

Universidade Estadual Paulista - UNESP

Faculdade de Medicina de Botucatu

MARCO ANTÔNIO DE CARVALHO

**Proposta de metodologia para o gerenciamento de fonte
radioativa e estimativa de dose efetiva em pacientes
submetidos à terapia com iodeto de sódio I-131**

Botucatu

2013

MARCO ANTÔNIO DE CARVALHO

**Proposta de metodologia para o gerenciamento de fonte
radioativa e estimativa de dose efetiva em pacientes
submetidos à terapia com iodeto de sódio I-131**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Julio de Mesquita Filho”, Campus Botucatu,
para obtenção do título de Mestre em
Pesquisa e Desenvolvimento - Biotecnologia
Médica

Orientador: Prof. Dr. Euclides Timóteo da Rocha

Botucatu

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE

Carvalho, Marco Antônio de.

Proposta de metodologia para o gerenciamento de fonte radioativa e estimativa de dose efetiva em pacientes submetidos à terapia com iodeto de sódio I-131 / Marco Antônio de Carvalho. – Botucatu : [s.n.], 2013

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Euclides Timóteo da Rocha

Capes: 20904002

1. Medicina Nuclear. 2. Tireóide – Câncer – Tratamento. 3. Radioterapia. 4. Drogas – Dosagem. 5. Leitos hospitalares – Organização.

Palavras-chave: Medicina Nuclear; Radioiodoterapia; Tireoide; Dose efetiva; Gestão de leitos.

Resumo

Este estudo teve como objetivo avaliar o comportamento do clareamento global do Iodo-131, em pacientes que fazem radioiodoterapia para o tratamento do Câncer Diferenciado da Tireoide. Nós tivemos a intenção de promover uma ferramenta de organização dos leitos disponíveis para restrição durante o tratamento, e avaliar o resultado da dose efetiva através de um programa computacional da estimativa de dose interna - OLINDA/EXM. O estudo foi realizado no Departamento de Medicina Nuclear do Hospital de Câncer de Barretos, no período de agosto de 2011 a janeiro de 2012. A população do estudo foi constituída por 72 sujeitos, dentre eles 60 do sexo feminino e 12 do sexo masculino. As atividades administradas foram: $n=16$, 3,70GBq; $n=35$, 5,55GBq; $n=18$, 7,40GBq e $n=3$; $\geq 9,25$ GBq. Foram realizadas 3 monitorações diárias da taxa de dose externa a uma distância de 3 metros do paciente, durante todo o período de restrição. Após cada monitoração foi realizado o cálculo de fração de atividade administrada e uma hora após a administração, sem excreção do paciente, foram realizados os cálculos de constante de taxa de dose no ar ($6,15 \pm 0,65$) nSv MBq⁻¹ h⁻¹ a 3 metros e de taxa de dose para a liberação da fonte ($6,83 \pm 0,72$) μSv h⁻¹. Após a alta hospitalar de cada paciente foi realizado o cálculo do tempo de meia vida efetiva global do Iodo-131 ($13,12 \pm 4,09$) h, assim como simulações das estimativas de dose efetiva ($509,39 \pm 255,05$) mSv e equivalente de dose para medula óssea ($34,27 \pm 19,18$) mSv. A partir das variáveis atividade administrada, massa corpórea e idade foi construído um nomograma para dimensionar a ocupação dos leitos destinados a restrição da fonte radioativa. Concluímos, portanto, que o nomograma proposto pode melhorar o gerenciamento dos leitos destinados a radioiodoterapia, agrupando pacientes pelas características de excreção de Iodo-131 e não apenas pela atividade administrada. A monitoração da taxa de dose externa a uma distância de 3 metros do paciente é uma opção para promover a proteção radiológica dos trabalhadores de medicina nuclear e estimar dose efetiva para os pacientes de uma maneira prática para a rotina clínica.

Palavras Chave: Medicina Nuclear; Radioiodoterapia; Monitoração de taxa de dose; Dose efetiva; Gerenciamento leito.

Abstract

This study aimed to evaluate the behavior of the global clearance of the Iodine-131 in patients submitted to treatment for differentiated thyroid cancer. We had the intention to promote an organizing tool for restriction of available beds during treatment and evaluate the results of effective dose using a computer program to estimate internal dose known as OLINDA/EXM. The study was conducted in the Department of Nuclear Medicine at Hospital de Câncer de Barretos, from August 2011 to January 2012. The population consisted of 72 subjects, including 60 females and 12 males. The doses administered were as follow: n=16, 3,7GBq; n=35, 5,55GBq; n=18, 7,4GBq and n=3, $\geq 9,25$ GBq. We performed three monitoring daily assessments at a distance of 3 meters from the patient throughout the period of restriction. Immediately after iodine-131 administration, and an hour after, it was calculated the fraction of administered activity without excretion of the patient; the calculations were performed for constant dose rate in the air (6.15 ± 0.65) nSv MBq⁻¹ h⁻¹ to 3 meters and dose rate for the release of the source (6.83 ± 0.72) μ Sv h⁻¹. After hospital discharge of each patient it was calculated the global effective half-life of iodine-131 (13.12 ± 4.09) h, as well as simulations of estimated effective doses (509.39 ± 255.05) mSv and dose equivalent to bone marrow (34.27 ± 19.18) mSv. From the variables administered activity, body mass and age, a nomogram was constructed to scale occupation of hospital beds for the restriction of the radioactive source. We conclude, therefore, that the nomogram proposed can improve the management of beds intended for radioiodine therapy, grouping patients by characteristics of excretion of iodine-131 and not only by the administered dose. Monitoring the external dose rate at a distance of 3 meters from the patient is an option to promote radiation protection of workers and nuclear medicine estimating effective dose for patients in a practical way to the clinic routine.

Keywords: Nuclear Medicine; Radioiodine; Dose Rate Monitoring; Effective Dose; Bed Management.

Lista de figuras

Figura 1. Diagrama de desintegração e emissão do radionuclídeo ^{131}I	17
Figura 2. Ilustração da planta baixa dos quartos de radioiodoterapia e seu entorno.....	30
Figura 3. Ilustração da planta baixa de um dos quartos de radioiodoterapia.....	31
Figura 4. Posicionamento do paciente e do detector de radiação para monitoração de taxa de dose.....	33
Figura 5. Tela do software OLINDA/EXM representando os modelos geométricos para simulação.....	37
Figura 6. Tela do software OLINDA/EXM representando o ajuste da curva de excreção do ^{131}I para o corpo inteiro.....	37
Figura 7. Tela do software OLINDA/EXM representando o ajuste da massa corpórea e das massas dos órgãos principais.....	38
Figura 8. Tela do software OLINDA/EXM apresentando o cálculo de estimativa de equivalente de dose para os órgãos principais e dose efetiva.....	39
Figura 9. Teste de Kaplan-Meier para sobrevivência ao evento de liberação da fonte radioativa em 12, 24, 36, 48 e 60 horas após a administração para as variáveis: (a) sexo, (b) idade em anos, (c) peso em kg e (d) atividade em MBq.....	44
Figura 10. Nomograma sobrevivência ao evento de liberação da fonte radioativa em 12, 24, 36, 48 e 60 horas após a administração em função das variáveis: atividade administrada em GBq, faixa etária em anos e massa corpórea em kg.....	46

Lista de tabelas

Tabela 1. Características dos indivíduos estudados.....	40
Tabela 2. Características dos indivíduos estudados por categoria.....	41
Tabela 3. Constante de taxa de dose no ar Γ (nSv MBq-1 h-1), tempo de restrição da fonte radioativa (h) e meia-vida efetiva global (h).....	42
Tabela 4. Teste de Kaplan-Meier para sobrevivência ao evento de liberação da fonte radioativa em 12, 24, 36, 48 e 60 horas após a administração para as variáveis sexo, idade, peso e atividade.....	43
Tabela 5. Regressão de Cox para sobrevivência ao evento de liberação da fonte radioativa em função das variáveis idade, peso e atividade.....	45
Tabela 6. Resultados obtidos para o cálculo de estimativa de dose efetiva (mSv) e equivalente de dose efetiva (mSv) para a medula óssea.....	47
Tabela 7. Constantes de taxa da dose no ar Γ (nSv/h.MBq) por modelos e respectivas variações (%).....	47

Lista de siglas

CDT: Carcinoma Diferenciado da Tireóide

CNEN: Comissão Nacional de Energia Nuclear

EANM: *European Association of Nuclear Medicine*

FDA: *Food and Drug Administration*

IAEA: *International Atomic Energy*

ICRP: *International Commission on Radiological Protection*

IPEN: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

LT4: Levotiroxina

MIRD: *Committee on Medical Internal Radiation Dose*

PET: *Positron Emission Tomography* (Tomografia por Emissão de Pósitrons)

PCI: Pesquisa de Corpo Inteiro

SPECT: *Single Photon Emission Computed Tomography* (Tomografia Computadorizada por Emissão de Fótons Simples)

SUS: Sistema Único de Saúde

T3: Triiodotironina

T4: Tiroxina

TNM: *Tumor, Node, Metastasis* (Tumor, Nódulo, Metástase). Classificação de tumores malignos

TSH: *Thyroid-stimulating Hormon* (Hormônio Estimulante da Tireóide ou Tireotrofina)

UNSCEAR: *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*

Sumário

Resumo

Abstract

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de siglas

1.	Introdução.....	11
2.	Revisão de literatura.....	13
2.1.	Câncer diferenciado da tireoide - CDT.....	13
2.2.	Tratamento.....	15
2.3.	Radioiodoterapia.....	16
2.4.	Gestão da fonte radioativa.....	18
2.5.	Software OLINDA/EXM 1.1.....	19
2.6.	Grandezas de proteção radiológica.....	20
3.	Objetivos.....	27
3.1.	Objetivo geral.....	27
3.2.	Objetivo específico.....	27
4.	Material e Método.....	28
4.1.	Amostra.....	28
4.1.1.	Critério de inclusão.....	28
4.1.1.	Critério de exclusão.....	29
4.2.	Doses de radioiodo empregadas no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Câncer de Barretos.....	29
4.3.	Esquematização do quarto de radioiodoterapia.....	30

4.4.	Orientações de proteção radiológica.....	31
4.5.	Administração de dose ablativa.....	32
4.6.	Monitoração da radiação.....	32
4.7.	Gerenciamento da fonte radioativa.....	34
4.8.	Cálculo de estimativa de dose efetiva.....	36
5.	Resultados.....	40
5.1.	Características gerais da amostra.....	40
5.2.	Avaliação do gerenciamento da fonte radioativa.....	41
5.3.	Correlações em função do tempo de restrição (Nomograma).....	42
5.4.	Avaliação da estimativa de dose efetiva.....	47
6.	Discussão.....	48
6.1.	Gerenciamento da fonte radioativa.....	48
6.2.	Estimativa de dose efetiva.....	51
7.	Conclusão.....	56
	Referências.....	57

1. Introdução

O câncer de tireóide é uma das poucas neoplasias que tem mostrado incidência aumentada nos últimos anos, representando 1% de todas as doenças malignas (Site Thyroide Cancer Survivors, 2003 apud Andrade)^{1, 2}. Apenas no ano de 2012 a *American Cancer Society* estima que surgiram 56.460 novos casos de câncer de tireoide com uma taxa de mortalidade de 1780 casos, sendo que no sexo feminino a quinta maior causa de câncer com uma representação de 5% de todos os novos casos (Cancer Facts and Figures, American Cancer Society, 2012)³.

A maioria dos pacientes com câncer de tireoide apresenta carcinomas bem-diferenciados (papilífero ou folicular). O tratamento inicial de escolha é a tireoidectomia total, seguida pela ablação com radioiodoterapia, que é composta pela administração de iodeto de sódio marcado com o radionuclídeo Iodo-131 (Na^{131}I), comumente chamado pela medicina nuclear apenas de Iodo-131 (^{131}I). A atividade administrada de ^{131}I para terapia ablativa inicialmente varia entre 1,11 e 5,55 GBq (30 a 150 mCi), necessitando às vezes de doses adicionais. Esta quantidade de material radioativo é considerada alta e para garantir a proteção radiológica do público exige que o paciente permaneça sob restrição durante o tempo em que possuir uma fração de atividade superior a 1,11 GBq (30 mCi).

Este tempo de restrição possui relação direta com as características biocinéticas de excreção de cada indivíduo, tornando-se necessário uma reserva exagerada do leito de restrição por parte dos serviços de medicina nuclear, garantindo assim a execução de procedimentos consecutivos.

Em contra partida uma boa gestão da radioiodoterapia pode fornecer subsídios para execução do cálculo de estimativas individuais de dose efetiva. Este

último apresenta-se como um processo moroso e de difícil execução, inviável para prática clínica habitual, sendo então negligenciado nos procedimentos de medicina nuclear.

Desta maneira o presente trabalho apresenta uma alternativa para gestão dos leitos destinados a radioiodoterapia, através do gerenciamento simples das fontes radioativas e uma conseqüente simulação de cálculo de dose efetiva executada pelo programa computacional OLINDA/EXM 1.1⁴.

2. Revisão da literatura

2.1. Câncer diferenciado da tireoide - CDT

As neoplasias da tireoide podem ser classificadas em adenoma folicular, carcinoma papilar, carcinoma folicular e carcinoma anaplásico ou indiferenciado, todos em função do histopatológico^{2, 5-7}. Sua origem está nos dois tipos de células epiteliais da tireoide: as células foliculares (ou principais) produtoras de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4); e as células para-foliculares (ou células “C”) que produzem calcitocina, hormônio estimulante do metabolismo de cálcio^{2, 6, 7}. Desta maneira, a maioria dos tumores tireoidianos deriva-se da célula folicular, originando neoplasias benignas e malignas com diferentes características fenotípicas, biológicas e clínicas. A exceção é o carcinoma medular, tumor neuroendócrino cuja origem é as células para-foliculares⁷.

Os carcinomas foliculares e papilíferos são considerados câncer diferenciado da tireoide (CDT), pois mantêm semelhanças estruturais e funcional com o tecido tireoidiano normal e representam aproximadamente 94% dos carcinomas de tireóide². O tipo medular e o tipo anaplásico, derivados da rediferenciação do CDT, representam respectivamente 5% e 1% dos carcinomas da tireoide. Com comportamento variado, abrangendo formas de baixo potencial letal a formas extremamente agressivas e de alta mortalidade⁷, os tumores da tireóide possuem comportamento que tendem a se correlacionar com algumas variáveis como idade, gênero e suprimento de iodo, esta última interligada ao ponto de vista geográfico.

Raro em crianças e adolescentes, apresentando uma incidência aumentada com a idade, os CDT possuem o pior prognóstico, quando associado à idade avançada e a doença metastática no diagnóstico². Mais freqüente entre as mulheres e com média de diagnóstico de 45 a 50 anos^{8, 9}. A incidência do carcinoma de tireoide tem aumentado nas últimas décadas, em especial nas mulheres; porém, a mortalidade para ambos os sexos está diminuindo. Isto se deve ao aperfeiçoamento do diagnóstico, ao tratamento inicial efetivo e a diminuição da incidência do carcinoma anaplásico¹⁰.

A taxa de sobrevida do CDT, em cinco anos, é alta, em torno de 95%¹¹, com metástases à distância de 10 a 15% e recorrência loco-regional de 5 a 20%¹². Muitas são as influências do prognóstico do CDT, dentre os quais se destacam a idade, o sexo, as dimensões do tumor primário, a presença ou ausência de invasão capsular, as metástases regionais e/ou à distância, o grau e o tipo histológico, o conteúdo de ácido desoxiribonucleico (DNA), a resposta da adenil ciclase do tumor ao estímulo do hormônio tireotrófico (TSH), a presença de oncogenes e as mutações dos genes tumor-supressor^{13, 14}.

São considerados de alto risco os pacientes com idade inferior a 16 anos ou superior a 45 anos, tumores maior que 1,5 cm, extensão tumoral além da cápsula tireoidiana ou comprometimento de linfonodos e determinados subtipos histológicos como o células altas, células colunares e variante esclerosante difusa no carcinoma papilar e amplamente invasivo ou pouco diferenciado no carcinoma folicular. Os pacientes com carcinoma papilar menor que 1,5 cm de diâmetro, unifocal e intralobar, além dos pacientes com carcinoma folicular minimamente invasivo, são considerados de baixo risco^{2, 15}.

O uso de cirurgias menos conservadoras e a exploração dos linfonodos cervicais, bem como o uso do radioiodo adjuvante (Radioiodoterapia) e terapia supressiva de TSH, parecem determinar um prognóstico mais favorável aos pacientes com câncer de tireoide¹⁵.

2.2. Tratamento

A cirurgia é o tratamento de escolha para o CDT. Apesar das controvérsias em relação à extensão da cirurgia, recomenda-se a ressecção total da glândula como a melhor conduta para o seguimento do paciente¹⁶. Esta decisão se baseia na presença freqüente de multicentricidade presentes nos lobos tireoidianos em até 85% dos pacientes, no fato de que recorrências ocorrem em até 10% dos carcinomas papilíferos no lobo contralateral após a tireoidectomia parcial, na eficiência do tratamento com ¹³¹I pós-cirúrgico e na eficácia da dosagem de tireoglobulina (TGL) em predizer recorrências^{12, 15, 17-23}.

Embora a tireoidectomia total possa remover com sucesso todo o tecido maligno e grande parte do tecido glandular normal, nota-se, em alguns casos, captação de ¹³¹I no leito tireoidiano em exames diagnósticos realizados no pós-operatório. É recomendado que esse tecido remanescente ativo seja eliminado pela radioiodoterapia, já que sua presença em quantidades significativas pode limitar a detecção de metástases loco-regionais e sistêmicas pelo método cintilográfico. Outro fator importante é bloquear a elevação do hormônio tireotrófico (TSH) a valores suficientes para promover a captação efetiva de ¹³¹I, interferindo na detecção de

metástases e no monitoramento ambulatorial periódico dos níveis sanguíneos de tireoglobulina e anti-tireoglobulina^{21, 24}.

2.3. Radioiodoterapia

A radioiodoterapia, também conhecida com iodoterapia, consiste na utilização de um análogo radioativo de iodo, na versão do radionuclídeo ^{131}I . O radioisótopo ^{131}I tem sido utilizado no diagnóstico e terapia em Medicina Nuclear há mais de 50 anos, uma vez que, suas propriedades químicas são idênticas às do iodo estável (Iodo-127), e portanto, participando dos processos metabólicos e da síntese dos hormônios tireoideanos nas células foliculares.

O ^{131}I possui como características físicas a emissão de partículas beta com energia média de 606,3 keV e abundância de 89,4%, além de emissão de radiação gama com energia de 364,5 keV e abundância de 81,2%. Possui uma meia-vida de 8,02 dias permitindo assim seu emprego em finalidades diagnóstica e terapêuticas (Figura 1)²⁵.

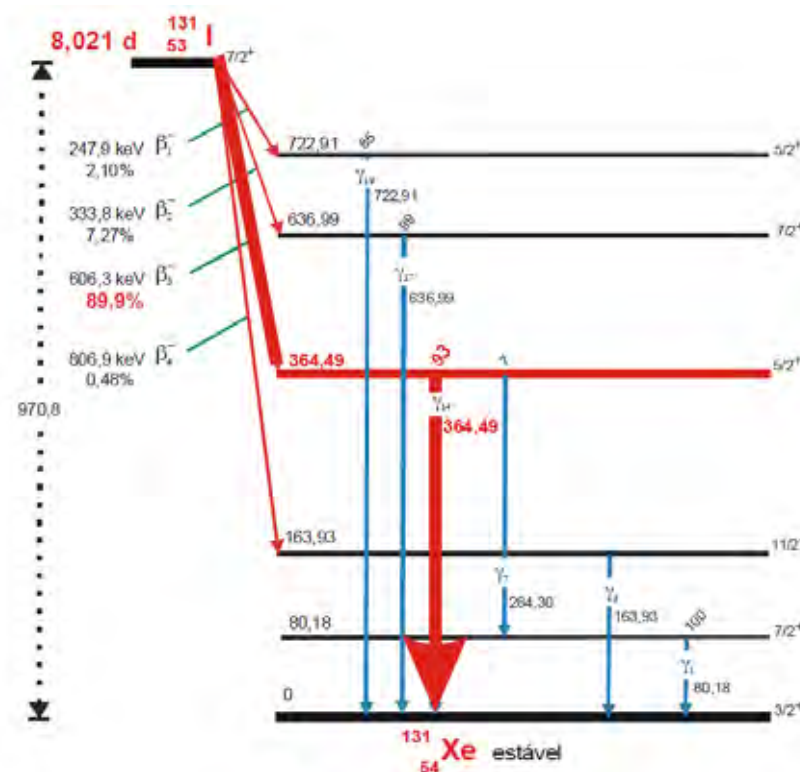


Figura 1. Diagrama de desintegração e emissão do radionuclídeo ^{131}I .

Nesta terapia, o ^{131}I é administrado por via oral em forma líquida ou em cápsulas na formulação química de iodeto de sódio marcado com o radionuclídeo ^{131}I ($^{131}\text{I-Nal}$). Para o CDT a quantidade de ^{131}I , conhecida como dose ablativa, é normalmente administrada na maioria dos centros em atividades que variam entre 3,7 a 5,5 GBq (100 a 150 mCi) ²⁶. Recomenda-se, quando possível, estimar com ultra-som a massa da tireóide, e empregar na avaliação dose absorvida entre 30 e 50 Gy²⁷.

O envolvimento de focos metastáticos exige cuidados quanto sua a localização e extensão necessitando um acréscimo nas atividades de $^{131}\text{I-Nal}$ entre 7,4 a 14,8 GBq (200 a 400 mCi). Caso decidido pela atividade de máxima dose segura de ^{131}I , esta deve ser estimada para causar uma dose absorvida igual ou inferior a 2 Gy para a medula óssea vermelha²⁸⁻³⁰. Para pacientes que tem

envolvimento difuso pulmonar, a retenção de ^{131}I no corpo inteiro não deve ser maior do que 3 GBq (81 mCi) em 48 horas^{27, 28}.

Orientações são oferecidas aos pacientes em tratamento, tais como: cuidados com a urina, a saliva, o suor e as fezes, que são as vias preferenciais de excreção do iodo, além das medidas de minimização da exposição radiológica aos demais indivíduos que poderão se relacionar com o paciente nos 7 dias posteriores a administração do ^{131}I .

2.4. Gestão da fonte radioativa

No Brasil o paciente que recebe atividades superiores a 1,11 GBq (30 mCi) do radionuclídeo ^{131}I , independente da formulação química, deve permanecer sob restrição até que sua atividade seja igual ou inferior a atividade de restrição. Durante a restrição, é necessário executar medidas de taxa de exposição diárias, com posicionamento do paciente a um metro de distância do ponto de medida³¹.

Medidas experimentais obtidas através da influência da fonte radioativa no ar podem ser facilmente realizadas através de instrumentos portáteis e conflitadas com valores teóricos de atividade. Um exemplo é a taxa de dose no ar para o radionuclídeo ^{131}I com valor de $5,95 \times 10^{-5} \text{ mSv MBq}^{-1} \text{ h}^{-1}$ obtida a 1 metro da fonte radioativa^{32, 33}. Porém, a conversão de uma medida de práticas de monitoração da radiação pode conter muitos fatores de propagação de erros como a reprodutibilidade de posicionamento da fonte radioativa, geometria e composição da fonte radioativa, além da imprecisão dos instrumentos de medidas. A distância de

monitoração da radiação tem se mostrado o fator mais significativo de imprecisão com uma melhora significativa a partir de uma distância mínima de dois metros da fonte radioativa³⁴.

Não há um consenso entre a distância de monitoração da radiação e a fonte radioativa, porém uma alternativa para diminuir a dependência das variáveis que cercam as medidas, poderia ser a adoção de uma distância de três metros com fonte radioativa na mesma posição em todas as medidas. Esta relação caso a caso da taxa de exposição individualiza as características de cada paciente através de uma medida simples de proporcionalidade³⁵.

2.5. Software OLINDA/EXM 1.1

O software OLINDA/EXM é um recurso computacional para o cálculo de estimativa de dose interna de radiação em aplicações de medicina nuclear. Totalmente construído em linguagem de programação (Java) o OLINDA/EXM é similar ao código MIRDOSE 3.1³⁶, com diferenças significativas em sua interface ao usuário, na capacidade de incluir e/ou alterar massas de órgãos ou de todo o simulador, no número de radionuclídeos, na capacidade de ajustes de funções exponenciais para entrada de dados biocinéticos e na inclusão de modelo de órgãos individuais.

O OLINDA/EXM possui bibliotecas de *fator de conversão de dose DF*, obtidos através de uma família de simuladores de Cristy e Eckerman³⁷, contendo simuladores que representam tanto crianças como adultos, além de simuladores

para mulheres em diferentes faixas da gestação⁴. Estas bibliotecas podem ser ajustadas linearmente para adequação da massa a ser simulada, levando em consideração os diferentes fatores de peso para fótons e elétrons³⁸. Outra vantagem deste método é a possibilidade de utilização de modelos de simulações específicos como no caso de acréscimo de lesões ou ainda para a próstata, rins, cabeça e cavidade peritoneal⁴.

Ao usuário fica a necessidade de definir o modelo cinético a ser aplicado na simulação, se necessário o usuário pode optar pela ferramenta de ajuste de valores para uma somatória de funções exponenciais, justificando assim a sigla EXM do software OLINDA. Caso a entrada de dados não seja correta o cálculo de estimativa de dose pode ser totalmente inadequado, adicionando assim um fator limitante a este programa computacional. Outras limitações estão relacionadas com a ausência de contribuições dos radionuclídeos filhos e o modelo de ajuste de figuras geométricas conhecidas, através da interpolação linear.

Atualmente o OLINDA/EXM é uma das principais referências em dosimetria interna para medicina nuclear e o único que possui aprovação do principal órgão regulamentador americano para produtos médicos *FDA - Food and Drug Administration*⁴.

2.6. Grandezas de proteção radiológica

Após a descoberta da radioatividade - palavra esta originada do latim *radius* que significa “capacidade de emitir raios”, admite-se que os átomos detentores desta capacidade podem ser caracterizados como átomos radioativos, conhecidos como radionuclídeos.

Desta maneira pode-se descrever numericamente o comportamento de uma amostra radioativa, composta por átomos radioativos, através da taxa de mudanças dos átomos instáveis em um determinado instante, grandeza esta chamada de *atividade*³⁹. A *atividade* A pode ser expressa em função do *tempo* t , através da equação:

$$A(t) = A_0 \cdot e^{-\lambda t} = A_0 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T_{1/2f}} t} \quad (1)$$

onde A_0 é a *atividade inicial*, λ é *constante de decaimento* e $T_{1/2f}$ é a *meia-vida física*. *Meia-vida física* $T_{1/2f}$ é o intervalo de tempo, contado a partir de um certo instante, necessário para que metade dos átomos radioativos decaiam.

Admitindo que uma fração da atividade administrada esteja localizada em um sistema biológico onde haja uma excreção biológica exponencial, então dois processos agirão para reduzir a atividade total no órgão-fonte: o decaimento físico do radionuclídeo representado por sua *meia vida física* $T_{1/2f}$, e a eliminação biológica representada pela *meia vida biológica* $T_{1/2b}$; esta representa o intervalo, contado a partir de um certo instante, necessário para que metade dos radionuclídeos presentes no sistema biológico seja eliminada através do próprio metabolismo. Estes

dois fatores agem conjuntamente para produzir uma *meia-vida efetiva* $T_{1/2ef}$ ³⁹, que pode ser calculada a partir de:

$$\frac{1}{T_{1/2ef}} = \frac{1}{T_{1/2f}} + \frac{1}{T_{1/2b}} \quad (2)$$

Uma vez definido os fatores de excreção pode-se obter a fração de atividade retida ou *atividade acumulada* $\tilde{A}$ descrita através de uma simples exponencial para diferentes valores de *atividade administrada inicial* A_0 , *meia-vida efetiva* $T_{1/2ef}$ e *fração de atividade administrada absorvida* f .

$$\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t) dt = \int f A_0 e^{-\lambda t} dt = \frac{f A_0}{\lambda} = 1,443 f A_0 T_{1/2ef} \quad (3)$$

A partir da integração da curva de atividade obtem-se parâmetros para normalizar a *atividade acumulada* $\tilde{A}$ em função da *atividade inicial*. A este conceito dá-se o nome de *tempo de residência* τ , conforme equação abaixo:

$$\tau = \frac{\tilde{A}}{A_0} \quad (4)$$

Para a proteção radiológica, a grandeza física básica é a *dose absorvida* D ³⁹, definida como a razão entre a *energia média* E depositada em uma *massa* m . A unidade de *dose absorvida* é joule por quilograma ($J \cdot kg^{-1}$) e o nome especial é Gray (Gy).

$$D = \frac{\Delta E}{\Delta m} \quad (5)$$

A dose absorvida média D_T por um órgão ou tecido alvo T pode ser escrita através da soma das contribuições criadas por transformações nucleares do radionuclídeo em vários órgãos fontes S ³⁹:

$$D_T = \sum_S D(T \leftarrow S) \quad (6)$$

A dose absorvida D_T no órgão alvo T devido a um radionuclídeo acumulado em um único órgão fonte S é dada por ³⁹:

$$D(T \leftarrow S) = \tilde{A}_S \times S(T \leftarrow S) \quad (7)$$

onde $\tilde{A}_S$ é *atividade acumulada* em um órgão fonte S ou atividade integrada no tempo para este mesmo órgão S , sendo igual ao número total de transformações nucleares no órgão fonte; e $S(T \leftarrow S)$ é o *fator de taxa de dose* por unidade de atividade, que depende do tipo de radiação, energia emitida por transformação, massa do órgão alvo e geometria dos órgãos que geralmente são obtidos através de simulações computacionais, principalmente pelo método de Monte Carlo.

A atividade acumulada também pode ser calculada através de representações gráficas, como o método trapezoidal, para integração da curva de atividade em função do tempo, ou através de métodos analíticos como a análise de compartimentos e programas computacionais dedicados⁴.

Assim as variações nas estimativas de atividades acumuladas desencadeiam incertezas provenientes nas quantificações das funções de acumulação, distribuição e retenção do radiofármaco nos tecidos e são fundamentais na quantificação da dose absorvida de cada tecido. Em alguns casos, a massa dos órgãos pode variar durante o período de tratamento acrescentando a todos os fatores uma dependência temporal⁴⁰.

Genericamente, a dose D em um órgão pode ser calculada como a multiplicação do *número de desintegrações* N pelo *fator de dose* DF (“*dose factor*”), sendo que as desintegrações contribuirão de acordo com a natureza de suas emissões (fótons ou partículas beta ou alfa)⁴¹.

$$D = N \times DF \quad (8)$$

onde N é similar a atividade acumulada e DF é um “fator de dose”, está representado pela equação abaixo³⁶:

$$DF = \frac{k \sum_i n_i E_i \Phi_i}{m} \quad (9)$$

onde $\tilde{A}_S$ representa a *atividade acumulada* em um órgão fonte S , n o *número de radiações* com *energia* E emitida por transição nuclear, Φ é a *fração da energia da radiação absorvida* em um órgão alvo; todas corrigidas por uma *constante de proporcionalidade* k .

Outra maneira de apesar a dose absorvida é fornecida pelo *Medical Internal Radiation Dose (MIRD)* do Comitê da *Society of Nuclear Medicine (SNM)*⁴:

$$D = \tilde{A} \cdot S_{value} = A_0 \cdot \tau \cdot S_{value} \quad (10)$$

onde τ é o *tempo de residência*, obtido através da relação entre a *atividade acumulada* $\tilde{A}$ e *atividade inicial* A_0 , pela simples equação $\tilde{A}/A_0$, e S_{value} , é dado por:

$$S_{value} = \frac{k \sum_i n_i E_i \phi_i}{m} \quad (11)$$

Quando o assunto é a proteção para trabalhadores ao conceito de dose absorvida deve ser inseridos fatores para diferenciar os tipos de radiação. Assim, tem-se a *dose equivalente* H , que é a *dose absorvida* D multiplicada por um *fator de peso da radiação* w_R , anteriormente conhecido como *fator de qualidade* Q , conforme equação:

$$H = D \cdot w_R \quad (12)$$

Outra representação da dose equivalente é dada pela *International Commission on Radiological Protection (ICRP)*, e possui a seguinte equação³⁹:

$$H = U_s \cdot SEE \quad (13)$$

Na equação anterior, U_s é o número de transições nucleares que ocorrerão na região S_{value} , e SEE é:

$$SEE = \frac{k \sum_i n_i E_i \phi_i w_{R_i}}{m} \quad (14)$$

Mais recentemente foi introduzido o conceito de *dose efetiva* E ³⁹, representada pela soma ponderada das doses equivalentes em todos os tecidos do corpo, expressa por:

$$E = \sum_T w_T H_T \quad (15)$$

onde w_T é o fator de peso para o tecido T e H_T é a dose equivalente a ele atribuída:

$$H_T = w_R D_T \quad (16)$$

sendo para fótons e elétrons $w_T = 1$, então $H_T = D_T$.

Em muitos documentos da ICRP, nomes ligeiramente diferentes são dados para alguns termos, tais como AF para ϕ , f para n , mas todos os conceitos são idênticos.

Como todas as equações acima, apenas fornecem a dose em uma região de origem para um alvo, uma generalização pode ser facilmente obtida para uma fonte múltipla e regiões alvo. Como o fator N é análogo a $\tilde{A}$ e U_S , e o fator DF é análogo a S e SEE , uma sugestão é utilizar a equação $D = N \times DF$, cujos termos são mais intuitivamente compreensíveis pela maioria dos utilizadores. Esta é a formulação utilizada também no cálculo de estimativa de dose realizado pelo software OLINDA/EXM (www.doseinfo-radar.com).

3. Objetivos

3.1. Objetivo geral

Estudar o comportamento cinético e dosimétrico de uma população que realiza tratamento do câncer bem diferenciado da tireoide e submetido à radioiodoterapia comparando-os à literatura.

Avaliar a metodologia para obtenção dos dados cinéticos global do traçador radioativo e cálculo de estimativa de dose efetiva, em uma população que realiza tratamento do câncer bem diferenciado da tireoide e submetidos à tireoidectomia total e radioiodoterapia no Hospital de Câncer de Barretos.

3.2. Objetivo específico

Obter uma ferramenta para dimensionar os leitos de radioiodoterapia.

Gerenciar as fontes terapêuticas de ^{131}I estimando o momento da liberação desta.

Registrar as estimativas de doses efetivas oriundas da radioiodoterapia.

Identificar possíveis radiotoxicidades após vários procedimentos de radioiodoterapia e/ou pacientes com deficiências de excreção do radioiodo.

4. Material e Método

4.1. Amostra

Estudo prospectivo não randomizado com 72 sujeitos, todos foram oriundos do Sistema Único de Saúde (SUS), e que realizaram tratamento ablativo com iodeto de sódio – I-131 após diagnóstico histopatológico de carcinoma bem diferenciado da tireoide, onde 60 são do sexo feminino e 12 do sexo masculino, com idade média de $47,33 \pm 15,45$ anos.

A seleção de pacientes ocorreu no Departamento de Medicina Nuclear do Hospital de Câncer de Barretos, no período de 29 agosto de 2011 a 11 janeiro de 2012. Os pacientes foram provenientes do Departamento de Cabeça e Pescoço dessa Instituição e também de centros externos. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido para entrar no estudo.

O trabalho foi realizado após a submissão e aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos.

4.1.1. Critérios de inclusão

- Possuir diagnóstico histológico de câncer bem diferenciado da tireoide;
- Ter realizado tireoidectomia total;
- Qualquer idade e sexo;
- Independente de ser primeira radioiodoterapia.

4.1.2. Critérios de exclusão

- Não seguir recomendações para coleta de dados (monitoração);
- Não compreensão da participação no estudo.

4.2. Doses de radioiodo empregadas no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Câncer de Barretos

As doses de iodeto de sódio – I-131 administradas aos pacientes foram pré-fixadas, de caráter empírico, e foram divididas em quatro grupos:

- GI: 3,7 GBq (100 mCi) de iodeto de sódio – I-131;
- GII: 5,5 GBq (150 mCi) de iodeto de sódio – I-131;
- GIII: 7,4 GBq (200 mCi) de iodeto de sódio – I-131;
- GIV: $\geq 9,3$ GBq (≥ 250 mCi) de iodeto de sódio – I-131.

Medicações anti-eméticas e anti-ácidas foram prescritas com o intuito de reduzir os efeitos do I-131 no sistema digestivo.

4.3. Esquematização do quarto de radioiodoterapia

O Hospital de Câncer de Barretos possui dois quartos terapêuticos exclusivos para os pacientes de radioiodoterapia (Figura 2), localizados no piso térreo, em espelho. Cada quarto possui dois leitos separados por biombo de proteção. Outro biombo de proteção está posicionado aos pés do leito mais próximo a porta. Todos os quartos possuem banheiro em seu interior, além de possuir os seguintes equipamentos: armários, frigobar, recipiente para coleta de roupas, recipiente para coleta de lixo sólido e pia.

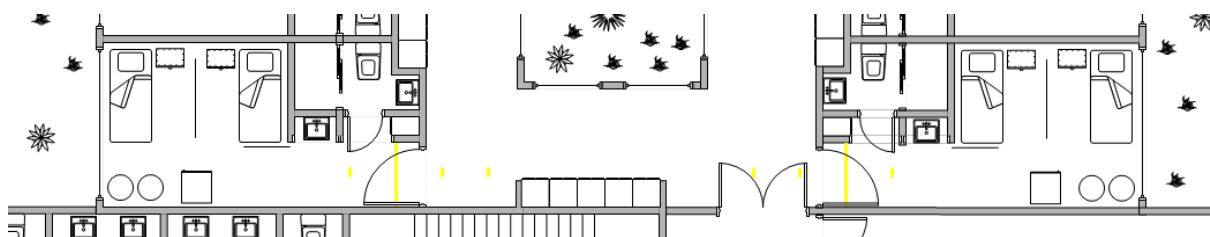


Figura 2. Ilustração da planta baixa dos quartos de radioiodoterapia e seu entorno

No solo da entrada dos quartos existem quatro marcas, lineares na cor amarela, distantes em um metro cada, totalizando uma distância de três metros entre a primeira e a última. Estas marcas são utilizadas para facilitar o posicionamento dos pacientes para execução das medidas de taxa de exposição.

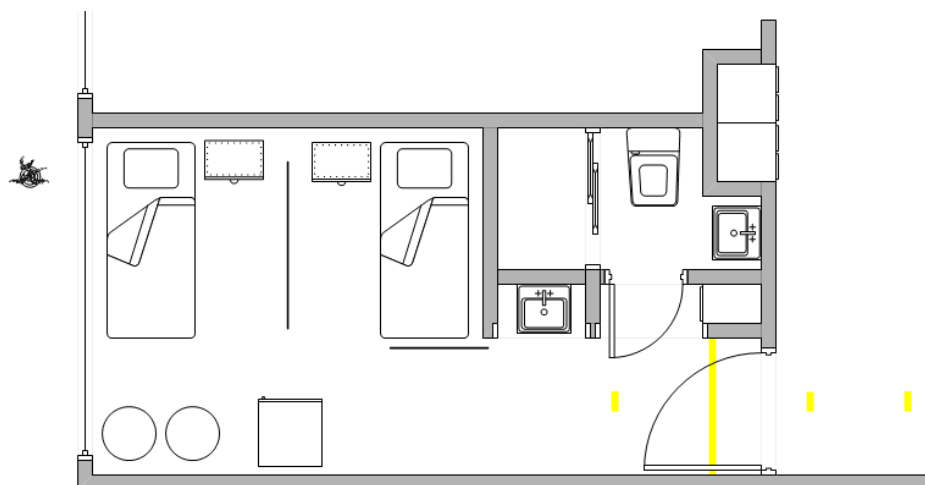


Figura 3. Ilustração da planta baixa de um dos quartos de radioiodoterapia

4.4. Orientações de proteção radiológica

Antes da internação, todos os pacientes receberam as orientações de radioproteção quanto a seu comportamento durante a sua estadia. Dentre os procedimentos para eliminação do ^{131}I no período da internação os pacientes foram orientados a ingerir alimentos que estimulem a salivação, como limões e balas ácidas; além da recomendação de ingestão líquida suficiente para estimular micção satisfatória com o intuito de reduzir a radiação na bexiga e gônadas. Posteriormente, foram introduzidas as orientações para realização das medidas de monitoração da radiação, necessárias para controle radiológico do paciente. Foi informado ao paciente que as medidas de monitoração da radiação seriam realizadas a uma distância de três metros, onde o mesmo necessita se locomover até a entrada do quarto e se posicionar em pé no local indicado como a primeira marca amarela no solo e com sua frente para a monitoração da radiação.

4.5. Administração da dose ablativa

O iodeto de sódio – I-131 foi administrado por via oral na formula de cápsulas. Foi oferecido também um volume de aproximadamente cem mililitros (100ml) de água potável para auxílio da ingestão da cápsula.

Este volume de água foi depositado em um copo em uma das mãos do paciente. Foi solicitado que o paciente segurasse, com a outra mão, um segundo copo, desta vez vazio, para que a cápsula fosse depositada. Posteriormente ao depósito da cápsula o paciente foi liberado para sua ingestão.

Nos casos de deficiência e/ou dificuldade de utilização das duas mãos simultâneas foi utilizado o auxílio de uma mesa de cabeceira, devidamente forrada e alocada ao lado do leito do paciente.

4.6. Monitoração da radiação

Para as medidas de monitoração da radiação, foi escolhido um detector tipo *Geiger-Muller* modelo MIR 7028 – MRA, calibrado no dia 21 de julho de 2011 com uma fonte gama de ^{137}Cs da empresa METROBRAS-MRA, certificado número 11-1688. O modo de medida escolhido para as leituras foi taxa de dose e o detector tipo *Geiger-Muller* foi inserido ao estudo por ser um instrumento de uso geral e obrigatório em serviços de medicina nuclear⁴².

Imediatamente após a ingestão do iodeto de sódio – I-131 foi solicitado que o paciente se posicionasse para a monitoração. Posteriormente ao seu repouso o operador posicionava o detector, previamente selecionado no modo de medida de taxa de dose externa, a uma distância horizontal de três metros do paciente e uma distância vertical de um metro do solo³⁵ (Figura 4).

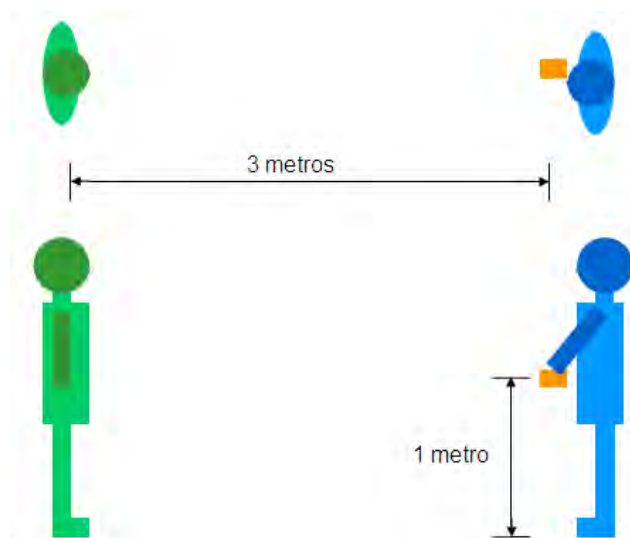


Figura 4. Posicionamento do paciente e do detector de radiação para monitoração de taxa de dose

Foram realizadas cinco medidas de taxa de dose do paciente para posterior cálculo da taxa de dose média, com intuito de minimizar os erros estatísticos. Ao término da leitura o paciente regressava ao seu leito, onde permanecia em repouso para que o segundo paciente internado no mesmo quarto pudesse ter as leituras realizadas.

Posterior ao regresso do segundo paciente ao leito eram coletada cinco medidas de taxa de dose do ambiente (radiação de fundo), para o posterior cálculo da taxa de dose do ambiente média. Desta maneira obter-se-ia a taxa de dose efetiva em função do tempo através da subtração da taxa de dose do paciente média pela taxa de dose do ambiente média.

(17)

$$Taxa_efetiva(t) = Média_taxa_dose_paciente(t) - Média_taxa_dose_ambiente(t)$$

Para avaliar a distribuição do iodeto de sódio – I-131 era solicitado ao paciente que não excretasse na primeira hora após a administração, onde outra medida da taxa de dose seria realizada.

Monitorações posteriores foram realizadas com no mínimo três horas após a última monitoração, respeitando os momentos de descanso dos pacientes e estabelecendo um número mínimo de três medidas por dia até a alta hospitalar. Com exceção da monitoração após uma hora da administração da dose ablativa, todas as monitorações posteriores ocorreram imediatamente após a micção do paciente, para que a atividade de ^{131}I não interferisse na medida da taxa de dose, desta maneira as medidas da taxa de dose posteriores foram consideradas frações da atividade administrada.

4.7. Gerenciamento da fonte radioativa

O gerenciamento das fontes radioativas tinham início com a sua aquisição. Previamente solicitadas por um médico nuclear e dimensionadas, quanto ao fracionamento do números de cápsulas e decaimento radioativos por um físico médico.

Todas as cápsulas tiveram suas atividades verificadas no medidor de atividade (detector tipo câmara de ionização do fabricante *Nuclear Associates*,

modelo MARK IV / 34-162, número de série 20511-5061-02, devidamente calibrado para os radionuclídeos ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{153}Sm e ^{67}Ga , na data de 14 de abril de 2010 pelo Laboratório de Metrologia do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN).

Foi ajustado o decaimento radioativo, de cada cápsula, para o momento da administração, onde o somatório das atividades de cada cápsula representa a atividade da administração efetiva. Esta última foi considerada proporcional a taxa da dose efetiva após uma hora da administração, sem que o paciente tenha excretado.

Para as frações da atividades administradas em qualquer tempo, após uma hora da administração, foi considerada uma relação de proporcionalidade à taxa de dose, onde a atividade administrada é considerada igual proporcional a taxa de dose obtida uma hora após a administração sem excreção e a atividade remanescente proporcional a taxa de dose no momento de questionamento.

(18)

$$\text{Fração_Atividade_Administrada (t)} = \frac{\text{Atividade_remanescente (t)}}{\text{Atividade_administrada}} = \frac{\text{Taxa_efetiva (t)}}{\text{Taxa_efetiva (1h)}}$$

Para a liberação da fonte radioativa foi utilizada uma relação de proporcionalidade simples³⁵, onde o valor da monitoração da taxa de dose para a liberação deveria ser menor ou igual ao valor da taxa de dose obtida na monitoração de uma hora após a administração multiplicado pela atividade de liberação e dividido pela atividade efetiva de administração⁴², conforme a equação:

$$\text{Taxa_liberação} \leq \frac{\text{Taxa_efetiva (1h)} \times \text{Atividade_liberação}}{\text{Atividade_efetiva}} \quad (19)$$

O valor do tempo de restrição foi obtido através de uma regressão das frações de atividade administradas para uma função exponencial.

4.8. Cálculo de estimativa de dose efetiva

O software OLINDA/EXM foi à escolha para o cálculo de estimativa de dose efetiva para cada paciente, pois se trata de um sistema computacional dedicado ao cálculo de estimativas de dose interna em medicina nuclear, de fácil utilização e reconhecido como ferramenta de apoio médico pela *Food and Drugs Administration* ⁴.

O modelo geométrico do simulador matemático foi escolhido para cada caso levando em consideração as características físicas de cada paciente e não apenas a idade, pois em alguns casos um indivíduo pode aparentar possuir um biótipo diferente. Desta maneira, é possível realizar várias opções desde modelos infantis a adultos, feminino e masculino; e, o feminino em três diferentes momentos da gestação, somando dez possibilidades diferentes de simuladores (Figura 5).

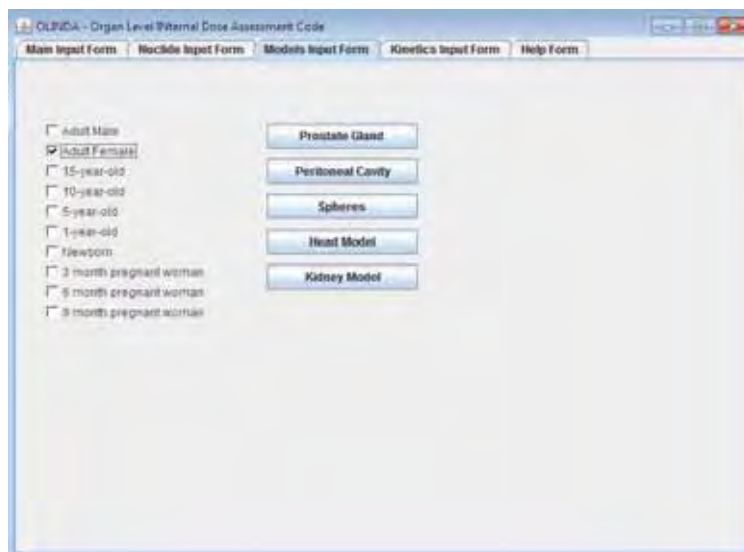


Figura 5. Tela do *software* OLINDA/EXM representando os modelos geométricos para simulação

Para o cálculo do número de desintegrações foi utilizada um modelo bi-exponencial a partir da ferramenta de ajuste de curvas e integração do próprio *software*, onde os valores de fração da atividade administrada para todo o corpo foram inseridos com seus devidos tempos (Figura 6).

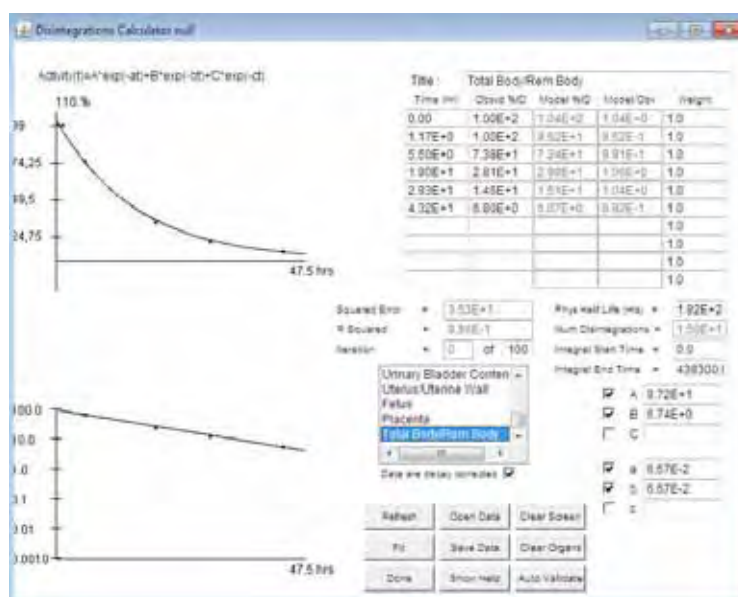


Figura 6. Tela do *software* OLINDA/EXM representando o ajuste da curva de excreção do ^{131}I para o corpo inteiro

A massa corpórea de todos os pacientes foi ajustada de maneira proporcional ao simulador matemáticos com exceção da massa da tireoide que foi reduzida a um por cento de seu valor após o ajuste de todo o corpo (Figura 7).

Phantom: Adult Female		** = Modified by User	
Next Phantom	Phantom Parameters	Hit <ret> to see changes immediately, or just DONE at end	
15.079420859999999	Adrenals**	91.55352555	Pancreas**
1292.521788	Brain**	1400.231937	Red Marrow**
387.7555364	Breasts**	85.9391341	Osteogenic Cells**
8.81681192	Gallbladder Vial**	1928.0115671	Skin**
172.3352384	LLI Vial**	191.5552235	Spleen**
645.260834	Small Intestine**	0.0	Testes**
150.7942085	Stomach Vial**	21.5420298	Thymus**
215.420298	ULI Vial**	1931072533	Thyroid**
258.5043578	Heart Vial**	38.557943490999999	Urinary Bladder Vial**
296.20200975	Kidneys**	85.1981192	Uterus**
1597.842085	Liver**	0.0	Fetus**
851.891192	Lungs**	0.0	Placenta**
18310.72533	Muscle**	51299.99999988	Total Body**
11.84811839	Ovaries**		
Alpha Weight Factor	Beta Weight Factor	Photon Weight Factor	
1.0	1.0	1.0	
Multiply all masses by:	1.07710142		
		Reset organ values	
		DONE	

Figura 7. Tela do software OLINDA/EXM representando o ajuste da massa corpórea e das massas dos órgãos principais

Assim, o software pode realizar o cálculo de estimativa de dose efetiva e doses equivalentes, ambas por unidade de atividade administrada, a partir de tabelas de valores de *fator de dose*⁴, para o indivíduo cujos dados foram inseridos (Figura 8).

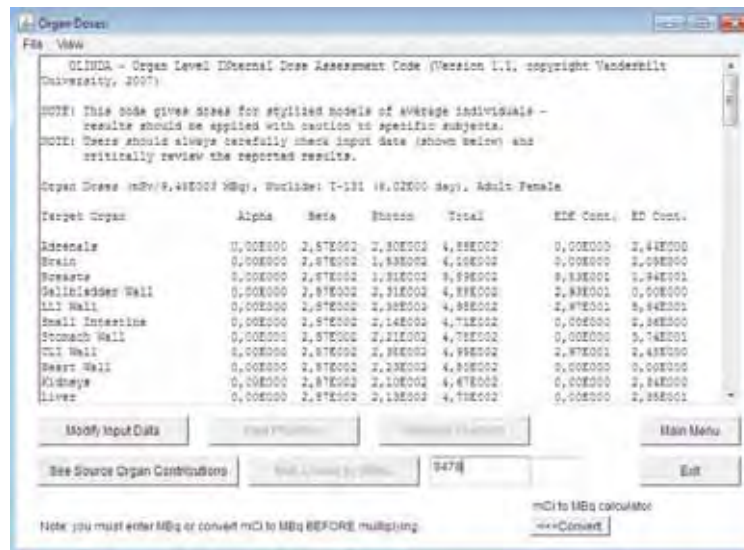


Figura 8. Tela do software OLINDA/EXM apresentando o cálculo de estimativa de equivalente de dose para os órgãos principais e dose efetiva

5. Resultados

5.1. Características gerais da amostra

Foram recrutados 72 sujeitos com predominância feminina em 60 casos (83,3%), e 12 do sexo masculino (16,7%). A idade possui valores heterogêneos com mínimo de 19 anos e máximo de 78 anos, a média é de $47,33 \pm 15,45$ anos (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos indivíduos estudados

Variável	n	Média	DP	Mínimo	1 Quartil	Mediana	3 Quartil	Máximo
Idade (anos)	72	47,330	15,446	19,000	34,250	47,500	57,000	78,000
Peso (kg)	72	71,262	15,461	44,000	60,125	68,850	77,500	122,000
Altura (m)	72	1,624	0,084	1,490	1,560	1,605	1,675	1,880

As variáveis idade, peso e altura foram categorizadas em três grupos com ponto limitante entre os grupos os percentis 25 e 75, enquanto que a variável atividade foi categorizada em quatro grupos conforme por semelhança de prescrição médica (Tabela 2).

Tabela 2. Características dos indivíduos estudados por categoria

Variável	Categoria	n	%
Sexo	F	60	83,30
	M	12	16,70
Idade (anos)	≤34	18	25,00
	>34 e ≤56	34	47,20
	>56	20	27,80
Peso (kg)	≤60	18	25,00
	>60 e ≤77	36	50,00
	>77	18	25,00
Altura (m)	≤1,55	19	26,40
	>1,55 e ≤1,64	36	50,00
	>1,64	17	23,60
Atividade (GBq)	3,70	16	22,20
	5,55	35	48,60
	7,40	18	25,00
	≥ 9,25	3	4,20

5.2. Avaliação do gerenciamento da fonte radioativa

As medidas de taxa de dose foram realizadas a um metro do solo e a três metros do paciente, na porta do quarto terapêutico com um número mínimo de 4 monitorações e máximo de 11 monitorações por sujeito.

Na monitoração da taxa de dose, realizada uma hora após a administração e sem excreção do paciente, foi realizado o cálculo da constante de taxa de dose no ar (Γ) para cada paciente, onde o valor médio encontrado foi de $6,147 \pm 0,654$ nSv/h·MBq a 3 metros (Tabela 3).

Para o cálculo do tempo de restrição e da meia-vida efetiva global ($T_{1/2ef}$) foi realizada uma regressão para uma função exponencial a partir de todos os valores da fração de atividade administrada. O valor médio do tempo de restrição foi

de $30,905 \pm 10,577$ horas, variando de 10,7 a 67 horas. Já os valores da meia-vida efetiva global variaram de 6,34 a 31,8 horas, com valor médio de $13,12 \pm 4,09$ horas (Tabela 3).

Tabela 3. Constante de taxa de dose no ar Γ ($\text{nSv MBq}^{-1} \text{h}^{-1}$), tempo de restrição da fonte radioativa (h) e meia-vida efetiva global (h)

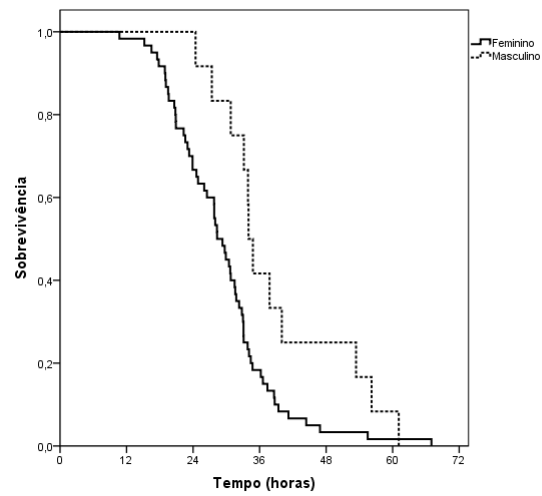
Variável	n	Média	DP	Mínimo	1 Quartil	Mediana	3 Quartil	Máximo
Constante de taxa de dose no ar Γ ($\text{nSv MBq}^{-1} \text{h}^{-1}$)	72	6,147	0,654	3,630	5,760	6,140	6,506	7,810
Tempo de restrição (h)	72	30,905	10,577	10,700	23,450	30,585	34,640	67,000
Meia-vida efetiva global (h)	72	13,116	4,093	6,340	10,450	13,100	14,455	31,800

5.3. Correlações em função do tempo de restrição (Nomograma)

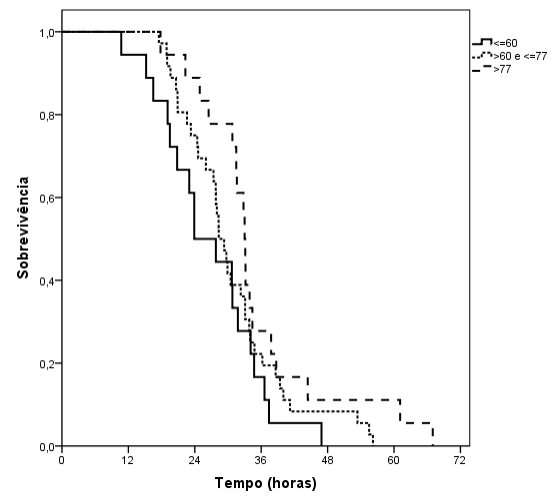
Para avaliar o tempo de restrição das fontes radioativas foi realizado o teste de sobrevivência ao evento de liberação da fonte radioativa através do método de Kaplan-Meier, com nível de significância fixado em 0,2, para as diferentes categorias de cada variável individualmente. Apenas as variáveis sexo, idade, massa e atividade administrada apresentaram correlações individuais estatisticamente significantes (Tabela 4) (Figura 9).

Tabela 4. Teste de Kaplan-Meier para sobrevivência ao evento de liberação da fonte radioativa em 12, 24, 36, 48 e 60 horas após a administração para as variáveis sexo, idade, peso e atividade

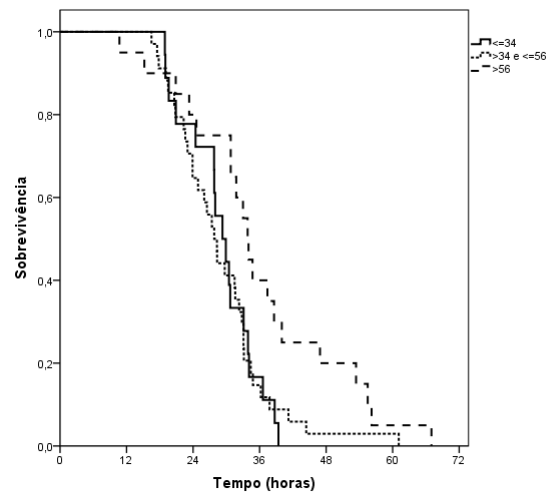
Variável	Categoria	nT	% de pacientes sob restrição em horas					p-Valor
			12	24	36	48	60	
Sexo	F	60	98,3	66,7	41,7	3,3	1,7	0,022
	M	12	100,0	100,0	41,7	25,0	8,3	
Idade	≤34	18	100,0	77,8	16,7	0,0	0,0	0,034
	>34 e ≤56	34	100,0	64,7	14,7	2,9	0,0	
	>56	20	95,0	80,0	40,0	20,0	5,0	
Peso	≤60	18	94,4	50,0	16,7	0,0	0,0	0,111
	>60 e ≤77	36	100,0	75,0	22,2	8,3	0,0	
	>77	18	100,0	88,9	27,8	11,1	11,1	
Atividade	3,70	16	93,8	43,8	6,3	6,3	0,0	0,001
	5,55	35	100,0	74,3	11,4	2,9	2,9	
	7,40	18	100,0	88,9	50,0	5,6	0,0	
	≥ 9,25	3	100,0	100,0	66,7	66,7	33,3	



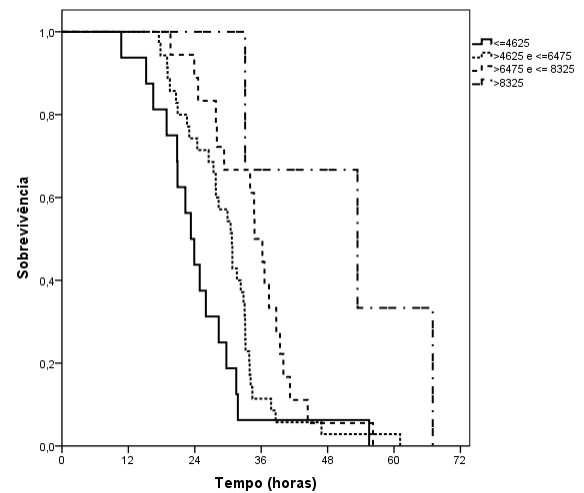
(a)



(c)



(b)



(d)

Figura 9. Teste de Kaplan-Meier para sobrevivência ao evento de liberação da fonte radioativa em 12, 24, 36, 48 e 60 horas após a administração para as variáveis: (a) sexo, (b) idade em anos, (c) peso em kg e (d) atividade em MBq

Quando correlacionadas todas as variáveis entre si, através do teste de regressão de Cox, as variáveis estatisticamente significantes foram apenas a idade, peso e atividade administrada (Tabela 5).

Tabela 5. Regressão de Cox para sobrevivência ao evento de liberação da fonte radioativa em função das variáveis idade, peso e atividade

Variável	Categoria	I.C. 95%			p-Valor
		R.R.	Inferior	Superior	
Idade (anos)	≤34	1,000	-	-	0,003
	>34 e ≤56	1,034	0,543	1,967	0,920
	>56	0,034	0,159	0,719	0,005
Peso (kg)	≤60	1,000	-	-	0,008
	>60 e ≤77	0,737	0,399	1,362	0,330
	>77	0,302	0,137	0,662	0,003
Atividade (GBq)	3,70	1,000	-	-	0,001
	5,55	0,516	0,265	1,005	0,052
	7,40	0,238	0,111	0,510	<0,001
	≥ 9,25	0,168	0,038	0,753	0,020

Assim foi possível construir um nomograma para dimensionamento do tempo de restrição da fonte radioativa em função da atividade a ser administrada, da massa corpórea e da idade de cada indivíduo.

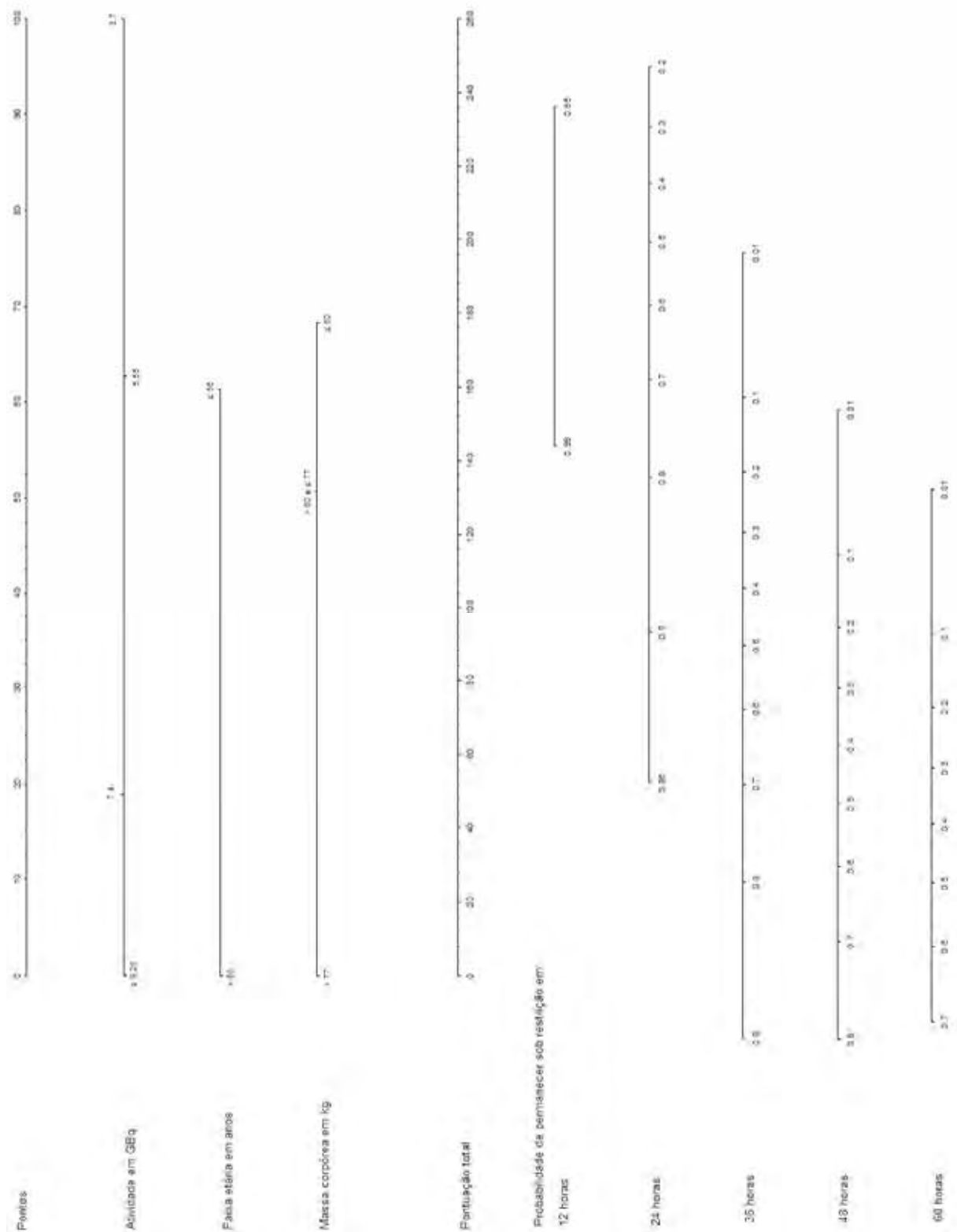


Figura 10. Nomograma sobrevivência ao evento de liberação da fonte radioativa em 12, 24, 36, 48 e 60 horas após a administração em função das variáveis: atividade administrada em GBq, faixa etária em anos e massa corpórea em kg

5.4. Avaliação da estimativa de dose efetiva

Com todos os valores da fração de atividade administrada foi possível realizar uma simulação pelo método OLINDA/EXM, através do modelo geométrico individualmente mais apropriado a cada paciente e de acordo com sua massa. Todas as simulações consideraram o residual de tireoide em um valor de 1% da massa de tireoide após o ajuste para todo o corpo. Os valores obtidos para a dose efetiva e equivalente variaram de 160,00 a 1610,00 mSv, com média de $509,39 \pm 255,05$ mSv. Para o equivalente de dose efetiva na medula óssea vermelha os resultados variaram de 3,01 a 114,00 mSv, com média de $34,27 \pm 19,18$ mSv (Tabela 6).

Tabela 6. Resultados obtidos para o cálculo de estimativa de dose efetiva (mSv) e equivalente de dose efetiva (mSv) para a medula óssea

Variável	n	Média	DP	Mínimo	1 Quartil	Mediana	3 Quartil	Máximo
Dose efetiva (mSv)	72	509,389	255,045	160,000	334,500	436,000	586,500	1610,000
Equivalente de dose efetiva para a medula óssea vermelha (mSv)	72	34,270	19,180	3,010	22,100	28,900	40,425	114,000

6. Discussão

6.1. Gerenciamento da fonte radioativa

A proposta de utilizar as monitorações da taxa de dose como ferramenta para gerenciar pacientes que recebem qualquer tipo de fonte radioativa é motivada pela inserção de novos radionuclídeos para a terapia, mas principalmente pela necessidade de gerenciar as fontes de Iodo-131, provenientes dos tratamentos de câncer de tireoide, que se mantém como principal atividade terapêutica da técnica de medicina nuclear.

O presente estudo possui como principal característica as monitorações da taxa de dose a uma distância de 3 metros do paciente. Quando comparada com a forma tradicional esta abordagem reduz bruscamente a exposição do trabalhador que realiza as monitorações de radiação; demais aproxima os valores obtidos pelo método experimento dos valores teóricos para uma fonte radioativa pontual e/ou linear convergindo assim para resultados parecidos com os achados de WILLEGAIGNON *et al* (2007). Outra característica importante deste método é a diminuição das influencias de erros como imprecisões de posicionamento, atenuação e espalhamento da radiação, além das variáveis inerentes a cada indivíduo como massa corpórea e altura.

A constante de taxa de dose no ar média ($\bar{\Gamma}$) quando comparada com os resultados de BARQUERO *et al* (2008)⁴³, AL-HAJ *et al* (2007)⁴⁴, WILLEGAIGNON *et al* (2007)⁴⁵, ICRU (1998)⁴⁶, HINE e BROWNELL (1956)⁴⁷, e adotando-se modelos de fonte pontual e fonte linear, mostrou que os resultados obtidos foram -6,96 % a 62,70 % divergentes em relação ao encontrado neste estudo (Tabela 7), o que pode

ser explicado pela variabilidade intrínseca ao método, que depende de fatores como: variação da geometria da distribuição do radionuclídeo no organismo ao longo do tempo; variação do espalhamento conforme o local da monitoração; e diferenças dos organismos, principalmente quanto à atenuação da radiação. Por isso, a importância de não se usar um fator teórico de conversão de taxa de dose em atividade (constante da taxa de dose) padronizado e sim, calcular individualmente para o paciente em estudo.

Tabela 7. Constantes de taxa da dose no ar Γ (nSv/h·MBq) por modelos e respectivas variações (%)

Modelo	Constante de taxa de dose no ar Γ (nSv/h·MBq)	Variação percentual (%)
CARVALHO	6,15	-----
BARQUEIRO <i>et al</i> ⁴³	5,89	4,41
AL-HAJ <i>et al</i> ⁴⁴	3,78	62,70
WILLEGAIGNON <i>et al</i> ⁴⁵	4,82	27,59
Fonte pontual ⁴⁶	6,61	-6,96
Fonte linear ⁴⁷	6,44	-4,50

O método de monitoração de taxa de dose externa a uma distância de 3 metros obtido com o equipamento tipo da taxa de dose externa a uma distância de 3 metros com o equipamento tipo *Geiger Muller* foi considerado adequado, por se possuir uma variação relativamente pequena e por aproximar-se dos valores teóricos obtidos para fonte pontual e linear. Este método apresenta como dificuldades variáveis intrínsecas a cada paciente, como: o espalhamento da radiação, radiação de fundo e reprodutibilidade das monitorações. Outra dificuldade é o controle dos tempos e do número de monitorações, pois a equipe de monitoração não pode

interferir no número de medidas além de não prever eventuais atrasos nas monitorações.

Mesmo com restrições o método de monitoração da taxa de dose externa mostra-se satisfatório quando aplicado individualmente obtendo assim valores de referência da fração de atividade acumulada global. Assim mantendo, durante a restrição do paciente, e com boas medidas de monitoração da radiação é possível obter a qualquer momento a fração da atividade administrada para cada indivíduo e se preciso valores de previsão de liberação da fonte radioativa, ferramenta esta essencial para o trabalho de toda equipe de medicina nuclear. Comparando a meia-vida efetiva média encontrada neste trabalho com a encontrada por AL-HAJ *et al*, (2007), que é de 12,47 horas para o grupo feminino, a diferença entre ambos foi de 5,2 %. A meia-vida efetiva para corpo inteiro também pode ser estimada através dos métodos de dose externa e bioanálise da urina. Este parâmetro permite avaliar as condições de eliminação do radionuclídeo ^{131}I para cada paciente, porém apresentam-se com grandes dificuldades para a prática clínica.

Para todos os pacientes as monitorações da taxa de dose foram mantidas até o momento que o paciente apresentasse valor da taxa de dose igual ou inferior a proporção da atividade administrada equivalente a 1,11 GBq (30 mCi) do radionuclídeo ^{131}I , contemplando assim as recomendações das legislações nacionais ⁴². Neste momento foi calculado o tempo de restrição, após a administração do ^{131}I . Este extremamente importante para os serviços de medicina nuclear, que necessitam reservar um tempo para internação do paciente e que atualmente é executado de forma empírica de acordo com as experiências práticas, principalmente baseadas no valor de atividade prescrita para dose de ablação. Fica claro neste estudo que o tempo de restrição não é um fator unicamente dependente

da atividade, um exemplo é expresso nas situações do tempo de restrição máximo e mínimo. Para ambas as situações os pacientes receberam a mesma atividade, porém na situação de máximo os pacientes eram idosos, divergente da situação de tempo de mínimo, onde o paciente era jovem.

O nomograma apresentado pode ajudar no dimensionamento de leitos para internação de pacientes que receberão o tratamento ablativo do CDT, definido com apenas três variáveis uma melhor organização dos leitos, dimensionando assim os pacientes pelas principais características de excreção e conseqüentemente liberação da fonte radioativa, aumentando o número de pacientes que realizam o procedimento e talvez diminuindo a fila de espera ao atendimento.

6.2. Estimativa de dose efetiva

As incertezas na terapia do carcinoma diferenciado da tireóide e para outras terapias da medicina nuclear iniciam-se com a prescrição das doses. O tratamento do CDT baseado na radiotoxicidade foi realizado por BENUA *et al* (1962)²⁸ que pretendia obter dose absorvida de até 2 Gy no sangue e por DORN *et al* (2003)⁴⁸ que administrou uma atividade fixa de 38,5 GBq (1 Ci) para tratar com 3 Gy a medula óssea vermelha sem causar supressão permanente da mesma. Tem sido sugerido que o sucesso da ablação ou terapia depende da dose absorvida dada ao tecido remanescente da tireóide, focos neoplásicos ou doenças metastáticas, mais do que a atividade administrada, embora as metodologias tenham diferido e, como conseqüência, os resultados não concordam (FLUX, HAG *et al*, 2010)⁴⁹. Por exemplo, MAXON, THOMAS *et al* (1997)⁵⁰ recomendaram 300 Gy para ablação do

tecido remanescente da tireoide, enquanto O'CONNELL, FLOWER *et al* (1993)⁵¹ usaram ^{124}I -PET para demonstrar que 60 Gy foram suficientes para atingir sucesso na ablação.

FLUX, HAG *et al* (2010)⁴⁹ estudaram 23 pacientes (15 mulheres e 8 do homens) com idades variando entre 18 e 70 anos, através dos métodos de quantificação de imagens, monitoração de dose externa e bioanálise de sangue para avaliar se a resposta do tratamento é mais fortemente correlacionada ao parâmetro dose absorvida do que a atividade administrada aos pacientes estudados. Os pacientes foram estudados por três dias após a dose ablativa fixa de 3 GBq (81 mCi). Foram adquiridas 3 imagens por técnica SPECT, com 24, 48, 72 h após administração da dose ablativa e quando possível após 96 h sendo a primeira imagem tendo o paciente 1 GBq (27 mCi) incorporado, o que corresponde a 10% de tempo morto do equipamento de imagem. As amostras de sangue foram coletadas 24, 48, 72 e 144 h após administração da dose ablativa. Para medida de dose externa, foi medido o paciente imediatamente após a administração da dose ablativa, para obter uma medida de base para calibração. As medidas de dose externa subsequentes foram obtidas imediatamente após cada excreção e em intervalos regulares, até a liberação do paciente. O hormônio (T3) foi interrompido 14 dias antes da internação e foram descartados os pacientes que fizeram exames com contraste de iodo ou receberam ^{123}I ou ^{131}I para cintilografias em intervalo inferior a 3 meses.

O trabalho de FLUX, HAG *et al* (2010)⁴⁹ aproxima-se dos procedimentos recomendados pela *EANM Dosimetry Committee* para dosimetria pré terapêutica baseada em uma dose absorvida máxima de 2 Gy no sangue e medula óssea vermelha³⁰. Este procedimento necessita de um alto número de imagens de

varredura de corpo inteiro, coleta de amostras de sangue e medidas de taxa de dose externa para determinação da atividade máxima segura de radioiodo para cada paciente, que pode ser utilizada em uma dose ablativa única ou fracionada, porém diverge do conceito de menor dose possível para o tratamento, quando não identifica a dose entregue no alvo.

Outro fator é dado pela heterogeneidade na captação e incertezas para definir o volume da tireóide remanescente, estes podem levar a grandes erros no cálculo das doses absorvidas médias sobre um volume⁵². Para evitar estes erros, as doses absorvidas são calculadas sobre o voxel de maior captação. O valor S calculado foi 0,99 Gy/MBq.h. Para consistência, foi assumido que a atividade no tempo $t = 0$ era a mesma do que a atividade medida na primeira imagem, o que representa uma aproximação entre as possibilidades extremas que a captação foi gradual até o momento da primeira imagem, ou que a captação foi instantânea. O decaimento da atividade após a última imagem foi assumido ser exponencial com meia-vida efetiva extrapolada das medidas anteriores. O estudo concluiu que todos os pacientes com doses absorvidas superiores a 49 Gy no tecido remanescente da tireóide tiveram ablação bem sucedida. No entanto, a variação encontrada para as doses absorvidas no remanescente da tireoide foi de 12 a 570 Gy. Para corpo inteiro, a dose absorvida variou entre 0,02 e 0,031 Gy e não houve diferença entre os dois grupos. O erro na dose absorvida para corpo inteiro calculada com o método do máximo voxel foi inferior a 8% (FLUX, HAG *et al*, 2010)⁴⁹.

Desta maneira todos os métodos propostos para individualização da dosimetria do CDT parecem ser de difícil execução na rotina prática sugerindo um valor de constante de dose ou avaliações que independem dos pacientes, como os métodos computacionais. STABIN *et al* (2006)³⁶ desenvolveram tabelas de

simuladores, primeiro através do sistema computacional MIRD e mais recente através do OLINDA/EXM. Estes métodos facilitam os cálculos de dose, mas ainda necessitam de conhecer todo movimento cinético do radiotraçador, forçando também a uma boa entrada de dados individualizada. Devido às inúmeras incertezas em situações de terapia o próprio STABIN, relata durante a descrição do método, que este não deve ser utilizado para decisão em situações de terapia.

Para o cálculo de dose, no presente estudo, apenas foi avaliado a cinética de I-131 para o corpo inteiro, através do método de monitoração de taxa de dose externa e simulação de dose pelo método OLINDA/EXM, pode não minimizar erros principalmente pela distribuição heterogênea do radioiodo e impossibilitando a previsão de qualquer dose interna. Porém é uma alternativa para a prática clínica estimar dose efetiva de maneira individualizada. Os resultados de dose efetiva, encontrados neste estudo, variam de 160 a 1610 mSv. O menor valor ocorreu em uma situação de excreção extremamente rápida e o maior em situação oposta. Este fato parece ser bem coerente para uma estimativa, mas deixa dúvidas quanto à precisão dos valores.

Assim o modelo OLINDA/EXM parece minimizar a dificuldade de obter resultados reprodutíveis, mas mesmo um método automatizado como este necessita de boas estimativas de atividade acumulada, e se possível, de várias fontes do próprio organismo. Esta última parece ser uma das fronteiras do cálculo de estimativa de dose principalmente para terapias onde o próprio STABIN relata na apresentação do método que este não deve ser utilizado para decisão em situações de terapia.

Desta maneira todos os métodos atuais de estimativas de dose interna mostram possuir incertezas importantes para obtenção do sucesso do método. Por

isto o método de monitoração de taxa de dose externa utilizado como parâmetro de entrada de dados do simulador OLINDA/EXM pode somar-se aos demais, quando o assunto é incerteza de valor de dose efetiva, porém com uma vantagem na praticidade de realização e execução do método.

7. Conclusão

O método de monitoração de taxa de dose externa é o mais acessível aos serviços de medicina nuclear e quando realizado dentro dos parâmetros de qualidade podem oferecer bons resultados para o gerenciamento da fonte radioativa e estimativa de dose efetiva através de simuladores computacionais como o caso do *software* OLINDA/EXM.

Mesmo com dúvidas quanto à precisão do cálculo da estimativa de dose efetiva, oferecido pelos modelos atuais, o *software* OLINDA/EXM mostra-se mais adequado por possuir a capacidade de ajuste de massas dos indivíduos, de fácil entrada de dados cinéticos e custo acessível para os serviços de medicina nuclear.

Desta maneira, e com quantidades mínimas de recursos, acreditamos que o bom gerenciamento das fontes radioativas possa maximizar o número de pacientes atendidos para tratamento de câncer diferenciado da tireoide e destituir a justificativa de incapacidade de estimar as doses efetivas deste pacientes, que eventualmente necessitem de outros tratamentos que utilizem radiação ionizante.

Referências

1. Edwards BK, Howe HL, Ries LA, Thun MJ, Rosenberg HM, Yancik R, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer*. 2002 May 15;94(10):2766-92.
2. Golbert L, Wajner SM, Rocha AP, Maia AL, Gross JL. [Differentiated thyroid carcinoma: initial evaluation and follow-up]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005 Oct;49(5):701-10.
3. Shah JP, Lydiatt W. Treatment of cancer of the head and neck. *CA Cancer J Clin*. 1995 Nov-Dec;45(6):352-68.
4. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med*. 2005 Jun;46(6):1023-7.
5. Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro AP, Vaisman M. [Incidence and mortality from thyroid cancer in Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005 Aug;49(4):503-9.
6. DeGroot LJ, Loisen PR, Hennemann G. *Thyroid And Its Diseases*. 6^a ed. New York: Churchill Livingstone; 1996.
7. Monaco F. Classification of thyroid diseases: suggestions for a revision. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Apr;88(4):1428-32.
8. Maciel RMB. *Endocrinologia Clínica. Câncer da tireóide*. 2^a ed; 2001. p. 207-17.

9. Pacini F, Schlumberger MJ. Thyroid Tumors. 2^a ed. Paris: Editions Nucleons; 2003.
10. Werner SC, Ingbar SH, Braverman LE, Utiger RD. Werner & Ingbar's The Thyroid: a fundamental and clinical text. 9^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
11. Allen AC. Cancer statistics, 1991. CA Cancer J Clin. 1991;41:19-36.
12. Schlumberger MJ, Torlantino M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2000 Dec;14(4):601-13.
13. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. Cancer. 1997 Jun 15;79(12):2414-23.
14. Strong EW. Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine, and radiotherapy. Evaluation and surgical treatment of papillary and follicular carcinoma. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 565-86.
15. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1990 Aug;71(2):414-24.
16. Collins SL. Thyroid cancer: controversies and etiopathogenesis. Thyroid Disease Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy. 2^a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 495–564.
17. Boone RT, Fan CY, Hanna EY. Well-differentiated carcinoma of the thyroid. Otolaryngol Clin North Am. 2003 Feb;36(1):73-90, viii.

18. Kawaura M, Pathak I, Gullane PJ, Mancer K, Irish J, Brown D, et al. Multicentricity in papillary thyroid carcinoma: analysis of predictive factors. *J Otolaryngol*. 2001 Apr;30(2):102-5.
19. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994 Nov;97(5):418-28.
20. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Apr;86(4):1447-63.
21. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med*. 1996 Oct 28;156(19):2165-72.
22. Torrens JI, Burch HB. Serum thyroglobulin measurement. Utility in clinical practice. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001 Jun;30(2):429-67.
23. Whitley RJ, Ain KB. Thyroglobulin: a specific serum marker for the management of thyroid carcinoma. *Clin Lab Med*. 2004 Mar;24(1):29-47.
24. Watanabe T. (18F)- Fluoro-deoxi-glicose no acompanhamento do carcinoma diferenciado da tireóide [Tese de doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2003.
25. Chisté, V., Bé, M. M. Table of Radionuclides (Vol.1 - A = 1 to 150). Monographie BIPM-5, Vol. 1, Bureau International des Poids et Mesures. 2004.

26. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006 Feb;16(2):109-42.
27. International Atomic Energy Agency (IAEA). International safety basic standards for protection against ionising radiation and for the safety of radiation sources. In: *Safety Series 115*, Viena. (1996).
28. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1962 Jan;87:171-82.
29. Leeper RD. Thyroid cancer. *Med Clin North Am*. 1985 Sep;69(5):1079-96.
30. Lassmann M, Reiners C, Luster M. Dosimetry and thyroid cancer: the individual dosage of radioiodine. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Sep;17(3):R161-72.
31. Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). Diretrizes Básicas de Proteção Radiológica. CNEN-NN.3.01:2011. CNEN, Rio de Janeiro.
32. Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, Stabin MG, Hays MT, Koral KF, et al. MIRD pamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med*. 1999 Feb;40(2):37S-61S.
33. National Council on Radiation Protection and Measurements. Precautions in the management of patients who have received therapeutic amounts of radionuclides. Bethesda: NCRP; Report No. 37; 1970.

34. Willegaignon J, Guimaraes MI, Sapienza MT, Stabin MG, Malvestiti LF, Marone M, et al. A new proposal for monitoring patients in nuclear medicine. *Health Phys.* 2006 Dec;91(6):624-9.
35. International Atomic Energy Agency (IAEA). Release of patients after radionuclide therapy / with contributions from the International Commission on Radiological Protection. In: *Safety Reports Series No. 63*, Viena, 2009.
36. Stabin M. Nuclear medicine dosimetry. *Phys Med Biol.* 2006 Jul 7;51(13):R187-202.
37. Cristy M, Eckerman, K. Specific absorbed fractions of energy at various ages from internal photons sources. Tennessee: Oak Ridge National Lab. 1987.
38. Snyder WS, Fisher HL, Jr., Ford MR, Warner GG. Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom. *J Nucl Med.* 1969 Aug;Suppl 3:7-52.
39. Streffer C. The ICRP 2007 recommendations. *Radiat Prot Dosimetry.* 2007;127(1-4):2-7.
40. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Absorbed-dose specification in nuclear medicine. ICRU Report 67, Journal of the ICRU. Vol. 2, No. 1. Nuclear Technology Publishing. 2002.
41. Stabin M. *Fundamentals of Nuclear Medicine Dosimetry.*; 2008.
42. Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). Requisitos de radioproteção e segurança para serviços de medicina nuclear. CNEN-NN-3.05. Rio de Janeiro. 1996.

43. Barquero R, Basurto F, Vega-Carrillo HR, Iniguez MP, Ferrer N, Esteban R. Correlation between external exposure and activity in patients undergoing ¹³¹I thyroid cancer therapy. *Health Phys.* 2008 Aug;95(2):227-33.
44. Al-Haj AN, Lagarde CS, Lobriguito AM. Patient parameters and other radiation safety issues in ¹³¹I therapy for thyroid cancer treatment. *Health Phys.* 2007 Dec;93(6):656-66.
45. Willegaignon J, Guimaraes MI, Stabin MG, Sapienza MT, Malvestiti LF, Marone MM, et al. Correction factors for more accurate estimates of exposure rates near radioactive patients: experimental, point, and line source models. *Health Phys.* 2007 Dec;93(6):678-88.
46. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection: Reference Value. ICRP Publication 89, *Annals of the ICRP* 32 (3-4). Oxford Pergamon Press. 2002.
47. Hine GJ, Brownell, G. L. *Radiation Dosimetry*. New York Academic Press Inc.; 1952.
48. Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll RG, Gulec SA. Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. *J Nucl Med.* 2003 Mar;44(3):451-6.
49. Flux GD, Haq M, Chittenden SJ, Buckley S, Hindorf C, Newbold K, et al. A dose-effect correlation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Feb;37(2):270-5.

50. Maxon HR, Thomas SR, Samaratunga RC. Dosimetric considerations in the radioiodine treatment of macrometastases and micrometastases from differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 1997 Apr;7(2):183-7.
51. O'Connell ME, Flower MA, Hinton PJ, Harmer CL, McCready VR. Radiation dose assessment in radioiodine therapy. Dose-response relationships in differentiated thyroid carcinoma using quantitative scanning and PET. *Radiother Oncol*. 1993 Jul;28(1):16-26.
52. Hanscheid H, Lassmann M, Luster M, Thomas SR, Pacini F, Ceccarelli C, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *J Nucl Med*. 2006 Apr;47(4):648-54.