,54 \times 10^{-9}$
Intestino Delgado	$3,29 \times 10^{-10}$
Estômago	$1,24 \times 10^{-10}$
Intestino Grosso Superior	$8,87 \times 10^{-10}$
Coração	$5,12 \times 10^{-11}$
Rins	$5,12 \times 10^{-11}$
Fígado	$6,23 \times 10^{-10}$
Pulmões	$5,12 \times 10^{-11}$
Músculos	$5,12 \times 10^{-11}$
Ovários	$5,12 \times 10^{-11}$
Pâncreas	$5,12 \times 10^{-11}$
Medula Óssea	$6,43 \times 10^{-11}$
Superfície Óssea	$4,80 \times 10^{-11}$
Pele	$5,12 \times 10^{-11}$
Baço	$5,12 \times 10^{-11}$
Testículos	$5,12 \times 10^{-11}$
Timo	$5,12 \times 10^{-11}$
Tireóide	$5,12 \times 10^{-11}$
Bexiga	$5,12 \times 10^{-11}$
Útero	$5,12 \times 10^{-11}$

Tabela 7. Coeficientes de dose absorvida nos órgãos para uma criança de 10 anos (33,2 kg).

Órgão	Coeficiente de Dose Absorvida (GyBq ⁻¹)
Adrenais	8,76x10 ⁻¹¹
Cérebro	8,76x10 ⁻¹¹
Mamas	8,76 x10 ⁻¹¹
Vesícula Biliar	8,76 x10 ⁻¹¹
Intestino Grosso Inferior	4,48 x10 ⁻⁹
Intestino Delgado	5,87 x10 ⁻¹⁰
Estômago	1,95 x10 ⁻¹⁰
Intestino Grosso Superior	1,60 x10 ⁻⁹
Coração	8,76 x10 ⁻¹¹
Rins	8,76 x10 ⁻¹¹
Fígado	9,90 x10 ⁻¹⁰
Pulmões	8,76 x10 ⁻¹¹
Músculos	8,76 x10 ⁻¹¹
Ovários	8,76 x10 ⁻¹¹
Pâncreas	8,76 x10 ⁻¹¹
Medula Óssea	1,11 x10 ⁻¹⁰
Superfície Óssea	8,06 x10 ⁻¹¹
Pele	8,76 x10 ⁻¹¹
Baço	8,76 x10 ⁻¹¹
Testículos	8,76 x10 ⁻¹¹
Timo	8,76 x10 ⁻¹¹
Tireóide	8,76 x10 ⁻¹¹
Bexiga	8,76 x10 ⁻¹¹
Útero	8,76 x10 ⁻¹¹

Tabela 8. Coeficientes de dose absorvida nos órgãos para uma criança de cinco anos (19,8 kg).

Órgão	Coeficiente de Dose Absorvida (GyBq ⁻¹)
Adrenais	1,47x10 ⁻¹⁰
Cérebro	1,47 x10 ⁻¹⁰
Mamas	1,47 x10 ⁻¹⁰
Vesícula Biliar	1,47 x10 ⁻¹⁰
Intestino Grosso Inferior	7,55 x10 ⁻⁹
Intestino Delgado	9,90 x10 ⁻¹⁰
Estômago	3,36 x10 ⁻¹⁰
Intestino Grosso Superior	2,69 x10 ⁻⁹
Coração	1,47 x10 ⁻¹⁰
Rins	1,47 x10 ⁻¹⁰
Fígado	1,52 x10 ⁻⁹
Pulmões	1,47 x10 ⁻¹⁰
Músculos	1,47 x10 ⁻¹⁰
Ovários	1,47 x10 ⁻¹⁰
Pâncreas	1,47 x10 ⁻¹⁰
Medula Óssea	1,90 x10 ⁻¹⁰
Superfície Óssea	1,31 x10 ⁻¹⁰
Pele	1,47 x10 ⁻¹⁰
Baço	1,47 x10 ⁻¹⁰
Testículos	1,47 x10 ⁻¹⁰
Timo	1,47 x10 ⁻¹⁰
Tireóide	1,47 x10 ⁻¹⁰
Bexiga	1,47 x10 ⁻¹⁰
Útero	1,47 x10 ⁻¹⁰

Para uma mesma quantidade ingerida de colesterol, o órgão que obteve o maior coeficiente de dose absorvida em todos os objetos simuladores foi o intestino grosso inferior. Isso se deve ao tempo de permanência do radioisótopo nesse órgão até sua eliminação. O processo de excreção fecal do colesterol ([4-¹⁴C]-colesterol) pode ser considerado lento, a porção não absorvida de colesterol é recuperada no intervalo de seis dias, conforme mostrado na Fig. 15.

Observa-se que o coeficiente de dose absorvida diminui com o aumento da massa corporal do objeto simulador (Fig. 17). Isso se dá devido às diferenças morfológicas dos objetos simuladores, como por exemplo, maior proximidade entre os órgãos dos

objetos simuladores pediátricos, o que ocasiona uma maior incidência de radiação em órgãos adjacentes ao órgão fonte.

Figura 17. Coeficiente de Dose Absorvida para o intestino grosso inferior (GyBq⁻¹) em função da massa corpórea do objeto simulador m (kg).

O conceito da alometria foi utilizado para interpolar o Coeficiente de Dose Absorvida no intestino grosso inferior D_{IGI} para massas corpóreas não conhecidas m (Eq.(28)). O ajuste mostrou alta qualidade de acordo ($R^2 \cong 0,9998$).

$$D_{IGI}(\text{GyBq}^{-1}) = 161,26 m(\text{kg})^{-1,025} \quad \text{Eq. (28)}$$

5.2.2 Doses Equivalentes e Doses Efetivas

Os coeficientes de dose equivalente (SvBq⁻¹) e de dose efetiva (SvBq⁻¹) devido à ingestão de [4-¹⁴C]-colesterol foram calculados para: um adulto com massa de 73,3 kg (Tabela 9), um adolescente de 15 anos (Tabela 10), uma criança de 10 anos (Tabela 11) e uma criança de cinco anos (Tabela 12) utilizando o modelo proposto (Fig. 14) e o software de análise compartimental ANACOMP (MARCHESE et al., 1998).

Tabela 9. Coeficientes de dose equivalente e dose efetiva para um adulto (73,3 kg).

Órgão ou Tecido	Coeficiente de Dose Equivalente (SvBq⁻¹)
Mamas	$5,92 \times 10^{-12}$
Cólon	$1,56 \times 10^{-10}$
Estômago	$5,65 \times 10^{-12}$
Fígado	$2,75 \times 10^{-11}$
Medula Óssea	$5,84 \times 10^{-12}$
Superfície Óssea	$1,13 \times 10^{-12}$
Gônadas (Testículos ou Ovários)	$9,86 \times 10^{-12}$
Tireóide	$1,18 \times 10^{-12}$
Coeficiente de Dose Efetiva (SvBq⁻¹)	$2,14 \times 10^{-10}$

Tabela 10. Coeficientes de dose equivalente e dose efetiva para um adolescente de quinze anos (56,8 kg).

Órgão ou Tecido	Coeficiente de Dose Equivalente (SvBq⁻¹)
Mamas	$7,68 \times 10^{-12}$
Cólon	$2,05 \times 10^{-10}$
Estômago	$7,45 \times 10^{-12}$
Fígado	$3,74 \times 10^{-11}$
Medula Óssea	$7,71 \times 10^{-12}$
Superfície Óssea	$1,44 \times 10^{-12}$
Gônadas (Testículos ou Ovários)	$1,28 \times 10^{-11}$
Tireóide	$1,54 \times 10^{-12}$
Coeficiente de Dose Efetiva (SvBq⁻¹)	$2,81 \times 10^{-10}$

Tabela 11. Coeficientes de dose equivalente e dose efetiva para uma criança de dez anos (33,2 kg).

Órgão ou Tecido	Coeficiente de Dose Equivalente (SvBq⁻¹)
Mamas	$1,31 \times 10^{-11}$
Cólon	$3,65 \times 10^{-10}$
Estômago	$1,17 \times 10^{-11}$
Fígado	$5,94 \times 10^{-11}$
Medula Óssea	$1,33 \times 10^{-11}$
Superfície Óssea	$2,42 \times 10^{-12}$
Gônadas (Testículos ou Ovários)	$2,19 \times 10^{-11}$
Tireóide	$2,63 \times 10^{-12}$
Coeficiente de Dose Efetiva (SvBq⁻¹)	$4,89 \times 10^{-10}$

Tabela 12. Coeficientes de dose equivalente e dose efetiva para uma criança de cinco anos (19,8 kg).

Órgão ou Tecido	Coeficiente de Dose Equivalente (SvBq⁻¹)
Mamas	$2,20 \times 10^{-11}$
Cólon	$6,14 \times 10^{-10}$
Estômago	$2,02 \times 10^{-11}$
Fígado	$9,10 \times 10^{-11}$
Medula Óssea	$2,29 \times 10^{-11}$
Superfície Óssea	$3,93 \times 10^{-12}$
Gônadas (Testículos ou Ovários)	$3,67 \times 10^{-11}$
Tireóide	$4,41 \times 10^{-12}$
Coeficiente de Dose Efetiva (SvBq⁻¹)	$8,15 \times 10^{-10}$

Para uma mesma quantidade administrada de colesterol, o coeficiente de dose efetiva, E , diminui com o aumento da massa corporal do objeto simulador (Fig. 18), em outras palavras, para a mesma atividade administrada os indivíduos com menor massa são submetidos a doses mais elevadas.

Figura 18. Coeficiente de Dose Efetiva (SvBq⁻¹) em função da massa corpórea do objeto simulador (kg).

Nesse estudo o conceito de alometria foi utilizado para interpolar o coeficiente de dose efetiva (E) para massas corpóreas (m) não conhecidas (Eq.(29)). O modelo mostrou alta qualidade de acordo ($R^2 \cong 0,9998$).

$$E(\text{SvBq}^{-1}) = 171,1 m(\text{kg})^{-1,021} \quad \text{Eq. (29)}$$

A publicação nº 60 da Comissão Internacional de Proteção Radiológica recomenda que atividades que utilizam fontes radioativas não devem expor os indivíduos do público a uma dose efetiva superior a 1 mSv/ano. Adotando-se este nível de dose como aceitável para submeter voluntários de estudos metabólicos que utilizam o traçador radioativo, a atividade máxima de [4-¹⁴C]-colesterol que pode ser administrada por via oral para os objetos simuladores considerados neste trabalho está descrita na Tabela 13.

Tabela 13. Atividade ingerida de $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol pela via oral correspondente a dose efetiva de 1 mSv.

Objeto Simulador	Atividade ingerida de $[4-^{14}\text{C}]$-colesterol (MBq)
Adulto (73,3 kg)	4,67
Adolescente (56,8 kg)	3,56
Criança de 10 anos (33,2 kg)	2,04
Criança de cinco anos (19,8 kg)	1,21

Estudos metabólicos encontrados na literatura que utilizam a administração oral do radiotraçador $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol reportam o uso do intervalo de atividade de 0,037-1,85 MBq para adultos (MACKAY; JONES, 2011). Os intervalos de Dose Efetiva correspondentes ao intervalo de atividade citado estão descritos na Tabela 14 para os objetos simuladores considerados neste estudo.

Observando-se os níveis de Dose Efetiva (Tabela 14) correspondentes ao intervalo de atividade de $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol para um adulto (0,037 - 1,85 MBq), constata-se que o mesmo intervalo pode ser aplicado para estudos em adolescentes e para crianças de 10 anos, pois estão abaixo da dose considerada aceitável (1 mSv). O mesmo não se aplica para uma criança de cinco anos, pois a atividade máxima do intervalo (1,85 MBq) corresponde à uma Dose Efetiva de 1,53 mSv.

Tabela 14. Intervalo de Dose Efetiva correspondente ao intervalo de atividade de 0,037 - 1,85 MBq (1 a 50 uCi) de $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol para diferentes objetos simuladores.

Objeto Simulador	Intervalo de Dose Efetiva
Adulto (73,3 kg)	7,92 μSv – 0,40 mSv
Adolescente (56,8 kg)	10,04 μSv – 0,52 mSv
Criança de 10 anos (33,2 kg)	18,10 μSv – 0,90 mSv
Criança de cinco anos (19,8 kg)	30,50 μSv – 1,53 mSv

6. CONCLUSÕES

Tendo em vista o grau de concordância entre os resultados de excreção (Fig. 15) e absorção (Fig. 16) de colesterol preditos pelo modelo proposto e os dados experimentais da literatura (BOSNER et al., 1993; CONNOR; LIN, 1974; BORGSTROM, 1969), pode-se afirmar que o modelo foi validado em termos fisiológicos, sendo válida a sua aplicação para a avaliação das doses radiométricas devido à ingestão de $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol em humanos.

Observa-se que o órgão mais afetado pela radiação devido à ingestão de $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol é o intestino grosso inferior, que apresentou os maiores Coeficientes de Dose Absorvida em todos os objetos simuladores (Fig. 17) considerados neste trabalho.

Para uma mesma quantidade administrada de $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol, o Coeficiente de Dose Efetiva diminui com o aumento da massa corporal do objeto simulador (Fig. 18), em outras palavras, para a mesma atividade administrada os indivíduos com menor massa são submetidos a doses mais elevadas.

Adotando-se 1 mSv como sendo um nível de dose efetiva aceitável para submeter voluntários aos estudos metabólicos que utilizam o traçador radioativo, a atividade máxima de $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol que pode ser administrada por via oral é: 4,67 MBq para um adulto (73,3 kg), 3,56 MBq para um adolescente (56,4 kg), 2,04 MBq para uma criança de 10 anos e 1,21 MBq para uma criança de cinco anos.

As atividades de $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol administrados pela via oral reportadas na literatura correspondem a doses menores que 1 mSv para adultos, adolescentes e crianças de 10 anos (Tabela 14), perfazendo doses efetivas menores que procedimentos comuns na medicina, como por exemplo uma radiografia de abdômen ou uma mamografia (0,53 mSv e 0,13 μSv , respectivamente) (WALL; HART, 1997).

Os resultados apresentados neste trabalho servem de subsídio para os estudos metabólicos que utilizam o $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol, por serem mais realísticos e baseados na fisiologia humana, para os calculos das doses. O modelo proposto constitui uma ferramenta de decisão para os comitês de ética para fins de aprovação de protocolos experimentais que utilizam o $[4-^{14}\text{C}]$ -colesterol.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARKLAY, M. *Lipoprotein class distribution in normal and disease states*. In *Blood Lipids and Lipoproteins: Quantification, Composition and Metabolism*. New York: Wiley-Interscience, p. 587-603, 1972.
- BERGONIÉ, J.; TRIBONDEAU, L. Interpretation of Some Results of Radiotherapy and an Attempt at Determining a Logical Technique of Treatment / De Quelques Résultats de la Radiothérapie et Essai de Fixation d'une Technique Rationnelle. *Radiation Research*. v. 11 (4), p. 587-588, 1959.
- BERMAN, M; GRUNDY, S.M.; HOWARD, B.V. *Lipoprotein kinetics and modeling*, New York: Academic Press, 1982.
- BEVELACQUA, J. J. Internal dosimetry primer. *Radiation protection management*. v. 22(5), p. 5-17, 2005.
- BIERMAN, E.L.; ORAM, J.F. The interaction of high-density lipoproteins with extrahepatic cells. *Am. Heart J.* v.113, p.549-550, 1987.
- BORGSTROM, B. Quantification of cholesterol absorption in man by fecal analysis after the feeding of a single isotope-labeled meal. *Journal of lipid research*. v. 10, p. 331-337, 1969.
- BOSNER, M. S.; OSTLUNG, R. E.; OSOFISSAN, O.; GROSKLOS, J.; FRITSCHLE, C.; LANGE, L. G. Assessment of percent cholesterol absorption in humans with stable isotopes. *Journal of lipid research*. v. 34, p. 1047-53, 1993.
- BUTLER, J.; LAND, J.E. & SWALLOW. Chemical Mechanisms of the effects of high energy radiation on biological systems. *Radiation Phys. Chem.* v. 24:3/4, p. 273-282, 1984.
- CANTAROW, A.; TRUMPER, M. *Clinical Biochemistry*. 6. ed. Philadelphia: W.B. SAUNDERS COMPANY, p.71-79, 1962.
- CAREY, M. C.; SMALL, D. M. The characteristics of mixed micellar solutions with particular reference to bile. *Am J Med.* v. 49,p. 590-8, 1970.
- CHAPMAN, M.J.; GOLDSTEIN, S.; LAGRANGE, D.; LAPLAUD, P.M. A density gradient ultracentrifugal procedure for the isolation of the major lipoprotein classe from human serum. *J.Lipid. Res.* v. 2, p. 260-266, 1981.
- COBB, M.M.; TEITLEBAUM, H. Determinants of plasma cholesterol responsiveness to diet. *Br J Nutr.* v.71(2), p.271-282, 1994.

- COHEN, D. E. Balancing cholesterol synthesis and absorption in the gastrointestinal tract. *Journal of clinical lipidology*. v. 2, p. s1-s3, 2008.
- CONNOR, W. E.; LIN, D. S. The intestinal absorption of dietary cholesterol by hypercholesterolemic (type II) and normocholesterolemic humans. *Journal of clinical investigation*. v. 53, p. 1062 – 1070, 1974.
- CRISTY M. Mathematical Phantoms representing children of various ages for use in estimates of internal dose. *Report No. ORNL/NUREG/TM-367*. Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tenn., 1980.
- CRISTY M., ECKERMAN K.F. Specific absorbed fractions of energy at various age for use in estimates of internal dose. *Report No. ORNL/NUREG/TM-8381*. v. 1-7. Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tenn., 1987.
- DAWBER, T. R.; MEADORS, G. F. AND MOOR F. E. Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study Presented at a Joint Session of the Epidemiology, Health Officers, Medical Care, and Statistics Sections of the American Public Health Association, at the Seventy-eighth Annual Meeting in St. Louis, Mo., November 3, 1950.
- DELANEY, C.F.G.; FINCH, E.C. *Radiation detectors physical principles and applications*. New York: Oxford Science, 1992.
- Disease, 6th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, p. 937–48, 1998.
- DREON, D.M.; FERNSTROM, H.A.; MILLER, B.; KRAUSS, R.M. Low-density lipoprotein subclass patterns and lipoprotein response to a reduced-fat diet in men. *Faseb*. v. 8(1), p.121-126, 1994.
- DREON, D.M.; FERNSTROM, H.A.; WILLIAMS, P.T.; KRAUSS, R.M. A very low-fat diet is not associated with improved lipoprotein profiles in men with a 70 predominance of large, low-density lipoproteins. *Am J Clin Nutr*. v 69(3) , p.411-418, 1999.
- EISENBERG, S.; LEVY, R.I. Lipoprotein metabolism. *Adv. Lipid. Res*. v.13, p. 1-89, 1975.
- EVANS, R. D. *The Atomic Nucleus*. McGraw-Hill, Inc. 1985.
- FEDEBERG, R.S. & CAREW, J.A. Water radiolysis products and nucleotide damage in gamma – irradiated DNA. *Int. J. Radiat. Biol*. v. 40, p.11-17, 1981.
- GAYON, J. (2000) History of the Concept of Allometry. *American Zoologist* 40: 748-758.
- GOLD, N. I., and CRIGLER, J. F. JR. Effect of tritium labeling of cortisol on its physical-chemical properties and on its metabolism in man. *J. Clin. Endocrinol. & Metab*. v. 26, p. 133 - , 1966.

- GOULD, S. J. Allometry and Size in Ontogeny and Phylogeny. *Biological Reviews*. v. 4, p.587-640, 1966.
- GRUNDY, S.M. and ARHENS, E.H., Jr. Measurements of cholesterol turnover, synthesis, and absorption in man, carried out by isotope kinetic and sterol balance methods. *J Lipid Res*. v. 10, 91-107, 1969.
- GRUNDY, S.M. and MOK, H.Y. Determination of cholesterol absorption in man by intestinal perfusion. *J Lipid Res*, v. 18, p.263-271, 1977.
- HELLMAN, L.; ROSENFELD, R.S.; EIDINOFF, M. L.; FUKUSHIMA, D. K.; GALLAGHER, T. F.; WANG, C.; ADLERSBERG, D. Isotopic Studies of Plasma Cholesterol of Endogenous and Exogenous Origins. *J Clin Invest*. v. 34(1), p. 48–60, 1955.
- HOFMANN A. F. Bile secretion and the enterohepatic circulation of bile acids. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver
- HOFMANN A. F.; BORGSTROM B. The intraluminal phase of fat digestion in man: the lipid content of the micellar and oil phases of intestinal content obtained during fat digestion and absorption. *J Clin Invest*. v. 43, p.247–57, 1964.
- HUETTERMANN, J.; KOEHNLEIN, W.; TEOULE, R. *Effects of ionizing radiation of DNA: physical, chemical, and biological aspects Description/Abstract*. New York: Springer-Verlag, 1978.
- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP - 23). *Reference man: anatomical, physiological and metabolic characteristics* – Publication 23, Pergamon Press, Oxford, 1975.
- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP - 30). *Limits for Intakes of Radionuclides by Workers* – Publication 30, Pergamon Press, Oxford, 1979.
- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP - 60). *Recommendations Radiological Protection* – Publication 60, Pergamon Press, Oxford, 1991.
- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP - 68) – *Dose coefficients for intakes of radionuclides by workers* - Publication 68, Pergamon Press, New York, 1994.
- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP - 80). *Doses to patients from radiopharmaceuticals* – Publication 80, Pergamon Press, New York, 1998.
- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP - 53). *Doses to patients from radiopharmaceuticals* – Publication 53, Pergamon Press, New York, 1987.
- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP – 103). *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection* - Publication 103, Pergamon Press, New York, 2007

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP – 26), *Recommendations of ICRP* - Publication 26, Pergamon Press, New York, 1977.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP – 28). *Statement from the 1978 Stockholm meeting of the International Commission on Radiological Protection* - Publication 28, Pergamon Press, New York, 1978.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP – 45). *Statement from the 1985 Paris meeting of the International Commission on Radiological Protection* - Publication 45, Pergamon Press, New York, 1985.

JACQUEZ, J.A. *Compartmental analysis in biology and medicine – Kinetics of tracer-labeled materials*. Amsterdam: Elsevier, 1972.

JÖNSSON, B.; LINDMAN, B.; HOLMBERG, B.; KRONBERG, K. *Surfactants and Polymers in Aqueous Solutions*. New York :Jonh Wiley,1998.

KAPLAN, I. **Nuclear Physics** Addison-Wesley. 1978

KATAN, M.B.; GASTEL, A.C.; ROVER, C.M., MONTFORT, M.A.; KNUIMAN, J.T. Differences in individual responsiveness of serum cholesterol to fat modified diets in man. *Eur J Clin Invest*. v. 18, p.644-647,1988.

LE FANU, J. The case of the missing data: counselors and acolytes. *BMJ*. v. 325, p. 1490-1493, 2002.

LEE, D.M.; ALAUPOVIC, P. Studies of the composition and structure of plasma lipoproteins. Isolation, composition, and immunochemical characterization of low density lipoprotein subfractions of human plasma. *Biochemistry*. v.9, p. 2244-2252, 1970.

LEVITT, M. D.; HANSON, R. F.; BOND, J. H.; ENGEL, R. R. Failure to demonstrate degradation of [^{14}C] cholesterol to volatile hydrocarbons in rats and in human fecal homogenates. *Lipids*. v. 10, p. 662-666, 1975.

LOEVINGER, R.; BUNDINGER, T.; WATSON, E. *MIRD primer for absorbed dose calculations*. Society of nuclear medicine, 1988.

MACKAY, D.; JONES, P.J.H. Evaluation of methods for the determination of cholesterol absorption and synthesis in humans. *Atherosclerosis*. v. 218 (2), p. 253-262, 2011.

MANGER, R. P. A generic biokinetic model for carbon-14. *Radiat Prot Dosim*. v 143, p. 42–51, 2011.

MARCATO, L. M.; HAMADA, M. M.; MESQUITA, C. H. Biokinetics and radiation dosimetry for [^{14}C] cholesterol in humans. *Nukleonika*, v. 57(4), p. 607-614, 2012.

MARCHESE, S. R.; MESQUITA, C. H.; CUNHA, I. I. L. AnaComp program application to calculate ^{137}Cs transfer rates in marine organisms and dose on the man. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. v. 232, p. 233-236, 1998.

MEYER, J. H.; MAYER, E. A.; JEHN, D.; GU, Y.; FINK, A. S.; FRIED, M. Gastric processing and emptying of fat. *Gastroenterology*, v. 90, p.1176–87, 1986.

Ministério da Saúde. *Saúde Brasil – 2009: Uma análise da situação de saúde e da agenda nacional e internacional de prioridades em saúde*, 2010.

NELSON, D. L.; COX, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 4.ed. New York: W. H. Freeman & Co., p.343-822, 2004.

OLIVEIRA, G. M. M.; KLEIN, C. H.; SOUZA E SILVA, N. A. Mortalidade por doenças cardiovasculares em três estados do Brasil de 1980 a 2002. *Revista panamericana de salud publica*. v. 19(2), p. 85 – 93, 2006.

OSTLUND, R. E. JR. AND MATTHMST, D. E. [¹³C]cholesterol as a tracer for studies of cholesterol metabolism in humans. *Journal of Lipid Research*. v. 34, p. 1825- 1831, 1993.

RESCIGNO, A.; BECK, J. S. Compartments, in ROSEN, R. (ed): *Foundations os mathematical biology*. Volume 2. New York:Academic Press, p. 255-322, 1972.

ROS, E. Intestinal absorption of trygliceride and cholesterol. Dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. v. 151, p. 357-379, 2000.

ROSENTHAL, M.D.; GLEW, R.H. *Medical Biochemistry: Human Metabolism in* JONAS, A.; PHILLIPS, Lipoprotein Structure.In: VANCE, D.E.; VANCE, J.E. (Eds.). *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes*. 5. ed.Oxford: Elsevier, p. 486-506, 2008.

RUTH, T. J. The uses of radiotracers in the life sciences. *Reports on Progress in Physics*,v.72, p.1-23, 2009.

SAMUEL, P.; CROUSE, J. R; AHRENS, E. H. J. Evaluation of an isotope ratio method for measurement of cholesterol absorption in man. *Journal of lipid research*. v. 19, p. 82-93, 1978.

SAMUEL, P.; CROUSE, J.R.; ARHENS, E.H., JR. Evaluation of an isotope ratio method for measurement of cholesterol absorption in man. *Journal of Lipid Research*. V. 19, p. 82-93, 1978.

SCHAEFER, E.J.; EISENBERG, S.; LEVY, R.I. Lipoprotein apoprotein matabolim. *J. Lipid. Res*. v.19, p. 667-687, 1978.

SCHAEFER, E.J.; LAMON-FAVA, S.; AUSMAN, L.M.; ORDOVAS, J.M.; CLEVIDENCE, B.A. Judd JT, et al. Individual variability in lipoprotein cholesterol response to National Cholesterol Education Program Step 2 diets. *Am J Clin Nutr*. v.65(3), p.823-830,1997.

SCHWARTZ, C. C.; VANDEN BROEK, J. M.; COOPER, P. S. Lipoprotein cholesteryl ester production, transfer, and output in vivo in humans. *Journal of lipid research*. v. 45, p. 1594–1607, 2004.

SEGREST, J.P.; GARBER, D.W.; BROUILLETTE, C.G.; HARVEY, S.C.; ANANTHARAMAIAH G.M. *Advances in Protein Chemistry*. San Diego: Academic Press, p.303-305, 1994.

SHEPPARD, C. W.; HOUSEHOLDER, A. S. The mathematical basis of the interpretation of tracer experiments in closed steady-state systems. *J Appl Phys*. v. 22, p. 510-520, 1951.

SMALL D. M. Surface and bulk interactions of lipids and water with a classification of biologically active lipids based on these interactions. *Fed Proc*. v. 29, p. 1320–6, 1970.

SOCIEDADE BRASILEIRA de CARDIOLOGIA. Segundo Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.67, p. 1-16, 1996.

STABIN M.G., BRILL A.B. State of art in nuclear medicine dose assessment. *Semin Nucl Med*. v. 38, p. 308-320, 2008.

STABIN M.G., TAGESSON M., THOMAS S.R., LJUNGBERG M., STRAND S.E. Radiation dosimetry in nuclear medicine. *Applied Radiation and Isotopes*, v. 50, p. 73-87, 1999.

SWALLOW, A. J. *Radiation chemistry of organic compounds*. Cambridge: Pergamon Press, 1960.

TAYLOR, D. M. Biokinetic model for the behavior of carbon-14 from labeled compounds in the human body: can a single model be justified? *Radiation Protection Dosimetry*. v. 108, p.187-202, 2004.

TAYLOR, D. M. Generic models for radionuclide dosimetry: ¹¹C, ¹⁸F or ⁷⁵Se-labelled amino acids. *Applied Radiation and Isotopes*. v. 52, p. 911-922, 2000.

VÉRTES, A.; NAGY, S.; KLENCSÁR Z. (eds.) *Handbook of nuclear chemistry: chemical application of nuclear reactions and radiations*. Dordrecht: Kluwer Academic Pub, 2003.

VICINI, P.; BRILL, A. B.; STABIN, M. G.; RESCIGNO, A. Kinetic modeling in support of radionuclide dose assessment. *Seminars in Nuclear Medicine*, v.38, p.335-346, 2008.

WALL, B.F. and HART D. Revised radiation doses for typical x-ray examinations. *The British Journal of Radiology*, v. 7, p. 437–439, 1997.

WOOD, P.D.S.; MYERS, D.; LEE Y.L.; SHIODA, R.; KINSELL, L.W. 1,2-³H-Cholesterol as a tracer in studies of human cholesterol metabolism. *Journal of Lipid Research*, v.8, p.406-408, 1967.

World Health Organization. *Fact sheet N°310: The 10 leading causes of death by broad income group (2008)*, 2011.

World Health Organization. *Global Burden Disease*, 2011.

YOSHIMURA, E. M. Radiation Physics: interaction of radiation with matter. *Revista Brasileira de Física Médica*, v.3(1), p. 57-67, 2009.

ZILVERSMIT, D.B. and HUGHES, L.B. Validation of dual-isotope plasma ratio method for measurement of cholesterol absorption in rats. *J Lipid Res*, v. 15, p. 465-73, 1974.