AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ANÁLISE COMPARTIMENTAL E ASPECTOS DOSIMÉTRICOS APLICADOS AO COLESTEROL MARCADO COM ^{3}H

ADRIANO DOS SANTOS OLIVEIRA

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

2015

AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ANÁLISE COMPARTIMENTAL E ASPECTOS DOSIMÉTRICOS APLICADOS AO COLESTEROL MARCADO COM ^{3}H

ADRIANO DOS SANTOS OLIVEIRA

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

2015

À minha família e amigos.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Carlos Henrique de Mesquita, por todo o apoio dedicado a mim e ao trabalho.

À Dra. Margarida Mizue Hamada por toda a dedicação, conhecimentos da ciência e da vida transmitidos e pela coorientação nos momentos difíceis.

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN/CNEN –SP), em especial ao Centro de Tecnologia das Radiações (CTR), por ter disponibilizado suas instalações para o desenvolvimento deste trabalho.

À Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) pela bolsa concedida.

Aos funcionários do Centro de Tecnologia das Radiações, Dr. Wilson Calvo, Dr. Fabio Costa, Dra. Maria Conceição e Tec. Vagner Fernandes.

Aos amigos e colegas do Centro de Tecnologia das Radiações pelo apoio durante o desenvolvimento deste trabalho, João Trencher, Robinson Alves, Diego Vergaças de Sousa Carvalho, Cauê de Mello, Alexandre de França Velo, Fenando Kondo e Luana Andrade.

À minha família pelo empenho dedicado a mim desde o início de meus estudos, em especial à minha mãe, Lourdes Aparecida Pires, e à minha sogra, Maria Goreti da Silva da Cruz.

Em especial à Bruna Souza Cruz por toda convivência e amor a mim dedicado.

E a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

“When a man lies he murders some
part of the world these are the pale deaths
which men miscall their lives all this I cannot
bear to witness any longer can not the
kingdom of salvation take me home.”
To Live Is To Die

Cliff Burton

ANÁLISE COMPARTIMENTAL E ASPECTOS DOSIMÉTRICOS APLICADOS AO COLESTEROL MARCADO COM ^{3}H

Adriano dos Santos Oliveira

RESUMO

Doenças cardiovasculares (DCVs) são uma das maiores causas de morte ao redor do mundo, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS). Sabe-se que, alterações do nível das lipoproteínas plasmáticas, que são responsáveis pelo transporte do colesterol pela corrente sanguínea, estão relacionadas com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Por essa razão conhecer os parâmetros biocinéticos das lipoproteínas plasmáticas e quantificá-los é importante para corrigir e aprofundar estudos relacionados às doenças associadas a alterações no nível das lipoproteínas. O objetivo principal deste trabalho é fornecer um modelo biocinético e estimar as doses radiométricas para o ^{3}H-Colesterol, um traçador radioativo empregado em estudos fisiológicos e metabólicos. O modelo utilizado neste trabalho foi baseado em [SCHWARTZ e col., 2004] quanto à distribuição do colesterol pelas lipoproteínas e no modelo gastrointestinal do [ICRP 30, 1979]. As doses distribuídas nos compartimentos do modelo e nos órgãos e tecidos de um adulto padrão descritos no [ICRP 106, 2008] foram calculadas utilizando a metodologia MIRD (*Medical Internal Radiation Dose*) e a análise compartimental realizada pelo programa computacional Matlab®. Os coeficientes de doses foram estimados para um phantom de um homem padrão (73 kg) descrito no [ICRP 60, 1991]. As doses estimadas tanto para o modelo quanto as estimadas para outros órgãos foram baixas e não ultrapassaram a maior dose obtida que foi no intestino grosso superior, como sendo 46,8 µGy. Esses parâmetros poderão ser utilizados como auxilio em trabalhos que necessitem de pareceres dos comitês de ética, quanto ao uso do ^{3}H-Colesterol como traçador radioativo.

COMPARTIMENTAL ANALYSIS AND DOSIMETRIC ASPECTS APPLIED TO CHOLESTEROL WITH ^{3}H LABELED

Adriano dos Santos Oliveira

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVDs) are one of the major reasons of death around the world according to the World Health Organization (WHO). It is well known that changes in levels of plasma lipoproteins, which are responsible for the transport of cholesterol into the bloodstream, are associated with cardiovascular diseases. For this reason to know the biokinetic parameters of plasma lipoproteins and quantifies them is important to correct and deep understanding about the diseases associated with these disorders. The main aim of this study is to provide a biokinetic model and estimate the radiometric doses for ^{3}H-Cholesterol, a radioactive tracer widely used in physiological and metabolic studies. The model was based on [Schwartz et al. 2004] about the distribution of cholesterol by the lipoprotein and gastrointestinal model [ICRP 30, 1979]. The doses distribution in compartments of the model and other organs and tissues of a standard adult described in [ICRP 106, 2008] was calculated using MIRD method (Medical Internal Radiation Dose) and compartmental analysis using the computer program Matlab®. The dose coefficients were estimated for a standard phantom man (73 kg) described in [ICRP 60, 1991]. The estimated doses for both model and for other organs were low and did not exceed the highest dose obtained that was in the upper large intestine, as 46.8 μGy these parameters will assist in ethics committee's opinions on the use of works that use the ^{3}H-cholesterol which radioactive tracer.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Classificação dos lipídios [Adaptado de QUEHENBERGER e col., 2010]. 19

FIGURA 2: Estrutura química do colesterol. (Adaptação de ROSENTHAL e GLEW, 2009). 20

FIGURA 3: Biossíntese do colesterol. (Adaptação de Lehninger e col., 2006)..... 21

FIGURA 4: Biossíntese do colesterol. (Adaptação de LEHNINGER e col., 2006). 22

FIGURA 5: Classificação das Lipoproteínas (Adaptação de JONAS e PHILLPS, 2008). 23

FIGURA 6: As lipoproteínas são produzidas no intestino (quilomicrons) e no fígado (VLDL) e transportadas na corrente sanguínea em complexos lipoprotéicos, nos quais existem diversas variantes com diferentes funções, proteínas e composição lipídica. (Fonte: LEHNINGER e col., 2006). 25

FIGURA 7: Estudo cinético do colesterol. P.T.R. (pool de transporte rápido); P.T.L. (pool de transporte lento); (a) O comportamento cinético do colesterol no organismo obedece a uma função biexponencial; (b) modelo bicompartimental proposto por Magot e colaboradores (Fonte: Figura adaptada de MAGOT e col., 1987). 29

FIGURA 8: Modelo do sistema de colesterol de ratos no qual [3H]colesterol (q10=1 MBq) é introduzido por meio de uma injeção intravenosa de células vermelhas. Compartimento 1 (células vermelhas), 2 e 3 (plasma), 4 e 5 (fígado), 6 e 7 (carcaça, pools de trocas rápidas e lentas). C.L., colesterol livre; C.E., colesterol esterificado; C.T., colesterol total. Os valores entre colchetes correspondem as massas de colesterol estimadas (em mg) em cada compartimento. Os valores entre parênteses representam as taxas de troca ou transporte entre o compartimento de n° i para o compartimento de n° j (parâmetros ki,j expressos em h-1). (Fonte: Figura adaptada de MAGOT e col., 1987). 30

FIGURA 9: Molécula do colesterol marcada com um átomo de trício [7(N)^{3}H]COLESTEROL. 36

FIGURA 10: Curva de atenuação da radiação β. 38

FIGURA 11: Modelo Compartimental adaptado de Schwartz e col. (2004) para a biocinética do colesterol onde: as setas indicam as transferências do colesterol marcado por um compartimento e outro, quanto aos valores, os valores em negrito são

referenciados para o sujeitos com colesterol normal e os valores em itálico para os os sujeitos que possuem alguma alteração patológica relacionada ao colesterol. Os valores nas setas indicam a quantidade de colesterol que é transferido para o compartimento e os valores dentro dos compartimentos indicam a quantidade de colesterol no compartimento. 42

FIGURA 12: Adaptação do modelo gastrointestinal do ICRP 30, 1979. O asterisco representa a incorporação do analito. 43

FIGURA 13: Modelo Compartimental: A entrada do analito (3H-Colesterol) no sistema é representada por um asterisco. Os compartimentos, representados por círculos, podem ser uma locação física onde uma substância reside ou um estado químico da mesma. Os parâmetros cinéticos ki,j , representados pelas setas, são as frações constantes de transferências do conteúdo do compartimento Ci que se transfere para o compartimento Cj (modelo adaptado de SCHWARTZ et al., 2004 e ICRP 30, 1979). 44

FIGURA 14: Curvas de transferências do 3H-Colesterol a partir da ingestão a partir dos dados provindos do ICRP 30, 1979. 50

FIGURA 15: Curva cinética do colesterol marcado com trício ao longo de dias a partir de uma atividade de 1MBq. No gráfico menor inserido observa-se melhor a curva cinética do colesterol marcado no compartimento quilomícrons. 51

FIGURA 16: Curva cinética do colesterol marcado com trício ao longo de dias a partir de uma atividade de 1MBq. No gráfico menor inserido observa-se melhor a curva cinética do colesterol marcado no compartimento fígado. 52

FIGURA 17: Curva cinética do colesterol marcado com trício ao longo de dias a partir de uma atividade de 1MBq. No gráfico menor inserido observa-se melhor a curva cinética do colesterol marcado no compartimento alfa-HDL..... 53

FIGURA 18: Curva cinética do colesterol marcado com trício ao longo de dias a partir de uma atividade de 1MBq. No gráfico menor inserido observa-se melhor a curva cinética do colesterol marcado no compartimento Células Vermelhas. 54

FIGURA 19: Curva cinética do colesterol marcado com trício ao longo de dias a partir de uma atividade de 1MBq. No gráfico menor inserido observa-se melhor a curva cinética do colesterol marcado no compartimento Beta apo-B. 55

FIGURA 20: Curva cinética do colesterol marcado com trício ao longo de dias a partir de uma atividade de 1MBq. No gráfico menor inserido observa-se melhor a curva cinética do colesterol marcado no compartimento Outros Tecidos..... 56

FIGURA 21: Curva cinética do colesterol marcado com trício ao longo de dias a partir de uma atividade de 1MBq. No gráfico menor inserido observa-se melhor a curva cinética do colesterol marcado no compartimento HDL. 57
FIGURA 22: Curva cinética do colesterol marcado com trício ao longo de dias a partir de uma atividade de 1MBq. No gráfico menor inserido observa-se melhor a curva cinética do colesterol marcado no compartimento LDL. 58
FIGURA 23: Curva cinética do colesterol marcado com trício ao longo de dias a partir de uma atividade de 1MBq. No gráfico menor inserido observa-se melhor a curva cinética do colesterol marcado no compartimento VLDL. 59
FIGURA 24: Curva cinética do colesterol marcado com trício ao longo de dias a partir de uma atividade de 1MBq. No gráfico menor inserido observa-se melhor a curva cinética do colesterol marcado no compartimento IDL. 60

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- Classificação, propriedades e composição das lipoproteínas humanas. ... 27

TABELA 2 - Fatores de qualidade Q definidos nos ICRP, ICRU e CNEN. 32

TABELA 3 - Fator w_T que representa a proporção do risco devido a efeitos estocásticos resultantes no tecido ou órgão com relação ao risco total por efeitos estocásticos quando o corpo inteiro é irradiado uniformemente. 34

TABELA 4 - Equações empíricas para estimar o alcance das partículas β. 37

TABELA 5 - Dados utilizados a partir do Modelo de Schwartz e col. (2004) para a análise compartimental do colesterol. 47

TABELA 6 - Dados do ICRP 30 com o compartimento dos quilomicrons 48

TABELA 7 - Coeficientes de doses Absorvidas nos Compartimentos do Modelo. 62

TABELA 8 - Tabela de Doses Absorvidas para o ^{3}H-Colesterol em um fantom de um adulto com 73 kg. 64

TABELA 9 - Doses Absorvidas em Procedimentos de Diagnósticos por Raios X. 65

TABELA 10 - Doses Absorvidas em Procedimentos de Diagnósticos em Medicina Nuclear. 66

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 13
2. OBJETIVO 18
3. JUSTIFICATIVA 18
4. EMBASAMENTO TEÓRICO 18
4.1 Lipídios Plasmáticos 18
4.2 Lipoproteínas Plasmáticas 22
4.3 Lipídios Artificiais 28
4.4 Aspectos Cinéticos do Colesterol no Organismo 28
4.5 Aspectos Dosimétricos 30
4.5.1 Os Conceitos de Dose 30
4.5.2 Dose Absorvida D(Gy) 31
4.5.3 Dose Equivalente H(Sv) 31
4.5.4 Dose Equivalente Comprometida H(Sv) 32
4.5.5 Equivalente de Dose H_E(Sv) Efetiva 33
4.6. Efeitos Biológicos da Radiação Ionizante 33
4.7. Traçadores Radioativos 35
4.8. Interações de Partículas com a Matéria 36
4.9. Modelos Matemáticos Comumente Utilizados em Dosimetria Interna 39
4.9.1. Dosimetria Interna 39
4.9.2. O método MIRD para o cálculo da dose radiodosimétrica. 39
4.9.3. Modelos Compartimentais 41
5. METODOLOGIA 41
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO 49
7. CONCLUSÃO 68
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 69
ANEXOS 77

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) continuam a ser uma das maiores causas de mortes no mundo. Mais de 17 milhões de pessoas morreram por doenças cardiovasculares em 2008. Mais de três milhões dessas mortes ocorreram antes dos 60 anos de idade e poderiam ter sido evitadas em grande parte. A percentagem de mortes prematuras por doenças cardiovasculares varia de 4% em países desenvolvidos e 42% em países de baixa renda, levando a uma crescente desigualdade na ocorrência e evolução das doenças cardiovasculares entre países e populações [Organização Mundial da Saúde, 2011].

Um estudo realizado pela OMS (Organização Mundial da Saúde) em 2005 prevê que, a partir de 2015, 20 milhões de pessoas morrerão a cada ano por doenças cardiovasculares. Em torno de 8% dessas mortes estão ocorrendo em países de renda média e baixa, e as principais causas são o tabagismo, a inatividade física e a dieta inadequada [Organização Mundial da Saúde, 2005].

No Brasil as doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte. Elas são responsáveis por cerca de 20% de todas as mortes em indivíduos acima de 30 anos. Segundo o Ministério da Saúde, ocorreram 962.931 mortes em indivíduos com mais de 30 anos no ano 2009. As doenças isquêmicas do coração (DIC) foram responsáveis por 95.449 mortes e as doenças cerebrovasculares (DCbV) por 97.860 mortes. As causas cardiovasculares atribuíveis à aterosclerose foram responsáveis por 193.309 mortes, às neoplasias por 166.036 mortes, as causas respiratórias responderam por 106.927 mortes, as causas externas por 77.503, as doenças do aparelho digestivo por 53.754 mortes e as do aparelho geniturinário por 21.527 mortes [MANSUR e col., 2012]. Dentre as doenças cardiovasculares com maior prevalência e que determinam maiores taxas de morbimortalidade, encontram-se a doença arterial coronariana (DAC) e o acidente vascular cerebral (AVC) [YU-POTH e col., 1999].

A dislipidemia, alteração dos níveis de lipídeos ou de lipoproteínas circulantes, é causada pelas alterações na produção, no catabolismo ou excreção das

mesmas, em consequência de fatores genéticos e/ou ambientais, dieta inadequada e/ou sedentarismo [RABELO, 2001]. De acordo com o Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol, a hipercolesterolemia, em particular o aumento do LDL (lipoproteína de baixa densidade), é o principal preditor das DCVs, por as partículas de LDL conter 70% de colesterol no sangue, sendo o principal alvo de intervenção médica [The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), 2001]. Níveis séricos aumentados de HDL (lipoproteína de alta densidade) diminuem o risco relativo para a DCV. O mecanismo para esse efeito protetor ocorre pela habilidade de a HDL fazer o transporte reverso do colesterol, ou seja, de removê-lo das células e transportá-lo para o fígado para a posterior excreção. A HDL também previne a oxidação e agregação das partículas de LDL na parede arterial, diminuindo o potencial aterogênico dessa lipoproteína [GIULLUM, 2000].

O estudo de Framingham [KATAN e col. 1987], um dos primeiros estudos que evidenciou a importância da relação entre a LDL e a HDL como indicadores de DCVs, demonstra que valores altos de colesterol total (CT) e de LDL-colesterol (LDL-C) são indicadores diretos de risco para o desenvolvimento de eventos clínicos da doença aterosclerótica e, posteriormente, que o HDL-colesterol (HDL-C) é inversamente relacionada à DCVs [COBB e TEITEBLAUM, 1994; SCHAEFER e col., 1997].

Resultados semelhantes também foram evidenciados em outros estudos, dentre os quais estão: o Estudo dos Sete Países [KATAN e col., 1988], o *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) [DREON e col., 1994] e o *Prospective Cardiovascular Munster Study* (PROCAM) [DREON e col., 1999] como indicadores dos níveis séricos de LDL e HDL para DCVs.

O colesterol corpóreo possui duas origens, a saber: (a) sintetizado pelo fígado e (b) proveniente absorção da ingesta de alimentos que contenham esse componente. As lipoproteínas plasmáticas são fundamentais para que ocorra o balanço corpóreo do colesterol, 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].

O metabolismo das lipoproteínas plasmáticas é amplamente estudado por desempenhar a função do transporte do colesterol pela corrente sanguínea. Alterações nesse transporte podem ocorrer por diversos motivos como, por exemplo, os fatores genéticos, metabólicos, interação medicamentosa e devido aos hábitos alimentares. Conhecer os parâmetros biocinéticos das lipoproteínas e cotejá-los com os valores de normalidade pode ser útil para corrigir os transtornos metabólicos e para aprofundar a compreensão das patologias associadas. [MARANHÃO e col., 1996; CÉSAR e col., 2006;].

Na literatura os estudos da biocinética das lipoproteínas são realizados basicamente por duas alternativas: a primeira é acompanhar a rota metabólica (distribuição e concentração) e os tempos de permanência das lipoproteínas nos tecidos marcando-as com um traçador radioativo na componente proteica das lipoproteínas [LEES e col., 1983; LEES e col., 1985;]. Esses estudos normalmente são realizados com o traçador ^{125}I (iodo) [LEES e col., 1983] devido à alta afinidade do iodo com os resíduos tirosínicos presentes nas apolipoproteínas. A desvantagem dessa técnica é que é necessário dispor previamente das apolipoproteínas, seja do próprio paciente ou de um extrato de um *pool* plasmático de um banco de amostras coletivas. Nesse caso, poderá haver o risco de contaminação do material sanguíneo, principalmente no caso da amostra conter o HIV ou outros vírus.

A segunda alternativa é preparar, em laboratório, o núcleo lipídico contendo componentes químicos puros, assegurando-se desta forma de não conter contaminações. A esses compostos na forma de emulsões podem conter marcadores radioativos e não-radioativos e assim serem metabolicamente estudados. Dentre os marcadores mais eficientes podem-se citar os traçadores radioativos (^{3}H (trício), ^{14}C (carbono), ^{32}P(fósforo)) e a seguir injetá-los no organismo [MARANHÃO e col., 1990; MARANHÃO e col., 1993; MARANHÃO e col., 1996; CÉSAR e col., 2006; COUTO e col., 2007]. A vantagem dessa técnica é poder padronizar o exame e não correr os riscos de contaminações patogênicas. Em contrapartida, a desvantagem é que a emulsão preparada em laboratório não contém as apolipoproteínas. Estudos prévios demonstraram que as partículas artificiais ao serem introduzidas no sangue incorporam apolipoproteínas disponíveis no *pool* plasmático [REDGRAVE e MARANHÃO, 1985; MARANHÃO e col., 1986].

No caso particular dos estudos com emulsões lipídicas artificiais marcadas com ^{3}H e ^{14}C o conhecimento dos aspectos dosimétricos só foi estimado fundamentalmente de forma indireta fazendo-se uso da teoria da alometria conforme descrito por Maranhão e colaboradores [MARANHÃO e col., 1996]. Basicamente, utilizaram-se os limites LIA (limite anual de incorporação) [ICRP 60, 1991]. Para o ^{3}H e o ^{14}C as estimativas assim efetuadas são relativamente precárias, pois o parâmetro LIA é dependente da forma química do produto marcado e não se conhece este parâmetro especificamente para o ^{3}H-Colesterol e ^{14}C-colesterol.

O grupo do Instituto do Coração, liderado pelo Dr. Maranhão, estimou a contribuição da dose proveniente do ^{14}C-colesterol esterificado (^{14}C-CE) a partir da teoria alométrica [MARANHÃO e col., 1996] e de dados da biodistribuição do colesterol em ratos com aproximadamente 0,4 kg [MAGOT e col., 1987]. O estudo foi limitado à dosimetria do ^{14}C, embora boa parte dos trabalhos científicos faça uso da combinação de traçadores marcados com ^{3}H e ^{14}C. Mais recentemente, Marcato e col. estudaram a dose para o ^{14}C-Colesterol [MARCATO e col. 2012; MARCATO e col., 2013]. Consequentemente, há espaço na literatura para aprimorar o valor da dose radiométrica, principalmente para o ^{3}H-Colesterol, aos quais os pacientes e voluntários são expostos ao se submeterem a esse tipo de incorporação.

Radiotraçadores como ^{3}H-Colesterol são geralmente utilizados nos estudos metabólicos [WOOD, 1967; ROSENFELD, 1971; REDGRAVE e col., 1985; MARANHÃO e col., 1996, CÉSAR e col., 2006], por ser um método muito sensível para a detecção do colesterol em pequenas quantidades. Em geral, um traçador deve possuir três propriedades fundamentais, a saber: (1) deve ter as mesmas propriedades fenomenológicas da substância (analito) marcada, (2) deve ser adicionado na molécula marcada em uma quantidade que não altere o comportamento fisiológico normal do analito, e (3) deve ser facilmente detectada como uma entidade separada [VICINI, 2008].

A preocupação com os efeitos biológicos das radiações é alta perante a sociedade e tem-se por norma que estudos que utilizem qualquer forma de radiação sejam submetidos a avaliações por comitês de ética. Por essa razão, a necessidade de orientação sobre uma utilização segura das radiações levou em 1928 a formação da

Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP), que desde então, coordena o desenvolvimento em todo o mundo divulgando diretrizes de proteção radiológica sobre a exposição acidental, ocupacional e exposição de pacientes submetidos à radiação [VICINI, 2008].

A Sociedade de Medicina Nuclear estabeleceu em 1968 uma metodologia padrão para que as doses internas pudessem ser analisadas, formando um comitê, e a metodologia denominada de MIRD (*Medical Internal Radiation Dose*), que criou uma ferramenta de análise para a avaliação da dose absorvida nos órgãos quando radionuclídeos são depositados internamente no corpo [BOLCH e col., 2009]. A metodologia MIRD define que órgãos que concentram o radionuclídeo são chamados de órgãos fontes e os órgãos que são atingidos pela radiação dos órgãos fontes são denominados de órgãos alvos [LOEVINGER e BERMAN, 1968].

O ICRP formulou uma teoria dosimétrica que inclui propriedades físicas, por exemplo, (1) a energia ***E***(J) absorvida no tecido (2) de massa ***m***(kg) definindo-se dose absorvida como a razão ***E***(J)/***m***(kg). O Sistema Internacional de Pesos e Medidas adotou essa razão com o nome de ***Gray*** (abreviado como Gy). Essa definição não leva em conta que diferentes tipos de radiações, mesmo dissipando uma mesma quantidade de energia, poderão ter efeitos biológicos diferenciados. Neste sentido, a mesma atividade de radioisótopo gama emissor puro, como o ^{99m}Tc e de ^{3}H (beta emissor puro) terão efeitos biológicos diferenciados, pois a radiação beta é capaz de gerar mais ionizações nos tecidos. Por essa e outras razões o ICRP criou duas outras novas definições de dose ambas com o nome de ***sievert*** (abreviada como ***Sv***), a saber: (1) a dose equivalente e (2) a dose equivalente efetiva, que trata a eficácia biológica de todas as radiações emitidas e a radiosensibilidade dos órgãos para efeitos estocásticos [ICRP 60, 1991; ICRP 103, 2007].

Na publicação de número 30, o ICRP define modelos biocinéticos para diversos radioisótopos que incluem o trato respiratório e o trato gastrointestinal [ICRP 30, 1979]. A partir de então modelos biocinéticos mais complexos que simulam a fisiologia e a bioquímica de moléculas são muito utilizados devido ao desenvolvimento computacional que facilitou estes estudos [DISTEFANO, 1984]. Porém, os dados

dosimétricos relacionados ao radiotraçadores utilizados nestes modelos ainda são precários na literatura.

A dosimetria do ^{14}C-colesterol foi realizada em trabalhos recentes desenvolvidos no IPEN [MARCATO e col., 2012; MARCATO e col., 2013]. No tocante à dosimetria do ^{3}H-Colesterol a literatura ainda não é devidamente definida, principalmente por meio de modelos com base fisiológica. Assim, pretende-se utilizar esse tema no presente trabalho.

2. OBJETIVO

Desenvolver um modelo biocinético com base fisiológica para a avaliação das doses radiométricas, em um homem padrão, quando submetido a experimentos com traçador de colesterol marcado com trício (^{3}H) incorporado pela ingestão.

Estimar a dose radioativa do 7N-^{3}H-Colesterol incorporado pela via da ingestão em humanos adultos. Esta informação é importante para subsidiar os pareceres dos Comitês de Ética sobre a procedência ou não de futuros trabalhos científicos que façam o uso de colesterol marcado com trício (^{3}H).

3. JUSTIFICATIVA

Trabalhos científicos vêm sendo descritos na literatura fazendo-se uso da de traçadores marcados com ^{3}H. Há então espaço na literatura para o aprimoramento do valor da dose radiométrica para o colesterol marcado com ^{3}H com base em modelos fisiológicos da distribuição do colesterol no corpo.

4. EMBASAMENTO TEÓRICO

4.1 Lipídios Plasmáticos

Lipídios são pequenas moléculas hidrofóbicas que podem ser provenientes de ligações carbônicas com tioésters ou compostos isoprenóides [FAHY e col., 2009]. No plasma os lipídios desempenham funções como, por exemplo, base para estruturas

celulares e no envolvimento em sequências metabólicas e hormonais de diversos compostos. Assim, os lipídios estão classificados de acordo com a FIG. 1.

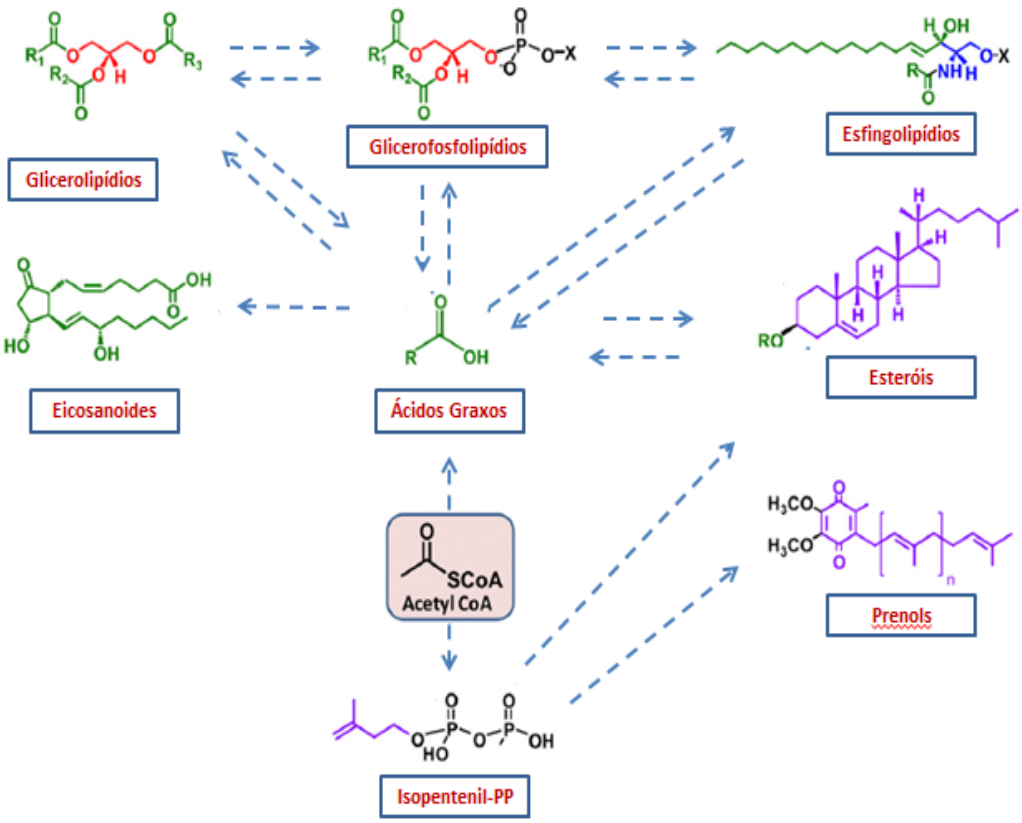

FIGURA 1: Classificação dos lipídios [Adaptado de QUEHENBERGER e col., 2010].

A FIG. 1 ilustra a diversidade dos lipídios no plasma humano. As relações entre as categorias dos lipídios estão apresentadas iniciando-se com o carbono (2), precursor do acetil CoA, o qual está construindo os blocos na biossíntese de ácidos graxos. Os ácidos graxos podem ser transferidos em partes para os complexos lipídicos, nomeados como esfingolipídios, glicerolipídios, glicerofosfolipídios e esteróis (como ésteres esteróis). Alguns ácidos graxos são convertidos em eicosanoides. A segunda maior rota biosintética do Acetil CoA é gerada no carbono (5) dos isoprenóides. Estes são precursores do isopentenil pirofosfato, o qual provê os blocos para construção do prenol e dos lipídios esteroides. Na FIG. 1 os derivados de ácidos graxos substituintes estão coloridos em verde; os átomos derivados de isoprenos estão coloridos em roxo; o glicerol e os grupos derivados de serina estão coloridos em vermelho e azul, respectivamente. Flechas denotam multipassos de transformações ao longo de uma

grande categoria de lipídios começando com acetil CoA [QUEHENBERGER e col., 2010].

Dentre os lipídios esteroides, no plasma, o colesterol (FIG. 2) é o mais abundante apresentando concentração de aproximadamente 145 mg/dl [QUEHENBERGER e col., 2010]. O colesterol é um álcool esteroide encontrado exclusivamente em animais e virtualmente presente em todas as células e fluídos corpóreos. É um precursor fisiológico de substâncias importantes, incluindo os ácidos biliares, que ajudam à digestão, os hormônios esteroides, a vitamina D e está presente nas lipoproteínas [JONAS e PHILLIPS, 2008; ROSENTHAL e GLEW, 2009].

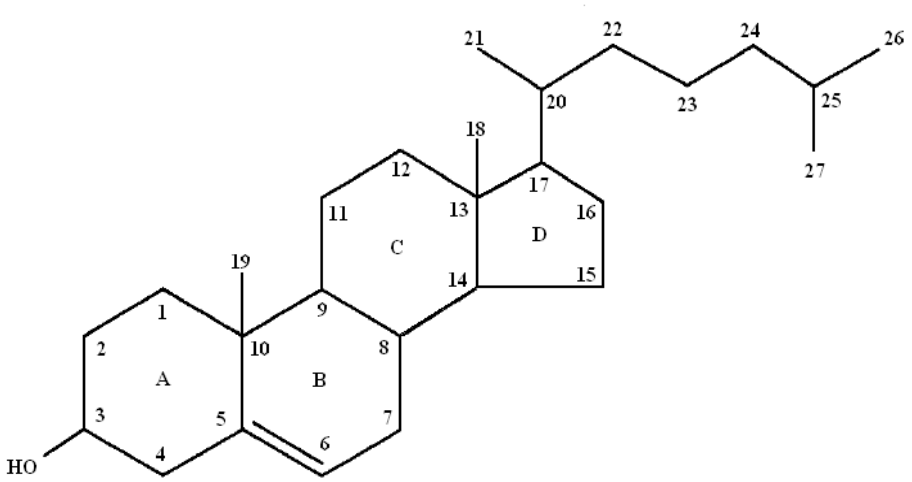

FIGURA 2: Estrutura química do colesterol. (Adaptação de ROSENTHAL e GLEW, 2009).

A biossíntese do colesterol ocorre em quatro fases: 1) três unidades do acetato são condensadas formando um intermediário com seis carbonos, mevalonato; 2) a conversão do mevalonato em unidades de isopreno ativada; 3) ocorre então à polimerização de seis unidades isoprênicas com cinco carbonos, formando assim o escaleno, uma molécula linear com trinta carbonos; 4) nessa última fase o escaleno é fechado formando os quatro anéis do núcleo esteroide, com uma série de alterações adicionais (oxidação, remoção ou migração de grupos metil) e, consequentemente, a produção do colesterol. A FIG. 3 ilustra a conversão de 3-hidroxi-3metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) à mevalonato, reação catalisada pela enzima HMG-CoA redutase que controla a síntese e via metabólica do colesterol [LEHNINGER e col., 2006].

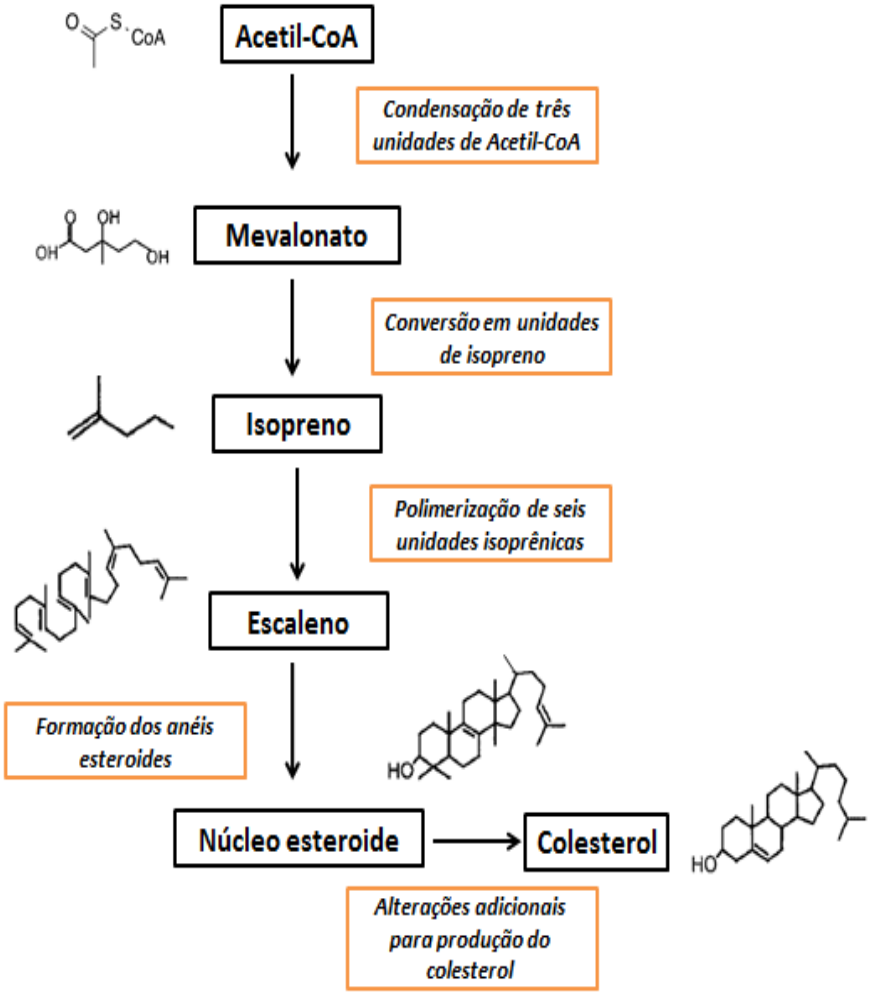

FIGURA 3: Biossíntese do colesterol. (Adaptação de Lehninger e col., 2006).

Na forma livre, ocorre uma dificuldade de os lipídeos atingirem os tecidos, pois são insolúveis no meio aquoso e assim para circularem no sangue necessitam estarem agregados a complexos hidrossolúveis denominados complexos lipoprotéicos [JONAS e PHILLIPS, 2008].

Os lipídeos provenientes da dieta (exógenos) e os fabricados pelo próprio organismo (endógenos) organizam-se na forma de macroagregados lipoprotéicos nos

quais os triglicerídeos (TG) e colesterol esterificado (CE) ficam envolvidos por fosfolípides e colesterol não esterificado (CL). Ligam-se às proteínas especificas denominadas apolipoproteínas que se associam aos macroagregados lipídicos denominados lipoproteínas [SEGREST e col., 1994; LEHNINGER e col., 2006; JONAS e PHILLIPS, 2008]. Os constituintes dos macroagregados lipoprotéicos são mantidos por meio de interações não covalentes, isto é, por meio de forças de atração intermoleculares. [JONAS e PHILLIPS, 2008].

4.2 Lipoproteínas Plasmáticas

O transporte do colesterol na circulação ocorre com o auxílio das lipoproteínas, que são estruturas macrocelulares contendo proteínas específicas (apoliproteínas) e combinadas com vários lipídeos, a saber: os fosfolipídeos, o colesterol, o éster de colesterol e os triacilglicerideos. [LEHNINGER e col. 2008] FIG. 4.

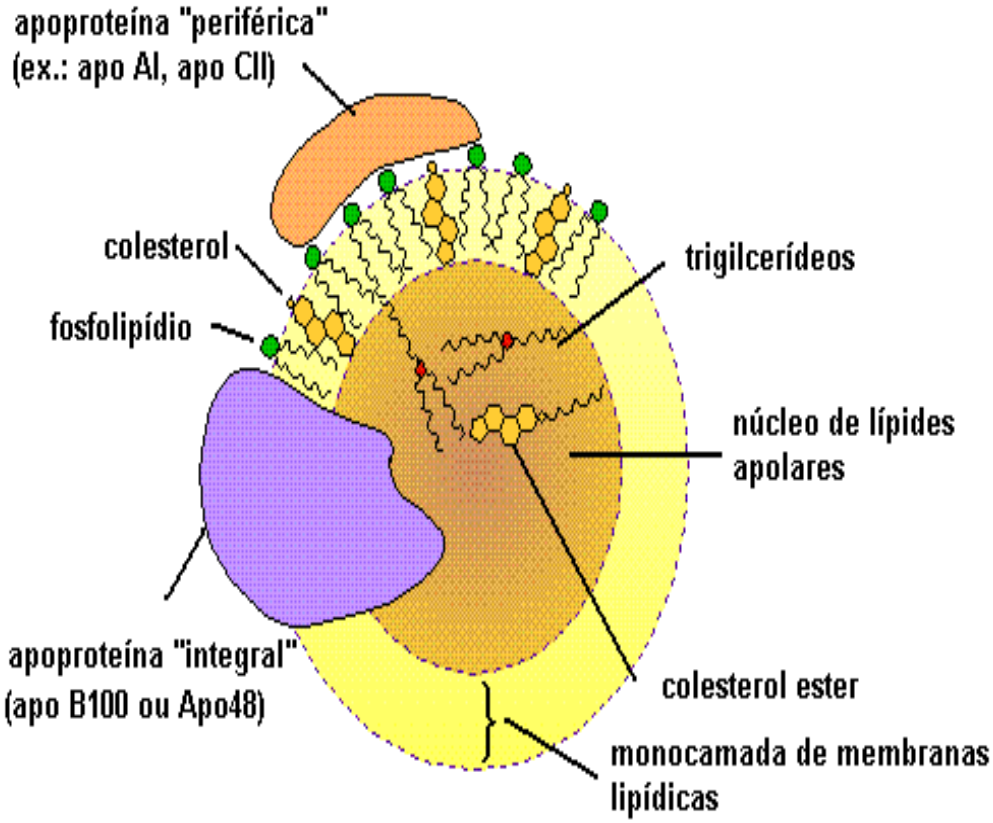

FIGURA 4: Biossíntese do colesterol. (Adaptação de LEHNINGER e col., 2006).

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 conhecidas classificadas como: Quilomicrons (QM), VLDL (lipoproteínas de densidade muito baixa), LDL (lipoproteínas de densidade baixa) e HDL (lipoproteínas de alta densidade). A classificação é baseada nos conteúdos relativos de proteínas e lipídeos que determinam a densidade dessas classes lipoprotéicas. Os quilomicrons têm somente 1 a 2 % de proteína, enquanto a HDL tem em torno de 50% de proteína por peso [REDGRAVE, 1983]. Os diâmetros das lipoproteínas são inversamente correlacionados com as suas densidades e variam de 6000 Å a 70 Å [JONAS e PHILLPS, 2008]. A estrutura das lipoproteínas, de acordo com suas densidades, pode ser mais bem visualizada de acordo com a FIG. 5.

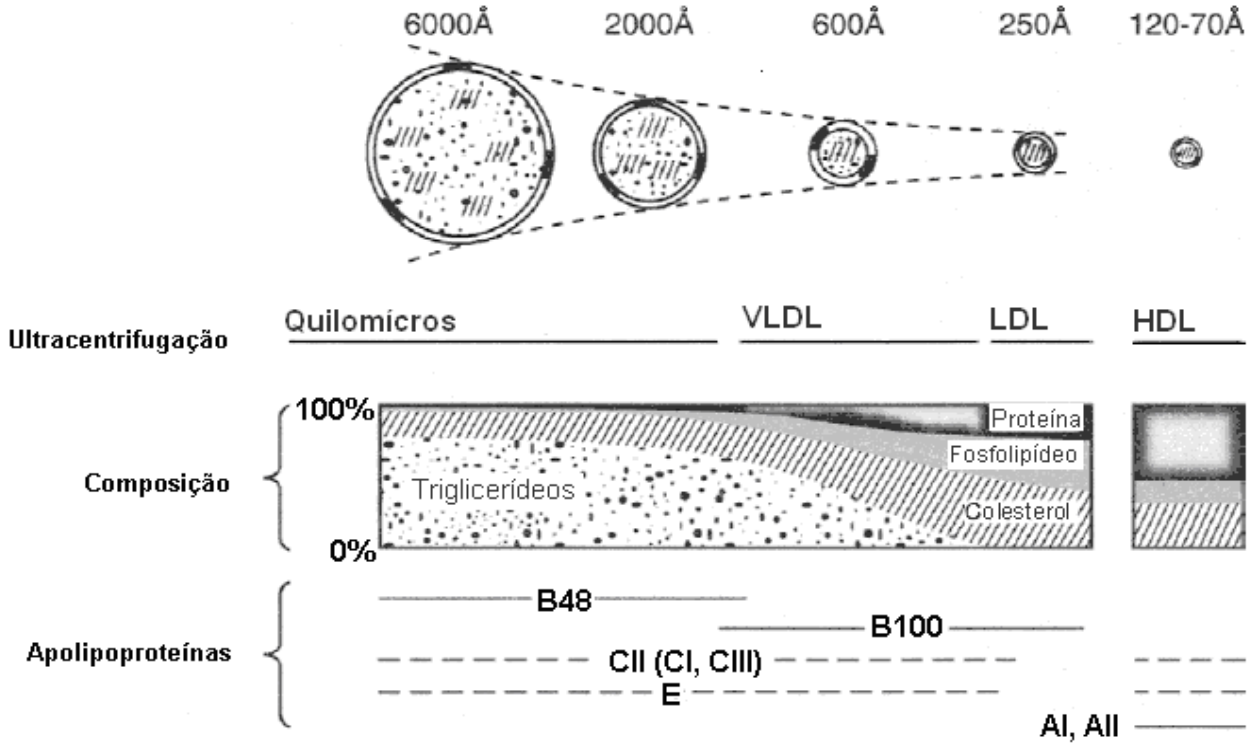

Figura 5: Classificação das Lipoproteínas (Adaptação de JONAS e PHILLPS, 2008).

As lipoproteínas são classificadas com base em suas densidades. Os diâmetros das lipoproteínas variam desde ~6000 Å (QM) até ~70 Å (HDL). A camada externa (~20 Å) de todas as lipoproteínas consiste de apolipoproteínas, colesterol não esterificado e fosfolipídios. Os núcleos esféricos contêm triglicerídeos e colesterol esterificado. O QM e a VLDL possuem o maior conteúdo de triglicerídeos e contendo de 1 a 10% de apolipoproteínas acopladas. A LDL e a HDL contem mais colesterol

esterificado em seus núcleos e 20 a 50% de apolipoproteínas. Observa-se na FIG. 5 que o conteúdo de colesterol se refere tanto ao colesterol esterificado e ao não esterificado. As apolipoproteínas presentes em maior proporção nas várias classes de lipoproteínas estão representadas pelas linhas sólidas; apolipoproteínas secundárias ou presentes em menores proporções estão representados pelas linhas tracejadas [JONAS e PHILLPS, 2008].

As principais funções das classes lipoprotéicas são determinadas pelas suas apolipoproteínas e seus componentes lipídicos. Os quilomicrons (FIG. 6) são sintetizados no intestino para o transporte dos triglicerídeos da dieta para os vários tecidos [LEHNINGER e col., 2006].

A VLDL é sintetizada no fígado e serve para o transporte de triglicerídeos endógenos. A LDL origina-se da transformação metabólica da VLDL no processo de delipidação pela ação da lipólise lipoprotéica que ocorre na circulação sanguínea. A função da LDL é levar o colesterol para o fígado e aos tecidos periféricos. [EISENBERG e col., 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 e o transporta para o fígado e tecidos sintetizadores de esteroides (tecidos esteroidogênicos) para efetuar o seu metabolismo e sua excreção [BIERMAN, 1987].

Embora a concentração de lipoproteínas no plasma sanguíneo seja diferente entre os indivíduos, as concentrações representativas das lipoproteínas em um adulto do sexo masculino saudável, em jejum, no plasma é de aproximadamente 0 mg/dl para os QM, 150 mg/dl para as VLDL, 410 mg/dl para as LDL e 280 mg/dl para a HDL [BARKLAY, 1972].

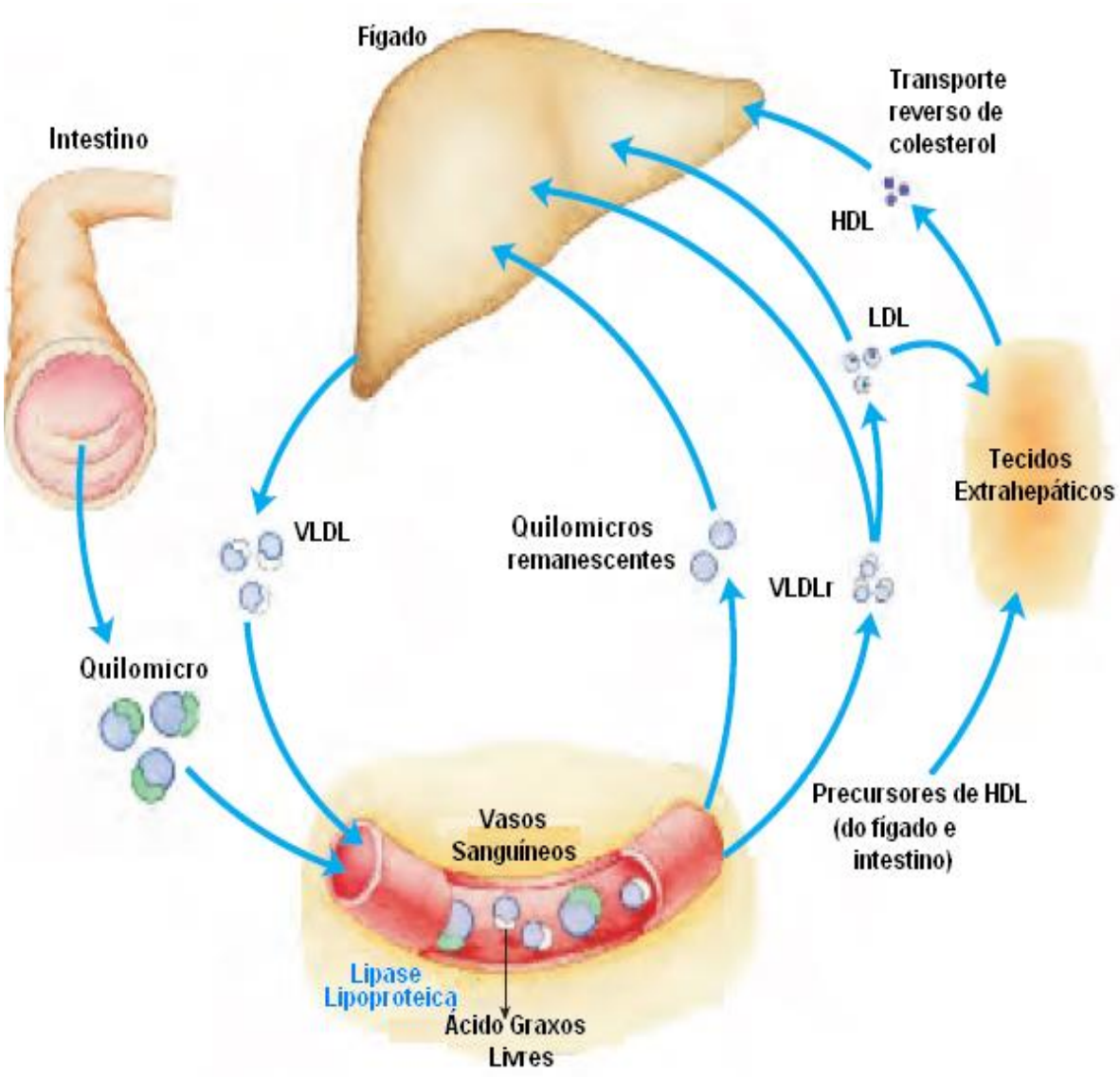

FIGURA 6: As lipoproteínas são produzidas no intestino (quilomicrons) e no fígado (VLDL) e transportadas na corrente sanguínea em complexos lipoprotéicos, nos quais existem diversas variantes com diferentes funções, proteínas e composição lipídica. (Fonte: LEHNINGER e col., 2006).

As apolipoproteínas, componentes proteicos das lipoproteínas, promovem estabilização estrutural e absorção dos lipídeos, medeia à capacitação celular das lipoproteínas por receptores específicos e atuam como ativadores ou receptores enzimáticos no metabolismo lipídico. [MORENO e col. 2006]. São divididas em vários grupos, cujas classes mais importantes são: Apo-A, apo-B, apo-C, apo-D e apo-E.

Apo-A

A apo-A é sintetizada no fígado e intestino. Está inicialmente presente nos QM na linfa, mas é rapidamente transferida para a HDL [SCHAEFER e col., 1978].

Apo-B

Está presente no plasma em duas formas: apo B100 e apo B48. A apo-B100 é o componente proteico das LDL e está também presente nos QM e VLDL, é reconhecida por receptores específicos nos tecidos periféricos [JONAS e PHILLPIS, 2008].

A apo-B48 desempenha importante papel na estruturação do QM, no seu transporte intracelular e na sua liberação pela célula absortiva da mucosa intestinal. Além disso, a apo-B48 permanece no QM durante todo o seu percurso na linfa e no plasma sanguíneo [SCHAEFER e col., 1978; REDGRAVE e col., 1983].

Apo-C

Esta família de três proteínas (apo-CI, apo-CII e apo-CIII) são sintetizadas no fígado e incorporadas pela HDL. A apo-CII, presente na superfície dos QM, atua como co-fator da lípase de lipoproteína (LLP) [SCHAEFER e col., 1978; KRAUSS e col., 1973] e a apo-CIII inibe a ação da LLP [SCHAEFER e col., 1978]. Na deficiência de apo-CII o metabolismo do QM é prejudicado pela diminuição da lipólise.

Apo-E

É sintetizada no fígado, incorporada à HDL e transferida, na circulação, para os QM e VLDL. É, provavelmente, a principal apolipoproteína envolvida na captação hepática dos QM remanescentes [COOPER e col., 1997]. Liga-se aos receptores apo-B nos tecidos.

A classificação mais comum das lipoproteínas é baseada de acordo com a sua densidade de flotação em ultracentrifugação em gradiente de densidade ou de acordo com sua mobilidade eletreforética [LEE e col., 1970; CHAPMAN e col., 1981].

Cada classe de lipoproteína tem uma função específica determinada por sua ponte de síntese, composição lipídica e apolipoproteína, de acordo com a TAB. 1.

TABELA 1- Classificação, propriedades e composição das lipoproteínas humanas.

Parâmetro	QM	VLDL	LDL	HDL
Densidade (g/mL)	*<0,93*	*0,93 a 1,006*	*1,006 a 1,0063*	*1,063 a 1,21*
Mobilidade Eletroforética	*Origem*	*Pré-β*	*β*	*A*
Total de Lipídeos (% da massa total)	*98 a 99*	*90 a 92*	*75 a 80*	*40 a 48*
Colesterol não esterificado (% da massa de lipídeos)	*1 a 3*	*4 a 9*	*10 a 12*	*6 a 8*
Colesterol Esterificado (% da massa de lipídeos)	*2 a 4*	*15 a 28*	*47 a 51*	*24 a 25*
Fosfolipídeos (% da massa de lipídeos)	*7 a 9*	*19 a 21*	*28 a 30*	*42 a 51*
Glicerolipídeos (% da massa de lipídeos)	*81 a 89*	*50 a 58*	*7 a 11*	*6 a 7*
Apolipoproteínas (% da massa total)				
A-I	*7,4*	*Traços*		*67*
B-II	*4,2*	*Traços*		*22*
B-100	*Traços*	*36,9*	*98*	*Traços*
B-48	*22,5*	*Traços*		
C-I, C-II, C-III	*66*	*49,9*	*Traços*	*5 a 11*
E-II, E-III, E-IV		*13*	*Traços*	*1 a 2*
D				*Traços*
Meia vida	*5 min*	*2 h*	*2,5 dias*	*5 a 6 dias*
Local da Síntese	*Intestino*	*Intestino, fígado*	*Intravascular*	*Intestino, fígado*

Fonte: [JONAS e PHILLIPS, 2008].

Conforme descrito anteriormente, os QM formados no intestino são lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Os QM são produzidos por meio da absorção dos lipídios da dieta. Na corrente sanguínea, os QM sofrem a ação da lípase lipoprotéica usando a apolipoproteína (apo) CII como um co-fator e assim os triglicerídeos são retirados dos QM [SCHAEFER e col., 1978; CESAR e col. 2010; VINAGRE e col. 2013]. Conforme ocorre a delipidação dos triglicerídeos dos QM dá-se a origem aos remanescentes dos QM (rQM) que por sua vez são captados pelo fígado pela via dos receptores da apo-E [CANTAROW e col., 1962, MARANHÃO e col. 2013].

4.3 Lipídios Artificiais

Redgrave e colaboradores em 1985 desenvolveram emulsões artificiais com estrutura e composições lipídicas semelhantes aos QM. Para estudá-los, as emulsões artificiais são marcadas com ^{3}H ou ^{14}C e injetadas no plasma. Nesse caso, a emulsão artificial adquire apo-CII e apo-E contidas no plasma e assim mimetizam o comportamento dos QM [REDGRAVE e MARANHÃO, 1985; MARANHÃO e col., 1986]. A emulsão artificial não incorpora a Apo-B48 que normalmente está presente nos QM, mas isso é irrelevante desde que aparentemente a apolipoproteína não participa no catabolismo da lipoproteína nativa [SCHAEFER e col., 1978].

Análogas às emulsões artificiais do tipo QM descritas anteriormente, a LDE (emulsão de baixa densidade) é uma emulsão rica em colesterol e imita a composição das LDL [MARANHÃO e col., 1994; COUTO e col., 2007]. Quando inserida no plasma, a LDE adquire a apo-E [COUTO e col. 2007]. A LDE tem sido amplamente usada para investigar o processo de remoção da LDL do plasma em várias patologias [MARANHÃO e col. 1996; SANTOS e col., 2003; COUTO e col., 2007].

O modelo de emulsão foi validado em estudos com animais [MARANHÃO e col., 1990; MARANHÃO e col. 1993, OLIVEIRA e col., 1988] e também validado em seres humanos [MARANHÃO e col. 1996].

4.4 Aspectos Cinéticos do Colesterol no Organismo

Um dos estudos cinéticos mais elaborados do colesterol no corpo foi descrito por Magot e colaboradores em 1987 [MAGOT e col., 1987]. Esses autores utilizaram em seus experimentos ratos com aproximadamente 0,4 kg. Observaram que o desaparecimento do colesterol marcado com ^{3}H no sangue obedece a uma função biexponencial e dai sugeriram o modelo compartimentalizado apresentado na FIG. 7.

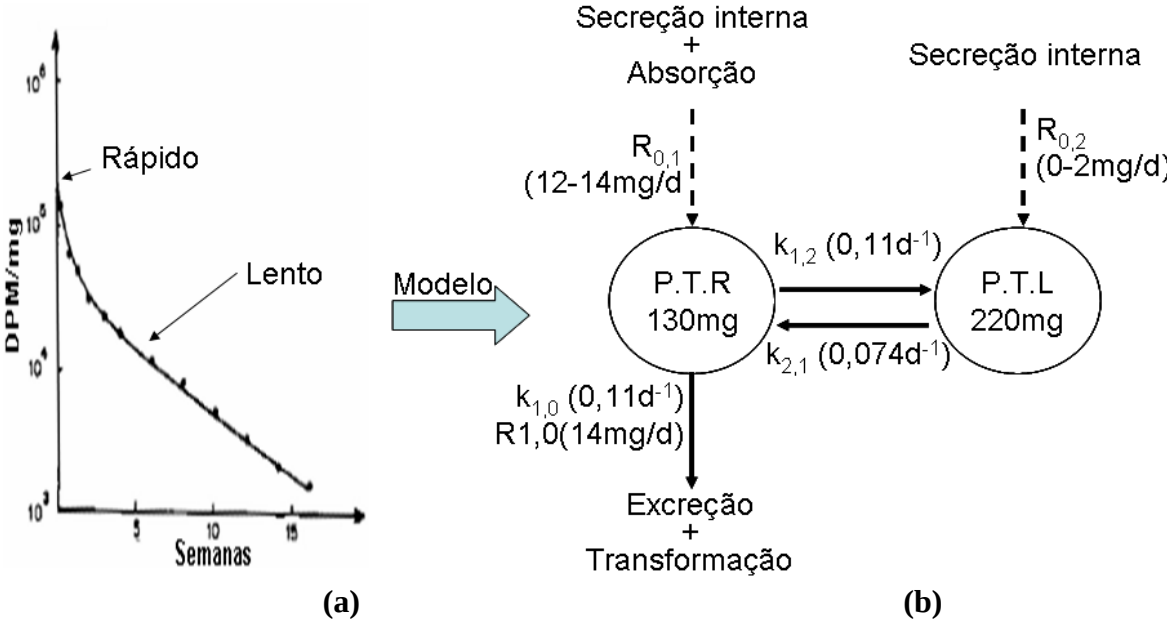

FIGURA 7: Estudo cinético do colesterol. P.T.R. (pool de transporte rápido); P.T.L. (pool de transporte lento); (a) O comportamento cinético do colesterol no organismo obedece a uma função biexponencial; (b) modelo bicompartimental proposto por Magot e colaboradores (Fonte: Figura adaptada de MAGOT e col., 1987).

Magot e colaboradores em 1987, ao determinar a quantidade de traçador radioativo nos diferentes tecidos do rato em experimento de ensaios pós-mortis, propuseram o modelo cinético de biodistribuição multicompartimental mostrado na FIG. 8.

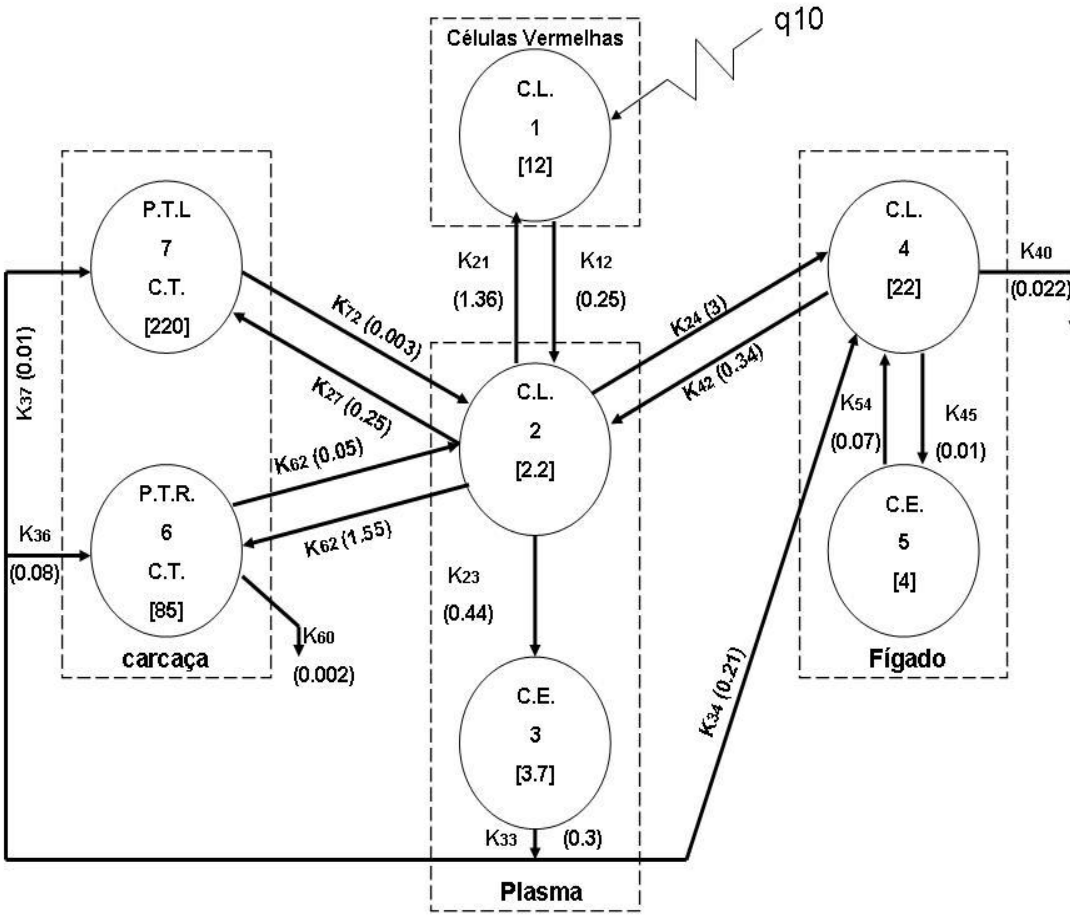

FIGURA 8: Modelo do sistema de colesterol de ratos no qual [^{3}H]colesterol (q10=1 MBq) é introduzido por meio de uma injeção intravenosa de células vermelhas. Compartimento 1 (células vermelhas), 2 e 3 (plasma), 4 e 5 (fígado), 6 e 7 (carcaça, pools de trocas rápidas e lentas). C.L., colesterol livre; C.E., colesterol esterificado; C.T., colesterol total. Os valores entre colchetes correspondem as massas de colesterol estimadas (em mg) em cada compartimento. Os valores entre parênteses representam as taxas de troca ou transporte entre o compartimento de n° i para o compartimento de n° j (parâmetros ki,j expressos em h^{-1}). (Fonte: Figura adaptada de MAGOT e col., 1987).

4.5 Aspectos Dosimétricos

4.5.1 Os Conceitos de Dose

Pode-se afirmar que o campo da radiodosimetria pertence ao universo de interesse da Toxicologia. Na Toxicologia clássica o investigador estuda os efeitos de uma droga tendo como parâmetro básico a sua concentração nos tecidos, por exemplo, miligramas por grama (ou volume) do tecido. Já na radiodosimetria, a concentração química do elemento radioativo (o equivalente ao analito no conceito clássico da Toxicologia) não tem importância predominante, pois a radiação é capaz de gerar um conjunto enorme de espécies moleculares comuns, por exemplo, radicais livres e

estruturas em estados excitados (H^+ e OH^-, H* e OH* e $H2O^+$ e e_{aq}^-) que são produtos com características químicas muito reativas. São gerados pelo efeito da interação da radiação com a massa do tecido e praticamente são comuns para todos os radioisótopos. [TURNER, 2007].

4.5.2 Dose Absorvida D(Gy)

Na evolução da definição de dose na radiodosimetria, a primeira definição do conceito de dose foi o de 'dose absorvida', atualmente expressa em gray, e definida pela Equação (1) [ICRP-26, 1977].

$$D(Gy) = \frac{Energia(J)}{Massa(kg)} \tag{1}$$

Esse conceito é estritamente físico, pois não leva em consideração a capacidade diferenciada das radiações produzirem as espécies químicas reativas mencionadas anteriormente. Além do mais, não leva em conta outros fatores biológicos que podem influenciar os efeitos deletérios da radiação, dentre eles, a idade, o sexo, o estado nutricional e emocional, dentre outros [TURNER, 2007].

4.5.3 Dose Equivalente H(Sv)

Na tentativa de aprimorar o conceito de dose criou-se o conceito de equivalente de dose definido pela Equação (2):

$$H(Sv) = \frac{Energia(J)}{Massa(kg)} \times w_R \tag{2}$$

Até a poucos anos, na equação (2), o termo $w_R = Q \cdot N$, sendo Q um fator de qualidade[1] da radiação cujos valores encontram-se tabelados no ICRP n° 60 [ICRP-60, 1977] e ICRU n° 40 [ICRU-40, 1986].

---

[1] Este é um termo corrente, mas que seria mais bem definido como eficiência da radiação em produzir efeitos deletérios. O parâmetro *Q* está relacionado com o *LET* e *RBE* da radiação, que por sua vez, está associado à eficiência da radiação em produzir os radicais livres.

Como se observa desses documentos o valor adotado de Q para as radiações beta e gama é igual a uma unidade. N é um fator de natureza biológica, próprio do trabalhador ou do paciente (TAB. 2). Finalmente, w_R é um parâmetro em versão adotada mais recentemente para o produto 'Q • N' tendo em vista que o parâmetro 'N' não evoluiu sua caracterização na literatura, ou seja, não se definiu tabelas e ábacos para definir o seu valor. Praticamente para as radiações gama e beta o fator N tem sido assumido ser igual a uma unidade e consequentemente a dose absorvida 'D' e o equivalente de dose 'H' resultam no mesmo valor numérico, embora tenham conceitos diferentes.

TABELA 2 - Fatores de qualidade Q definidos nos ICRP, ICRU e CNEN.

TIPO DE RADIAÇÃO	**FATOR DE QUALIDADE*Q***		
	ICRP n° 60	**ICRU n° 51**	**CNEN res.3.01/002**
Raios X	1	1	1
*Elétrons e Partículas Beta com energia ≥ 30 keV	1	1	1
*Elétrons e partículas Beta com energia < 30 keV	1		1
*Partículas Beta do Trício (^3H)		2	1
Nêutrons		25	20
Nêutrons Térmicos	2,3		10
Nêutrons rápidos e prótons	10		20
Prótons		25	5
Íons Pesados	20	25	5
Partículas Alfa	20	25	20

***Excluindo elétrons Auger emitidos por radionuclídeos ligados ao DNA, para os quais se aplicam considerações especiais de microdosimetria.[CNEN res. 3.01/002, 2011].

4.5.4 Dose Equivalente Comprometida H(Sv)

Um radioisótopo de meia vida efetiva longa poderá atuar no corpo por muitos anos. Levando-se em conta que a liberação da energia da radiação no corpo

poderá se estender além da vida do indivíduo estabeleceu-se que a integral da função que define a presença do radioisótopo e seu efeito no corpo ou tecido atua até o limite de 50 anos após a incorporação do radionuclídeo. A quantidade de energia da radiação que é depositada no corpo depende da função integral e assim foi introduzido o conceito de Equivalente de Dose Comprometida, limitada ao período de 50 anos, conforme a Equação (3):

$$H_C(Sv) = \frac{\int_0^{50a} E_{(J)}(t) \times dt}{Massa(kg)} \qquad (3)$$

4.5.5 Equivalente de Dose H_E(Sv) Efetiva

Na Publicação n° 26 do ICRP [ICRP-26, 1977] foi introduzido o conceito de dose efetiva. Este conceito está fundamentado no princípio de que para certo nível de proteção, o risco deve ser o mesmo se o corpo inteiro fosse irradiado uniformemente ou se a radiação for parcial ou não uniforme. Neste contexto, definiu-se o equivalente de dose efetiva utilizando a seguinte expressão:

$$H_E(Sv) = \sum_T w_T \times H_T(Sv) \qquad (4)$$

Na TAB. 3 encontram-se os valores de peso w_T para os diversos tecidos ou órgãos.

4.6. Efeitos Biológicos da Radiação Ionizante

Os efeitos da radiação sobre os organismos vivos dependem do tipo das células irradiadas, como também do estado do desenvolvimento celular. Portanto, a radiosensibilade celular é diretamente proporcional a sua capacidade de reprodução e inversamente proporcional ao seu grau de especialização [BERGONIE e TRIBONDEAU, 1959].

TABELA 3 - Fator w_T que representa a proporção do risco devido a efeitos estocásticos resultantes no tecido ou órgão com relação ao risco total por efeitos estocásticos quando o corpo inteiro é irradiado uniformemente.

TECIDO	w_T
Cólon	0,19
Estômago	0,15
Gônadas	0,13
Pulmões	0,12
Medula Óssea Vermelha	0,12
Mamas, seios	0,05
Esôfago	0,05
Bexiga	0,04
Fígado	0,03
Tireoide	0,02
Superfície Óssea	0,01
Pele	0,01
Restante do Corpo	0,07

Há uma dificuldade em estimar por meio de fórmulas matemáticas os efeitos deletérios da radiação nos tecidos devido à complexidade dos fenômenos biológicos. Porém, sabe-se que as partículas beta ao penetrarem os tecidos emitem íons e excitações dos orbitais eletrônicos que são responsáveis por gerar danos aos tecidos. Para relacionar a quantidade de íons produzidos por milímetros percorridos pela radiação utiliza-se o parâmetro LET (Transferência Linear de Energia). Trata-se de uma forma de classificar e quantificar a energia que é dissipada nos tecidos de acordo com o tipo de partícula. Designou-se como alto LET para as partículas α e β e de baixo LET para as radiações eletromagnéticas γ e raios X. [HADA e col. 2008].

À medida que a radiação penetra nos tecidos, a mesma 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 principais produtos são: H^+, OH^-, H, OH e H_2O_2. Esses produtos podem interagir com as estruturas das células. Essas interações podem danificar a célula de várias maneiras, a saber: alteração das suas funções específicas, impedir a divisão celular, ocasionar mutagênese e provocar a sua morte prematura [FEDERBERG; CAREW, 1981].

Os danos da radiação ionizante ainda podem ser classificados de acordo com o tipo do efeito produzido. Pode ser determinístico quando causados por irradiação do corpo inteiro ou localizados em um tecido. Como efeito pode causar um grau de morte celular não compensado pela sua reposição ou reparo e com prejuízos mensuráveis no corpo humano. Os efeitos determinísticos têm limiares de dose superiores a 0,5Gy. [ICRP n 30, 1979]. Os efeitos estocásticos, quando a probabilidade de ocorrência é proporcional à dose de radiação recebida, não apresentam a existência de limiar. Isto significa que doses pequenas, abaixo dos limites estabelecidos por normas e recomendações de radioproteção, podem induzir efeitos deletérios às células [ICRP n 30, 1979; HUETTERMANN e col., 1978]. São chamados de efeitos estocásticos pela razão de não haver um limiar de dose. Os efeitos estocásticos podem permanecer nos tecidos afetados durante anos e causar câncer e mutações genéticas.

4.7. Traçadores Radioativos

Traçador é qualquer substância ou partícula/entidade (química ou biológica) que pode ser usada para seguir, pontualmente ou de forma contínua, o comportamento de um determinado sistema ou componente e deve ser factível de ser mensurável [VICINI e col., 2008; RUTH, 2009]. O trício (^{3}H) com atividade específica de aproximadamente igual a $1{,}11 \times 10^{12}$ Bq/mmol (30 Ci/mmol) diluído a $1/10^{12}$ é ainda capaz de ser detectado em compostos marcados. Nessas condições, sua detecção em metabólitos é viável [T. BRAUN AND J. TOLGYESSY, e col., 1967]. Portanto, os radiotraçadores são capazes de ser seguidos ou monitorados em um sistema biológico por meio do uso de um detector de radiação, sem perturbar o sistema biológico em estudo [VICINI e col., 2008].

O trício (^{3}H) é um isótopo radioativo do hidrogênio. É um emissor β com energia máxima de decaimento de 18 keV (média de 5,7 keV) e com meia vida de 12,3 anos. As partículas β podem ser determinadas a partir de medidas de sua absorção com a matéria. São partículas mais penetrantes do que as partículas α [KAPLAN, 1962]. As partículas β^{-} são elétrons emitidos pelos núcleos atômicos que possuem um excesso de nêutrons em seu núcleo. No núcleo atômico a conversão de um nêutron em um próton, um elétron (β^{-}) e um neutrino é conhecida como decaimento beta. Existem duas formas de decaimento beta, a saber: β^{-} e β^{+}. A partícula β^{-} decai quando um nêutron que se

transforma em um próton, um elétron e um antineutrino. Este é uma partícula sem carga elétrica e massa desprezível. No decaimento β^+, ocorre o oposto: um próton se transforma em um nêutron, um elétron com carga positiva (pósitron) e um neutrino [EVANS, 1955].

Na FIG. 9 é mostrada a estrutura molecular do colesterol marcada com um átomo de ^3H (Trício). O colesterol marcado com radioisótopo é empregado como traçador radioativo em vários estudos relacionados com diversas doenças cardiovasculares. É componente essencial das membranas celulares e como precursor de hormônios esteroides e ácidos biliares. [LEHNINGER e col. 2006].

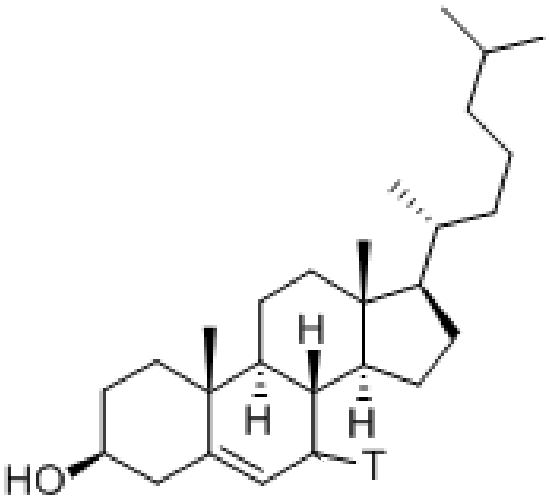

FIGURA 9: Molécula do colesterol marcada com um átomo de trício [7(N)^{3}H]COLESTEROL.

4.8. Interações de Partículas β com a Matéria

As partículas beta (β) são originadas nos núcleos atômicos e constituem radiações com cargas elétricas. Essas radiações interagem com a matéria principalmente por meio de interações coulombianas decorrentes de suas cargas negativa (β^-) ou positiva (β^+) com os elétrons orbitais dos átomos do meio absorvedor [EVANS, 1985]. Quando as partículas carregadas atravessam a matéria perdem sua energia cinética em processos de excitações e ionizações dos átomos do meio material. Devido à grande massa das partículas alfa elas não sofrem desvios apreciáveis em sua trajetória ao interagirem com os elétrons dos orbitais atômicos. Por essa razão a trajetória das partículas alfa é praticamente linear e relativamente curta [DELANEY; FINCH, 1992].

Por outro lado, as partículas β, por terem a mesma massa dos elétrons, sofrem inúmeros desvios durante as interações com os elétrons orbitais e seus campos.

Na trajetória das radiações particuladas a energia que é transferida aos elétrons nas colisões é cedida pela partícula, ocorrendo um processo de fretamento que causa uma diminuição de sua velocidade e um decréscimo de sua energia cinética ocasionando colisões e interações entre seus campos elétricos. Uma partícula $\beta^{\pm}$ com energia cinética de 1 MeV colide aproximadamente 10^5 vezes antes de perder toda a sua energia. A energia máxima que uma partícula carregada de massa $\boldsymbol{m}$ e com energia cinética $\boldsymbol{E}$ pode transferir para um elétron de massa $\boldsymbol{m_0}$ em uma colisão simples é aproximadamente igual a $\boldsymbol{4 \cdot E \cdot m_0/m}$ ou aproximadamente 1/500 da energia da partícula por núcleon [EVANS, 1985].

A distância de penetração (alcance) para as partículas carregadas é relativamente pequena e na maioria das vezes as interações ocorrem na superfície dos materiais absorvedores. Esta característica de interação é predominante nos materiais sólidos [KNOLL, 1989].

Define-se o alcance de uma partícula a distância máxima de penetração no meio absorvedor. No caso de partículas pesadas, o alcance coincide com a sua trajetória linear. Os elétrons, por terem massa relativamente pequena, sofrem muito a ação da carga do núcleo atômico e dos 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:

TABELA 4 - Equações empíricas para estimar o alcance das partículas β.

Nível de energia da partícula β (MeV)	**Alcance da partícula β no meio material (mg/cm^2)**
$E > 0{,}15$ e $\leq 0{,}8$ MeV	**$407 \cdot E^{1{,}38}$**
$E \leq 0{,}80$ e ≤ 3 MeV	**$542 \cdot E^{-1{,}33}$**

Frequentemente, a espessura de materiais finos é expressa nas unidades mg/cm^2 ou em g/cm^2. Isto por que: 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 dos elétrons com os quais colidem e que por sua vez é proporcional ao número de elétrons por unidade de massa, i.é., depende da razão **Z/A** (Equação 5). Essa razão varia muito pouco de átomo para átomo. Para converter a espessura fornecida em densidade superficial (mg/cm^2) para comprimento (cm) é necessário conhecer a densidade do material absorvedor [EVANS, 1985].

$$\left(\frac{Z}{A}\right) = \frac{1}{(a_1 + a_2 + a_3 + \cdots)}\left(a_1\frac{Z_1}{A_1} + a_2\frac{Z_2}{A_2} + a_3\frac{Z_3}{A_3} + \cdots\right) \qquad (5)$$

Onde a_i é a fração, em peso, de átomos com número atômico Z_i e massa atômica A_i.

A curva da absorção de um feixe de partículas β é dependente do número de partículas (***N***) que passa através do meio matérial com espessura ***d***. Graficamente tem o comportamento mostrado na FIG. 10. O alcance máximo da partícula β é representado por ***Rmax*** [EVANS, 1985].

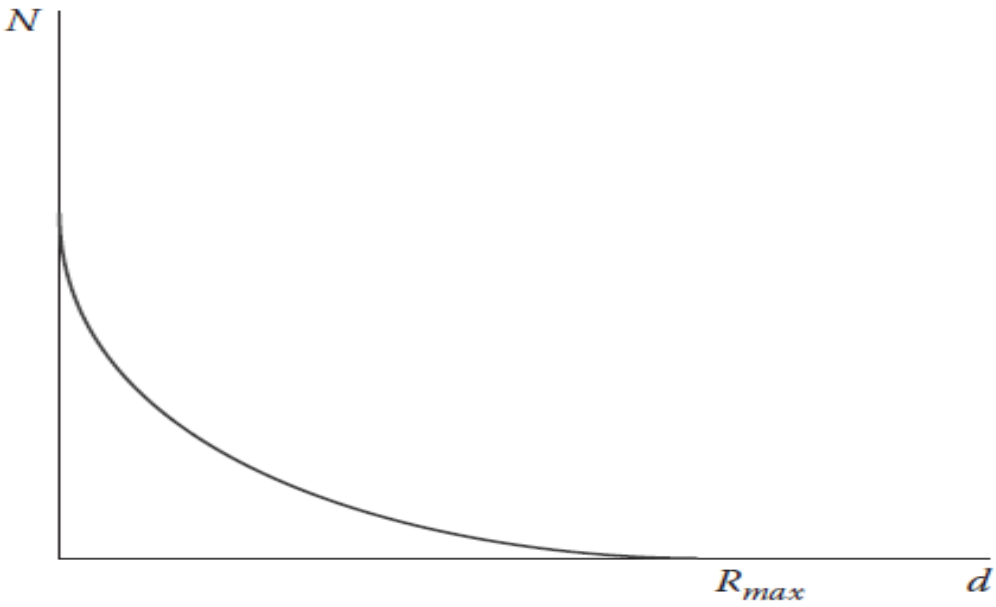

FIGURA 10: Curva de atenuação da radiação β.

4.9. Modelos Matemáticos Comumente Utilizados em Dosimetria Interna

4.9.1. Dosimetria Interna

Materiais radioativos injetados no corpo humano, com finalidades diagnósticas e terapêuticas na área da Medicina Nuclear, se distribuem pelo corpo e seguem suas rotas de aproveitamento e eliminação de acordo com seus próprios mecanismos farmacodinâmicos [STABIN e col., 1999].

Radionuclídeos distribuídos no corpo emitem radiação isotropicamente, ou seja, sem direções preferenciais. Esse fato causa nas regiões próximas onde se concentra o radioisótopo um fluxo (número de partículas ou fótons por unidade de área) maior de radiação do que as regiões mais distantes. [SIMPKIN e col., 1990; STABIN e col., 1999]. Em outras palavras, a intensidade do fluxo de radiação obedece à lei do inverso do quadrado da distância que estabelece a relação (equação 6):

$$I = \frac{I_0}{d^2} \qquad (6)$$

sendo, $\boldsymbol{I_0}$ a intensidade do fluxo inicial incidente, $\boldsymbol{d}$ é a distância percorrida e $\boldsymbol{I}$ a intensidade do fluxo à distância $\boldsymbol{d}$.

A absorção da energia da radiação incidente nos tecidos provoca uma diminuição do fluxo de radiação em locais mais distantes do local da emissão da partícula β. Desse efeito pode-se prever que locais mais próximos da região de concentração radionuclídica receberão as doses mais altas do que locais mais distantes. No caso das partículas alfa e beta a energia depositada pela radiação será completamente absorvida nos tecidos próximos aos locais de decaimento radioativo. [SIMPKIN e col., 1990; STABIN e col., 1999].

4.9.2. O método MIRD para o cálculo da dose radiodosimétrica.

Em 1968, a Sociedade de Medicina Nuclear criou o Comitê MIRD (*Medical Internal Radiation Dosimetry*) para investigar e padronizar métodos para avaliar a dosimetria interna nas aplicações da Medicina Nuclear. Esses procedimentos foram

revisados em publicações nas últimas três décadas [SIMPKIN e col., 1990; STABIN e col., 1999]. A Sociedade de Medicina Nuclear com a metodologia MIRD tem descrito métodos de transporte de radionuclídeos e modelos matemáticos do corpo humano usando simulações pelo Método de Monte Carlo e confirmados experimentalmente com o uso de microdosímetros. O fantom[1] matemático de referência denominado MIRD-5 tem as características do homem padrão descritas na Publicação 23 do ICRP [ICRP-23, 1975; STABIN e col., 1999].

O método MIRD calcula a dose para órgãos particularizados denominados como órgãos-alvos. Considera a deposição de radionuclídeos em órgãos especificados e os denomina de órgãos-fonte. No protocolo MIRD, o mesmo órgão pode ser simultaneamente órgão-fonte e órgão-alvo [LOVENIGER e BERGIN, 1968; SIEGEL e col., 1999].

Na entrada de dados do sistema MIRD os parâmetros biocinéticos do órgão-fonte são necessários para estimar a variação da concentração do radionuclídeo em função do tempo. Portanto, a biocinética de distribuição geralmente é inferida primeiramente de informações copiladas de estudos feitos com animais. Em seguida, procura-se extrapolar os parâmetros biocinéticos obtidos dos experimentos com animais para os seres humanos usando a teoria da alometria. Se os resultados experimentais inspirarem confiança libera-se os experimentos para serem usados no ser humano. No método MIRD é necessário conhecer a quantidade de energia que é liberada no órgão-fonte e a fração dessa energia que atinge o órgão-alvo. Esta fração é estimada por simulação pelo método de Monte Carlo [SIMPKIN e col., 1990]. A dose absorvida em cada órgão alvo é calculada levando-se em conta a soma de todos os processos de decaimento do radionuclídeo. Para cada órgão-alvo a dose absorvida total é determinada pela soma das contribuições fracionais de energia que escapam dos órgãos fonte e atingem o órgão alvo dividindo-se o valor soma pela respectiva massa do órgão alvo [STABIN e col., 1999; SIEGEL e col., 1999].

---

[1] Objeto padronizado capaz de gerar valores experimentais semelhantes aos objetos reais. Provém do termo inglês “phantom”. Na língua portuguesa encontra-se dificuldade na sua tradução direta. A ideia conceitual mais próxima seria “boneco” ou “manequim”. Alguns autores usam o termo “simulador”, entretanto tratar-se-ia de um agente ativo quando na realidade é passivo e incapaz de executar o verbo (ação) simular. A tradução literal de phantom seria “fantasma” e inadequada à linguagem científica.

As doses de radiação devida a vários compostos radiofarmacêuticos foram compiladas na Publicação 53 do ICRP [ICRP-53, 1988]. Nesta publicação encontram-se os valores de dose para indivíduos adultos e quatro pediátricos (de 1, 5, 10 e 15 anos de idade) [ICRP-80, 2000; ICRP- 60, 1991].

4.9.3. Modelos Compartimentais

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 aos estudos de biologia, fisiologia, farmacologia, física e engenharia [MESQUITA e col., 1998].

A partir das equações geradas do modelo proposto são elaboradas previsões sobre o fenômeno estudado. A validação do modelo é confirmada pela exatidão entre os dados experimentais e aqueles gerados pelas equações do modelo. Se os valores teóricos 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 [ATKINS, 1969, MESQUITA e col., 1998].

5. METODOLOGIA

O modelo biocinético fisiológico foi desenvolvido a partir dos modelos descritos por Schwartz [SCHWARTZ e col., 2004] e o modelo gastrointestinal do ICRP [ICRP 30, 1979], cujos modelos estão representados nas FIG. 11 e 12, respectivamente. A FIG. 13 apresenta o modelo proposto neste trabalho. A dose interna impactada aos indivíduos humanos que incorporam, via ingestão, o colesterol contendo trício (^{3}H) foi determinado utilizando-se os parâmetros do modelo proposto.

No modelo da FIG. 11 as setas representam o fluxo (μmol/minuto/kg) do colesterol entre os diversos compartimentos do modelo de Schwartz [SCHWARTZ e col., 2004]. Cada círculo representa um compartimento que por sua vez representa um espaço físico ou o conteúdo (*pool*) de alguma forma química específica. Os valores

dentro dos compartimentos representam a quantidade de colesterol (pool) contida dentro do compartimento específico.

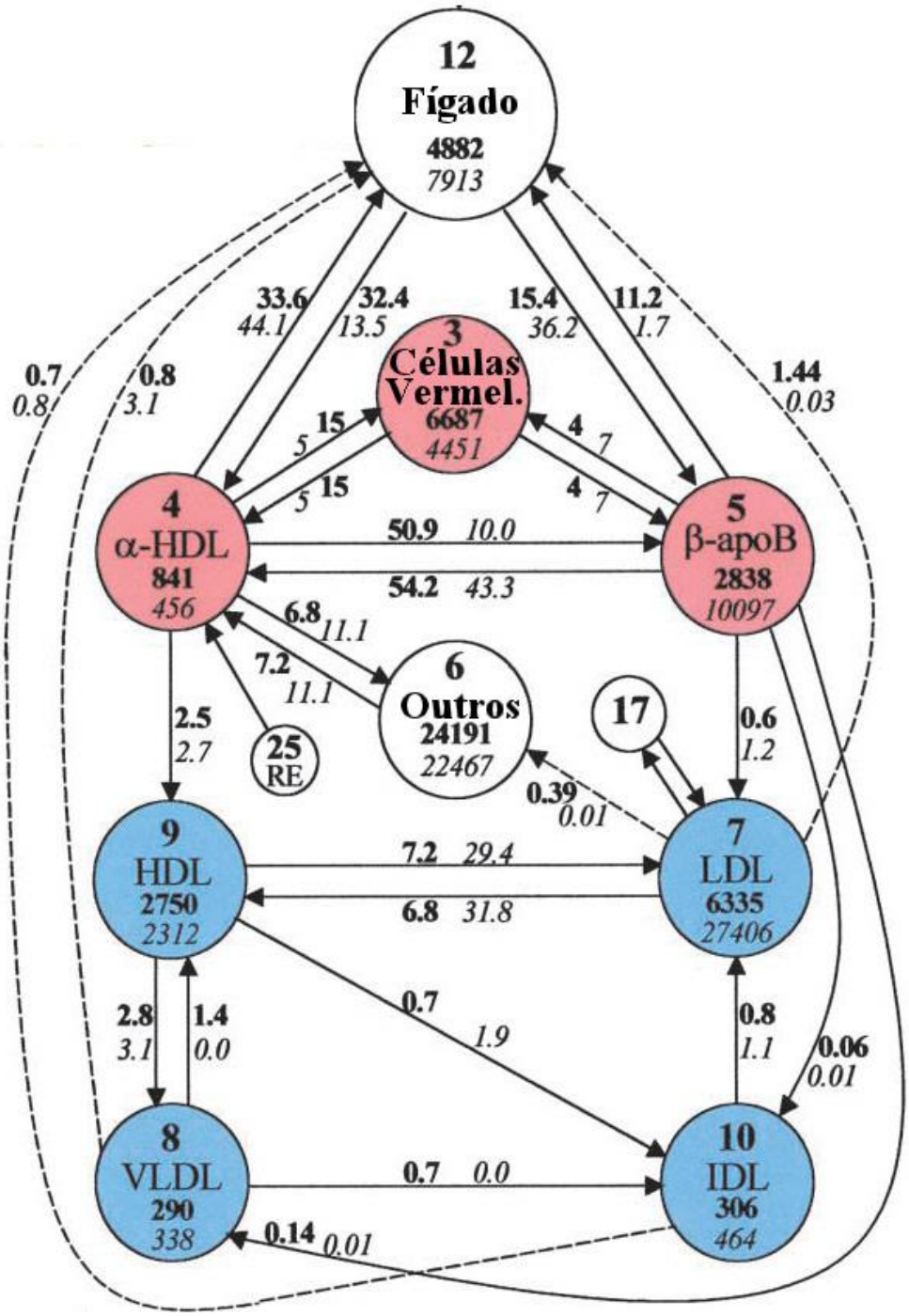

FIGURA 11: Modelo Compartimental adaptado de Schwartz e col. (2004) para a biocinética do colesterol onde: as setas indicam as transferências do colesterol marcado por um compartimento e outro, quanto aos valores, os valores em negrito são referenciados para o sujeitos com colesterol normal e os valores em itálico para os os sujeitos que possuem alguma alteração patológica relacionada ao colesterol. Os valores nas setas indicam a quantidade de colesterol que é transferido para o compartimento e os valores dentro dos compartimentos indicam a quantidade de colesterol no compartimento.

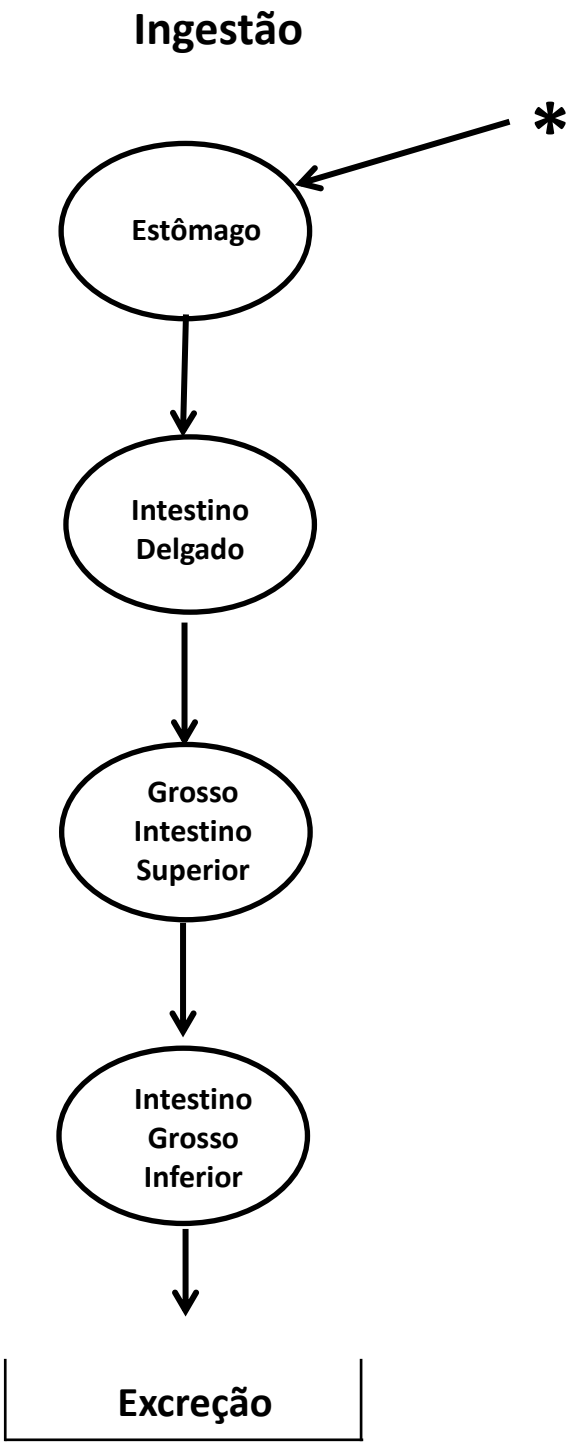

FIGURA 12: Adaptação do modelo gastrointestinal do ICRP 30, 1979. O asterisco representa a incorporação do analito.

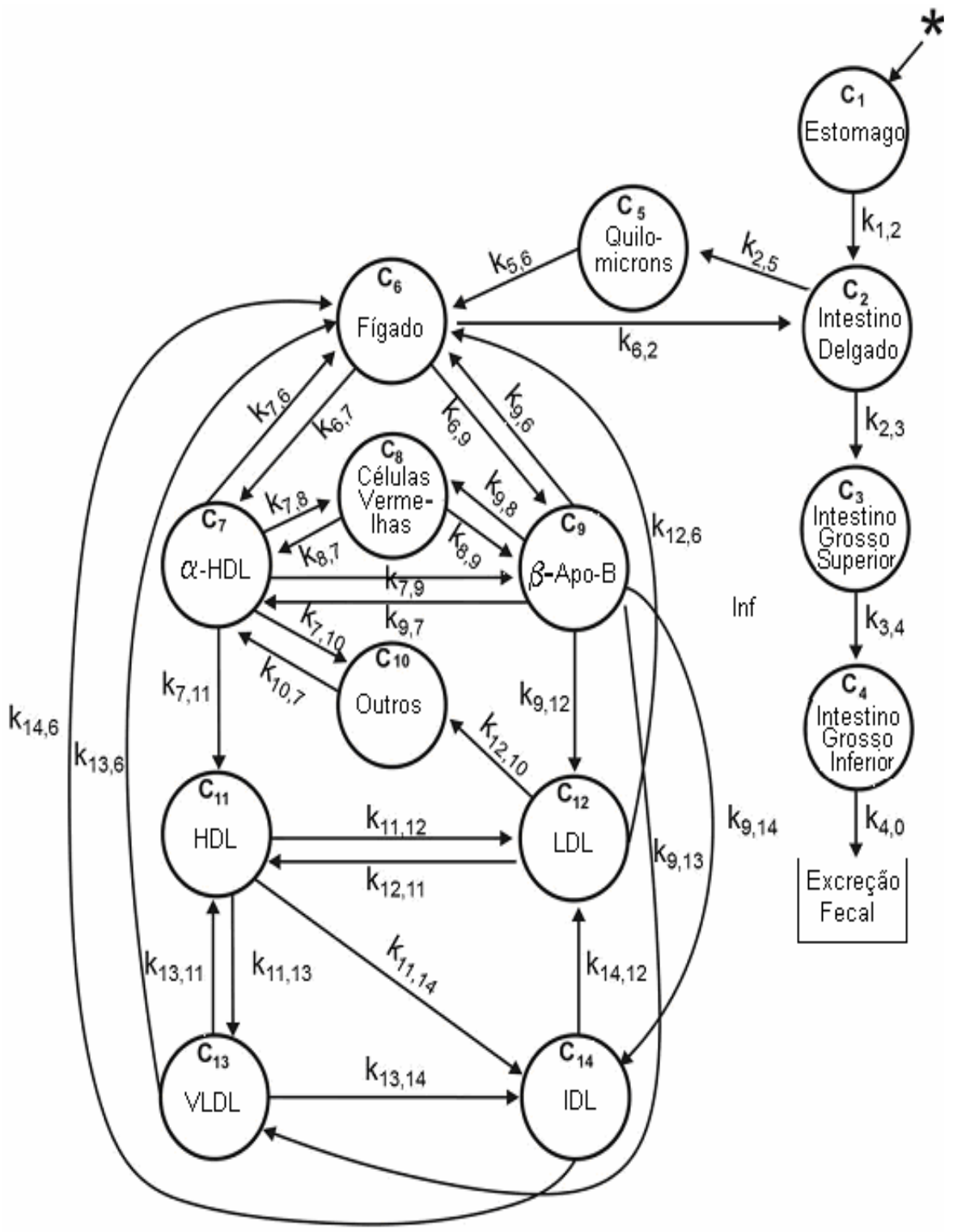

FIGURA 13: Modelo Compartimental: A entrada do analito (^{3}H-Colesterol) no sistema é representada por um asterisco. Os compartimentos, representados por círculos, podem ser uma locação física onde uma substância reside ou um estado químico da mesma. Os parâmetros cinéticos $k_{i,j}$, representados pelas setas, são as frações constantes de transferências do conteúdo do compartimento C_i que se transfere para o compartimento C_j (modelo adaptado de SCHWARTZ et al., 2004 e ICRP 30, 1979).

A estrutura do modelo biocinético utilizado (FIG. 13) contém 14 compartimentos. C1 representa o estômago, C2 o intestino delgado, C3 o intestino grosso superior, C4 o intestino grosso inferior, C5 os quilomicrons (QM), C6 o fígado, C7 a lipoproteína alfa-HDL, C8 as células vermelhas, C9 a apolipoproteína beta-ApoB, C10 o conjunto de outros tecidos (extra-hepáticos), entre eles as glândulas produtoras de hormônios esteroides, C11 a lipoproteína HDL, C12 a lipoproteína LDL, C13 a lipoproteína VLDL e o C14 a lipoproteína IDL.

No presente estudo está considerada a incorporação do ^{3}H-Colesterol pela via da ingestão, isto é, no compartimento que representa o estômago (C1). Uma fração do colesterol ingerido é absorvida no intestino delgado (C2) e é transportada para a corrente sanguínea na forma de quilomicrons (C5). A fração não absorvida é transferida para o intestino grosso superior (C3) e segue para o intestino grosso inferior (C4) até sua eliminação nas fezes.

Os remanescentes de quilomicrons são captados pelos receptores do fígado (C6) e seus lipídeos irão recircular no espaço intravascular na forma de outros produtos, principalmente na forma de VLDL (C13). O colesterol é retornado à corrente sanguínea pela via da VLDL. Em seguida é transferido para outras partículas e compartimentos até ser transformado pelo processo de delipidação na Lipoproteína de Densidade Intermediária IDL (C14) e subsequentemente na LDL (C12).

O colesterol contido nas lipoproteínas (HDL, VLDL, IDL e LDL) é transferido para os tecidos extra-hepáticos (C10) e para o fígado (C6). A lipoproteína alfa-HDL (C7) faz trocas de colesterol com os outros tecidos (C10), com as células vermelhas (C8) e com a apolipoproteína beta-Apo-B (C9).

No modelo, a entrada de ^{3}H-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 as constantes de transferência de material do compartimento ***Ci*** para o compartimento ***Cj***.

Os parâmetros utilizados como dados para o desenvolvimento do modelo foram as constantes de transferências $\boldsymbol{k_{i,j}}$ dos dois modelos ICRP 30 (1979) e Schwartz (2004). Na TAB. 5 encontram-se os fluxos e os tempos de permanência do colesterol extraídos do modelo de Schwartz [SCHWARTZ e col., 2004]. A partir desses dados foram calculadas as constantes de transferência ($k_{i,j}$), cujos valores foram transformados em seg^{-1} para serem utilizados no modelo proposto.

TABELA 5 - Dados utilizados a partir do Modelo de Schwartz e col. (2004) para a análise compartimental do colesterol.

		Dados Schwartz			
				ks	
Compartimentos	**$k_{i,j}$**	**Pool (Colesterol) (µmol/min/kg)**	**Fluxo (µmol/min/kg)**	**Min,$^{-1}$**	**Seg,$^{-1}$**
Fígado - α-HDL	6,7	4882	32,4	$6,64x10^{-3}$	$1,11x10^{-5}$
Fígado - β-apoB	6,9	4882	15,4	$3,15x10^{-3}$	$5,26x10^{-5}$
α-HDL – Fígado	7,6	841	33,6	$3,4x10^{-2}$	$6,66x10^{-5}$
α-HDL – Células vermelhas	7,8	841	15	$1,78x10^{-2}$	$2,97x10^{-5}$
α-HDL - β-apoB	7,9	841	50,9	$6,05x10^{-2}$	$1,09x10^{-5}$
α-HDL – Outros Tecidos	7,10	841	6,8	$8,08x10^{-3}$	$1,35x10^{-5}$
α-HDL – HDL	7,11	841	2,5	$2,97x10^{-3}$	$4,95x10^{-5}$
Células Vermelhas - α-HDL	8,7	6687	15	$2,24x10^{-3}$	$3,74x10^{-5}$
Células Vermelhas - β-apoB	8,9	6687	4	$5,98x10^{-4}$	$9,97x10^{-6}$
β-apoB – Fígado	9,6	2838	11,2	$3,94x10^{-3}$	$6,58x10^{-5}$
β-apoB - α-HDL	9,7	2838	54,2	$1,91x10^{-2}$	$3,18x10^{-4}$
β-apoB - Células Vermelhas	9,8	2838	4	$1,41x10^{-2}$	$2,35x10^{-5}$
β-apoB – LDL	9,12	2838	0,6	$2,11x10^{-4}$	$3,52x10^{-6}$
β-apoB – VLDL	9,13	2838	0,14	$4,93x10^{-05}$	$8,22x10^{-7}$
β-apoB – IDL	9,14	2838	0,06	$2,11x10^{-05}$	$3,52x10^{-7}$
Outros Tecidos - α-HDL	10,7	24191	7,2	$2,98x10^{-4}$	$4,96x10^{-6}$
HDL – LDL	11,12	2750	7,2	$2,62x10^{-3}$	$4,36x10^{-5}$
HDL – VLDL	11.13	2750	2,8	$1,02x10^{-3}$	$1,7x10^{-5}$
HDL – IDL	11,14	2750	0,7	$2,55x10^{-4}$	$4,24x10^{-6}$
LDL – Fígado	12,6	6335	1,44	$2,27x10^{-4}$	$3,79x10^{-6}$
LDL – Outros Tecidos	12,10	6335	0,39	$6,16x10^{-05}$	$1,03x10^{-6}$
LDL – HDL	12,11	6335	6,8	$1,07x10^{-3}$	$1,79x10^{-5}$
VLDL – Fígado	13,6	290	0,8	$2,76x10^{-3}$	$4,6x10^{-5}$
VLDL – HDL	13,11	290	1,4	$4,83x10^{-3}$	$8,05x10^{-5}$
VLDL – IDL	13,14	290	0,7	$2,41x10^{-3}$	$4,02x10^{-5}$
IDL – Fígado	14,6	306	0,7	$2,28x10^{-3}$	$3,81x10^{-5}$
IDL – LDL	14,12	306	0,8	$2,61x10^{-3}$	$4,36x10^{-5}$

Na TAB. 6, os valores de ks descritos no ICRP 30 [ICRP 30, 178], também foram transformados em seg^{-1}. Para a junção dos dois modelos, no modelo proposto adicionou-se o compartimento dos quilomicrons (C5), como pode ser observado na FIG. 13.

.

TABELA 6 - Dados do ICRP 30 com o compartimento dos quilomicrons

Compartimentos	i,j	$\mathbf{k_{i,j}}$ ($horas^{-1}$)	$\mathbf{k_{i,j}}$ ($segundos^{-1}$)
Estômago→Intestino Delgado	1,2	1	$2,78x10^{-4}$
Intestino Delgado→Intestino Grosso Superior	2,3	$3,47x10^{-5}$	$2,41x10^{-5}$
Intestino Delgado→Quilomícron	2,5	$7,67x10^{-2}$	$2,14x10^{-5}$
Intestino Grosso Superior→Intestino Grosso Inferior	3,4	$4,17x10^{-2}$	$1,16x10^{-5}$
Intestino Grosso Inferior→Excreção	4,0	$3,47x10^{-05}$	$2,41x10^{-05}$
Quilomícron→Fígado	5,6	3,024	$8,40x10^{-4}$
Fígado→Intestino Delgado	6,2	0,01033	$2,87x10^{-06}$

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos valores dos **k** mostrados na TAB. 5 e utilizando o software Matlab® foram geradas as curvas das atividades do trício em função do tempo para cada compartimento. Para calcular a dose do colesterol marcado com trício, foi utilizado a atividade inicial de 1 MBq. Para melhor visualização, as abscissas das curvas da atividade do trício por tempo foram apresentadas na escala logarítmica.

As curvas que representam os tempos de permanência e o fluxo do colesterol marcado com trício em cada compartimento utilizando os dados dos órgãos gastrointestinais constantes no ICRP 30 estão ilustradas na FIG. 14. Como pode ser observada na figura, a curva do compartimento que representa o fluxo do colesterol no estômago apresenta um comportamento diferente dos outros compartimentos gastrointestinais. O compartimento do estômago recebe diretamente o colesterol marcado com sua atividade máxima e a seguir apresenta um decaimento monoexponencial no decorrer do tempo. Por outro lado, os outros compartimentos gastrointestinais partem do zero, atingem um pico que representam a atividade de permanência máxima do colesterol e a partir daí transfere o colesterol para o próximo compartimento.

Nas FIG. 15 a 24 podem ser observadas as curvas de retenção do colesterol marcado com trício nos compartimentos do modelo de Schwartz e col. [SCHWARTZ e col., 2004], e o compartimento representativo dos quilomícrons. Para normalizar as ordenadas (eixo y) das curvas cinéticas utilizou-se como a atividade máxima o valor de 1 MBq. No entanto, em virtude da baixa atividade observada em alguns compartimentos, o comportamento da curva em função do tempo não pode ser claramente observado. Para contornar esta limitação, foram traçadas novas curvas utilizando um valor próximo ao valor máximo da atividade encontrada para cada compartimento, as quais são ilustradas no interior de cada gráfico (FIG. 15 a 24).

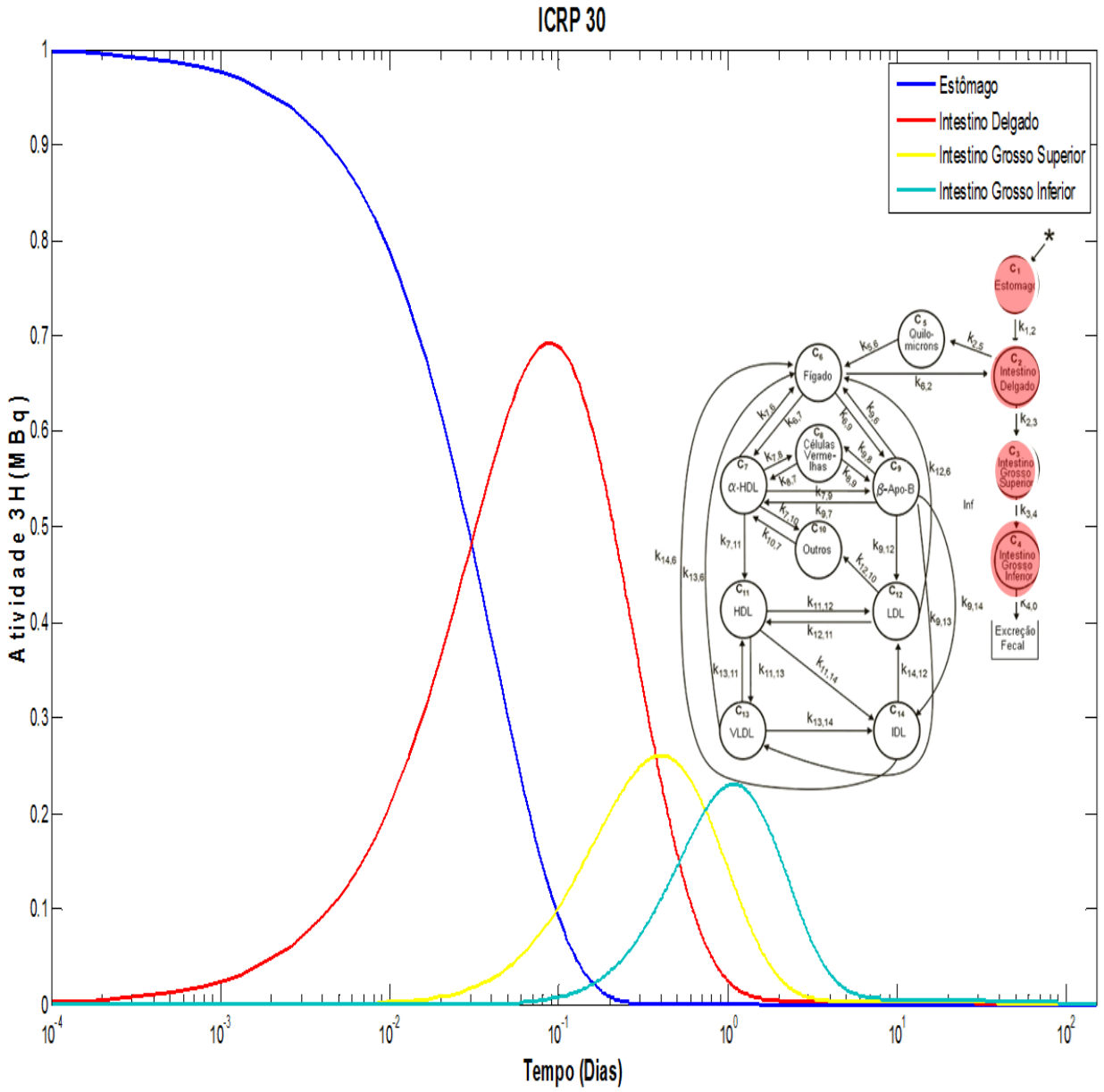

FIGURA 14: Curvas de transferências do ^{3}H-Colesterol a partir da ingestão a partir dos dados provindos do ICRP 30, 1979.

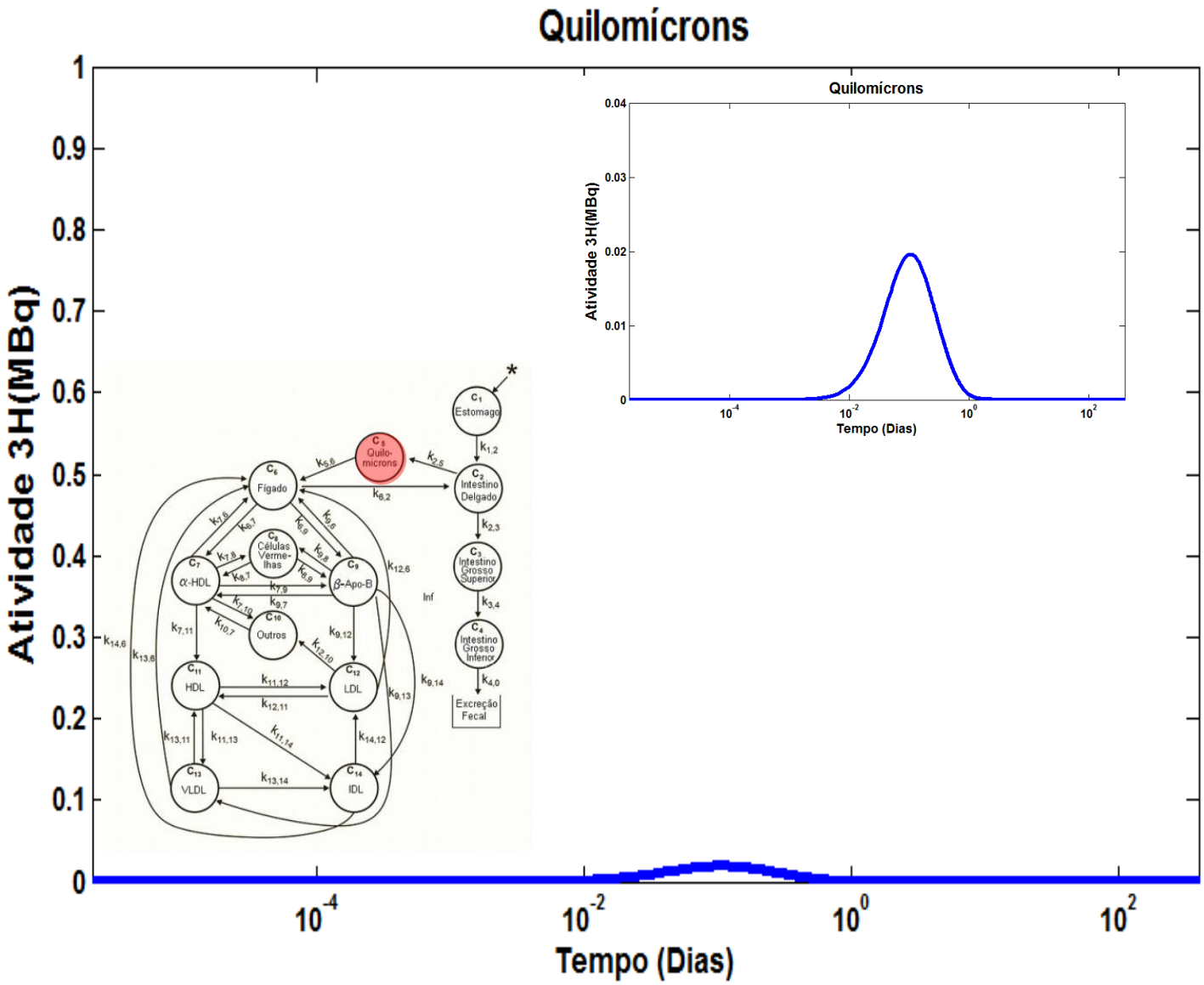

FIGURA 15: Curva cinética do colesterol marcado com trício ao longo de dias a partir de uma atividade de 1MBq. No gráfico menor inserido observa-se melhor a curva cinética do colesterol marcado no compartimento quilomícrons.

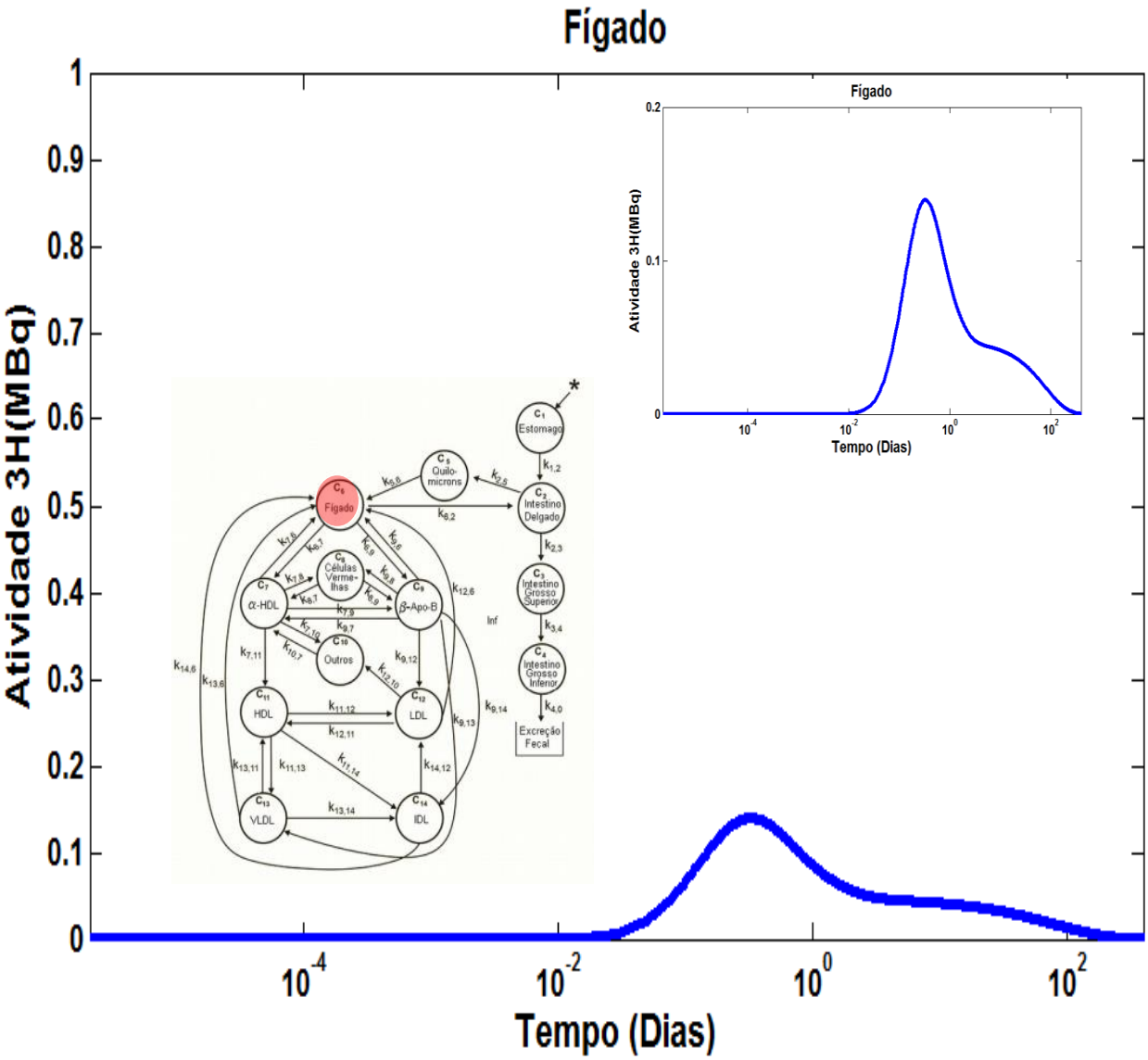

FIGURA 16: Curva cinética do colesterol marcado com trício ao longo de dias a partir de uma atividade de 1MBq. No gráfico menor inserido observa-se melhor a curva cinética do colesterol marcado no compartimento fígado.

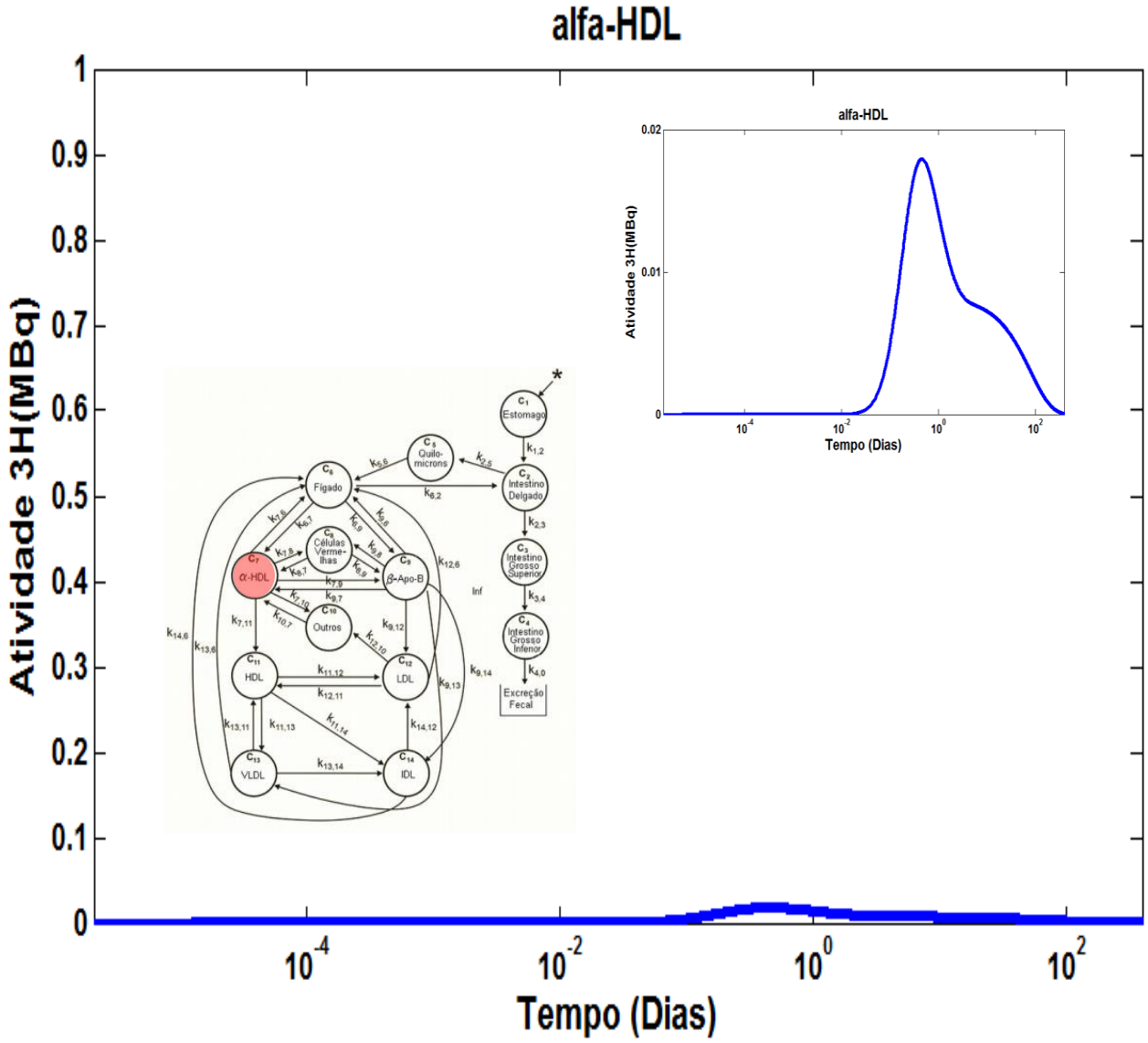

FIGURA 17: Curva cinética do colesterol marcado com trício ao longo de dias a partir de uma atividade de 1MBq. No gráfico menor inserido observa-se melhor a curva cinética do colesterol marcado no compartimento alfa-HDL.

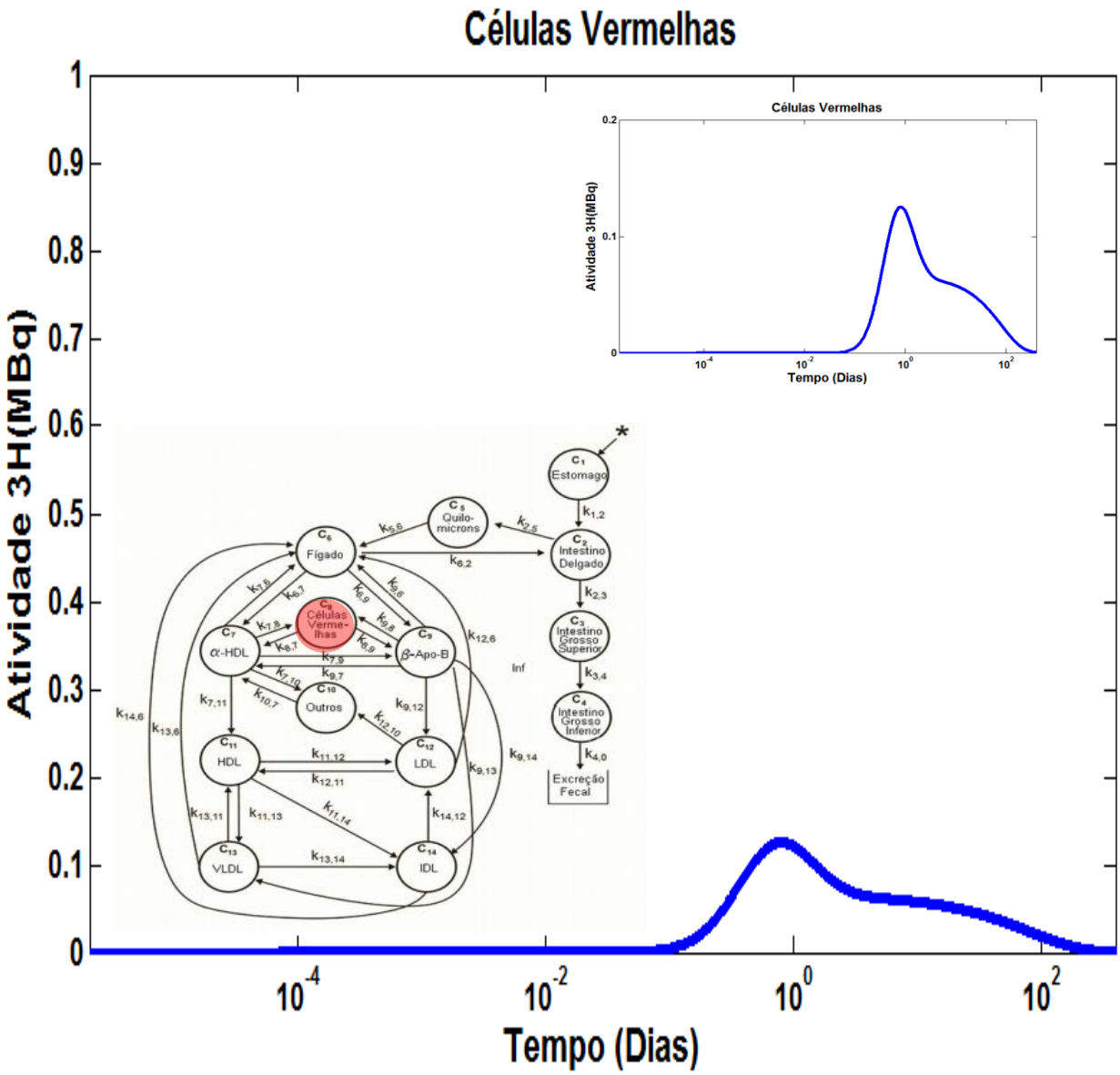

FIGURA 18: Curva cinética do colesterol marcado com trício ao longo de dias a partir de uma atividade de 1MBq. No gráfico menor inserido observa-se melhor a curva cinética do colesterol marcado no compartimento Células Vermelhas.

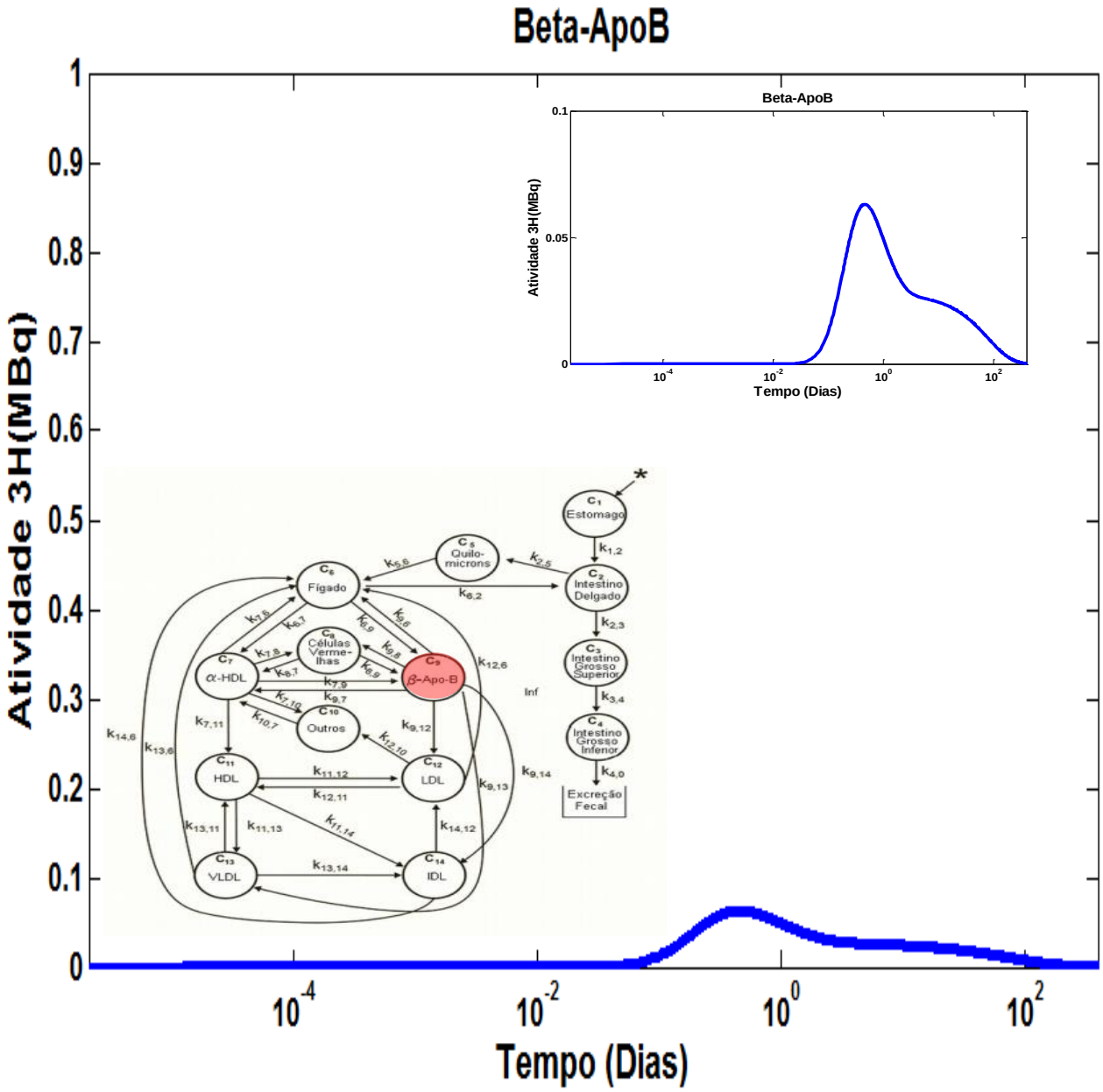

FIGURA 19: Curva cinética do colesterol marcado com trício ao longo de dias a partir de uma atividade de 1MBq. No gráfico menor inserido observa-se melhor a curva cinética do colesterol marcado no compartimento Beta apo-B.

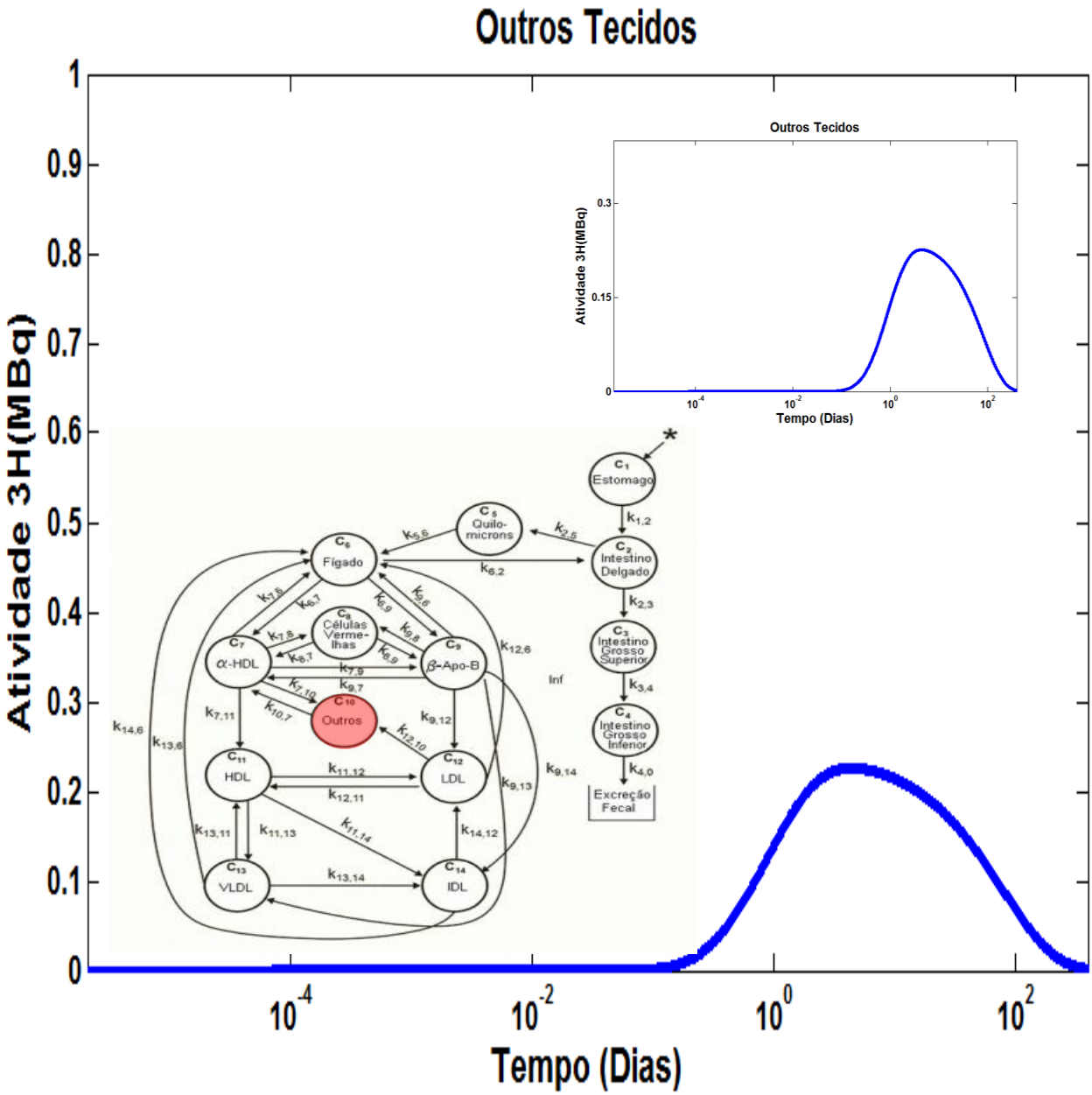

FIGURA 20: Curva cinética do colesterol marcado com trício ao longo de dias a partir de uma atividade de 1MBq. No gráfico menor inserido observa-se melhor a curva cinética do colesterol marcado no compartimento Outros Tecidos.

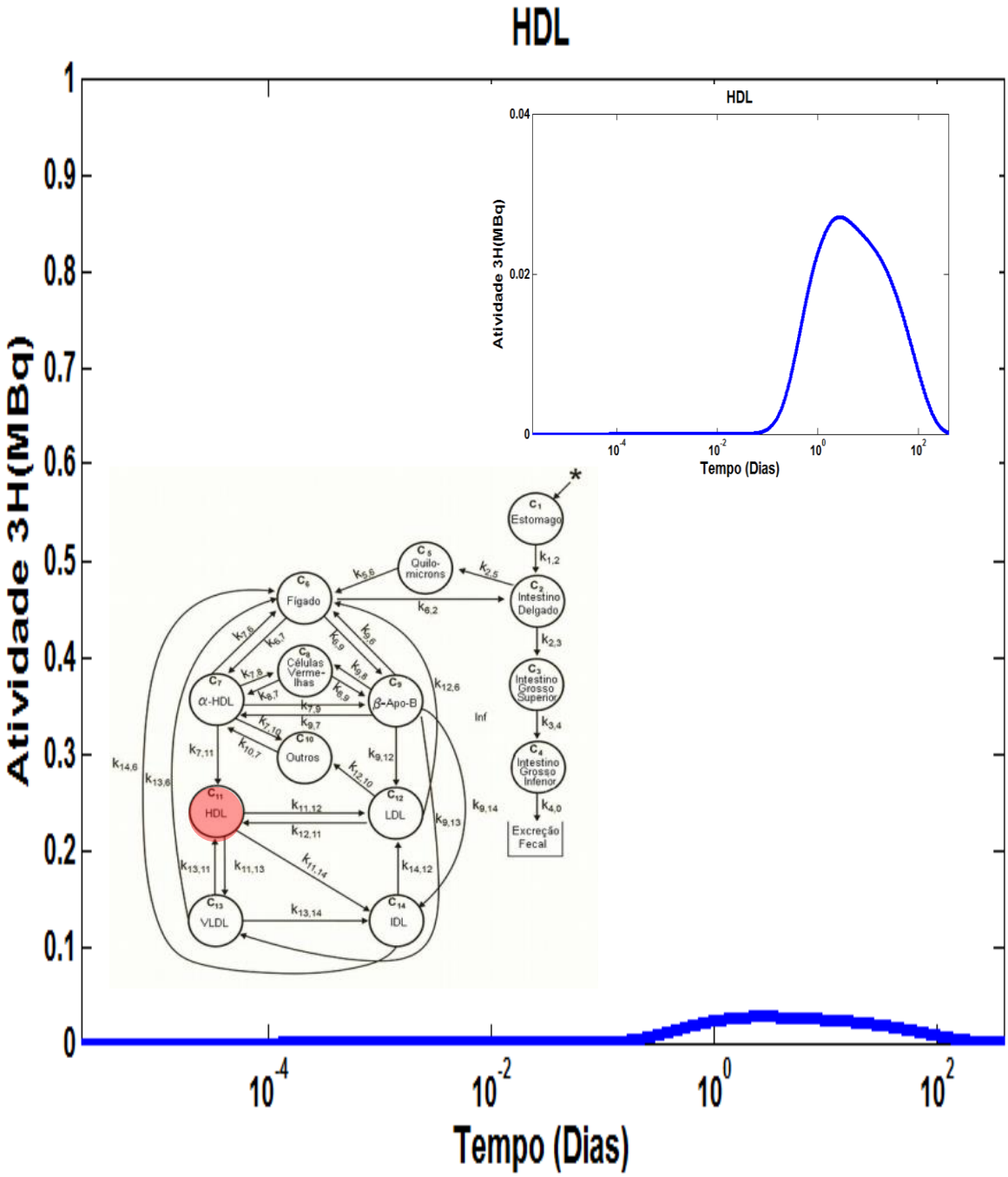

FIGURA 21: Curva cinética do colesterol marcado com trício ao longo de dias a partir de uma atividade de 1MBq. No gráfico menor inserido observa-se melhor a curva cinética do colesterol marcado no compartimento HDL.

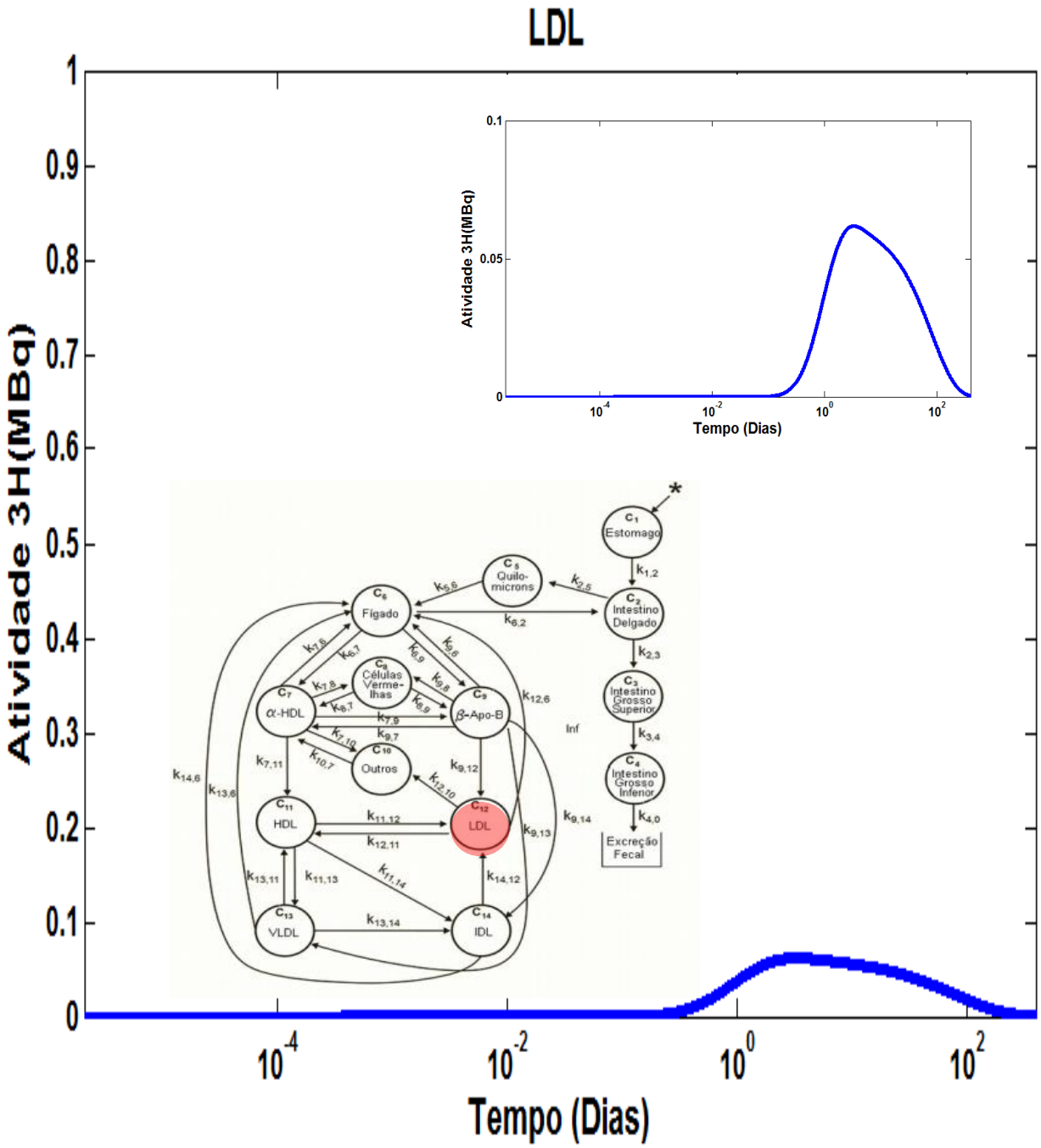

FIGURA 22: Curva cinética do colesterol marcado com trício ao longo de dias a partir de uma atividade de 1MBq. No gráfico menor inserido observa-se melhor a curva cinética do colesterol marcado no compartimento LDL.

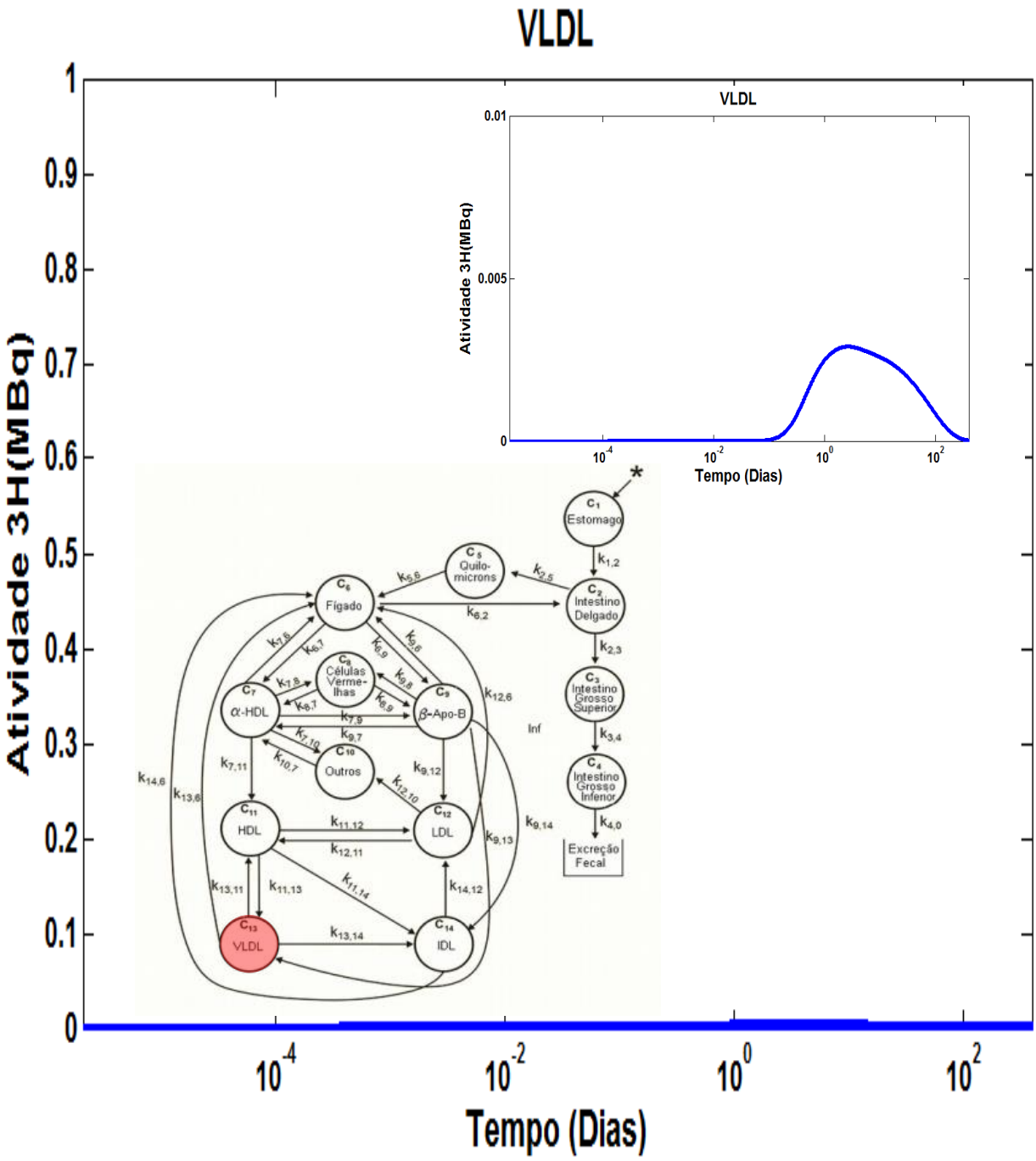

FIGURA 23: Curva cinética do colesterol marcado com trício ao longo de dias a partir de uma atividade de 1MBq. No gráfico menor inserido observa-se melhor a curva cinética do colesterol marcado no compartimento VLDL.

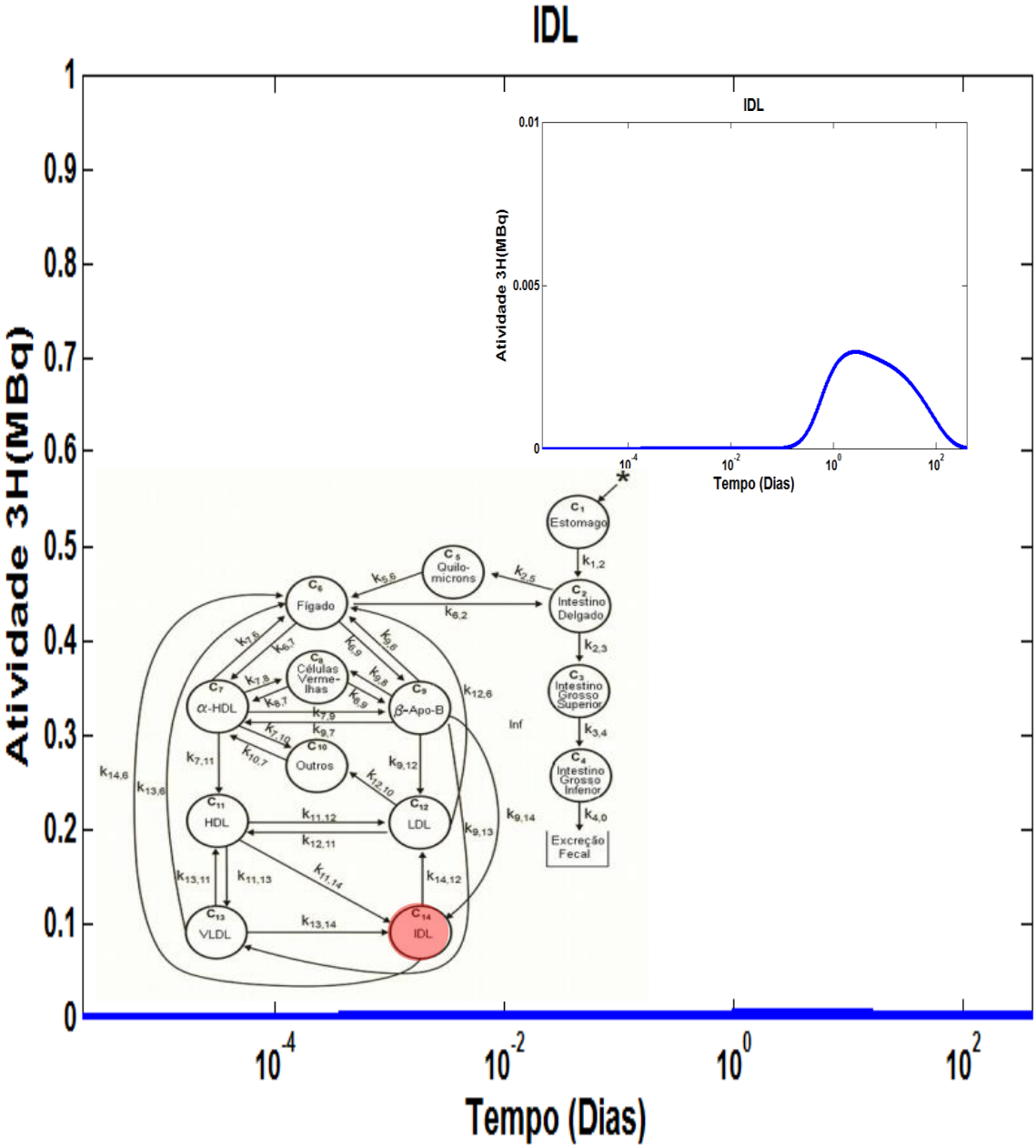

FIGURA 24: Curva cinética do colesterol marcado com trício ao longo de dias a partir de uma atividade de 1MBq. No gráfico menor inserido observa-se melhor a curva cinética do colesterol marcado no compartimento IDL.

Nos gráficos das FIG. 14 a 24 alguns compartimentos, por exemplo, a VLDL e IDL, (FIG. 23 e 24 respectivamente), as curvas de concentração aparecem apenas como “traços”, comparativamente à atividade de 1MBq. Nas curvas dos compartimentos do fígado, da alfa-HDL, das células vermelhas e beta-ApoB, (FIG. 16, 17, 18 e 19, respectivamente) são observados também, além do pico máximo de atividade, uma saliência na curva sugerindo o aparecimento de um segundo pico. A causa deste comportamento pode ser explicada pela ação de outros compartimentos que transferem seus conteúdos para esses compartimentos.

A partir das curvas geradas em cada compartimento, foi calculada a Área Sob a Curva (ASC), um parâmetro utilizado comumente na farmacocinética que está associada à biodisponibilidade de uma substância. O valor da ASC em cada compartimento, neste caso, representa o número de desintegrações totais (DT) dos átomos de trício no respectivo compartimento.

A dose radiológica em cada um dos compartimentos do modelo foi estimada utilizando o resultado da ASC multiplicado pelo valor da energia média do trício a qual é de 5,7 keV, transformada em joule (J). Dividindo estes valores pela massa dos órgãos dos compartimentos, definidas no ICRP 106 [ICRP 106, 2008], obtêm-se os resultados de dose em Joules/kg, que é equivalente a Gray (Gy). A fórmula proposta para o cálculo da dose nos compartimentos do modelo encontra-se a seguir na equação (7):

$$D(Gy) = \frac{Energia\ média\ liberada\ pelo\ \ ^{3}Hno\ compartimento\ (joules)}{Massa\ do\ compartimento\ (kg)} \qquad (7)$$

Os valores das doses obtidas para o modelo proposto estão apresentados na TAB 7.

TABELA 7 - Coeficientes de doses Absorvidas nos Compartimentos do Modelo.

Compartimentos	**µGy/MBq**
Estômago	2,07
Intestino Delgado	2,94
Intestino Grosso Superior	16,52
Intestino Grosso Inferior	46,80
Quilomícron	0,017
Fígado	11,81
α-HDL	0,73
Células Vermelhas	5,82
β-ApoB	2,48
Outros Tecidos	2,13
HDL	2,36
LDL	0,53
VLDL	0,25
IDL	0,26

Na TAB. 7 podem-se observar os valores das doses nos compartimentos descritos no modelo de Schwartz e ICRP. O órgão que recebe a maior dose é o intestino grosso inferior, estimada em 46,8 µGy/MBq. Esse fato se deve ao maior tempo de permanência do traçador neste compartimento. Entre os órgãos considerados no modelo de Schwartz, o fígado é o que recebe a maior dose (11,81 µGy/MBq). A alta dose no fígado está relacionada ao tempo de permanência e aos processos de reciclagens do ^{3}H-Colesterol neste órgão. Nela ocorre a produção das lipoproteínas que tem a função de transportar o colesterol pela corrente sanguínea e levar os remanescentes de colesterol de volta para o fígado, o que ocasiona muitas passagens do colesterol marcado por este compartimento até a formação dos ácidos biliares e a sua excreção pelas fezes.

No presente trabalho empregou-se a metodologia descrita no sistema MIRD. Nesta metodologia pressupõe que os órgãos que acumulam o material radioativo são denominados órgãos fontes. Os órgãos impactados pelas radiações emitidas dos órgãos fontes são denominados como órgãos alvos. Uma característica da radiação do radioisótopo ^{3}H é que este emite somente a radiação beta e o neutrino. Este último, devido suas características de baixíssima interação com a matéria envolvente não contribui com a dose absorvida. Por outro lado a radiação beta do ^{3}H possui energia relativamente muita baixa, com valor médio de somente 5,7 keV. Nos tecidos do corpo essa radiação possui muito pouca penetração e praticamente afeta somente um pequeno

espaço de onde essa radiação foi emitida. Em outros termos, as partículas beta do ^{3}H não escapam do órgão fonte, isto é, da própria região do órgão que as emitiu. Assim, a estimativa de dose no órgão fonte pode ser calculada pela quantidade de átomos presentes neste órgão vezes a energia dissipada média das radiações emitidas pelo radioisótopo e dividindo-se o valor previamente calculado pela massa do respectivo órgão [ICRP 106, 2008]. Por outro lado, a energia dissipada em todos os outros órgãos alvos pode ser considerada igual à zero. Essa foi a estratégia adotada no presente trabalho.

A estimativa da dose para todos os outros órgãos descritos no ICRP n° 106 [ICRP 106, 2008] foi estimada a partir da dose recebida no compartimento C_{10} (Outros Tecidos). Adotou-se que a massa do compartimento "Outros Tecidos" seja de 51,8 kg de acordo com o ICRP 106. Em seguida, subtraíram-se as massas dos compartimentos C_1, C_2, C_3, C_4 e C_6 (estômago, intestino delgado, intestino grosso superior, intestino grosso inferior e fígado) tendo em vista que suas doses já são conhecidas (TAB 6) pela aplicação do modelo da FIG. 13. Assim, um valor de massa de 47,61 kg é a massa total de todos os outros órgãos e tecidos restantes do corpo. A dose estimada para os demais órgãos que não estão contemplados no modelo da FIG. 13 foram calculadas pelo valor da área sobre a curva do compartimento C_{10} (n° total de átomos encontrada no C10 do modelo proposto) e dividida pelo valor de massa de 47,61 kg conforme Equação (8).

$$D(Gy) = \frac{Massa\ do\ órgão\ (kg)\ \mathbf{x}\ Dose\ C10(Gy)}{47{,}61(\mathrm{kg})} \qquad (8)$$

onde Massa do órgão em kg é descrita no ICRP 106; Dose C_{10} é o valor de dose definido na TAB. 6 e 47,6 é a massa resultante de C10 (outros tecidos).

A TAB. 8 sumariza os valores das doses absorvidas e calculadas pela equação (7) para um homem adulto padrão de 73 kg descrito no ICRP 23 [1975] utilizando-se a metodologia MIRD. A dose de corpo inteiro é de 3,29 µGy/MBq.

TABELA 8 - Tabela de Doses Absorvidas para o ^{3}H-Colesterol em um fantom de um adulto de 73 kg.

Órgão	Massa (kg)	Dose Absorvida Ingestão (µGy/MBq)	Dose Absorvida Ensaios com 158kBq* (µGy)
ADRENAIS	0,0163	0,00073	0,00011534
CÉREBRO	1,42	0,06	0,00948
BUSTO(M)	0,351	0,02	0,00316
VESÍCULA BILIAR	0,0557	0,002	0,000316
INTESTINO DELGADO	1,1	2,94	0,46452
ESTÔMAGO	0,26	1,26	0,19908
ESTÔMAGO (PAREDE)	0,158	2,07	0,32706
INTESTINO GROSSO SUPERIOR	0,232	15,67	2,47586
INTESTINO GROSSO SUPERIOR (PAREDE)	0,22	16,52	2,61016
INTESTINO GROSSO INFERIOR	0,143	46,80	7,3944
INTESTINO GROSSO INFERIOR (PAREDE)	0,167	40,07	6,33106
CORAÇÃO	0,454	0,02	0,00316
CORAÇÃO (PAREDE)	0,316	0,01	0,00158
RINS	0,299	0,01	0,00158
FÍGADO	1,91	11,81	1,86598
PULMÕES	1	0,04	0,00632
MÚSCULOS	28	1,25	0,1975
OVÁRIOS	0,00871	0,0004	0,0000632
PÂNCREAS	0,0943	0,0042	0,0006636
OUTROS TECIDOS	51,8	2,13	0,33654
MEDULA ÓSSEA	1,12	0,05	0,0079
OSSOS CORTICAIS	4	0,18	0,02844
OSSOS TRABECULAR	1	0,04	0,00632
PELE	3,01	0,13	0,02054
BAÇO	0,183	0,01	0,00158
TESTÍCULOS	0,0391	0,0017	0,0002686
TIMO	0,0209	0,0009	0,0001422
TIREOIDE	0,0207	0,0009	0,0001422
BEXIGA	0,211	0,01	0,00158
BEXIGA (PAREDE)	0,0476	0,0021	0,0003318
ÚTERO	0,079	0,0035	0,000553
CORPO TODO	73,7	3,29	0,51982
VOLEMIA HOMEM	5,3	0,24	

*Ensaios com emulsões artificiais [MARANHÃO e col., 2006; SILVA e col., 2011; SANTOS e col., 2014]

Dos resultados da TAB. 8, infere-se que a maior dose encontrada é a do intestino grosso superior. Vale ressaltar a dose calculada para os outros tecidos: de 2,13 μGy/MBq. A estimativa de dose de corpo todo é de 3,29 μGy/MBq e nos ensaios que utilizam as emulsões artificiais [MARANHÃO e col., 2006; SILVA e col., 2011; SANTOS e col., 2014] os voluntários que se sujeitam aos experimentos recebem doses de corpo inteiro de aproximadamente 0,52 μGy o que equivale a 0,52 μSv quando se adota w_R igual a 1 ou 1,04 μSv quando é adotado w_R igual a 2, respectivamente (TAB 2). Todos os valores de dose estimados foram muito abaixo do nível máximo estabelecido pelos órgãos reguladores [Norma CNEN 3.01, 2011; ICRP 60, 1994] para uma pessoa do público cujo limite é de 1 mSv/ano.

Para fins de comparação com os exames diagnósticos de rotina nos hospitais e clínicas, as TAB. 9 e TAB. 10 apresentam as doses absorvidas em procedimentos de diagnósticos por raios X e por radiofármacos na Medicina Nuclear. Como se infere dos dados mostrados nas tabelas 9 e 10, os valores das doses estimadas para a ingestão de 1 MBq de colesterol marcado com trício foram muito menores comparativamente com as doses recebidas em exames convencionais que se utilizam raios X e radioisótopos na Medicina Nuclear. Deve-se ser ressaltado que estes dois procedimentos de exames de diagnósticos são aceitos pela comunidade médica e nos comitês de ética por serem justificáveis como procedimentos importantes em diagnósticos.

TABELA 9 - Doses Absorvidas em Procedimentos de Diagnósticos por Raios X.

Exames Completos	**Dose (μGy/Exame)**
Endoscopia - trato digestivo superior	1500
Tomografia Computadorizada	
Cabeça	2000 – 11100
Tórax	8000 – 11100
Abdômen	10000
Mamografia	130

Fonte:*Health Physics Society* (Reino Unido) https://hps.org/hpspublications/articles/dosesfrommedicalradiation.html.

TABELA 10 - Doses Absorvidas em Procedimentos de Diagnósticos em Medicina Nuclear.

Scan Medicina Nuclear	Radiofármaco	Dose Absorvida, µGy/Exame
Cérebro	^{99m}Tc DTPA	3600
Hepatobiliar	^{99m}Tc SCO	1700
Osso	^{99m}Tc MDP	4200
Perfusão de Pulmão	^{99m}Tc MAA	2300
Rins	^{99m}Tc DTPA	3600
Tumor	^{67}Ga	11000
Coração	^{99m}Tc sestamibi	9900
	^{99m}Tc pertecnetato	14000
Diversos	^{18F} FDG	7000

Fonte:*Health Physics Society* (Reino Unido) https://hps.org/hpspublications/articles/dosesfrommedicalradiation.html.

Da TAB. 9 pode-se fazer um comparativo das doses a partir de alguns exemplos de diagnósticos. Em uma tomografia de tórax, por exemplo, a dose absorvida é 8000 µGy/exame. A maior dose estimada quando se utiliza o radiotraçador ^{3}H-Colesterol foi de 46,8 µGy/MBq (Intestino grosso inferior, TAB 8). A dose de diagnóstico de uma tomografia de tórax é 170 vezes maior do que a maior dose impactada a um voluntário que ingere 1 MBq de ^{3}H-Colesterol. Outra comparação que pode ser ressaltada é com a dose de uma mamografia cuja dose média é de 130 µGy/exame. Este procedimento é considerado, entre os exames de menor impacto radiológico, conforme TAB. 9. A dose em um exame de mamografia é aproximadamente 17,6 vezes maior do que a dose estimada no intestino grosso inferior devida à utilização do ^{3}H-Colesterol nos ensaios experimentais com emulsões artificiais (TAB. 8).

Nos exames que utilizam radiofármacos na Medicina Nuclear como mostrados na TAB. 10, o exame para diagnosticar tumores realizado com ^{67}Ga (Gálio), causa dose da ordem de 11000 µGy/exame. Este é um valor aceito pela comunidade médica por ser justificável pelos critérios do risco /benefício. Neste caso o risco está associado ao fato do ^{67}Ga poder ser oncogênico e em contrapartida o benefício da

elucidação do estadio da doença do paciente e assim oferecer melhores condições de tratamento da doença. Essas considerações fazem com que a aplicação de radiotraçadores, como o colesterol marcado com trício, também seja justificável devido a importância desses traçadores em estudos fisiológicos e de cinética de lipoproteínas, que auxiliam na compreensão de patologias associadas às doenças cardiovasculares devido às alterações dos níveis das lipoproteínas no sangue.

Outra comparação importante de ser analisada é quanto ao uso de isótopos estáveis, ou seja, isótopos não radioativos. Para os comitês de ética são considerados mais seguros do que os isótopos radioativos. No entanto, como demonstrado neste trabalho a dose impactada pela utilização do ^{3}H-Colesterol como traçador radioativo é muito baixa, o que não impede que seja utilizado este traçador. Além disso, a metodologia de medidas de quantificação dos isótopos radioativos é menos complexa comparativamente aos isótopos estáveis (não radioativos).

Para a quantificação plasmática do colesterol marcado com trício é necessário apenas uma alíquota do plasma e sua atividade é medida diretamente em um frasco contendo cintilador líquido [REDGRAVE e col., 2001]. Já para os isótopos estáveis a forma de análise é mais complexa e laboriosa, sendo necessário o uso de equipamentos de análises mais complexas quanto a manipulação da amostra e sua quantificação em espectrômetro de massa com cromatografia gasosa ou o espectrômetro de massa acoplado com um equipamento de ressonância magnética nuclear [DICK C. e col. 2004]. Em outros termos, a medida de isótopos estáveis além de ser mais laboriosa faz uso de equipamentos caros que necessitam de um alto grau de conhecimento específico para cada substância que se deseja analisar além da especificidade para o preparo e manejo da amostra. Por outro lado, a forma de marcação tanto para o isótopo estável quanto o radioativo possuem as mesmas dificuldade. A marcação do colesterol ocorre no núcleo esteroide da molécula que é formada somente por carbonos e hidrogênios, e assim os isótopos estáveis empregados pode-se usar o carbono ^{13}C e o deutério (^{2}H). Assim, conforme demonstrado no presente trabalho, em face das doses baixas calculadas e da praticidade da metodologia de medidas dos radioisótopos e complexidade da utilização de isótopos estáveis justifica-se o uso do ^{3}H-Colesterol.

7. CONCLUSÃO

O modelo compartimental proposto mostrou-se adequado para estimar a dose radioativa a ser recebida em cada órgão nos indivíduos submetidos aos estudos fisiológicos e biocinéticos com ^{3}H-Colesterol.

A maior dose causada pelo ^{3}H-Colesterol é estimada ser no intestino grosso inferior, sendo de 46,8 μGy/MBq.

Os resultados apresentados neste trabalho servem de subsídios para os estudos metabólicos que utilizam o ^{3}H-Colesterol, por serem baseados na fisiologia humana para os cálculos das doses.

As doses estimadas do colesterol marcado com trício são muito menores que as doses recebidas pelos indivíduos durante os procedimentos de diagnósticos por raios X e por radiofármacos na medicina nuclear.

O modelo proposto constitui uma ferramenta de decisão para os comitês de ética para auxiliar no julgamento de protocolos experimentais que utilizem o ^{3}H-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 Radiotherapie et Essai de Fixation d'une Technique Rationnelle. ***Radiation Research***. v. 11 (4), p. 587–588, 1959.

BIERMAN, E.L.; ORAM, J.F. The intetaction of high-density lipoproteins with extrahepatic cells. ***Am. Heart J***. v.113, p.549-550, 1987.

BOLCH, W. E.; ECKERMAN, K. F.; SGOUROS, G.; THOMAS, S. R. MIRD Pamphlet No. 21: A Generalized Schema for Radiopharmaceutical. Dosimetry—Standardization of Nomenclature. ***Journal of Nuclear Medicine.*** v.50, p. 477-484, 2009.

CANTAROW, A.; TRUMPER, ***M. Clinical Biochemistry***. 6. ed. Philadelphia: W.B. SAUNDERS COMPANY, p.71-79, 1962.

CÉSAR, T. B.; MARANHÃO, R.C.; VINAGRE, C. G. C.; ARAUJO, M. Orange juice decreases LDL cholesterol in hypercholesterolemic subjects and improves lipide transfer to HDL in normal and hypercholesterolemic subjects. ***Nutrition Research***, v. 1, p. 1-2, 2010.

CÉSAR, T.B.; OLIVEIRA, M.R.M.; MESQUITA, C.H.; MARANHÃO, R.C. High cholesterol intake modifies chylomicron metabolism in normolipidemic young men. ***J. Nutr***. v.136, p. 971-976, 2006.

CHAN, D.C.; HUG, P.; BARRET, R.; WATTS, G.F.; Lipoprotein transport in the metabolic syndrome: methodological aspects of stable isotope kinetic studies. ***Clinical Science.*** v. 107, p. 221-232, 2004.

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, 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.

COUTO R. D., DALLAN L. A., LISBOA L. A., MESQUITA C. H., VINAGRE C. G., MARANHAO R. C. Deposition of free cholesterol in the blood vessels of patients with density lipoprotein receptors. ***Journal of Lipids.*** v 32, p.627-633, 1996.

DISTEFANO JJ 3RD, LANDAW EM Multiexponential, multicompartmental, and noncompartmental modeling. I: Methodological limitations and physiological interpretations. ***Am J Physiol***. v.246, p.R651-R664, 1984.

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.

FAHY E., SUBRAMANIN S., MURPHY R. C., NISHIJIMA M., RAETZ C. R. H., SPENER F., Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids. ***Journal of Lipid Research.*** V. 19 p.509-514, 2009.

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.

GIULLUM R. F. Index of tissue distribution, apolipoproteins B and AI, lipoprotein, and triglycerides concentration in children age 4-11 years: The Third National Helath and Nutrition Examination Survey**.** ***Journal of Clinic Epidemiological***. v 54, p. 367-75, 2000.

HADA, M.; GEORGAKILAS, A. D.; Formation of clustered DNA damage after High-LET Irradiation: A Review. ***J. of Radiat. Res.*** v. 49, p. 203-210. 2008.

INTENATIONAL COMMISION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP - 23). ***Reference man: anatomical, physiological and metabolic characteristics*** – Publication 23, Pergamon Press, Oxford, 1975.

INTENATIONAL COMMISION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP - 30). ***Limits for Intakes of Radionuclides by Workers*** – Publication 30, Pergamon Press, Oxford, 1979.

INTENATIONAL COMMISION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP - 60). ***Recommendations Radiological Protection*** – Publication 60, Pergamon Press, Oxford, 1991.

INTERNATIONAL COMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP – 106). ***Radiation Dose for Patients from Radiopharmaceuticals*** – Publication 106, Elsevier, Oxford, 2008.

INTERNATIONAL COMMISION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP - 53). ***Doses to patients from radiopharmaceuticals*** **–** Publication 53, Pergamon Press, New York, 1987.

INTERNATIONAL COMMISION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP - 68) – ***Dose coefficients for intakes of radionuclides by workers*** - Publication 68, Pergamon Press, New York, 1994.

INTERNATIONAL COMMISION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP - 80). ***Doses to patients from radiopharmaceuticals*** – Publication 80, Pergamon Press, New York, 1998.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION PROTECTION. (ICRP 26). ***Recommendations of the International Commission on Radiation Protection-*** Publication 26. Oxford: Pergamon, 1983.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MESUREMENTS (ICRU 51). ***Quantities and Units in Radiation Protection Dosimetry –*** Pergamon Press, 1993.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP – 103). ***The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection -*** Publication 103, Pergamon Press, New York, 2007.

KAPLAN, I. **Nuclear Physics** Addison-Wesley. 1962.

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.644-647,1987.

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.

KNOLL, G. F.; ***Radiation detection and measurement.*** Wiley, New York 1989.

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. ***Biochemestry***. v.9, p. 2244-2252, 1970.

LEES, R. S.; ROBERTS, A.B.; LEES A. M.; STRAUSS, H.; M.FALLON, J.T.; TAVERAS, J.; KOPIWODA, S.; Selective accumulation of low density lipoproteins in damaged arterial wall. ***Journal of Lipid Research*** v. 24, p.1160-1167, 1983.

LEES, R.S.; GARABEDIAN H.D.; LEES. A.M.; Technetium-99m low density lipoprotein: preparation and biodistribution***. J. Nucl Med***. v.26, p.1056-1062, 1985.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. Princípios de bioquímica. 4. ed. São Paulo: ***Sarvier***, 2006.

LOEVINGER, R.; BUNDINGER, T.; WATSON, E. ***MIRD primer for absorbed dose calculations***. Society of nuclear medicine, 1968.

MAGOT, T., FREIN Y., CHAMPARNAUD G, CHERUY A, LUTTON C. Origin and fate of rat plasma cholesterol in vivo. Modelling of cholesterol movements between plasma and organs. ***Biochim Biophys Acta.*** v. 97, 587 – 594, 1987.

MANSUR A. P., FAVARATO D. Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: Atualização 2011. ***Arq Bras Cardiol***. v 94, p.391-396, 2012.

MARANHÃO, R. C. Influence of a cholesterol-rich emulsion and BCNU on the apoptotic indices of myeloma cells induced in Balb/C mice. ***Brazilian Journal of Morphological Sciences.*** v. 23, p. 121-129, 2006.

MARANHÃO R. C., CESAR T. B., PEDROSO M. S. R., HIRATA M. H., MESQUITA C. H. Metabolic behavior in rats of a nonprotein microemulsion resembling low density lipoprotein. ***Journal of Lipids***. v 28, p.691–696, 1993.

MARANHAO, R. C., FERES, M. C.; MARTINS, M. C. T.; MESQUITA, C. H.; TOFFOLETTO, O. ; VINAGRE, C. G. C. M.; GIANINNI, S. D. Plasma Kinects Of A Chylomicron-Like Emulsion In Patients With Coronary Artery Disease. ***Atheriosclerosis***, v. 126, p. 15-25, 1996.

MARANHÃO, R.C.; ROLAND, I.A.; HIRATA, M.H. Effects of Triton WR 1339 and heparin on the transfer of surface lipids from triglyceride-rich emulsions to high density lipoproteins in rats. ***Journal of Lipids***, v.25, p. 701-712, 1990.

MARANHÃO, R.C.; TERCYAK, A.M.; REDGRAVE, T.G. Effects cholesterol content on the metabolism of protein-free emulsion models of lipoproteins. ***Biochem. Biophys. Acta***, v.862, p.247-253, 1986.

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

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

MORENO, A.; CARTAGENA, A; GUILERMO, M. Apolipoproteina E y enfermedad cardiovascular / Apolipoprotein E and cardiovascular disease. **Ver. Fac. Med.,** Bogotá, v.54, p.53-65, 2006

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.

QUEHENBERGER O., ARMANDO A. M., BROWN A. H., MILNE A. B., MYERS D. S. Lipidomics reveals a remakable diversity of lipids in human plasma. ***Journal of Lipid Research.*** V.51 p.3299-3305, 2010.

RABELO L. M. Fatores de risco para doença aterosclerótica na adolescência**.** ***Journal of Pediatric***.v 2, p. 153-164, 2001.

REDGRAVE, T.G.; MARANHÃO, R.C. Metabolismo of Protein –free Lipid Emulsion Models of Chylomicron in Rats. ***Biochem. Biophys. Acta***, v.835, p.104-111, 1985.

ROSENFELD R. S., PAUL I.,BARNETT Z.; [24, 25 – ^{3}H] Cholesterol: presence of tritium at additional sites in the side chain. ***Journal of Lipid Research.*** V.24, p.781-783, 1983.

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.

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.

SANTOS, R. D., MANGILI, O. C., GAGLIARDI, A. C. M., MANGILI, L. C., MESQUITA, C. H., CESAR, L. A. M., TANAKA, A., SCHAEFERD, E. J., MARANHÃO, R. C. Favorable effects of ezetimibe alone or in association with simvastatin on the removal from plasma of chylomicrons in coronary heart disease subjects. ***Atherosclerosis.*** v.233, p. 319-325, 2014.

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, 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.

SILVA, J. L., VINAGRE, G. C. M., MORIKAWAA, A. T., ALVES, M. J., MESQUITA, C. H., MARANHÃO, R. C. Resistance training changes LDL metabolism in normolipidemic subjects: A study with a nanoemulsion mimetic of LDL. ***Atherosclerosis.*** v.198, p. 319-325, 2011.

SIMPKIN D. J., MACKIE T. R. EGS4 Monte Carlo determination of the beta dose kernelin water.Med Phys. v.17 p. 179 – 186, 1999

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.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP): Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) ***final report. Circulation***. v106, p. 3143-3421, 2001.

TUNNER, J.E., ***Atoms, Radiation and Radiation Protection***. Hardcover, 2007.

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.

VINAGRE, J. C. M, POZZI, C. Z., MARANHÃO R. C. Plasma kinetics of Chylomicron-like emulsion and lipid transfered high density lipoprotein (HDL) in lacto ovo vegetarian and omniovorus subjects. ***European Journal of Nutrition.*** v.53, p. 981 – 987, 2013.

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

World Health Organization. ***Global Burden Disease***, 2005.

YU-POTH S., ZHAO G., ETHERTON T., NAGLAK M., JONNALAGADDA S., ETHERTON P. M .K. Effects of the national cholesterol education program's step I and step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. ***The American Journal of Clinical Nutrition.*** V.69 p.632-646, 1999.

ANEXOS

Funções utilizadas pelo programa computacional Matlab® para a realização da análise compartimental e para os cálculos de dose.

function dy = ode45function(t,y)

$k_{i,j}$	Valores
k_{12}	0.000277778;
k_{23}	2.40676E-05;
K_{34}	2.14E-05;
k_{40}	1.16E-05;
k_{25}	2.40676E-05;
k_{56}	0.00084;
k_{62}	2.86944E-06;
k_{67}	0.00011061;
k_{69}	5.25741E-05;
k_{76}	0.000665874;
k_{78}	0.000297265;
k_{79}	0.00100872;
k_{710}	0.00013476;
k_{711}	4.95442E-05;
k_{87}	3.7386E-05;
k_{89}	9.96959E-06;
k_{96}	6.5774E-05;
k_{97}	0.000318299;
k_{98}	2.34907E-05;
k_{912}	3.52361E-06;
k_{913}	8.22175E-07;
k_{914}	3.52361E-07;
k_{107}	4.96052E-06;
k_{1112}	4.36364E-05;
k_{1113}	1.69697E-05;
k_{1114}	4.24242E-06;
k_{126}	3.78848E-06;
k_{1210}	1.02605E-06;
k_{1211}	1.789E-05;
k_{136}	4.5977E-05;
k_{1311}	8.04598E-05;
k_{1314}	4.02299E-05;
k_{146}	3.81264E-05;
k_{1412}	4.3573E-05;

```
dy=zeros(14,1);

dy(1)=-k12*y(1);
dy(2)=k12*y(1)-(k23+k25)*y(2)+k62*y(6);
dy(3)=k23*y(2)-k34*y(3);
dy(4)=k34*y(3)-k40*y(4);
dy(5)=k25*y(2)-k56*y(5);
dy(6)=k56*y(5)+k76*y(7)+k96*y(9)+k126*y(12)+k136*y(13)+k146*y(13)-
(k62+k67+k69)*y(6);
dy(7)=k67*y(6)+k87*y(8)+k97*y(9)+k107*y(10)-(k76+k78+k79+k710+k711)*y(7);
dy(8)=k78*y(7)+k98*y(9)-(k87+k89)*y(8);
dy(9)=k69*y(6)+k79*y(7)+k89*y(8)-(k96+k97+k98+k912+k913+k914)*y(9);
dy(10)=k710*y(7)+k1210*y(12)-k107*y(10);
dy(11)=k711*y(7)+k1211*y(12)+k1311*y(13)-(k1112+k1113+k1114)*y(11);
dy(12)=k912*y(9)+k1112*y(11)+k1412*y(14)-(k126+k1210+k1211)*y(12);
dy(13)=k913*y(9)+k1113*y(11)-(k136+k1311+k1314)*y(13);
dy(14)=k914*y(9)+k1114*y(11)+k1314*y(13)-(k146+k1412)*y(14);
```

Comandos utilizados para gerar as curvas.

```
I=zeros(14,1);
I(1)=1;

tempo=[0 400];

[t,y]=ode45(@ode45function, tempo, I);

figure, plot(t,y)
axis([0 400 1])
```

Comandos para o cálculo da dose radioativa.

```
I=zeros(14,1);
I(1)=1;

tempo=0:10:9072000;

[t,y]=ode45(@ode45function,tempo,I);

for i=1:14;
   A(i)=trapz(y(:,i));
end

(A(14)*5.69*1000*1.6e-19)/5.3
```