

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE TECNOLOGIA E GEOCIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE ENERGIA NUCLEAR

DOUTORADO EM TECNOLOGIAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES

**OTIMIZAÇÃO DA DOSE TERAPÊUTICA COM ^{131}I PARA
CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIRÓIDE**

FABIANA FARIAS DE LIMA

RECIFE – PERNAMBUCO - BRASIL
SETEMBRO - 2002

FABIANA FARIAS DE LIMA

**OTIMIZAÇÃO DA DOSE TERAPÊUTICA COM ^{131}I PARA
CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIRÓIDE**

Tese submetida ao Programa de Pós-graduação em Tecnologias Energéticas e Nucleares do Departamento de Energia Nuclear da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Área de Concentração : Instrumentação e Dosimetria.

ORIENTADORES :

PROF. DR. MICHAEL G. STABIN

PROFA. DRA. HELEN J. KHOURY

RECIFE - PERNAMBUCO - BRASIL

SETEMBRO - 2002

Aos meus pais, Misael e Amarina,
meus grandes exemplos;

Ao meu irmão, Fred, meu grande
estímulo;

Ao meu noivo, Júnior, meu grande
amor;

Dedico.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me propiciar tanto esta como todas as oportunidades de minha vida;

Ao Mestre Jesus, por nos servir de Guia e Modelo em toda e qualquer circunstância;

Aos meus pais, Misael e Amarina, pelo amor e dedicação constantes, além de eternos exemplos de vida que me fazem ser o que hoje sou, e pela compreensão nos momentos em que me fiz ausente por visar a conclusão deste trabalho;

A Fred, meu irmão, que apesar de distante sempre acompanhou cada passo neste trajeto, sendo um estímulo constante;

Ao meu noivo, Júnior, pelo carinho e companheirismo, traduzindo-se na presença ao meu lado sempre que necessário, e que foram fundamentais para meu fortalecimento nesta caminhada de trabalho;

Ao Professor e amigo Michael Gregory Stabin, pela orientação, presença constante, mesmo estando distante, e pela grande contribuição na minha formação profissional, como também na minha formação e postura pessoal diante do saber;

À Professora Helen Jamil Khoury, também pela orientação de grande valor, não só para este trabalho, mas para minha formação científica;

Ao Departamento de Energia Nuclear pela formação e oportunidade de desenvolvimento desta tese;

Ao Cerpe Diagnósticos que, sem medir esforços, se colocou à disposição durante a pesquisa com materiais, equipamentos e pessoal, contribuindo, desta forma, para o desenvolvimento científico brasileiro;

Ao Centro Regional de Ciências Nucleares, nas pessoas de Roberto Salvi e Ricardo de Andrade Lima, pelo apoio ao desenvolvimento da tese, principalmente, na liberação parcial concedida e pela compreensão das minhas ausências no trabalho;

Aos pacientes que, com um grandioso espírito de cooperação, colaboraram, para este estudo, no que diz respeito a coleta dos dados que, por vezes, era trabalhosa e desconfortável.

Ao Dr. Elif Hindié, do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Saint-Antonie de Paris, pelas preciosas orientações que culminaram no êxito desta tese;

Aos Professores Paulo José de Almeida Filho, Fernando de Andrade Lima, Clovis Hazin e Ademir Amaral, cujas observações e opiniões foram de grande importância para o arranjo final desta tese;

Ao Setor Médico do Serviço de Medicina Nuclear do Cerpe Diagnóstico pelo encaminhamento das pacientes para submissão à coleta de dados;

Ao Setor Técnico do Serviço de Medicina Nuclear dos Laboratórios Cerpe pelo auxílio prestado, pelo enorme empenho em conciliar a rotina do setor e a comodidade dos pacientes com a aquisição dos dados deste trabalho, além da amizade, carinho e estímulo constantes;

Às amigas Denise Rodrigues e Maria José Clemente, ex-tecnólogas do Cerpe Diagnósticos, que da mesma forma contribuíram consideravelmente no início da execução desta pesquisa;

Aos amigos do CRCN de uma forma geral, mas principalmente a Suy Hwang, Êudice Vilela, Cláudio Menezes e Marcus Aurélio pelas palavras amigas e pelo conforto nos momentos mais difíceis;

Aos amigos Clayton Benevides e Renata da Silveira tanto pelo auxílio técnico no que diz respeito à elaboração do programa computacional apresentado neste trabalho quanto pelo carinho e amizade que me foram dedicados;

À minha família, pela torcida constante, acreditando no êxito que eu poderia obter;

Aos amigos do Núcleo Espírita Auta de Souza pelas vibrações carinhosas e pela compreensão com relação a minha ausência em alguns trabalhos desta instituição;

Às pessoas e aos fatos que criaram obstáculos emocionais ou físicos no transcorrer destes quatro anos e meio, pois permitiram que eu provasse a mim mesma que podemos atingir os nossos objetivos quando nos esforçamos de fato;

E àqueles que, aparentemente ausentes, sempre estiveram presentes inspirando-me, e dando-me a força necessária para prosseguirmos na caminhada.

RESUMO

A terapia com ^{131}I , baseando-se na concentração do iodo radioativo no tecido tiroideano, tem por objetivo a eliminação completa dos restos tiroideanos, que permanecem após a tiroidectomia, ou a eliminação das metástases funcionantes. No caso da ablação dos restos tiroideanos, ainda prevalecem no Brasil as modalidades de atividades de ^{131}I fixas, podendo acarretar uma dose insuficiente (atividades baixas) ou sobredoses desnecessárias com necessidade de internamento hospitalar (atividades altas). Este trabalho propõe um protocolo de planejamento individualizado de doses ablativas, o qual é feito a partir do metabolismo do paciente, bem como do conhecimento da massa dos seus restos tiroideanos. Foram feitos estudos com simuladores de remanescentes da tiróide com formas, volumes e atividades diferentes, estabelecendo os parâmetros de aquisição das imagens, utilizando *Single-Photon Emission Computed Tomography* (SPECT), como também os de processamento destas imagens, a fim de melhor estimar o volume e a concentração de atividade do ^{131}I . Posteriormente, foram estudados os metabolismos do iodo em nove pacientes tiroidectomizadas, bem como encontrada a massa dos tecidos remanescentes das mesmas, aplicando os mesmos parâmetros utilizados no SPECT do simulador, e calculada a atividade que poderia ter sido administrada no lugar da atividade fixa estabelecida de 3,7 GBq (100 mCi). Foi observado que a subtração de *background* usando o método do percentual de contagem máxima (com o percentual de 67,5%), combinado com a correção de espalhamento (método da tripla janela de energia), pode ser um método útil e seguro para a quantificação por SPECT de volumes entre 3-10 ml. Os erros percentuais encontrados foram abaixo de 9% para fontes com geometrias regulares e de 11% para geometrias irregulares. No estudo com as pacientes, observou-se que 78% delas teriam as atividades de ^{131}I reduzidas, variando entre 0,8-3,2 GBq (20-87 mCi). Vale ressaltar que 33% destas pacientes receberiam atividades ambulatoriais, não necessitando do internamento, caso houvesse sido aplicada a modalidade da individualização das doses. Isto resultaria numa redução de custos para estas pacientes, numa melhoria nas condições psicológicas das mesmas no transcorrer do tratamento, que seria feito em sua própria residência, como também numa redução de dose de até 78,4% em outros órgãos, como

medula e gônadas. Além dos benefícios para os pacientes, há os benefícios para as clínicas, que evitariam a perda de material radioativo, uma vez que o paciente não possui restos tiroideanos e/ou metabolismo que justifiquem a atividade administrada; e para os técnicos, que reduziriam as exposições à radiação durante a manipulação e administração destas doses. Para facilitar estes cálculos da atividade terapêutica de ^{131}I , foi criado um programa de planejamento de dose, PlanDose (Calculadora FaFa 1.0), que funciona de maneira simples e rápida. Apesar do programa ter sido desenvolvido visando a ablação dos restos tiroideanos, a princípio também pode ser usado para o cálculo da atividade para terapia de hipertireoidismo. Assim, o protocolo de atividades calculadas permite uma melhor determinação da atividade ablativa necessária para pacientes com carcinoma diferenciado da tireóide que irão se submeter a radioiodoterapia, sendo uma prática mais adequada do ponto de vista de otimização de proteção radiológica.

ABSTRACT

I-131 thyroid cancer therapy is based on the strategy of concentrating radioactive iodine in the thyroid tissue, to completely eliminate thyroid tissue and functioning thyroid cancer metastases remaining after thyroidectomy. In Brazil, fixed activities of ^{131}I generally are given, sometimes either delivering insufficient activities to ablate all of the remnants, or unnecessarily high activities, with patients remaining in the hospital for some period of time. This investigation proposes a protocol of individualized planning of ablative doses, based on individual patients metabolisms and measured thyroid remnant masses. Simulated thyroid remnants were fabricated in various forms, volumes and activities, and optimum image acquisition parameters were determined using Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT). Resultant images were evaluated, to determine the apparent volumes and the ^{131}I concentrations. ^{131}I metabolism was studied in 9 patients who had undergone thyroidectomies. Their thyroid remnant masses were determined applying the same parameters used in SPECT simulation studies, and the optimum activity for their therapy was calculated and compared to the established fixed activity of 3.7 GBq (100 mCi), which would have normally been assigned. Background subtraction using the method of percent maximum counts, using a value of 67.5%, combined with scatter correction (triple energy window method), was shown to be optimum for SPECT quantification of volumes between 3-10 ml. Errors in the method were below 9% for sources with regular geometries and around 11% for sources with irregular geometries. In the patient studies, it was observed that 78% of patients could have received reduced activities of ^{131}I (from 0.8-3.2 GBq (20-87 mCi)). In addition, 33% of these patients could have received low enough activities to have been discharged from the hospital, using an individualized administration scheme. This could have resulted in a cost savings for the institution, and perhaps an improvement in the psychological conditions for the patients, in being able to be at home during the course of therapy instead of in the hospital. This could also have resulted in a dose reduction for many organs, such as the marrow and gonads, of up to 78.4%. Possible benefits to the institution also include the use of less radioactive material and a reduction in radiation exposures to the staff during the manipulation and administration of the ^{131}I . To facilitate

the calculations of the optimum therapeutic activity of ^{131}I for individual patients, a simple and fast dose planning program was created (PlanDose). The program has been set up to evaluate thyroid remnant ablation, but it can also be used for the calculation of the activity to be administered for treatment of hyperthyroidism. This protocol of calculated optimal patient-specific ^{131}I activities allows a better determination of the necessary ablative dose for patients with differentiated carcinoma of the thyroid, and is an example of optimizing the practice of radiation protection.

SUMÁRIO

	Página
AGRADECIMENTOS	<i>ii</i>
RESUMO	<i>iv</i>
ABSTRACT	<i>vi</i>
LISTA DE FIGURAS	<i>xi</i>
LISTA DE TABELAS	<i>xiii</i>
1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Apresentação do Problema	01
1.2. Objetivo do Trabalho	02
2. REVISÃO DE LITERATURA	04
2.1. O Carcinoma da Tiróide	04
2.1.1. Tipos e Prognósticos	05
2.1.1.1. Carcinoma Papilífero	05
2.1.1.2. Carcinoma Folicular	06
2.1.1.3. Carcinoma Medular da Tiróide (CMT)	06
2.1.1.4. Carcinoma Anaplásico	07
2.1.1.5. Linfoma Tiroideano Primário	07
2.1.2. Métodos Diagnósticos do Carcinoma Diferenciado da Tiróide	07
(CDT)	
2.1.3. Metodologia Terapêutica do Carcinoma Diferenciado da Tiróide	10
(CDT)	
2.2. Terapia do Carcinoma Diferenciado da Tiróide com ¹³¹I	14

2.2.1. Ablação dos Restos Tiroideanos	14
2.2.2. Tratamento de Metástases Funcionantes da Tiróide	18
2.3. Cálculos Dosimétricos para Terapia com Radionuclídeos	20
2.3.1. Método de Marinelli/Quimby	21
2.3.2. Formalismo Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD)	23
2.3.3. Dosimetria Interna Específica para Paciente	29
2.3.3.1. Determinação da Biocinética	29
2.3.3.2. Considerações Morfológicas Individuais	31
2.3.3.3. SPECT Quantitativo na Dosimetria Interna	34
3. METODOLOGIA	41
3.1. Estudo com Simulador de Pescoço	41
3.1.1. Preparação das Fontes	41
3.1.1.1. Determinação do Volume	41
3.1.1.2. Determinação da Concentração	43
3.1.2. Aquisição das Imagens	43
3.1.3. Quantificação das Imagens Obtidas por SPECT	45
3.1.3.1. Determinação do Volume	46
3.1.3.2. Determinação da Concentração	47
3.2. Estudo com Pacientes	47
3.2.1. Determinação do Volume	47
3.2.2. Determinação da Concentração	49
3.2.3. Cálculo da Atividade Terapêutica	49
3.2.2.1. Programa de Planejamento de Dose – PlanDose (Calculadora FaFa – 1.0)	52
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	54
4.1. Estudo com Simulador de Pescoço	54
4.1.1. Determinação do Volume	54
4.1.2. Determinação da Concentração	60
4.2. Estudo com Pacientes	62

4.2.1. Determinação do Volume	63
4.2.2. Determinação da Concentração	66
4.2.2.1. Biocinética do ^{131}I nos Restos Tiroideanos	67
4.2.3. Cálculo da Atividade Terapêutica	74
4.2.3.1. Programa de Planejamento de Dose – PlanDose (Calculadora FaFa – 1.0)	78
5. CONCLUSÕES	83
5.1. Propostas para Trabalhos Futuros	84
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Esquema para diagnóstico e manejo de nódulos palpáveis da tiróide (HARBERT, 1996b)	09
Figura 2. Esquema do manejo pós-operatório do carcinoma diferenciado da tiróide.	13
Figura 3. Imagens cintilográficas com ^{131}I de uma paciente tiroidectomizada quase totalmente, apresentando resíduos de tecido tiroideano na região do pescoço que captam o iodo.	15
Figura 4. Imagens de uma pesquisa de corpo inteiro 48h após uma dose ablativa com ^{131}I .	16
Figura 5. (a) Exemplo simplificado de componentes da imagem no espaço de frequência e (b) a representação da função do filtro rampa (linha pontilhada) combinado com um filtro adicional (linha cheia) (ENGLISH e BROWN, 1990).	36
Figura 6. Conjuntos de fontes de ^{131}I com diferentes geometrias: (a) geometria regular: seringas com volumes máximos de 10 mL e 20 mL (com 5 mL de ^{131}I), e (b) geometria irregular: pequenos sacos plásticos com volumes e concentrações de atividade variando de 3-7 mL e 1,2-7,6 MBq/mL, respectivamente.	42
Figura 7. Posicionamento das fontes de ^{131}I no interior do simulador de pescoço: (a) posicionamento das seringas e (b) posicionamento dos sacos plásticos para posterior aquisição das imagens.	43
Figura 8. Câmara de Cintilação, modelo STARCAM 2000, fabricada pela GE Medical System, montada com um colimador de furos paralelos para alta energia, adquirindo imagens tomográficas do simulador de pescoço, modelo 3108, fabricado pela Searle Radiographics Ind.	44
Figura 9. Imagens digitais durante aquisição de uma fonte de ^{131}I posicionada dentro do simulador de pescoço-tiróide quando da utilização da técnica da tripla janela de energia para a correção de espalhamento e de penetração septal.	45

- Figura 10. Correlação entre o volume real e o volume estimado por imagens de SPECT de fontes de ^{131}I com uma concentração de atividade de 2 MBq/mL (55 $\mu\text{Ci/mL}$) em seringas de 10 mL após aplicação de diferentes percentuais de subtração do BG utilizando o Método do Percentual Máximo de Contagem (% MAX COUNT). A linha tracejada é a linha de identidade. 55
- Figura 11. Correlação entre volumes reais e calculados para um valor de percentual de subtração de 67,5% combinado com correção de espalhamento para fontes de ^{131}I em seringas com volume máximo de 20 mL, com uma concentração de atividade de 2,0 MBq/mL (55 $\mu\text{Ci/mL}$). A linha tracejada é a linha de identidade. 56
- Figura 12. Variação do volume calculado por SPECT de fontes de ^{131}I com volume de 4 mL em seringas de 10 mL, mas com diferentes concentrações de atividade, para um valor do percentual de subtração de 67,5%, aplicando correção de espalhamento. 58
- Figura 13. Correlação entre a concentração medida por SPECT (contagem/voxel) e a concentração de atividade real (MBq/mL) para um valor percentual de subtração de 67,5% combinado com a correção de espalhamento para fontes ^{131}I com volumes 3 mL (σ), 4 mL (ν), 5 mL (υ) e 7 mL (λ) em geometrias regulares (seringas 10 mL). 61
- Figura 14. Correlação média entre as concentrações medidas por SPECT (contagem/voxel) e as concentrações de atividade real (MBq/mL) para fontes de ^{131}I com volumes de 3 a 7 mL em geometrias regulares (seringas 10 mL), aplicando um valor percentual de subtração de 67,5% combinado com a correção de espalhamento. 62
- Figura 15. Amostras cirúrgicas de cinco pacientes tiroidectomizadas já recortadas e tendo os nódulos ou parte deles retirados para realização do exame histológico. Os sinais (*) indicam partes do nódulo existente nesta tiróide. 64
- Figura 16. Comportamento biocinético do iodo nos restos tiroideanos de uma paciente tiroidectomizada após a administração de 148 MBq (4 mCi) de ^{131}I . 68
- Figura 17. Imagens em cortes transaxiais das distribuições do ^{131}I (preto) e das distribuições de doses (azul) nos restos tiroideanos de duas pacientes tiroidectomizadas 24 horas após a administração de 148 MBq, resultando em doses médias por unidade de atividade acumulada de (a) $1,3 \times 10^{-2}$ mGy/MBq.s e (b) $2,1 \times 10^{-2}$ mGy/MBq.s. 70
- Figura 18. Imagem do Programa PlanDose (Calculadora FaFa - 1.0) com os dados de entrada de uma paciente tiroidectomizada para efetuar o cálculo da atividade terapêutica na ablação dos restos tiroideanos. 79

Figura 19. Imagem do Programa PlanDose (Calculadora FaFa - 1.0) com os resultados de ajuste da curva com os pontos de entrada e com a atividade terapêutica necessária para a ablação dos restos tiroideanos. 80

Figura 20. Imagem do Programa PlanDose (Calculadora FaFa - 1.0) com os resultados de um ajuste da curva não satisfatório e o surgimento da mensagem de orientação. 81

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Relação estabelecida entre a concentração de atividade e o melhor percentual de subtração a ser aplicado no processamento da imagem para fontes de ^{131}I depois da aquisição com correção de espalhamento.	59
Tabela 2. Comparação entre o volume real e o volume calculado de fontes de ^{131}I com geometria irregular (sacos plásticos) aplicando o percentual de subtração para uma dada concentração de atividade.	60
Tabela 3. Estudo comparativo do volume dos restos tiroideanos de pacientes tireoidectomizadas entre o volume por SPECT e o volume por espécime cirúrgico considerando o volume normal entre 15-20mL.	64
Tabela 4. Estudo comparativo do volume dos restos tiroideanos de pacientes tireoidectomizadas entre o volume calculado por SPECT e o volume calculado pelo SCMS.	66
Tabela 5. Intervalo de variação da concentração de atividade do ^{131}I nos restos tiroideanos de pacientes com CDT, tireoidectomizadas, ao longo de 96 horas.	67
Tabela 6. Percentuais de captação máxima no leito tiroideano obtidos em diferentes estudos com pacientes com CDT, considerados tireoidectomizados total ou quase totalmente.	69
Tabela 7. Estudo comparativo entre três diferentes métodos de cálculo da dose média por atividade acumulada (Fator-S).	71
Tabela 8. Demonstrativo da variação da dose absorvida no tecido dos restos tiroideanos em pacientes tireoidectomizadas após a administração de 3,7 GBq de ^{131}I .	72
Tabela 9. Estimativa de dose para pacientes tireoidectomizadas devido à administração de ^{131}I calculado pelo MIRDOSE.	73

Tabela 10. Atividades terapêuticas individualizadas provenientes dos cálculos específicos para as pacientes, considerando uma dose absorvida nos restos tiroideanos de 300 Gy. 75

1. INTRODUÇÃO

1.1. Apresentação do Problema

Em uma estatística mundial no ano de 2000, o câncer de tiróide, que é classificado em cinco diferentes tipos, sendo os mais comuns os carcinomas diferenciados do tipo papilífero e folicular, foi diagnosticado em 33.454 homens e 89.349 mulheres (GLOBOCAN 2000, 2001). No Brasil, especificamente, foram registrados 1.507 casos em homens e 2.605 casos em mulheres, resultando em aproximadamente 600 óbitos (GLOBOCAN 2000, 2001).

Como ainda não há uma concordância uniforme para o tratamento do Carcinoma Diferenciado da Tiróide (CDT), vários seguimentos terapêuticos têm sido considerados eficazes. Eles vão desde uma tireoidectomia parcial a uma total, seguida pela radioiodoterapia com ^{131}I e/ou supressão com hormônios tiroideanos.

A terapia com ^{131}I , baseada na concentração do iodo radioativo no tecido tiroideano, tem por objetivo a eliminação completa dos restos de tiróide, que ainda permanecem após a cirurgia (dose ablativa), ou a eliminação das metástases funcionantes, sejam elas loco-regionais ou distantes (dose terapêutica).

No caso da ablação dos restos tiroideanos, apesar da postura de submeter ou não o paciente a uma dose ablativa não ser um consenso geral entre os endocrinologistas, há uma controvérsia bem maior quando se trata de qual será a modalidade desse tratamento. Essas modalidades se diferenciam em função da atividade a ser administrada, podendo ser de baixas, médias e altas doses ou a da estimativa individualizada das doses.

As três primeiras modalidades, que são as utilizadas no Brasil, têm como inconveniente a possibilidade de uma sobredose ou de doses insuficientes, já que as atividades administradas são fixas e não se baseiam na anatomia e na biocinética de cada paciente. Já no método da estimativa da dose ablativa, proposta inicialmente por Becker et al (1982), é possível determinar a atividade terapêutica necessária para aplicar nos restos tiroideanos uma dose absorvida pré-determinada.

Já no caso da eliminação das metástases funcionantes, há duas metodologias terapêuticas: a dose padrão, com atividades fixas, e a dose máxima, com atividades calculadas. Na primeira, que é utilizada pela maioria dos médicos, inclusive no Brasil, administram-se atividades variando entre 3,7 GBq a 7,4 GBq (100 mCi a 200 mCi). A segunda, desenvolvida no Memorial Sloan-Kettering Center Institute, consiste em administrar uma atividade de ^{131}I que libere uma dose de radiação máxima ao tumor, tendo como limites as doses em medula óssea (0,2 Gy) e em pulmão, no caso de metástase pulmonar (LEEPER, 1982).

A princípio, esses cálculos de dose se baseavam em métodos como o Quimby-Marinelli (MARINELLI et al, 1948) ou no formalismo do Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD) (LOEVINGER et al, 1991). Os fatores utilizados nesses métodos, entretanto, são para determinados modelos anatômicos genéricos, considerados modelos padrões, e a distribuição da atividade é suposta ser uniforme no órgão fonte.

Na modalidade de individualização da dose, quando se deseja uma estimativa mais detalhada e específica da dose absorvida para um indivíduo, se faz necessário, então, uma representação tridimensional da anatomia do paciente em estudo, como também da distribuição do radionuclídeo nos órgãos desse paciente. Isso pode ser obtido através de imagens adquiridas do próprio paciente por meio do Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Simples (*Single Photon Emission Computed Tomography* - SPECT) ou Tomografia por Emissão de Póstron (*Positron Emission Tomography* - PET), integradas

ou não com imagens de Tomografia Computadorizada (CT) ou Ressonância Magnética (MRI) (SGOUROS et al; SGOUROS et al; KOLBERT et al; 1990, 1993, 1997).

1.2. Objetivo do Trabalho

Este trabalho objetiva estabelecer um protocolo de planejamento de doses ablativas, ainda não aplicado no Brasil, que posteriormente poderá ser adaptado para doses terapêuticas para metástases, em pacientes com CDT. Para tal, será utilizado o método do SPECT quantitativo, permitindo ao paciente efetuar todo o seu estudo metabólico e anatômico em um mesmo serviço de imagem. Assim, será possível determinar a atividade terapêutica necessária para liberar a dose absorvida desejada na região alvo, evitando as doses desnecessárias ou insuficientes, podendo também evitar, em alguns casos, a internação do paciente.

Como, além de estabelecer o protocolo, se faz necessário a viabilização dos cálculos das doses terapêuticas nas atividades de rotina em um serviço de medicina nuclear, este trabalho também visou a elaboração de um programa de planejamento de dose que efetue estes cálculos de forma fácil e rápida.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. O Carcinoma da Tiróide

O manejo adequado do câncer de tiróide permanece como um assunto de interesse nos dias de hoje e o tratamento desta doença se relaciona com o manejo de nódulos de tiróide que são comuns na população geral (DEGROOT et al, 1990).

Estudos mostram que 50% dos pacientes que apresentam tiróides clinicamente normais têm nódulo solitário ou nódulos múltiplos na autopsia (MORTEENSON et al, 1955) e esta alta incidência da nodularidade na tiróide é corroborada por estudos com ultra-som. Vander et al (1968 *apud* DWORKIN et al, 1995) afirmam que a prevalência de nódulos palpáveis na tiróide é estimada em 4% a 7% da população adulta, sendo mais comum em mulheres. A extrapolação destes dados sugere que, aproximadamente, 10 a 18 milhões de indivíduos nos Estados Unidos teriam nódulos tiroideanos palpáveis, sendo que apenas 12.000 novos casos de câncer de tiróide são diagnosticados anualmente com mil mortes atribuídas a este tipo de câncer (MAZZAZFERRI, 1993).

Nos Estados Unidos, segundo Silverberg e Lubera (1989 *apud* HARBERT, 1996), o percentual de câncer de tiróide em relação a outros tipos de câncer é de 0,6% e 1,6% entre homens e mulheres, respectivamente. No caso do Brasil, no ano de 2000, foram registrados 1507 casos em homens e 2605, em mulheres, resultando em 600 óbitos (GLOBOCAN 2000, 2001).

Os tumores malignos da tiróide são distribuídos em cinco grupos: Papilífero, Folicular, Anaplásico, Medular e Linfoma Primário (BLUMHART e WILLIAMS,

1999a), sendo os dois primeiros chamados de carcinomas diferenciados, englobando quase 80% desta malignidade.

2.1.1. Tipos e Prognósticos

2.1.1.1. Carcinoma Papilífero

O termo carcinoma papilífero da tiróide descreve tanto os tumores papilíferos quanto as lesões papilífero-folicular mistas, porque seus comportamentos clínicos e terapia são essencialmente os mesmos. Constituindo em torno de 60% dos cânceres da tiróide, as mulheres são mais comumente afetadas que os homens e a idade média dos pacientes que apresentam este câncer é 45 anos. A maioria dos tumores são unilaterais, mas podem ser multifocais em 25% dos pacientes (BLUMHART e WILLIAMS, 1999a). Ele resulta de células foliculares da tiróide e tem um grau variável de captação de iodo. Esta sua capacidade de concentrar iodo possibilita uma terapia efetiva com iodo radioativo, após a remoção da parte principal do tumor primário.

O prognóstico destes tumores, quando confinados ao leito tiroideano e com a terapia e evolução apropriadas, é excelente. Woolner (1971 *apud* HARBERT, 1996) registrou 3% de mortalidade entre 656 pacientes seguidos por 40 anos, enquanto Mazzaferri et al (1977 *apud* HARBERT, 1996) registraram apenas 1% em 576 pacientes acompanhados por 10 anos.

Esse prognóstico piora com tumores maiores que 1,5 cm de diâmetro. Hay (1990) verificou que pacientes com esse tipo de malignidade de tamanhos avançados de 2,0 a 3,9 cm, 4,0 a 6,9 cm e acima de 7,0 cm apresentavam uma taxa de mortalidade de 6%, 16% e 50%, respectivamente.

Além do diâmetro do tumor, outros fatores pioram o prognóstico, tais como, idade superior a 45 anos, o paciente ser do sexo masculino, haver invasão capsular ou metástases distantes no momento do diagnóstico. As metástases distantes, em pulmões, ossos e mediastino, são vistas, no momento do diagnóstico, em apenas 3-7% dos

pacientes com carcinoma papilífero e 5%, aproximadamente, irão desenvolver esse tipo de metástase algum tempo após a cirurgia, geralmente nos primeiros 10 anos (BLUMHART e WILLIAMS, 1999a).

2.1.1.2. Carcinoma Folicular

O carcinoma folicular também resulta de células foliculares e, tal como o papilífero, concentra iodo. Este representa 20% dos carcinomas tiroideanos e tende a ocorrer em grupos de faixa etária um pouco maior que os papilíferos (50 anos). As lesões são multifocais em 10-25% dos casos e quando há invasão capsular pelo tumor o prognóstico é pior.

Ao contrário do papilífero, a angioinvasão é comum, ocorrendo em 50% dos casos, e metástases distantes se apresentam em 25% dos pacientes. A localização mais comum é nos pulmões, seguida dos ossos e também do cérebro (BLUMHART e WILLIAMS, 1999a).

Há uma variante folicular chamada Carcinoma de Células de Hurthle e que representa menos de 10% dos carcinomas da tiróide. O tumor é composto de células oxifílicas (Hurthle) grandes que contêm mitocôndrias em abundância. Não acumulam iodo (não funcionantes), mas são capazes de produzir tireoglobulina. Os tumores tendem a invadir localmente (40%) e reincidir. Estes pacientes têm um pior prognóstico com uma sobrevida de quase 65% em 10 anos (Papilífero – 95%, Folicular – 85%) (BLUMHART e WILLIAMS, 1999a).

2.1.1.3. Carcinoma Medular da Tiróide (CMT)

Resultante de células parafoliculares ou células C da tiróide, o carcinoma medular não concentra iodo como os neoplasmas derivados das células foliculares. Estes tumores

secretam ativamente a calcitonina – um hormônio envolvido na homeostase do cálcio e utilizado para a detecção de recidivas.

Constituindo 6-10% dos cânceres da tiróide, está associado às Síndromes de Neoplasia Endócrina Múltipla IIa (CMT, hiperparatiroidismo, feocromocitoma) e IIb (CMT, neuromas de mucosas, feocromocitoma) e é frequentemente multifocal nesses pacientes. As metástases ocorrem rapidamente em linfonodos regionais (50-80%), fígado, pulmão e ossos (BLUMHART e WILLIAMS, 1999_a).

2.1.1.4. Carcinoma Anaplásico

O tipo Anaplásico apresenta quase todas as características de um câncer bem diferenciado papilífero ou folicular, mas suas células são tão indiferenciadas que a captação do iodo não ocorre.

Representa apenas 4-6% dos carcinomas da tiróide e pode ser considerado um resultado de um carcinoma papilífero ou folicular não diagnosticado no início ou tratado inadequadamente. Geralmente é visto em pacientes mais velhos (60-70 anos), é invasivo localmente e cresce muito rapidamente. O prognóstico não é bom (BLUMHART e WILLIAMS, 1999_a).

2.1.1.5. Linfoma Tiroideano Primário

O Linfoma da tiróide representa menos que 5% das malignidades e é, geralmente, originário das células B da tiróide. É visto mais comumente em mulheres do que em homens e se apresenta como um bócio rapidamente crescente. Não concentra iodo e os níveis de anticorpos antimicrosômicos e antitiroglobulina podem ser elevados nesses pacientes.

Há quase 50% de sobrevida em 10 anos, sendo um risco maior observado em pacientes com tireoidite linfocítica crônica. O tratamento é com radioterapia após a cirurgia (BLUMHART e WILLIAMS, 1999a).

2.1.2. Métodos Diagnósticos do Carcinoma Diferenciado da Tiróide (CDT)

A forma de apresentação mais comum dos carcinomas papilífero e folicular é um nódulo de tiróide assintomático ou uma massa na região do pescoço. Nódulos tiroideanos, como já mencionado, são comuns. Assim, depois de um adequado exame histórico e físico, geralmente, são utilizados três procedimentos para a avaliação desse nódulo: biópsia por aspiração de agulha fina, cintilografias com radionuclídeos e ultrassom. Há, ainda, o teste bioquímico dos níveis de TSH, que é rotineiramente solicitado para identificar pacientes com hipertiroidismo não-suspeito, o qual aumenta a probabilidade de adenoma tóxico e decresce a probabilidade de câncer.

A biópsia por aspiração tornou-se o teste inicial no diagnóstico de nódulos tiroideanos porque seleciona, de forma mais segura e precisa, os pacientes a serem submetidos à cirurgia do que os outros testes (MAZZAFERRI, 1993) (Figura 1). Esta técnica, que é simples e quase livre de complicações, tem causado um impacto substancial no manejo dos nódulos tiroideanos, reduzindo à metade o número de pacientes encaminhados para a cirurgia e, conseqüentemente, reduzindo o custo de forma significativa.

A cintilografia com radionuclídeos para este estudo, nos dias de hoje, é geralmente limitada a pacientes com resultados citológicos indeterminados depois da biópsia. A principal limitação desse método é que não se consegue distinguir os nódulos malignos dos benignos. Na realidade, a cintilografia é usada para assinalar a probabilidade da malignidade pelo número e estado funcional aparente dos nódulos. Para tanto, são utilizados o ^{99m}Tc , na forma de pertecnetato, ^{123}I ou ^{131}I na forma de iodeto de sódio e, baseando-se na aparência da imagem cintilográfica, os nódulos podem ser classificados

como hipofuncionantes (frios), hiperfuncionantes (quentes) ou indeterminados (mornos). Blumhart e Williams (1999b) asseveram que, nesse estudo através das imagens, a maioria dos nódulos solitários é frio e, dentre esses, em torno de 20% são malignos. Por outro lado, naqueles que se apresentam hiperfuncionantes, a probabilidade de câncer é menor que 4%. Como esse estudo não exclui a malignidade em nódulos quentes, nem distingue os malignos dos benignos em nódulos frios, e como a incidência de carcinoma em nódulos tiroideanos funcionantes é baixa, eles podem ser acompanhados com ultra-som para monitorar o subsequente crescimento ou involução.

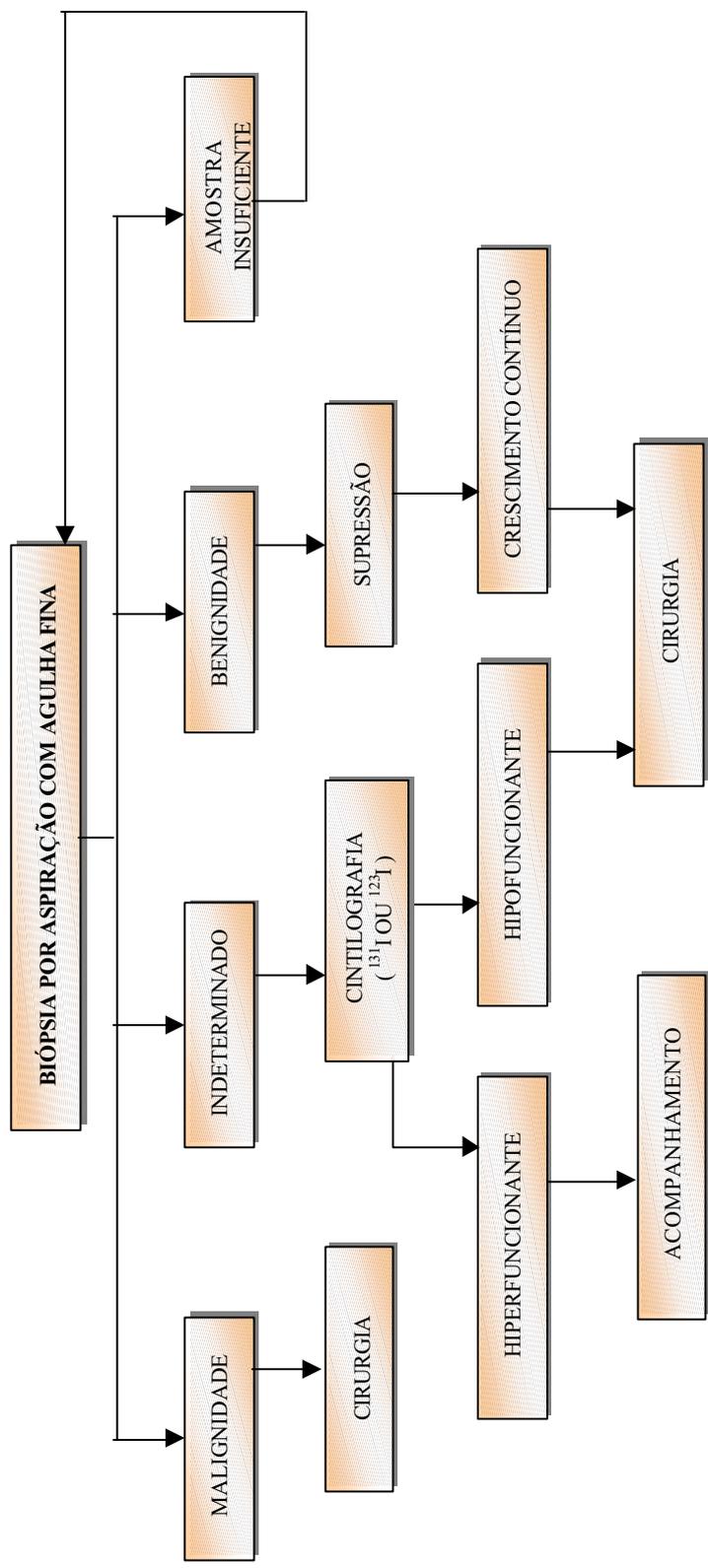


Figura 1. Esquema para diagnóstico e manejo de nódulos palpáveis da tireóide (HARBERT, 1996b)

A ultra-sonografia convencional (escala de cinza) é precisa na determinação do número, morfologia e dimensão dos nódulos tiroideanos. Trabalhos realizados por Ashcraft e Van Herle (1981a *apud* HARBERT, 1996b; 1981b *apud* HARBERT, 1996b) mostram que, em uma revisão de 16 séries, 69% dos nódulos eram sólidos, 19% císticos e 12% mistos (sólido + cístico). Dos nódulos operados nessa série, a malignidade foi encontrada em 21% das lesões sólidas, 12% das lesões mistas e 7% das lesões císticas. Por essa classificação, nódulos sólidos são mais frequentemente benignos e, ao mesmo tempo, têm uma probabilidade mais alta de malignidade. As características morfológicas, portanto, se mostram improváveis para distinguir nódulos malignos dos benignos.

Por outro lado, a ultra-sonografia de alta resolução em tempo real demonstra que lesões que aparentam ser císticas pela técnica de escala de cinza não são realmente císticas, mas contêm tecido sólido que indica sua característica mista. Assim, como a imagem não-invasiva torna-se mais refinada, as classificações tradicionais e suas significâncias estão em contínua revisão. No momento, a principal contribuição da ultra-sonografia no caso de nódulos tiroideanos, além de guiar a introdução da agulha na biópsia por aspiração, recai no seguimento de lesões suspeitas para determinar se está ocorrendo o crescimento das mesmas, já que este método é a mais precisa maneira de determinar volume nodular. Também é útil em mulheres grávidas que receberiam radionuclídeos ou contrastes se utilizassem outras técnicas de imagem

2.1.3. Metodologia Terapêutica do Carcinoma Diferenciado da Tiróide (CDT)

Ainda não há uma concordância uniforme para o tratamento do carcinoma diferenciado da tiróide. Vários seguimentos terapêuticos têm sido considerados eficazes. Eles vão desde uma tiroidectomia parcial a uma total, seguida pela terapia com ^{131}I e supressão com hormônios tiroideanos. A terapia com radiação externa não é uma prática terapêutica rotineira para o carcinoma diferenciado da tiróide, tendo como exceção os casos em que o tumor é de difícil acesso para a remoção cirúrgica e não concentra ^{131}I ou em metástase cerebral.

O tratamento primário do câncer de tiróide é a cirurgia e a evolução depende da habilidade do cirurgião.

No passado, a opinião variava amplamente quanto à extensão da excisão, entretanto, hoje há uma maior concordância. Nódulos solitários que sejam constatados como malignos, devem ser removidos através de uma lobectomia total e uma istmectomia. Se as imagens ultra-sonográficas mostram nodularidade no lobo contralateral, este tecido também é removido. Se o tumor é múltiplo, se há invasão capsular ou vascular, se estendendo para fora da tiróide, ou se é um carcinoma solitário maior que 1,0 cm, muitos cirurgiões hoje advogam a tiroidectomia quase-total: remoção máxima da tiróide com a preservação das paratiróides e proteção dos nervos recorrentes laringeais.

DeGroot et al (1990), em 1968-1988, efetuaram um estudo dos resultados de cirurgias iniciais menos extensivas (lobectomia ou tiroidectomia bilateral subtotal) *versus* cirurgias mais extensivas (lobectomia mais lobectomia subtotal contralateral ou tiroidectomias quase-totais ou totais) e suas correlações com uma tendência do aumento no risco de morte e o aumento significativo do risco de recidiva em uma população de 269 indivíduos com carcinoma papilífero. Foi observado que um aumento significativo no risco de morte ou recorrência estava associado com uma cirurgia menos extensiva no caso do tumor com diâmetro maior que 1 cm. Já as operações mais extensivas estavam associadas com uma diminuição dos riscos de morte e recidiva para todos os pacientes, independente do tamanho do tumor.

Em uma série de 1.133 pacientes analisada por Mazzaferri (1991 *apud* HARBERT, 1996b), mostrou que a taxa de recidiva foi cinco vezes maior, ocorreram metástases distantes com quase o dobro da frequência e a taxa de morte por câncer foi muito mais frequente depois da lobectomia subtotal quando comparada com a tiroidectomia subtotal ou quase-total. Apesar disso, muitas autoridades no assunto ainda recomendam que os cânceres unifocais e pequenos sejam tratados de forma mais conservativa, ou seja, com a supressão com hormônios após a lobectomia total e

istmectomia. Woolner et al (1961 *apud* HARBERT, 1996b) foi o primeiro a descrever o comportamento clínico relativamente benigno e o excelente prognóstico do carcinoma papilífero oculto (diâmetro < 1,0 cm, com ou sem metástase em linfonodo).

Outros argumentos a favor da tireoidectomia quase-total é que ela resulta em hipotireoidismo e, conseqüentemente, em um elevado nível de TSH, o qual possibilita uma detecção precoce de metástases funcionantes, e que a ablação pós-cirúrgica da tiróide com ¹³¹I é mais efetiva.

A Figura 2 mostra um guia para o diagnóstico pós-operatório e o manejo do carcinoma diferenciado da tiróide, que foi derivado de várias fontes e representa uma aproximação razoável para reduzir as taxas de recidiva, aumentando o intervalo livre da doença.

Há, no entanto, alguns procedimentos diferenciados neste protocolo pós-operatório, devido a avanços para a melhoria tanto da eficiência da terapia e seguimento do CDT, quanto da qualidade de vida dos pacientes. No primeiro caso, na atualidade já se utiliza o ácido retinóico para forçar a captação do iodo radioativo durante a terapia com o intuito de aumentar a dose no tumor. No que diz respeito à qualidade de vida do paciente, se vem utilizando, desde 1998, o TSH recombinante humano (TSHh), a fim de evitar os sintomas de hipotireoidismo ao qual os pacientes são induzidos nas semanas que antecedem a PCI (ALMEIDA FILHO, 2001). Entretanto, a menor sensibilidade desta PCI, quando comparada àquela após interrupção da terapia hormonal e, principalmente, os custos relativamente altos são fatores que limitam a indicação formal da técnica a subgrupos de pacientes bem definidos.

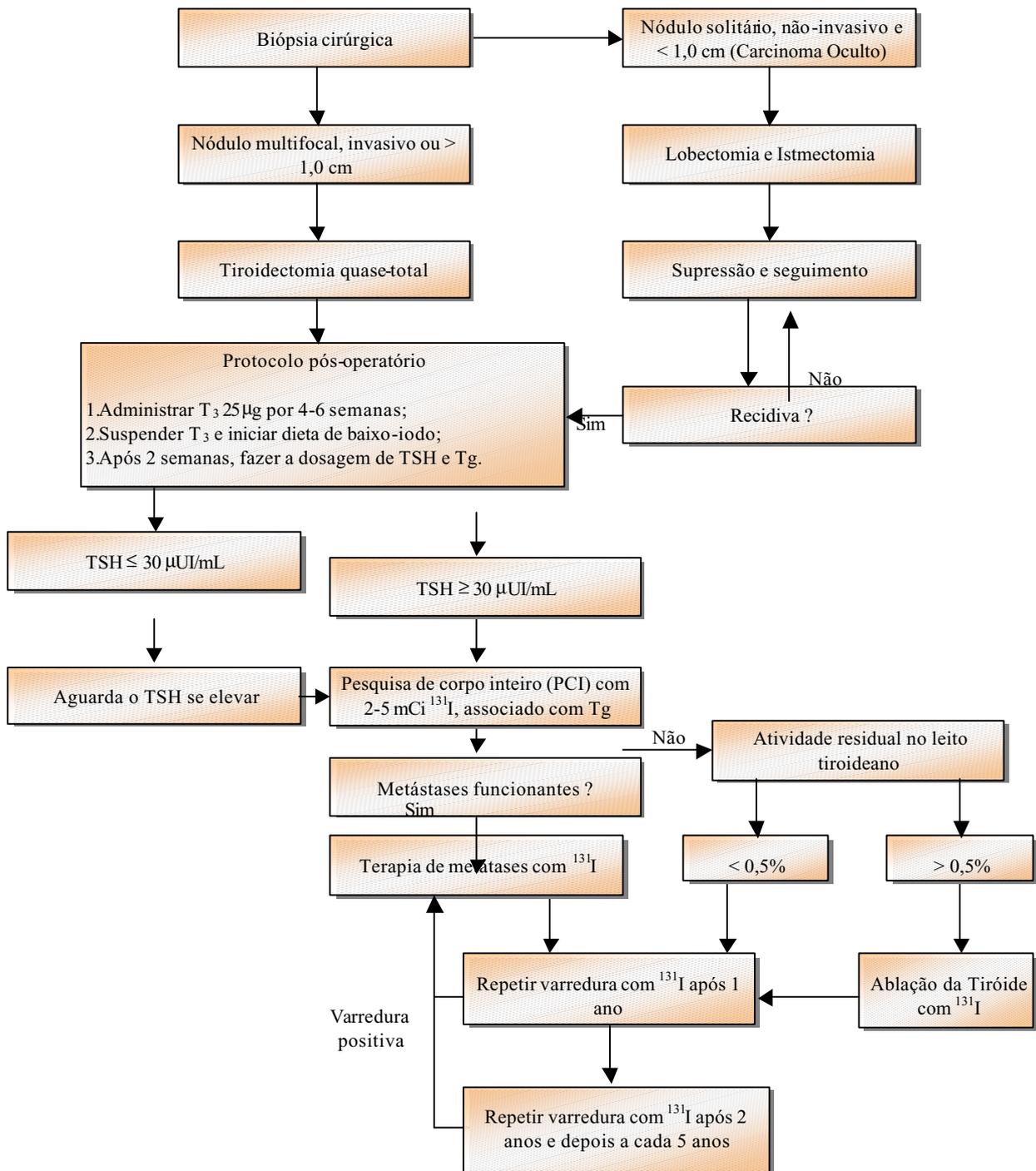


Figura 2. Esquema do manejo pós-operatório do carcinoma diferenciado da tiróide.

2.2. Terapia do Carcinoma Diferenciado da Tiróide com ^{131}I

O tratamento convencional de um tumor através da radiação ionizante é baseado na sensibilidade seletiva do tecido tumoral quando comparada com o tecido normal. O tratamento do carcinoma diferenciado da tiróide com o iodo radioativo é baseado na concentração seletiva do iodo pelo tecido tiroideano. Na realidade, a concentração do iodo radioativo é a condição *sine qua non* do tratamento.

Durante os anos 1946 a 1951 vários pesquisadores do Memorial Hospital e do Sloan-Kettering Institute se engajaram no estudo fisiológico do câncer de tiróide e na avaliação do possível uso do iodo radioativo no tratamento de tais tumores (RAWSON et al, 1951). Dos 146 pacientes com câncer de tiróide que foram estudados, foi possível administrar doses terapêuticas de iodo radioativo em 20 e foi observado, através de evidências histológicas e radiográficas, que em 10 dos pacientes os tumores se apresentavam destruídos, demonstrando, assim, que o tumor respondia a esse tipo de terapêutica.

2.2.1. Ablação dos Restos Tiroideanos

Como um paciente, após uma tiroidectomia quase-total, apresenta restos de tecido, ele é, geralmente, submetido a uma dose ablativa com ^{131}I com o objetivo de eliminar por completo toda a atividade funcionante no leito tiroideano.

As vantagens que um paciente venha a ter com a ablação dos tecidos residuais são questionadas por alguns autores, principalmente quando este paciente é considerado com um prognóstico de baixo risco, ou seja, a cintilografia dos restos tiroideanos só mostra um pequeno resíduo de tecido (Figura 3), que não impede a elevação dos níveis de TSH.

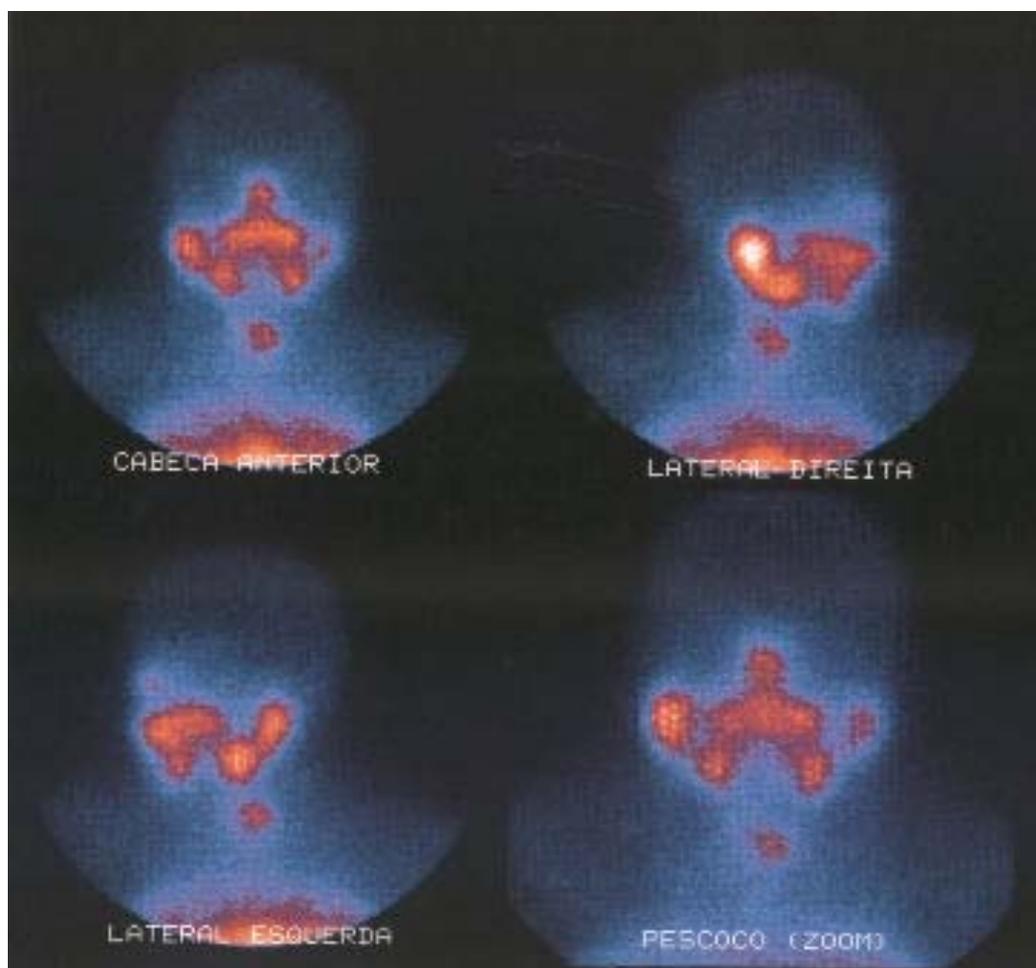


Figura 3. Imagens cintilográficas com ^{131}I de uma paciente tireoidectomizada quase totalmente, apresentando resíduos de tecido tiroideano na região do pescoço que captam o iodo.

Mesmo nesse tipo de paciente, a sobrevida é diminuída. O carcinoma diferenciado da tiróide pode evoluir para o órbita e este risco, apesar de pequeno, não pode ser ignorado. As recidivas são mais freqüentes nos pacientes não tratados com ^{131}I e o câncer de tiróide recorrente pode progredir para formas de câncer mais agressivas. Rodriguez (1989) apresentou dados que comprovam que os tratamentos dos restos tiroideanos (ablação) diminuem esses riscos.

Nesta prática terapêutica, além da diminuição do risco cirúrgico da tireoidectomia total, há uma destruição de focos tumorais intratiroideanos e micrometástases,

diminuindo, assim, os níveis de recidiva e aumentando a sobrevida do paciente. As pesquisas de corpo inteiro pós-ablação, como mostrada na Figura 4, permitem descobrir metástases ocultas e, nas pesquisas de controle, o descobrimento destas metástases em tempo hábil para seguir com o tratamento. Além disso, com a ablação dos restos tiroideanos, se elimina uma fonte residual e normal de tireoglobulina (Tg), aumentando, assim, a sensibilidade da Tg para detectar a existência de recidivas.

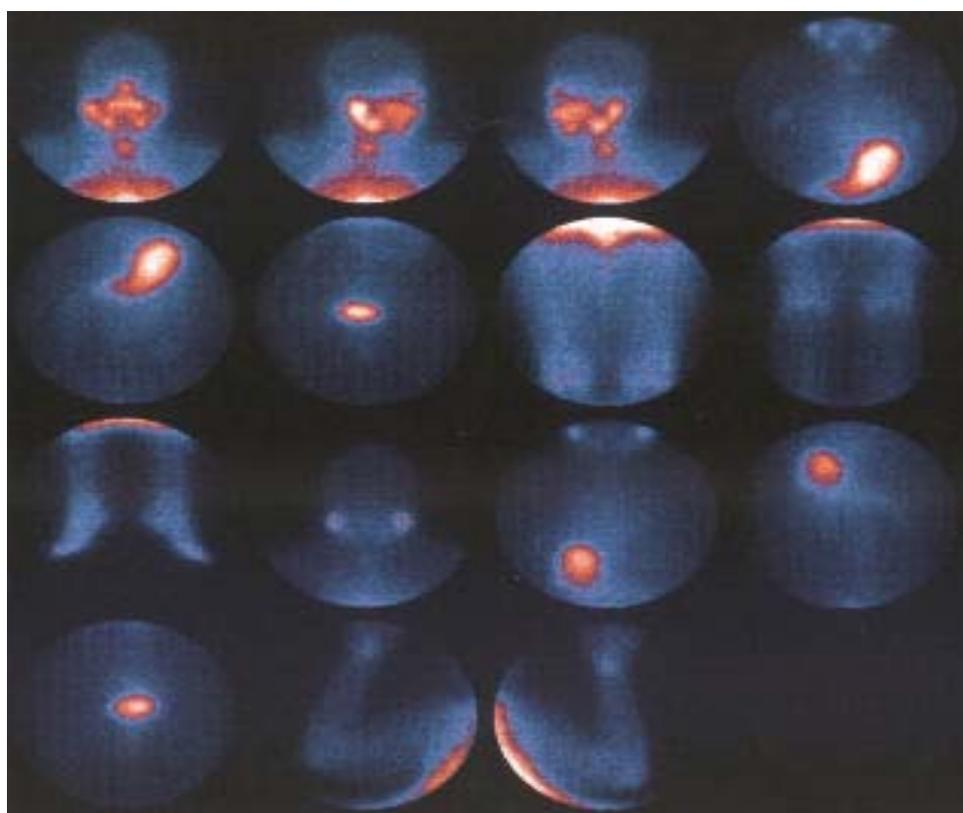


Figura 4. Imagens de uma pesquisa de corpo inteiro 48h após uma dose ablativa com ^{131}I .

Apesar de não ser um consenso geral entre os endocrinologistas a postura de submeter ou não o paciente a uma dose ablativa, há uma controvérsia bem maior quando se trata de qual será a modalidade desse tratamento. Podem-se diferenciar várias modalidades em função da atividade a ser administrada: a modalidade de doses baixas, a de doses médias, a de dose altas e a da estimativa individualizada das doses (HARBERT; RODRIGUEZ; 1996b, 1989).

Na primeira modalidade as atividades terapêuticas de ^{131}I a serem administradas aos pacientes variam entre 925-1110 MBq (25-30 mCi) e os partidários dessa modalidade argumentam que neste caso não há a necessidade da hospitalização do paciente, já que a taxa de equivalente de dose aos indivíduos de público estará abaixo dos limites estabelecidos. Outro argumento é que se submete o paciente a uma menor dose de radiação nas gônadas e corpo inteiro, o que constitui um fator de consideração, em termos de radioproteção, para os pacientes jovens que desejam ter filhos e para os que querem minimizar a probabilidade de um efeito tumoral radioinduzido. O principal inconveniente desta modalidade é o alto índice de insucessos, onde a ablação completa, segundo Harbert (1996b), é alcançada em apenas 53% dos casos. Além da alta proporção de insucessos, é preciso lembrar que, com isso, há um aumento, pelo menos teórico, da probabilidade de que as micrometástases não recebam uma dose absorvida adequada.

Quando se aumenta a atividade da dose ablativa, o nível de eficácia também aumenta. Nesta modalidade de doses médias, as atividades variam de 1,11-2,78 GBq (30-75 mCi), já se fazendo necessária a hospitalização do paciente. Rodriguez (1989), em sua experiência com atividades de 1,11 GBq a 1,85 GBq (30 mCi a 50 mCi), conseguiu a ablação em quase 82% dos pacientes. Caso não se consiga a ablação, se recorre a uma reablação, cujas atividades a serem empregadas deverão, então, ser maiores que as iniciais, já que houve a indução de fibrose no tecido com a primeira dose, aumentando, assim, o número de células radioresistentes.

No emprego da modalidade de doses elevadas, as atividades utilizadas variam de 2,78 GBq a 5,55 GBq (75 mCi a 150 mCi), obtendo-se um elevado índice de êxito e sendo advogado pela maioria dos autores. Através dessa estratégia, a completa ablação é alcançada em mais de 85% dos pacientes com uma única dose (HARBERT, 1996b). Nesta modalidade, entretanto, há a possibilidade de se administrar atividades superiores à real necessidade do paciente. Lima (1997) observou que pacientes submetidos a doses ablativas com atividades fixas de 3,70 GBq (100 mCi) obtinham uma dose absorvida nos restos tiroideanos em torno de 423,5 Gy, enquanto que, alguns autores (GOOLDEN e

DAVEY; HARBERT; MAXON; 1962, 1996b, 1993) advogam uma dose absorvida de 300 Gy para uma ablação eficaz em 86% dos pacientes.

Assim, para que se evite uma sobredose desnecessária ao paciente (Modalidade das atividades altas) ou as doses insuficientes (Modalidade das atividades baixas), tem-se o método de estimativa da dose ablativa, proposto por Becker et al (1982) e Hurler e Becker (1983), no qual uma dose absorvida pré-determinada é cedida aos restos tiroideanos. A atividade a ser administrada é calculada por Becker et al (1982) através da fórmula:

$$A (\mu\text{Ci}) = D (\text{cGy}) \cdot m (\text{g}) \cdot 6,67 \cdot T_{1/2\text{ef}} (\text{dias}) \cdot \%C_{\text{max}} (24\text{h}) \quad (1)$$

Onde:

D é a dose absorvida desejada para os restos tiroideanos;

m é a massa dos restos tiroideanos;

$\%C_{\text{max}}$ é o percentual de captação máximo do ^{131}I pelos restos tiroideanos;

$T_{1/2\text{ef}}$ é o tempo de meia vida efetivo do ^{131}I nos restos tiroideanos.

6,67 é uma constante que inclui a energia depositada e relaciona as várias unidades na equação ($\mu\text{Ci} \times \text{dias}/\text{cGy} \times \text{g}$).

Becker et al (1982) com este método estimaram que as atividades necessárias em seus pacientes oscilaram entre 740 e 4810 MBq (20 e 130 mCi). Desta forma, eles supõem ter garantido a dose absorvida necessária aos tecidos, ter poupado doses desnecessárias a muitos dos pacientes e ter evitado a hospitalização de 40% dos pacientes. Além disso, a eficácia é similar à modalidade das doses altas fixas. Vale ressaltar, entretanto, que esta fórmula considera apenas o período de eliminação, o que acarreta uma dose ainda acima do desejado.

2.2.2. Tratamento de Metástases da Tiróide Funcionante

As metástases tiroideanas podem ser loco-regionais (linfonodos cervicais e mediastinais) ou distantes (pulmonar e óssea). Há casos em que elas são identificadas no momento da cirurgia ou nas pesquisas de corpo inteiro com ^{131}I após a cirurgia; entretanto, também há aquelas que surgem anos após o diagnóstico através dos exames de controle. Em um estudo de metástases distantes, Beierwaltes et al (1982) encontrou que 60% das metástases já estavam presentes no momento da cirurgia, enquanto os outros 40% vieram a surgir numa média de 7,4 anos depois.

As opiniões variam acerca da metodologia terapêutica que deve ser aplicada para liberar a dose necessária às metástases. Mas, a maioria dos autores concorda que, após a ablação, não devem ser administradas doses terapêuticas de ^{131}I se na pesquisa de corpo inteiro não for revelada concentração deste radionuclídeo nas prováveis regiões das metástases. Há alguns, porém, que argumentam que, na ausência da captação do iodo observada nas imagens obtidas com atividades diagnósticas, menor que 370 MBq (10 mCi), a presença de Tg elevada pode ser uma indicação para um tratamento adicional com ^{131}I em pacientes de alto risco. Em muitos destes pacientes, a Tg é reduzida consideravelmente após a dose terapêutica e as imagens obtidas nas PCIs pós-doses revelam concentrações em pequenas metástases antes não visibilizadas (HARBERT, 1996b). Neste caso, há duas metodologias terapêuticas: A atividade padrão fixa e a atividade administrada máxima.

A primeira é utilizada pela maioria dos médicos, sendo que a atividade varia entre 3,7 a 7,4 GBq (100 a 200 mCi) (BEIERWALTES; MAXON; POCHIN; 1978, 1993, 1971). Beierwaltes et al (1982) varia a atividade do tratamento conforme a localização do tumor, sendo 5,55 GBq (150 mCi) para remanescentes funcionantes no leito tiroideano, 6,5 GBq (175 mCi) para linfonodos e 7,4 GBq (200 mCi) para metástases distantes. Harbert (1996b) afirma que o grande número de pacientes tratados dessa maneira vem provando que ela é segura e eficaz.

Na segunda metodologia, a aproximação para o tratamento das metástases funcionantes, desenvolvida no Memorial Sloan-Kettering Center Institute, consiste em

administrar uma atividade de ^{131}I que libere uma dose de radiação máxima no tumor, de forma que se evite a mais séria das complicações: depressão da medula óssea (BENUA et al; LEEPER; LEEPER e SHIMAOKA; MAXON et al; 1962, 1982, 1980, 1983). O limite da dose para o sangue foi estabelecido em 0,2 Gy já que a dose acima desse limite pode acarretar uma supressão da medula óssea clinicamente significativa. O grupo do Memorial também recomenda que a retenção no corpo 48 h após o tratamento não exceda 4,4 GBq (120 mCi) para evitar uma liberação excessiva e prejudicial do ^{131}I ligado a proteínas (PB ^{131}I) no sangue proveniente do tumor destruído e que não poderia ser predito do estudo com traçadores (BEIERWALTES, 1982). Na presença de metástases pulmonares, a retenção nos pulmões não deve exceder 3 GBq (80 mCi) para evitar pneumonite da radiação. Em uma revisão feita por Leeper (1982), que faz parte desse grupo, as atividades administradas variaram de 2,6 a 24 GBq (70 a 650 mCi), com um valor médio de 11 GBq (300 mCi), respeitando o limite de dose para a medula.

Becker et al (1982) recomenda a mesma estratégia dosimétrica, exceto que ele limita a atividade a ser administrada em 11 GBq (300 mCi). Segundo ele, uma atividade fixa arbitrária de 7,4 GBq (200 mCi) poderia subtratar 54% dos pacientes e supertratar quase 3%.

2.3. Cálculos Dosimétricos para Terapia com Radionuclídeos

Para uma dosimetria com uma melhor precisão e exatidão, se faz necessária a determinação da variação da concentração do radionuclídeo nos órgãos fontes¹ ao longo do tempo, a fim de calcular a atividade acumulada do radionuclídeo nesse órgão, como também, para calcular as doses em todos os órgãos alvos² de interesse.

A princípio, a dose absorvida, D , liberada para uma dada região é definida por

$$D = dE/dm, \quad (2)$$

¹ Órgão fonte (r_h): É o órgão que contém o radionuclídeo que é a fonte de energia depositada em outros órgãos.

² Órgão alvo (r_k): É o órgão no qual é depositada a energia emitida pelo órgão fonte; o órgão para o qual a dose absorvida da radiação é calculada.

onde dE é a energia depositada em um volume de massa dm .

Para calcular a dose absorvida média em vários órgãos do corpo, é preciso conhecer a atividade localizada nos vários tecidos ou órgãos do corpo, a biocinética do radionuclídeo em cada tecido ou órgão, a energia emitida por transformação nuclear e a fração desta energia depositada nos tecidos ou órgãos alvos (SMITH, 1977). Assim, podemos escrever uma equação genérica da dose acumulada como:

$$(3) \quad D = \frac{k \cdot \tilde{A} \cdot \sum n_i \cdot E_i \cdot \phi_i}{m}$$

onde D é a dose absorvida (Gy), \tilde{A} é a atividade acumulada (MBq.s) e os outros parâmetros são fatores físicos relacionados à energia das radiações e à geometria das regiões fonte e alvo. Ou seja, n_i é o número de partículas/fótons emitidos por transformação da região fonte e que possuem uma energia média E_i (J), ϕ_i é a fração de partículas/fótons absorvidos na região alvo que possui uma massa m (kg). Vale ressaltar que k é uma constante que assume o valor igual a 1 para se trabalhar com as unidades SI (Sistema Internacional de Unidades).

Muitos autores vêm desenvolvendo essa equação de várias formas para diferentes situações (LOEVINGER et al; MARINELLI et al; 1991, 1948). Muitos dos fatores são agrupados para simplificar os cálculos. Algumas das quantidades físicas, tais como, fração absorvida (ϕ) e massa (m) podem ser combinadas em um único fator definido como fração absorvida específica ($\Phi = \phi/m$). Apesar dessas quantidades poderem ser agrupadas, ocultadas, ou de outra maneira variando em diferentes sistemas, todos eles incorporam os conceitos das equações 2 e 3 e todos são baseados nos mesmos princípios.

2.3.1. Método de Marinelli/Quimby

As publicações de Marinelli et al (1948) começaram a expressar, através de fórmulas matemáticas, a dose absorvida devido a emissores radioativos internos.

A princípio os cálculos eram efetuados em termo de röntgens, pois era a grandeza mais utilizada naquela época. O röntgen, entretanto, como definido internacionalmente, se aplica apenas para radiação eletromagnética no ar. Então, se tornou necessário estabelecer uma forma para calcular a quantidade de energia absorvida devido à radiação β , também provenientes desses radionuclídeos. Para tal, foi definido na época o “*equivalent röntgen*” como a quantidade de radiação β na qual, sob condições de equilíbrio, se libera, em 1 g de ar, a mesma energia de 1 R depositada no ar devido à radiação γ .

Vale ressaltar que a maior parte da dedução dos cálculos foi proveniente de experimentos em animais, pois, na época, não era possível estudar as concentrações em diferentes órgãos do corpo e suas variações no tempo através de medidas ‘*in vivo*’. A única exceção era o caso da captação do iodo pela tiróide, a qual era obtida em intervalos de tempo conhecidos, através de medidas externas utilizando um contador Geiger-Müller em uma posição fixa e direcionado à tiróide do indivíduo. Com esse procedimento, era obtida uma maior exatidão no cálculo de dose, reduzindo em 19% a atividade administrada em um paciente hipertiroideo, quantidade esta que se torna clinicamente significativa quando se trata de uma terapia (MARINELLI et al, 1948).

Então, com a ausência de dados fisiológicos do indivíduo, era adotada, com certa freqüência, a atitude conservativa de assumir a inexistência da eliminação biológica.

Assim definido, foi efetuada a conversão para a grandeza dose total em rad³, D_{β} , quando um radioisótopo emite apenas radiação β , devido à completa desintegração desse radionuclídeo presente em uma concentração $C(\mu\text{Ci/g})$,

³ Sabe-se que a unidade atual de dose absorvida é o gray (Gy), cuja relação com o rad é: 1 Gy = 100 rad; porém preferiu-se manter as unidades antigas para melhor retratar-se os fatos da época.

$$D_{\beta} (\text{rad}) = 73,8 \cdot C \cdot E_{\beta} \cdot T \quad (4)$$

onde, E_{β} (MeV) é a energia média emitida por decaimento do nuclídeo, e T (dias) é a meia vida do nuclídeo, pois leva-se em consideração que não há a eliminação biológica. A constante 73,8 (rad.g/ μ Ci.dias.MeV) é proveniente das correções necessárias para se expressar a dose absorvida em rad. Foi considerado também que o alcance das partículas no tecido era apenas de alguns milímetros, sendo, conseqüentemente, toda a energia depositada na região fonte ($\phi = 1$).

Se a substância fosse um emissor gama, o problema da determinação da dose se tornava mais complicado, já que a energia liberada devido às desintegrações do radionuclídeo não seria totalmente depositada no tecido fonte/alvo.

Assim, considerando-se uma concentração uniforme C de um elemento radioativo biologicamente estável, a taxa de dose devido à radiação γ seria,

$$D_{\gamma}(\text{rad/h}) = 10^{-3} \cdot \Gamma \cdot C \cdot g \quad (5)$$

O fator C representa a atividade por unidade de massa e a constante específica Γ , essencialmente, a taxa de exposição a 1 metro de uma fonte pontual em um meio infinito (equivalente a $k \cdot \sum (n_i \cdot E_i)$ na equação genérica). O fator g foi definido como um fator geométrico que dependia do tamanho e forma da massa de tecido que estavam sendo considerados e da absorção desse tipo de radiação. Vale ressaltar que o cálculo desse fator geométrico só era possível para geometrias simples, como esferas e cilindros.

No caso dos radioisótopos do iodo, por exemplo, a sua distribuição no corpo é caracterizada por uma alta deposição no tecido tiroideano normal e uma baixa concentração no resto do corpo. Com isso, o fator geométrico g era, segundo Marinelli et al (1948), muito diferente de outros casos, onde a dose em corpo inteiro era considerada. Uma glândula com dimensões normais poderia ser considerada

A função atividade muitas vezes pode ser descrita pela expressão

$$A_h(t) = \sum A_h \cdot e^{-(\lambda + \lambda_j) \cdot t} = \sum A_h \cdot e^{-\lambda_{efj} \cdot t} \quad (8)$$

onde λ é a constante de decaimento físico correspondente à meia vida física do radionuclídeo ($\lambda = \ln 2 / t_{1/2f}$), λ_j é a constante de eliminação biológica do j-ésimo componente da exponencial ($\lambda_j = \ln 2 / t_{1/2bj}$) e λ_{efj} é a constante efetiva de decaimento para o j-ésimo componente da exponencial ($\lambda_{efj} = \lambda + \lambda_j$).

Para um modelo simples, onde se considera apenas um compartimento biológico, a atividade acumulada pode ser calculada pela seguinte equação:

$$\tilde{A}_h = \int_0^t A_h \cdot e^{-\lambda_{ef} t'} dt' = A_h \cdot (1 - e^{-\lambda_{ef} \cdot t}) / \lambda_{ef} \quad (9)$$

onde $\lambda_{ef} = \ln 2 / t_{1/2ef}$

Como a atividade acumulada até a completa eliminação do radionuclídeo é obtida quando a integral é calculada entre os limites de zero a infinito, tem-se:

$$\tilde{A}_h = A_h / \lambda_{ef} = A_h \cdot t_{1/2ef} / \ln 2 = 1,443 \cdot A_h \cdot t_{1/2ef} \quad (10)$$

onde A_h é a atividade máxima no órgão (LOEVINGER et al, 1991).

Se a atividade acumulada \tilde{A}_h na região alvo r_h é normalizada pela atividade administrada A_0 , obtemos uma outra quantidade, definida no Sistema MIRD e muito utilizada em cálculos dosimétricos, chamada tempo de residência (τ_h), que tem dimensão de tempo e é definido como:

$$\tau_h = \tilde{A}_h / A_0 \quad (11)$$

Sabendo-se que a atividade depositada na região em estudo (A_h) é apenas um percentual f da atividade administrada (A_0), tem-se que:

$$\tau_h = f \cdot \tilde{A}_h / A_h \quad (12)$$

Observando, então, a equação (10), o tempo de residência pode ser calculado por:

$$\tau_h = 1,443 \cdot f \cdot t_{1/2ef} \quad (13)$$

A atividade acumulada ou o tempo de residência definem as características biológicas, ou seja, as características que variam com o tempo (LOEVINGER et al, 1991). Os outros fatores definem as características físicas ou invariantes no tempo.

Um desses fatores físicos é a energia média emitida por transformação nuclear. Se se define E_i como a energia média da radiação i e n_i como número de emissões desta radiação i emitida por transformação nuclear, então a energia média por transformação é dada:

$$\Delta_i = k \cdot n_i \cdot E_i \quad (14)$$

onde k é uma constante que depende da escolha das unidades. Como é usual, quando se trata de energias de radiações nucleares, que a energia seja utilizada em termos de múltiplos de elétron-volt, geralmente em MeV, esta constante assume o valor de $1,6 \times 10^{-13}$ para se ter Δ_i em unidades SI, (Gy.kg/Bq.s), e de 2,13 para se trabalhar nas unidades tradicionais (rad.g/ μ Ci.h) (LOEVINGER et al, 1991).

Então, a energia total média emitida por transformação é

$$\Delta = \sum \Delta_i = k \cdot \sum n_i \cdot E_i.$$

(15)

Vale ressaltar que os valores de Δ_i são publicados para 122 radionuclídeos de interesse médico (LOEVINGER et al, 1991), mas podem ser calculados diretamente do esquema de decaimento do radionuclídeo. No caso do ^{131}I , Δ_i assume o valor de $4,77 \times 10^{-14}$ Gy.kg/Bq.s para a radiação gama (γ) com energia de 364 keV e de $3,07 \times 10^{-14}$ Gy.kg/Bq.s para a contribuição da radiação beta (β) com energia média de 192 keV.

Nem toda energia emitida por transformação pelo radionuclídeo no órgão fonte, entretanto, é realmente depositada no órgão alvo para o qual a dose está sendo estimada.

Assim, a fração absorvida ϕ_i pode ser expressa pela equação:

$$\phi_i = E_d / E_i$$

(16)

onde:

E_d : energia depositada no órgão alvo pela radiação do tipo i emitida pelo radionuclídeo no órgão fonte (MeV);

E_i : energia da radiação do tipo i emitida pelo radionuclídeo no órgão fonte (MeV).

O valor de ϕ pode variar de 0 a 1, sendo sua magnitude dependente da energia e tipo da radiação; da relação geométrica dos órgãos alvo e fonte; da distribuição da radioatividade no órgão fonte; e na composição dos órgãos fonte e alvo e dos tecidos intermediários.

Quando a energia da radiação emitida contribui de forma significativa na dose de um órgão alvo, a radiação é dita “penetrante”, por exemplo, o caso de fótons com energia maior que 20 keV (HOWELL et al, 1992). As frações absorvidas da energia dos fótons

geometricamente como duas pequenas esferas de raios iguais, separadas por uma distância de 1,4 cm, gerando um fator geométrico igual a 17,6 cm.

Atualmente, a dose absorvida na tiróide, no caso de pacientes com hipertiroidismo, e nos restos tiroideanos ou nas metástases, no caso de pacientes com carcinoma diferenciado da tiróide, são calculados tradicionalmente baseando-se nesta fórmula de Marinelli-Quimby (HARBERT, 1996a).

2.3.2. Formalismo do Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD)

O Sistema MIRD, que começou a ser publicado através dos seus *pamphlets* no final da década de 60 (LOEVINGER et al, 1991), foi desenvolvido para estimar as doses de radiação recebidas por pacientes nos quais foram administrados radiofármacos e, em sua metodologia convencional, estabelecida para o cálculo da dose média absorvida, foi introduzido o fator S. A equação (3) torna-se, pois, simplificada:

$$D = \tilde{A} \cdot S (r_h \leftarrow r_k) \quad (6)$$

onde, em comparando com a equação (3), esse novo fator S engloba todos os parâmetros, com exceção da atividade acumulada.

A atividade localizada no órgão fonte e o tempo em que permanece nesta região dependem das propriedades e características biológicas do radiofármaco e do metabolismo do indivíduo, como também do tempo de meia vida física do radionuclídeo. A soma de todas as transformações nucleares neste órgão num intervalo de tempo de interesse fornece a Atividade Acumulada, \tilde{A}_h , a qual é definida como,

$$\tilde{A}_h (\mu\text{Ci h ou Bq s}) = \int A_h(t) dt \quad (7)$$

onde $A_h(t)$ é a função atividade, integrada no intervalo de tempo de interesse.

são calculadas no sistema MIRD utilizando o simulador antropomórfico heterogêneo (SNYDER et al, 1969 *apud* SMITH, 1977) com códigos que simulam o transporte de radiação usando o método de Monte Carlo.

No caso da radiação “não penetrante” (partículas β e fótons com $E \leq 20$ keV), a energia emitida num órgão fonte não contribui significativamente na dose nos órgãos alvos, a não ser que o órgão alvo considerado seja o próprio órgão fonte, onde a contribuição é praticamente 100% ($\phi \cong 1$). Exceções para esta regra incluem os órgãos separados por paredes em seções e segmentos de osso e medula.

Valores tabelados desta fração absorvida, dados para uma variedade de formas de fontes representando os órgãos do corpo, incluindo esferas, cilindros e elipsóides de vários tamanhos, podem ser encontrados na literatura (BROWNELL et al; ELLET e HUMES; 1968, 1971). Os valores se encontram ou na forma da fração da energia emitida que é absorvida pela própria fonte, ou frações absorvidas por pares de órgãos para fótons com energia de 10 keV a 4 MeV (SNYDER et al, 1969 *apud* SMITH, 1977).

Desta forma, a equação para calcular a dose média em um órgão de interesse é dada por:

$$D = \tilde{A}_h \cdot \sum \Delta_i \cdot \phi_i / m$$

(17)

onde m é a massa do órgão (LOEVINGER et al, 1991).

Como estes cálculos podem se tornar extensos quando há numerosos tipos de radiações emitidas pelo radionuclídeo e muitos órgãos fontes e alvos, foi introduzido pelo Comitê do MIRD o parâmetro dose média por unidade de atividade acumulada, S , com a finalidade de simplificar os cálculos de dose (SNYDER et al, 1975).

O parâmetro S combina valores de Δ_i , ϕ_i , e m para todos os tipos de radiação de cada radionuclídeo e para pares individuais de órgãos fontes (r_h) e alvos (r_k) (LOEVINGER et al, 1991).

Assim,

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \sum \Delta_i \cdot \Phi_i(r_k \leftarrow r_h) \quad (18)$$

onde $\Phi_i = \phi_i/m$.

Desta forma, a dose média de um radionuclídeo específico pode ser calculada pela fórmula simplificada:

$$D = \tilde{A}_h \cdot S(r_k \leftarrow r_h) \quad (19)$$

Em 1975, o Comitê MIRD publicou uma compilação de valores de S, para 117 radionuclídeos e 20 regiões fonte e alvo em um simulador heterogêneo desenvolvido no Laboratório Nacional de Oak Ridge (SNYDER et al, 1975). Este simulador é denominado de Simulador de Fisher-Snyder, porque, *a priori*, foi por eles desenvolvido em 1969, entretanto, foi denominado Simulador MIRD devido à sua publicação original como um documento MIRD. Este simulador é constituído de uma série de formas geométricas desenhadas para representar o tamanho, forma e massa do corpo humano. As bordas dos órgãos são descritas por expressões matemáticas e seus materiais constituintes simulam os tecidos mole, ósseo e pulmonar.

Vale ressaltar que, como os valores de S são dados para esse modelo anatômico específico e a distribuição da atividade é suposta ser uniforme no órgão fonte, as tabelas com valores de S não podem ser utilizadas nos casos em que estas especificações são

inadequadas. Neste caso, os cálculos mais detalhados devem ser feitos do início, determinando-se não apenas \tilde{A}_{h_i} , mas também m e ϕ_i .

2.3.3. Dosimetria Interna Específica para o Paciente

A deposição da energia em uma região alvo é afetada pela distribuição da atividade em regiões fontes e pelos tamanhos, formas e relações geométricas dos órgãos fontes e alvos. Então, o uso da geometria de simuladores padrões e a suposição de uma distribuição dos radionuclídeos de maneira uniforme e comum a todos os indivíduos, pode conduzir a erros quando se deseja cálculos de dose mais acurados.

Há, entretanto, aproximações que proporcionam estimativas de doses absorvidas mais detalhadas e específicas para o paciente, onde se avalia a distribuição do radionuclídeo em órgãos individuais ou regiões de um paciente específico, determinando a sua biocinética, e se utiliza de uma representação tridimensional da anatomia do próprio paciente (KOLBERT et al, 1997).

2.3.3.1. Determinação da Biocinética

Na maioria das vezes, a determinação da atividade acumulada é a mais difícil na análise dosimétrica, pois, nos sistemas biológicos, a eliminação efetiva da atividade com o tempo não é tão simples, uma vez que se torna necessário levar em consideração a distribuição e retenção do radionuclídeo em cada região do corpo.

Logo, para tais cálculos, são requeridos modelos e equações matemáticas mais complexas (CLOUTIER et al, 1979). Inclusive, Loevinger et al (1991) afirmam que, para a maioria das situações de interesse, a atividade no órgão não pode ser representada por uma exponencial simples, e sim por um somatório de exponenciais. Estes termos da função atividade podem ser determinados visualmente, pelo desmembramento da curva exponencial, ou por sistemas computacionais que visam a minimização dos erros, através

medida durante a fase de captação (2-4h), uma adicional no pico típico de captação máxima (24h) e uma medida final tão tardia quanto possível (72-96h).

O método comumente usado para descrever essas fases de captação e eliminação dos radionuclídeos em órgãos ou regiões é o Modelo Compartimental (CARSON, 1996). Este modelo especifica que todas as moléculas do traçador inserido no sistema estarão, em um dado momento e por um certo tempo, presentes em um dos muitos compartimentos⁷, como também descreve as possíveis transformações que podem ocorrer com o traçador, permitindo que ele se desloque entre um compartimento e outro. Enfim, o modelo define a probabilidade com que alguma molécula do traçador se transportará para um compartimento diferente em um tempo específico.

Na aplicação em medicina nuclear, o número de compartimentos normalmente é pequeno (1 a 3), como também o número de taxas de transferência (1 a 5). Aqui, são feitas uma ou mais medidas dos níveis de atividade em um órgão ou região específica. Se o traçador entra e sai do órgão via sangue, a cinética do traçador em outras regiões do corpo não precisa ser considerada para avaliar os traços fisiológicos do órgão de interesse. Assim, cada região pode ser analisada independentemente (CARSON, 1996).

Desde que cada região pode ser avaliada separadamente, os modelos podem ser relativamente simples e, portanto, podem ser aplicados para determinar parâmetros fisiológicos de regiões específicas a partir de dados obtidos, seja por monitorações externas com uma sonda de NaI ou monitor Geiger-Müller, seja através de imagens quantitativas com uma câmara de cintilação planar ou um sistema tomográfico de SPECT ou PET (SIEGEL et al, 1999).

2.3.3.2. Considerações Morfológicas Individuais

⁷ Cada compartimento define um estado possível do traçador, especificamente sua localização física e seu estado químico. Geralmente, um compartimento simples representa um número desses estados juntos.

Nos últimos 30 anos, vêm sendo propostos vários modelos para cálculos de dose interna cuja diferença se encontra nos modelos físicos usados para determinar as frações absorvidas (ϕ) e as massas das regiões alvo, pois que as equações básicas são todas essencialmente compatíveis.

O método considerado de referência continua sendo o do Comitê do MIRD e essa metodologia foi implementada no software MIRDOSE3 (STABIN, 1996), desenvolvido pelo Instituto de Oak Ridge. Usando as frações absorvidas específicas tabeladas, a função principal deste programa é estimar a dose absorvida média por unidade de atividade administrada, dado o tempo de residência do radionuclídeo específico nos órgãos fontes e considerando a série de simuladores pediátricos de Cristy e Eckerman (1987) e a série de simuladores adultos do sexo feminino em diferentes estágios de gestação publicados por Stabin et al (1995). Esse programa também permite o cálculo de dose absorvida para pequenas esferas de densidade unitária que simulam tumores esféricos ou órgãos pequenos, entretanto, essas esferas não podem ser introduzidas nos simuladores antropomórficos.

Outros programas, como o MABDose (JOHNSON et al, 1999) e o DOSE3D (CLAIRAND et al, 1999), tratam o tumor como uma esfera, permitindo a sua localização na geometria do Homem Referência e calculando, através de simulação de Monte Carlo em tempo real, os valores das frações absorvidas e, conseqüentemente, os valores S.

Existem ainda os sistemas RTDS (LIU et al, 1999) e 3D-ID (SGOUROS, 1999), aplicados em radioimunoterapia e radioiodoterapia, respectivamente. O primeiro difere dos outros sistemas já mencionados, pois ele incorpora todos os aspectos do planejamento de terapias internas com radionuclídeos, incluindo o processamento de imagem, a modelagem farmacocinética e a estimativa da dose através de um banco de dados. Já o segundo, utilizado pelo Memorial Sloan-Katterring Cancer Center, emprega os dados do simulador voxel paciente-específico e usa várias rotinas desenvolvidas

da Análise dos Mínimos Quadrados⁴, tais como nos sistemas SAAM (Simulation, Analysis and Modeling) e MIRDOSE.

Visualmente, quando traçados em um gráfico semi-logarítmico, cada componente exponencial da distribuição do radionuclídeo no órgão fonte aparece como um segmento linear da curva atividade-tempo. Desta forma, o número de componentes exponenciais corresponde ao número identificável de segmentos lineares. Na prática, raramente haverá mais que três componentes.

Se a relação atividade x tempo não é bem representada por uma curva exponencial, uma aproximação alternativa para o cálculo da área sob a curva, que corresponde à atividade acumulada, é o uso de planimetria ou de métodos numéricos de integração direta, tais como o Método Trapezoidal⁵ ou o Método de Simpson⁶. Esses métodos não dão muitas informações sobre o sistema, mas permitem calcular \tilde{A}_h facilmente, podendo, com isso, subestimar ou superestimar o valor real.

Um outro fator que superestima o valor da dose absorvida na região em estudo é a consideração generalizada de uma captação máxima instantânea do radionuclídeo nessa região, já que essa consideração nem sempre retrata a realidade, como ocorre com a utilização da equação (1) na seção 2.2.1 para cálculo de dose absorvida na ablação de restos tiroideanos ou metástases de carcinoma diferenciado da tiróide. Thomas et al (1977 *apud* HARBERT, 1996) calcularam uma superestimação de 10-15%.

Para evitar esse tipo de superestimação, Furhang et al (1999), observando a dosimetria terapêutica em câncer de tiróide, afirmam que se deve obter, pelo menos, uma

⁴ Em geral, a aproximação é para minimizar a soma da distância quadrática dos pontos dos dados encontrados experimentalmente com relação à curva ajustada por esses dados. Em outras palavras, o método observa a diferença quadrática entre cada ponto e a solução da curva ajustada naquele ponto, e minimiza esta quantidade, igualando a zero a derivada parcial da função com relação a cada constante não conhecida.

⁵ Método mais simples para estimar a área sob a curva, onde aproxima esta área por uma série de trapézios cujo somatório corresponde à área total. Se a curva é côncava, este método superestimar a área; se for convexa, a área será subestimada.

⁶ Método que visa estimar a área por um número de segmentos parabólicos no qual se espera ter uma melhor aproximação dos tipos de curvas normalmente encontrados. A idéia é construir parábolas que incluam três dos pontos de dados reais cada uma, e some-se as áreas sob essas parábolas, após integradas entre esses pontos.

$$m(t) = \{2 [k \cdot A_m \cdot e^{-c \cdot (t-T)/c} - k \cdot A_m/c + m_T^2/2]\}^{1/2},$$

(20)

onde A_m é a atividade máxima de iodo na tiróide, m_T é a massa da tiróide no fim da fase de captação ($t = T$), já que a mudança de massa é desprezada nessa fase, e k e c são, respectivamente, uma constante dependente das unidades utilizadas e um parâmetro dependente da cinética individual do iodo.

Esta redução de massa, conseqüentemente, tem um efeito considerável no cálculo da dose, tendo sido encontrada uma redução de quase 20% na diferença entre os valores de dose obtidos pelos métodos de Quimby-Marinelli e MIRD com relação aos cálculos que consideram a variação da massa. Este mesmo estudo está sendo realizado para averiguar a aplicação no tratamento de câncer de tiróide (DI MARTINO et al, 2000).

2.3.3.3. SPECT Quantitativo na Dosimetria Interna

Quando se deseja uma estimativa mais detalhada e específica da dose absorvida para um indivíduo, geralmente, se faz necessário uma representação tridimensional da anatomia do paciente, como também da distribuição da radiação nos órgãos ou regiões deste paciente.

As informações anatômicas, que são utilizadas para definir as dimensões e posições de tumores ou órgãos normais, têm sido obtidas através de imagens de tomografias computadorizadas (CT) ou ressonância magnética (RMI). Já a distribuição da radiação, atualmente, vem sendo obtida através de imagens cintilográficas (GIAP et al; SGOUROS et al; SIEGEL et al; ZAIDI; ZAIDI; ZANZONICO et al; 1995, 1993, 1999, 1996a, 1996b, 1989).

Em medicina nuclear, uma imagem digital é uma matriz quadrada de pixels, mesmo que o cristal detector seja circular ou retangular, geralmente 64x64, 128x128, 256x256. Em cada elemento da matriz (pixel), a informação que se registra é o número acumulado de contagens que foi detectada na porção do campo visual da câmara de cintilação que corresponde a esse elemento da matriz. Desta forma, “ver” uma imagem digital significa representar o número acumulado de contagens em cada elemento da matriz por uma escala de cores ou de cinza, definindo uma correspondência entre a tonalidade e as contagens (atividade) acumuladas em cada elemento, ou seja, em cada pixel.

Em SPECT, isto corresponde às imagens planares obtidas em cada projeção e aos cortes transaxiais, sagitais, coronais ou oblíquos obtidos após a reconstrução tomográfica. Na realidade, estas imagens (os cortes) são tridimensionais, já que cada um tem uma espessura mínima de um pixel. Assim, surge naturalmente o conceito do pixel volumétrico: voxel.

Há alguns procedimentos clínicos, inclusive com anticorpos monoclonais, em que as atividades nos órgãos são quantificadas pelo método das imagens planares. Esse método, entretanto, apresenta algumas deficiências (GIAP et al, 1995). Primeiro, as imagens planares usam apenas 2 imagens de uma distribuição tridimensional no corpo, podendo resultar numa superposição de duas ou mais regiões fontes, influenciando, desta forma, nos valores das atividades estimadas de tais imagens bidimensionais. Segundo, as imagens planares não fornecem uma estimativa muito exata da distribuição tridimensional do radionuclídeo no tumor ou tecido normal. E terceiro, essas imagens bidimensionais não fornecem informações volumétricas funcionais necessárias para o cálculo de distribuição da dose. Essas três deficiências podem ser consideravelmente reduzidas com a utilização do SPECT ou PET.

A base principal da capacidade da quantificação de imagens tridimensionais é a eliminação, na imagem reconstruída, das contagens provenientes das regiões vizinhas à região fonte (ZANZONICO et al, 1989). Apesar desta vantagem sobre as imagens

planares, há, entretanto, nesse tipo de quantificação, algumas dificuldades inerentes, como: a atenuação não uniforme e o espalhamento da radiação (interações Compton); contagens relativamente baixas, gerando uma alta incerteza estatística na contagem e formação da imagem; e uma resolução espacial relativamente limitada nos sistemas de aquisição de imagens, dificultando a definição das mesmas, especialmente quando se trata de regiões pequenas, como a maioria dos tumores (ZANZONICO et al, 1989). Segundo alguns autores (GIAP et al; SIEGEL et al; ZAIDI; ZANZONICO et al; 1995, 1999, 1996b, 1989), entretanto, essas dificuldades podem ser minimizadas com a utilização de métodos apropriados de filtração de ruídos, correções de atenuação, espalhamento Compton e penetração dos septos pela radiação.

A boa filtração é um artifício que aumenta a qualidade da imagem sem alterar significativamente os componentes dos dados de entrada e que produz resultados que são mais fáceis de processar e ler. Entretanto, uma superfiltração pode produzir efeitos adversos pela redução da resolução, acentuação de ruídos ou borramento da imagem. Buscando uma representação gráfica dos componentes de uma imagem para melhor compreensão da função do filtro, teria-se ocupando a porção da esquerda do gráfico a radiação de fundo (BG) de baixa frequência, com os dados úteis ou alvos no meio e os componentes de ruído de alta frequência à direita no gráfico (Figura 5a). A combinação de filtros selecionada, então, pode excluir o BG e o ruído, enquanto retém os dados de interesse para a formação da imagem (Figura 5b).

Os programas de filtração existem em uma variedade de pacotes e estilos, variando de fabricante para fabricante, tendo, porém, como ponto comum para todos a recomendação do uso do filtro *ramp*, a fim de excluir os ruídos de BG (intervalo de baixa frequência) que contribuiria para uma nitidez ruim da imagem processada (ENGLISH e BROWN, 1990). No entanto, o filtro *ramp* sozinho é inútil na rotina de estudos de SPECT de baixas contagens porque ele não inclui os componentes de ruídos de alta frequência de cada projeção. Para solucionar tal problema, aplica-se, então, técnicas de filtros adicionais a estes dados filtrados pelo *ramp* que possibilitam ao usuário alcançar o balanço apropriado da exclusão de ruído e retenção dos dados de interesse.

internamente para simular o transporte de fótons, ou faz uso das técnicas do ponto kernel (*point kernel*)⁸.

Vale ressaltar, contudo, que nenhum sistema possui um código de transporte para fótons e também para elétrons, tão bem embasado e robusto como o MCNP (BRIESMEISTER, 1997). Foi desenvolvida uma nova aproximação de cálculo de dose tridimensional para emissores internos, com uso na radioimunoterapia, usando o código de Monte Carlo MCNP-4B. Yoriyaz et al (2001) mostraram que esse código pode ser usado para desenvolver um sistema de planejamento de tratamento, mas que, no momento, precisa ser operado por alguém familiarizado com programação, além de consumir em torno de 12-24h de processamento em um computador pessoal de 200MHz.

Ainda com relação à massa do órgão alvo, há estudos recentes que demonstram que esta pode variar durante um procedimento terapêutico com radionuclídeos. Howell et al (1992), fazendo observações *'in vitro'*, perceberam que alguns tumores ou micrometástases podem ter um comportamento de crescimento muito rápido de forma que, os cálculos efetuados, considerando a massa constante, acarretariam um valor de dose absorvida 20 vezes menor, demonstrando que o crescimento de tumores pode ser relevante na dosimetria *'in vivo'*.

Di Martino et al (2000), estabeleceram um modelo matemático para calcular a dose absorvida pela tiróide, levando em consideração a mudança de massa desse órgão. Eles fizeram um estudo com 27 pacientes portadores de Doença de Graves, um tipo de hipertireoidismo, e, através de imagens de ultra-som, constataram que houve uma redução substancial na massa da tiróide no primeiro mês após a administração da dose terapêutica. Essa variação da massa em gramas, segundo eles, pode ser matematicamente expressa por:

⁸ O ponto kernel (*point source kernel*) é uma entrada no sistema na forma de um arquivo formatado contendo uma tabela de doses absorvidas versus a distância correspondente da fonte pontual. Ele leva em consideração o radionuclídeo na forma de seu espectro de emissão, o meio absorvedor e a escala e resolução do cálculo.

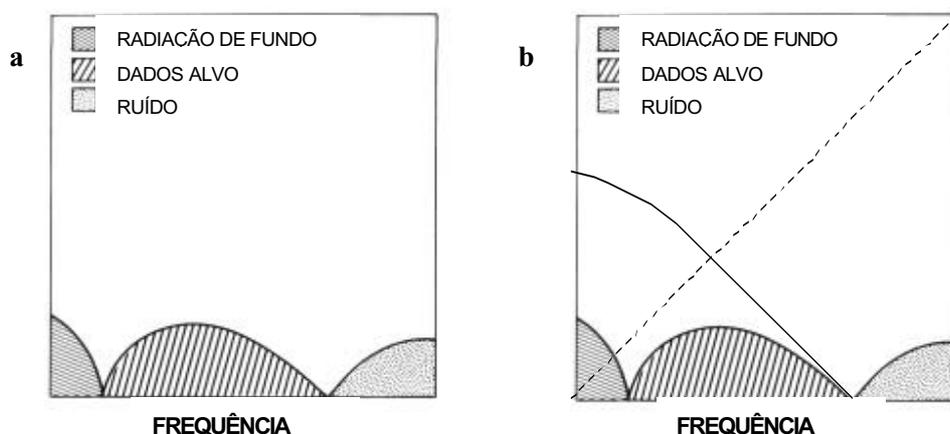


Figura 5. (a) Exemplo simplificado de componentes da imagem no espaço de frequência e (b) a representação da função do filtro rampa (linha pontilhada) combinado com um filtro adicional (linha cheia) (ENGLISH e BROWN, 1990).

Estes filtros adicionais (por exemplo, Hann, Hamming, Parzen, Butterworth entre outros), também chamados funções janelas por English e Brown (1990), possibilita a alteração de suas frequências de corte⁹, oferecendo ao usuário uma escolha para a seleção dos valores de corte para o tipo de combinação escolhida. É visto que quanto mais alta a frequência de corte, mais modelada é a imagem; reduzindo a frequência de corte, a imagem será mais suavizada e com a resolução mais degradada. A melhor regra para quando selecionar o valor da frequência de corte é: “Quanto maior o número de contagens em uma imagem reconstruída, menor o valor de corte uma função janela deve ter” (ENGLISH e BROWN, 1990).

No caso de imagens tridimensionais, as imagens transaxiais devem ser filtradas em todas as três direções (x, y, z) para obter a redução máxima de ruído na estrutura. Os filtros tridimensionais disponíveis aplicam uma função para suavizar a imagem por pixels, em planos transaxiais adjacentes de reconstruções filtradas com *ramp*. Estes filtros aplicam limiares para reduzir as “pontas” dos ruídos antes que sejam suavizados, preservando detalhes e certificando a continuidade de corte a corte. Um método

⁹ Frequência de Corte é o ponto da frequência característica da imagem que é aceita para contribuir na reconstrução da imagem; quanto maior a frequência de corte, mais ruído terá a imagem; as frequências de corte mais baixas resultam em imagens mais suavizadas, entretanto, com menos detalhes.

alternativo é aplicar um filtro variável bidimensional, tal como o *Butterworth* nas projeções iniciais planares antes de reconstruir os dados transaxiais com o filtro *ramp*. Este método produz uma aparência de filtração tridimensional, enquanto permite ao operador a flexibilidade fornecida pelo filtro *Butterworth* (ENGLISH E BROWN, 1990).

Quanto à compensação da atenuação, ela é feita através da aceitação de uma atenuação uniforme em todo o corpo ou da medida da distribuição do coeficiente de atenuação não uniforme. Os métodos de compensação para uma atenuação uniforme podem ser divididos em três classes: correção pré-processamento, correção intrínseca e correção pós-processamento. Segundo Siegel et al (1999), a aproximação mais utilizada nos sistemas de SPECT comercializados atualmente é um método pós-processamento, chamado de Método de Primeira Ordem de Chang, onde a imagem é inicialmente reconstruída usando a retroprojeção filtrada¹⁰ e, depois, é multiplicada, voxel por voxel, pela correção de atenuação média. No caso de atenuação não uniforme, pode-se aplicar um mapa de atenuação calculado dos dados da transmissão de um radioisótopo que são obtidos ao mesmo tempo em que os dados da emissão do paciente estão sendo adquiridos. A fonte de radiação pode ser uma fonte plana ou uma fonte linear com uma colimação de furos paralelos. Apenas alguns sistemas de múltiplos detetores, atualmente disponíveis no mercado, trazem essa opção.

Quanto à presença de fótons espalhados originados de outras regiões que não sejam a região de interesse (ROI), estes irão aumentar a densidade de contagem e introduzir erros na quantificação da radioatividade. Existem, então, alguns métodos para corrigir ou minimizar tais contribuições, dentre eles o Método Fator de *Buildup* e as Técnicas da Dupla ou Tripla Janela de Energia (CABREJAS; SIEGEL et al; 1999, 1999). Essas técnicas são métodos subtrativos para correção dos fótons espalhados na porção de energia mais baixa do fotopico.

¹⁰ Método que retira artefatos que "borram" a imagem reconstruída através da filtração de cada perfil antes de retroprojetar suas intensidades. O filtro especial a ser usado chama-se filtro *ramp*. Ao filtrar uma fonte puntual com esse filtro, se vê que o perfil filtrado contém intensidades negativas que se superpõem, ao retroprojetar o seu perfil, com os valores positivos dos pixels fora da posição da fonte, resultando em intensidades nulas.

O primeiro método foi descrito por Wu e Siegel (1984) mediante a utilização da técnica de imagens conjugadas (anterior e posterior) para a determinação, em forma experimental, do fator de *buildup* de forma dependente da profundidade da fonte ou região de interesse. Esse fator de *buildup* dependente da profundidade, $B(d)$, pode ser determinado por medidas experimentais que dependem do radionuclídeo, do tipo de colimador, da janela de energia, da geometria da medição, do tamanho e espessura da fonte. Os valores de $B(d)$ são armazenados em formas de tabelas no computador, a fim de serem usados em situações com idênticas condições.

Na Técnica da Dupla Janela, o esquema mais generalizado envolve a aquisição de duas imagens, uma no fotopico do radionuclídeo e uma segunda proveniente da janela posicionada na região de espalhamento Compton do espectro de energia. Uma fração apropriada da imagem espalhada é subtraída da imagem do fotopico para compensar os fótons espalhados.

Já a Técnica da Tripla Janela de Energia foi introduzida para SPECT, mas pode ser implementada para imagens planares conjugadas, para uma correção mais exata em situações quando espalhamentos de fótons de alta energia contribuem na janela do fotopico primário. Um exemplo disso é o ^{131}I , onde o espalhamento dos fótons de 637 keV e 723 keV contribui na janela de 364 keV (SIEGEL et al, 1999). Assim, um procedimento de correção é estabelecer janelas adjacentes em cada lado da janela do fotopico, tal que a área das duas janelas adjacentes similares seja igual àquela do fotopico. Nesse modelo, a subtração das janelas adjacentes é efetuada a fim de retirar a contribuição não desejada do fotopico.

Assim, o uso de parâmetros de aquisição apropriados, um algoritmo adequado para reconstrução e processamento de imagens, uma sistema bem calibrado e uma boa captação do radionuclídeo podem resultar em ensaios precisos da radioatividade '*in vivo*'.

Sgouros et al (1993), por exemplo, descreveram uma metodologia para planejamento terapêutico de radioimunoterapia (RIT) que integra informações funcionais

obtidas do SPECT ou PET com informações anatômicas do CT ou MRI, utilizando essas modalidades de imagens para definir a real forma e posição do volume fonte com relação à anatomia do paciente.

Giap et al (1995), todavia, propuseram um método para dosimetria interna do ^{131}I , baseando-se apenas em imagens de SPECT. Após calibrarem o sistema e definirem a metodologia de processamento das imagens e o volume funcional, utilizaram a técnica de convolução do ponto kernel para o cálculo da taxa de distribuição da dose. Observaram, então, que a diferença entre a taxa de dose absorvida média calculada foi de até 13,7% quando comparada com aquela obtida com os fatores S do MIRD.

Apesar de terem definido os volumes funcionais no Simulador Alderson com uma diferença percentual menor que 6% do volume real, Giap et al (1995), ressaltaram que a boa concordância resultou de algumas condições, entre as quais, a inexistência de uma atividade de fundo, o volume da região fonte ser maior que o volume de resolução do sistema detector e as concentrações de atividade serem suficientemente altas para produzir boas imagens de SPECT.

De fato, estas condições podem não ser realistas em um cenário clínico. Os cálculos volumétricos das imagens de SPECT, realmente, têm se apresentado como um desafio devido às resoluções espaciais limitadas dos sistemas de aquisição, à contribuição do espalhamento Compton às imagens e aos níveis de ruídos característicos das imagens de SPECT. O problema torna-se mais significativo quando o tamanho de um objeto e o contraste entre o objeto e a atividade de fundo decrescem.

Em 1990, contudo, Israel et al (1990) já tinham feito um estudo de quantificação do ^{131}I através de SPECT, determinando não só a correlação entre a concentração de atividade no simulador e a concentração medida na imagem, o que permitia um cálculo preciso da meia vida efetiva do radioiodo no tecido fonte/alvo, mas também, a correlação entre o volume real do simulador e o volume encontrado através da imagem. Nessa

última, foi encontrado um fator de correlação médio $r = 0,95$ para valores limiares (*thresholds*) variando entre 30% e 60%.

Já Zaidi (1996b), num estudo com simuladores da tiróide preenchidos com $^{99m}\text{TcO}_4^-$, cujos volumes variaram de 16 a 75 mL, chegou a encontrar uma correlação excelente ($r=0,99$) entre os volumes reais e os calculados das imagens adquiridas com correção de espalhamento e processadas com correção de atenuação, como também, com a aplicação do Método do Histograma em Escala de Cinzas (GLH). O erro relativo médio entre esses volumes chegou a 7,3%. Zaidi (1996b) sugere que há uma superestimação de volumes menores devido às limitações da resolução espacial do sistema de SPECT. Assim, no estudo de objetos pequenos, não se deve obter resultados muito consistentes. Jaszczak et al (1981), entretanto, utilizando simuladores de geometria simples, demonstraram que volumes até 4 mL e concentrações de ^{99m}Tc tão baixas quanto 0,009 $\mu\text{Ci/mL}$ podiam ser precisamente medidos.

3. METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado no Serviço de Medicina Nuclear do Cerpe Diagnósticos e consistiu de duas fases. Na primeira, utilizando um simulador de pescoço-tiróide, foram efetuados estudos a fim de se estabelecerem as técnicas de aquisição e processamento de imagens que seriam utilizadas no protocolo de planejamento terapêutico. Nesta fase, também foram encontradas as correlações do volume e da concentração de atividade entre as imagens obtidas por SPECT e as fontes posicionadas no simulador.

Na segunda fase, a metodologia de quantificação estabelecida na fase anterior, foi verificada em pacientes portadores de Carcinoma Diferenciado da Tiróide (CDT) que seriam submetidos à radioiodoterapia, preferencialmente, para ablação dos restos tiroideanos.

3.1. Estudo com simulador de pescoço

3.1.1. Preparação das Fontes

3.1.1.1. Determinação do Volume

Para o estabelecimento dos parâmetros a serem adotados para a determinação do volume dos restos tiroideanos de pacientes tiroidectomizados, foi produzida uma série de 30 fontes de ^{131}I com diferentes formas, tamanhos e concentrações de atividade, usando seringas de 10 mL e 20 mL, além de pequenos sacos plásticos (Figura 6), com volumes variando de 1 a 10 mL. Este intervalo de volume foi escolhido para tentar

reproduzir os valores de volumes dos restos tiroideanos encontrados na prática clínica neste tipo de paciente.

As fontes iniciais para a determinação da relação volume real e volume da imagem foram preparadas em seringas plásticas com volume máximo de 10 mL e diferentes concentrações de atividade. Essas fontes variaram de volume de 1 em 1 mL até chegar ao volume máximo. Depois de estabelecida uma relação linear, foram elaboradas outras fontes, agora em uma seringa com volume máximo de 20 mL, com o objetivo de avaliar a dependência do método com a geometria da fonte (Figura 6a).

Ainda com esse mesmo intuito de verificação da influência da geometria da fonte, foram utilizadas fontes feitas de pequenos sacos plásticos preenchidos com ^{131}I . Os volumes variaram de 3 a 7 mL e as fontes foram moldadas em diferentes formas, compondo, agora, um grupo de fontes com geometrias irregulares, como se pode observar na Figura 6b. Desta forma, tentou-se simular geometrias mais próximas dos restos tiroideanos encontrados nos pacientes após uma tireoidectomia total.

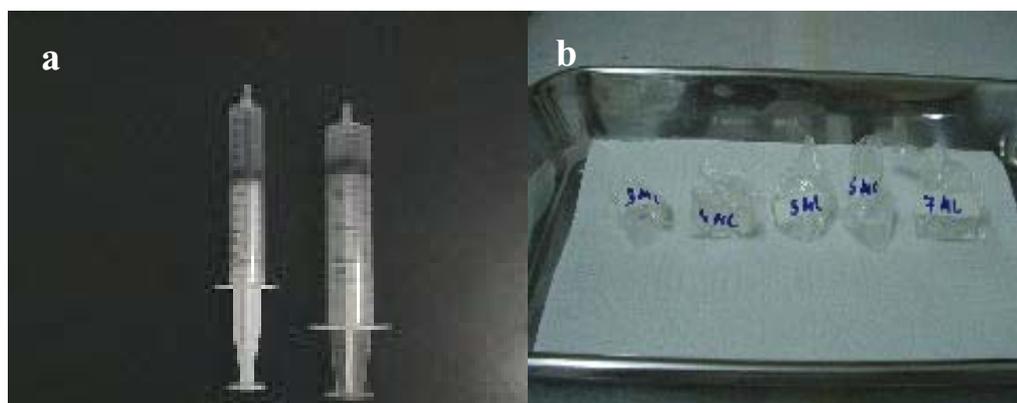


Figura 6. Conjuntos de fontes de ^{131}I com diferentes geometrias: (a) geometria regular: seringas com volumes máximos de 10 mL e 20 mL (com 5 mL de ^{131}I), e (b) geometria irregular: pequenos sacos plásticos com volumes e concentrações de atividade variando de 3-7 mL e 1,2-7,6 MBq/mL, respectivamente.

Objetivando estabelecer as técnicas a serem implantadas no protocolo de planejamento da dose terapêutica, as fontes foram colocadas em um simulador de

pescoço/tiróide, modelo 3108, fabricado pela Searle Radiographics Ind, conforme mostra a Figura 7. Este simulador é de lucite com diâmetro e altura iguais a 15 cm e possui um pequeno orifício com 3 cm de diâmetro a 1 cm da parede externa (distância aproximadamente igual à profundidade média da glândula no pescoço do paciente). Com este simulador é possível considerar que os efeitos de geometria, atenuação e espalhamento no momento da aquisição sejam os mesmos para os pacientes.



Figura 7. Posicionamento das fontes de ^{131}I no interior do simulador de pescoço: (a) posicionamento das seringas e (b) posicionamento dos sacos plásticos para posterior aquisição das imagens.

3.1.1.2. Determinação da Concentração

Com o objetivo de determinar o fator de calibração que possibilite converter a densidade de contagens obtidas nas imagens reconstruídas para concentrações de atividade, foram elaboradas fontes com o volume de 3 a 7 mL e concentrações de atividade do iodo variando de 0,6 a 9,8 MBq/mL (16,7 a 263,5 $\mu\text{Ci/mL}$), utilizando seringas de 10 mL posicionadas no simulador de pescoço. Estes intervalos de concentração foram escolhidos de modo a tentar reproduzir os valores geralmente encontrados em pacientes tiroidectomizados.

3.1.2. Aquisição das Imagens

Para a aquisição das imagens foi utilizada uma câmara de cintilação comercial (General Electric Medical System - STARCAM 2000) equipada com um colimador de alta energia (Figura 8). Neste equipamento foram executados os procedimentos de controle de qualidade baseados no protocolo sugerido pelo National Electrical Manufacturers Association – NEMA (1986), que inclui a correção da uniformidade e a verificação do centro de rotação. A resolução energética do detector foi 10% medida na largura da meia altura (FWHM) e a resolução espacial intrínseca foi, aproximadamente, 4,4 mm.



Figura 8. Câmara de Cintilação, modelo STARCAM 2000, fabricada pela GE Medical System, montada com um colimador de furos paralelos para alta energia, adquirindo imagens tomográficas do simulador de pescoço, modelo 3108, fabricado pela Searle Radiographics Ind.

Foram adquiridas 32 projeções no modo de aquisição por projeções (*step-and-shoot*) sobre um ângulo de 180° (-90° a 90°), em uma órbita circular, com um tempo de

aquisição de 20 s por projeção em uma matriz 128 x 128. O raio de rotação foi de 24 cm já que este é o raio necessário para ser usado na prática com pacientes.

As aquisições foram feitas usando a técnica da tripla janela de energia (TEW), permitindo uma correção da contribuição do espalhamento e da penetração de septos do colimador, na janela do fotopico primário, proveniente dos fótons das energias mais alta. A janela do fotopico foi centrada em 364 keV com uma largura de 10% e as janelas de espalhamento, em 336 keV e 393 keV com largura de 5%. Os eventos registrados na primeira janela formaram uma imagem, enquanto os eventos registrados nas duas últimas, formaram uma segunda imagem, como demonstrado na Figura 9. Esta segunda imagem foi subtraída da primeira para se obter a correção do espalhamento desejada.



Figura 9. Imagens digitais durante aquisição de uma fonte de ^{131}I posicionada dentro do simulador de pescoço-tiróide quando da utilização da técnica da tripla janela de energia para a correção de espalhamento e de penetração septal.

3.1.3. Quantificação das Imagens Obtidas por SPECT

Após a aquisição, as imagens foram processadas em uma estação de trabalho ADAC – Pegasys. Primeiramente, foi efetuada a correção de espalhamento do método da tripla janela de energia, subtraindo da imagem obtida na janela centrada no fotopico aquela obtida nas janelas adjacentes.

O processamento foi realizado nestas imagens usando o filtro pré-processamento *Ramp*, seguido do filtro adicional *Butterworth* de décima ordem com uma frequência de corte igual a 0,45. Vale lembrar que, a combinação do *Ramp* com um filtro "passa baixos", como é o caso do *Butterworth*, entre outros, tem o intuito de reduzir o efeito da presença dos ruídos na reconstrução, que correspondem aos componentes de alta frequência, suavizando, assim, a imagem (ver item 2.3.3.3).

Após a reconstrução, onde foram obtidas imagens transaxiais com espessura de 1 pixel, foi testada a subtração da radiação de fundo (BG) aplicando o método do percentual de contagem máxima (% MAX COUNT) com percentuais de subtração variados. Neste método, o pixel com contagem máxima é selecionado e um percentual pré-determinado da contagem deste pixel máximo é subtraído de cada um dos outros pixels que compõem a imagem. Da mesma forma que os outros métodos de subtração do BG, o método do percentual de contagem máxima objetiva definir melhor as bordas das imagens. Utilizando este protocolo, o tamanho médio do pixel produzido foi $2,9 \pm 0,2$ mm e a resolução tomográfica foi de $1,5 \pm 0,1$ cm.

Vale ressaltar que o tamanho médio do pixel não foi estabelecido simplesmente através da razão entre a área utilizada do cristal detetor pelo número de elementos da matriz. Ele foi determinado por 10 medidas sucessivas da distância entre pontos aleatórios em uma imagem adquirida e processada pelo método estabelecido.

3.1.3.1. Determinação do Volume

Para a estimativa do volume da amostra a partir das imagens obtidas por SPECT, foi efetuada a soma de todos os elementos de volume (voxel) que se encontravam dentro

da região de interesse (ROI) determinada pelo percentual de subtração e selecionada manualmente pelo usuário em cada corte transaxial reconstruído. Assim, a soma dos volumes de todos os cortes transaxiais corresponde ao volume total da imagem que, conseqüentemente, corresponde ao volume do objeto fonte.

Para avaliar a reprodutibilidade deste método de quantificação de volume, foram utilizadas 10 fontes de ^{131}I com volume de 5 mL e com geometria regular em uma seringa de 10 mL. Após a aquisição e processamento das imagens das fontes, os volumes foram calculados, sendo encontrado um erro percentual de 7%. No caso de fontes com geometria irregular, que mais se aproximam dos casos clínicos, foram utilizadas 15 fontes com volumes entre 3-7 mL (3 fontes de cada volume) e, após a aquisição, processamento e cálculo do volume, encontrou-se um percentual médio de reprodutibilidade em torno de 13,5%.

3.1.3.2. Determinação da Concentração

A partir das imagens reconstruídas, as densidades de contagens (contagem/pixel) foram determinadas pela seleção da ROI em cada corte e as densidades de contagem total, provenientes do somatório das densidades de todos os cortes, foram relacionadas com as concentrações de atividades conhecidas. Estas relações foram utilizadas para construir a curva de calibração. Assim, as densidades de contagens de qualquer imagem de SPECT poderiam ser convertidas em concentração de atividade com essa curva de calibração. Com o objetivo de testar a correlação obtida com a curva de calibração, foram utilizadas as fontes de geometria irregular (sacos plásticos).

3.2. Estudo com pacientes

Posteriormente, foram estudadas nove pacientes, todas do sexo feminino, com idades entre 26 e 73 anos. Todas elas buscaram o Setor de Medicina Nuclear do Cerpe

Diagnósticos, após terem realizado tiroidectomia pelo menos 40 dias antes, para uma avaliação prévia que objetivava a ablação dos remanescentes tiroideanos com radioiodo.

As pacientes apresentavam níveis de TSH sérico acima de 30 mUI/mL, tendo suspenso os hormônios tiroideanos T₃ e T₄ por 3 e 6 semanas, respectivamente, antes da administração da dose, como desejado e estabelecido no protocolo pós-operatório (Figura 2).

Para esse estudo, foi administrada oralmente às pacientes uma dose diagnóstica com uma atividade aproximada de 148 MBq (4 mCi) de ¹³¹I para fazer o estudo biocinético e anatômico através do SPECT. As imagens foram realizadas 2-4 h, 24 h, 48 h e 72 h após a administração da dose. As imagens entre 2-4 horas eram necessárias para quantificar a fase de captação do paciente, o qual ocorre nas primeiras 24 horas.

3.2.1. Determinação do Volume

O volume foi determinado para cada imagem das pacientes, após a aquisição e o processamento das mesmas com os parâmetros empregados no estudo com o simulador de pescoço. Vale ressaltar que o volume dos restos tiroideanos a ser considerado era o maior encontrado dentre as quatro imagens.

Depois do processamento e do cálculo dos volumes adquiridos por SPECT, buscou-se a validação dos mesmos utilizando as descrições dos exames anatomo-patológicos pós-tiroidectomia, que as pacientes traziam para fazerem os seus históricos clínicos no Cerpe Diagnósticos, de tal forma que:

$$V_T = V_{EC} + V_S,$$

onde:

$V_T \equiv$ **Volume Total Encontrado**. Ele deve estar entre 15 e 20 mL, que é o intervalo aceitável para o volume de uma tiróide normal.

$V_{EC} \equiv \text{Volume do Espécime Cirúrgico} = (\text{Volume do lobo esquerdo} + \text{volume do lobo direito} - \text{volume dos nódulos presentes})$. Estes dados são fornecidos nos exames anatomo-patológicos.

$V_S \equiv \text{Volume obtido por SPECT}$. Volumes calculados, obtidos pelo SPECT, aplicando o percentual de subtração estabelecido.

Ainda com o intuito de validação da técnica e em intercâmbio com o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, as imagens de cada paciente foram transformadas em imagens com extensão GIF e digitalizadas com um programa auxiliar, chamado SCMS, que foi desenvolvido para servir de interface entre os dados de uma imagem médica (CT, SPECT ou PET) e o código MCNP-4B para calcular as distribuições 3D de dose interna (YORIYAZ et al, 2001). Este programa é escrito em FORTRAN, consistindo de oito módulos, e em um dos módulos (SETUP) existe a opção de dividir o volume do órgão em pequenas regiões. Neste ponto, o número de voxels em cada região é determinado e, com a informação do tamanho médio do pixel da imagem adquirida (2,9 mm), foi possível fazer o cálculo do volume dos restos tiroideanos de cada paciente.

3.2.2. Determinação da Concentração

A partir das imagens reconstruídas, as densidades de contagens (contagem/voxel) foram determinadas pela seleção da ROI em cada corte e as densidades de contagens total, proveniente do somatório das densidades de todos os cortes, foram relacionadas com as concentrações de atividades (MBq/mL) através da curva de calibração estabelecida no estudo com o simulador de pescoço.

A concentração de atividade, então, foi determinada em cada paciente e para cada imagem, possibilitando a determinação da atividade de ^{131}I nos restos tiroideanos nos momentos que as imagens foram adquiridas. Vale ressaltar que a atividade foi

determinada através do produto da concentração de atividade pelo valor do volume encontrado na respectiva imagem.

3.2.3. Cálculo da Atividade Terapêutica

Com o estudo biocinético e anatômico através do SPECT, se torna possível o cálculo da atividade terapêutica a ser administrada em pacientes de forma a liberar a dose absorvida necessária aos restos do tecido tiroideano.

Os valores das atividades encontradas no estudo biocinético de cada paciente foram traçados em um gráfico, com as fases de captação e eliminação efetiva do ^{131}I nos restos tiroideanos, e a curva foi ajustada com o programa Grace - 5.0, obedecendo a uma equação de somatório de exponenciais do tipo:

$$y(x) = a_0 \cdot (e^{-a_1 \cdot x} - e^{-a_2 \cdot x}),$$

(22)

já que, para a maioria das situações de interesse, a atividade no órgão não pode ser representada por uma exponencial simples, e sim por um somatório de exponenciais (LOEVINGER et al; FURHANG et al; 1991, 1999). Vale ressaltar que a_0 , a_1 e a_2 são os parâmetros a serem determinados através do ajuste.

Considerando que a cinética do ^{131}I nos restos tiroideanos ao longo do tempo é dada por:

$$A_h(t) = A_h \cdot (e^{-a_1 \cdot t} - e^{-a_2 \cdot t}),$$

(23)

tem-se que a atividade acumulada até a total eliminação do nuclídeo é:

$$\tilde{A}(t) = \int_0^{\infty} a_0 \cdot (e^{-a_1 \cdot t} - e^{-a_2 \cdot t}) dt = \frac{a_0 \cdot (a_2 - a_1)}{a_1 \cdot a_2} \quad (24)$$

Sendo $A_{\text{máx}}$ a atividade máxima captada pelos restos tiroideanos e A_0 a atividade administrada, sabe-se que:

$$A_{\text{máx}} = f \cdot A_0, \quad (25)$$

onde f é a fração máxima da atividade captada pelo tecido tiroideano.

Matematicamente, este ponto de máximo da curva ocorre quando a primeira derivada da equação (23) é nula. Com isso, a atividade máxima será:

$$A_{\text{máx}} = a_0 \cdot C \quad (26)$$

onde, $C = [(a_2 / a_1)^{-a_1 / (a_2 - a_1)} - (a_2 / a_1)^{-a_2 / (a_2 - a_1)}]$.

Igualando, então, as equações (25) e (26), tem-se que:

$$a_0 = (f \cdot A_0) / C \quad (27)$$

Substituindo (27) em (24), tem-se que:

$$\tilde{A} = \frac{f \cdot A_0 \cdot (a_2 - a_1)}{C \cdot a_1 \cdot a_2} \quad (28)$$

Assim, a atividade a ser administrada é dada por:

$$A_0 = \frac{C \cdot a_1 \cdot a_2 \cdot \tilde{A}}{f \cdot (a_2 - a_1)} \quad (29)$$

Relembrando que a equação (18), para calcular a dose média em um órgão de interesse é dada por:

$$D = \frac{\tilde{A} \cdot \sum \Delta_i \cdot \phi_i}{m}$$

onde m é a massa dos restos tiroideanos quantificada pelo SPECT, então, a atividade acumulada em função da dose absorvida é:

$$\tilde{A} = \frac{D \cdot m}{\sum \Delta_i \cdot \phi_i} \quad (30)$$

Os valores das frações absorvidas escolhidos, baseiam-se nos valores das energias das radiações emitidas β e γ , que são, respectivamente, 192 keV (90%) e 364 keV (82%), e no fato de que as massas dos restos tiroideanos não ultrapassam 10 g. Segundo Stabin e Konijnenberg (2000), os valores recomendados das frações absorvidas para elétrons e fótons com essas características energéticas e para regiões fontes com esses valores de massa são 0,982 e 0,032, respectivamente. Assim, pode-se considerar que a fração de energia absorvida proveniente das partículas β seja total ($\phi_\beta = 1$) e que há uma contribuição desprezível da radiação γ na dose absorvida ($\phi_\gamma = 0$).

Desta forma, substituindo (30) em (29), a atividade a ser administrada nos pacientes será:

$$A_0 = \frac{C \cdot a_1 \cdot a_2 \cdot D \cdot m}{f \cdot (a_2 - a_1) \cdot \Delta_\beta} \quad (31)$$

onde Δ_β tem o valor de $3,07 \times 10^{-14}$ Gy.kg/Bq.s.

3.2.3.1. Programa de Planejamento de Dose – PlanDose (Calculadora FaFa – 1.0)

Visando inserir tais cálculos na rotina de serviços de medicina nuclear, foi criado um programa de planejamento de dose, o Programa PlanDose. Este programa é de fácil manipulação e específico para fornecer a atividade terapêutica de ^{131}I a ser administrada no paciente.

O PlanDose (Calculadora FaFa 1.0) foi elaborado na linguagem C por oferecer uma combinação de flexibilidade, popularidade e portabilidade, além de ser uma linguagem compilada. Ou seja, a compilação de um código-fonte¹⁸, que nesse trabalho foi efetuada em um compilador GNU C para Linux, produz um programa executável autônomo, podendo ser fornecido a terceiros simplesmente em se gravando o programa executável. Vale ressaltar que há a possibilidade também de se exportar o código-fonte para ser compilado em outros compiladores C.

Com os dados iniciais de entrada, que são aqueles do estudo biocinético, a curva é ajustada no próprio PlanDose, evitando a necessidade de recorrer a outros programas de ajuste de curvas que, por vezes, não são simples de serem utilizados, principalmente por se tratar de ajustes de equações não-lineares.

Para este ajuste, foi definida uma Função de Mérito (χ_i^2)¹⁹, tal que:

$$\chi_i^2 = \sum_i [y_i - f(x_i)]^2, \quad (32)$$

¹⁸ O código-fonte é uma série de instruções ou comandos para informar ao computador como as tarefas desejadas devem ser executadas. Nesse caso, o código está em C ANSI.

¹⁹ Função que mede a concordância entre os dados obtidos com o modelo matemático correspondente.

onde, y_i é a variável dependente medida e $f(x_i)$ é o valor da variável dependente no ponto x_i do modelo matemático; e a determinação dos parâmetros a_0 , a_1 e a_2 para o melhor ajuste é alcançado com a minimização desta função. Por se tratar de uma função não-linear, a minimização obedece a um modelo iterativo. O modelo iterativo utilizado foi o de Levenberg-Marquardt.

Os critérios de parada do ajuste, definidos neste programa, foram o quadrado da diferença entre os quadrados das funções de mérito anterior e atual ser menor que 0,001 ou o número máximo de iterações ser 40. Ou seja, quando $(\chi^2_i - \chi^2_{i+1})^2 < 0,001$ ou $N = 40$ o ajuste é finalizado.

Vale ressaltar que esses valores foram escolhidos por gerar tempos curtos de processamento e ajustes similares aos efetuados com o programa Grace 5.0.

Assim que os coeficientes da equação da curva são determinados, é calculado o percentual de captação máximo e a atividade terapêutica a ser administrada de acordo com as equações (26) e (31), respectivamente.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. Estudo com Simulador de Pescoço

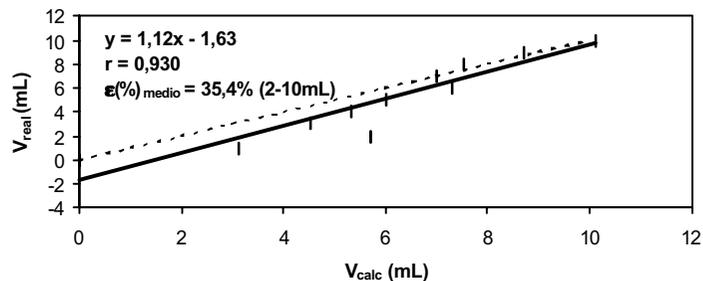
4.1.1. Determinação do Volume

As imagens das fontes de ^{131}I com geometria regular, em seringas de 10 mL com concentrações de atividade de 2 MBq/mL (55 $\mu\text{Ci/mL}$) e 1,3 MBq/mL (35 $\mu\text{Ci/mL}$), foram adquiridas com correção de espalhamento, utilizando o método da tripla janela de energia (TEW). Posteriormente, foram processadas com diferentes percentuais de subtração do BG. Os gráficos da Figura 10 mostram as relações encontradas entre os volumes reais e os volumes estimados pelas imagens de SPECT para a concentração de 2 MBq/mL. Um comportamento semelhante também foi encontrado para a concentração de atividade de 1,3 MBq/mL.

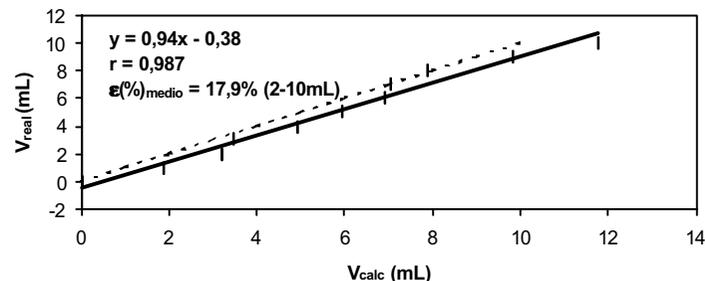
Observa-se uma melhor correlação para os processamentos em que foram utilizados os percentuais de subtração de 65% e 67,5%. O erro relativo percentual médio entre os valores reais e os calculados, entretanto, foi menor para o percentual de 67,5%, sendo esses erros relativos baixos, principalmente para os volumes que melhor representam os restos tiroideanos ($V \leq 7$ mL).

Estabelecido, então, o melhor percentual de subtração a ser utilizado no protocolo que foi de 67,5%, buscou-se avaliar a dependência do método com a geometria da fonte, utilizando agora as seringas de 20 mL. Estas fontes também apresentavam uma geometria regular, porém diferente da primeira (Figura 6a), e tinham uma concentração de atividade de 2 MBq/mL (55 $\mu\text{Ci/mL}$).

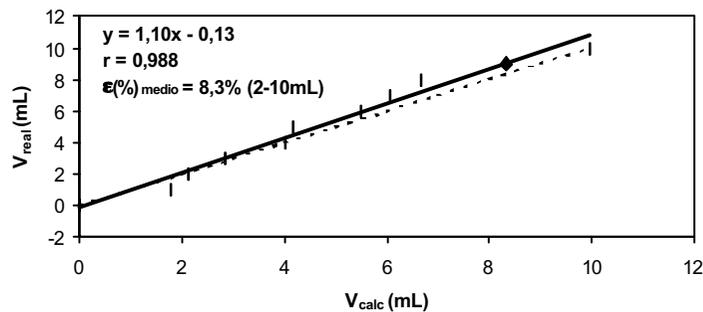
(a) PERCENTUAL DE SUBTRAÇÃO 62,5%



(b) PERCENTUAL DE SUBTRAÇÃO 65%



(c) PERCENTUAL DE SUBTRAÇÃO 67,5%



(d) PERCENTUAL DE SUBTRAÇÃO 70%

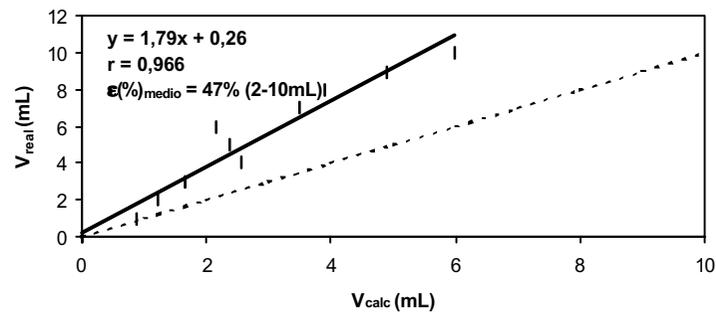


Figura 10. Correlação entre o volume real e o volume estimado por imagens de SPECT de fontes de ^{131}I com uma concentração de atividade de 2 MBq/mL (55 $\mu\text{Ci/mL}$) em seringas de 10 mL após aplicação de diferentes percentuais de subtração do BG utilizando o Método do Percentual Máximo de Contagem (% MAX COUNT). A linha tracejada é a linha

Os resultados do estudo com esses simuladores, apresentados nas Figuras 10 e 11, mostram que há boa concordância entre os volumes calculados e os valores conhecidos e que estes valores são praticamente iguais para volumes superiores a 2-3 mL nas duas geometrias regulares, quando se usa um percentual de subtração de 67,5%.

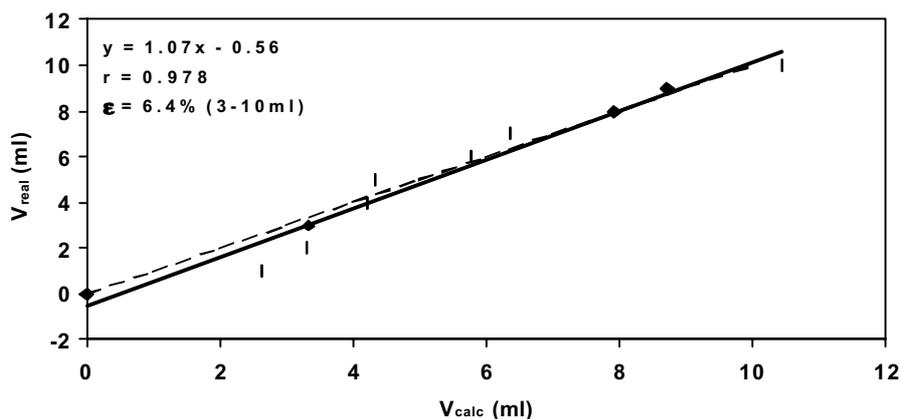


Figura 11. Correlação entre volumes reais e calculados para um valor de percentual de subtração de 67,5% combinado com correção de espalhamento para fontes de ^{131}I em seringas com volume máximo de 20 mL, com uma concentração de atividade de 2,0 MBq/mL (55 $\mu\text{Ci/mL}$). A linha tracejada é a linha de identidade.

Abaixo destes valores de volume, os dados da imagem de SPECT não dão uma estimativa de volume confiável, e para um caso não conhecido, a relação torna-se difícil de ser estabelecida. Isto porque não se pode facilmente quantificar volumes ou atividades quando está se trabalhando abaixo do limite de resolução do sistema. Como regra geral, o diâmetro da lesão precisa ser maior que 2 vezes a FWHM para se ter uma quantificação acurada.

Na realidade, King et al (1991) conseguiram prever os erros na estimativa dos volumes através de modelos matemáticos para fontes esféricas, cilíndricas e em barras, aplicando um limiar (*threshold*) de 50%. Essas fontes simples foram escolhidas, segundo eles, para representar três classes distintas de objetos que poderiam ser encontrados em imagens clínicas. Isto é, elas representam situações quando todas as dimensões são

aproximadamente as mesmas (esfera), ou quando uma (cilindro) ou duas (barra) são significativamente menores que as outras. Por esse estudo matemático, eles observaram que o valor do erro percentual (positivo ou negativo) na estimativa do volume depende da forma da fonte e da razão entre o diâmetro da fonte e a resolução espacial do sistema. No caso das fontes cilíndricas (seringas), há uma subestimação considerável do volume quando o diâmetro da lesão está entre 1,5 a 2,5 vezes a FWHM, superestimando para diâmetros abaixo de 1,5 do FWHM, resultando em um erro percentual em torno de 12% para as fontes cuja altura não seja menor que a resolução espacial.

Neste trabalho, entretanto, observa uma boa quantificação do volume para fontes com diâmetros iguais ao valor da resolução tomográfica do sistema (FWHM = 1,5 cm), resultando em erros percentuais médios de 8,3% e 6,4% (menores do que o predito por King et al (1991)) para seringas de 10 e de 20 mL, respectivamente. Vale ressaltar que, esses erros percentuais não incluem as fontes cilíndricas que apresentavam alturas menores que o FWHM do sistema (1 e 2 mL). Nesta região abaixo do limite de resolução, as doses de radiação podem ser estimadas utilizando os volumes derivados do SPECT, tendo em mente que o valor da atividade a ser administrada poderá ser um tanto superestimado (dependendo de quanto a massa alvo é menor que a calculada baseada no volume derivado do SPECT).

Há a possibilidade de se melhorar a estimativa de volume com o Pinhole-SPECT (PSPECT) angulado. Este método utiliza o detector angulado em torno de 15° durante a aquisição, montado com o colimador de furo único (*pinhole*), e pode reduzir a distância objeto-colimador em até 3 vezes. Segundo Wanet et al (1996), a resolução espacial encontrada quando do emprego do PSPECT angulado para fontes de ¹²³I foi de 6-7 mm, enquanto a encontrada para o SPECT com o colimador de furos paralelos foi em torno de 1,5 cm. Esta técnica apresenta a vantagem da alta resolução, todavia, a reconstrução deve ser executada com algoritmo específico para feixe cônico e as projeções obtidas devem ser transformadas em um conjunto de projeções não-anguladas.

Apesar dos volumes das fontes utilizadas neste trabalho serem menores que aqueles usados em outros estudos experimentais (ISRAEL et al; ZAIDI;1990,1996b), pode ser observada a mesma tendência para uma superestimação dos volumes menores e uma subestimação dos volumes maiores. Isto comprova que, independente do método para definir a borda da imagem, os parâmetros dependem da forma e tamanho do objeto na resolução espacial do sistema. Assim, à medida que o tamanho da fonte cresce, o percentual de subtração a ser aplicado para proporcionar uma precisa detecção de borda tende a decrescer.

Para verificar a dependência da estimativa do volume com a concentração de atividade, foi estudado o comportamento de fontes de mesmo volume (4 mL) e mesma geometria (seringa de 10 mL), como mostra o gráfico da Figura 12.

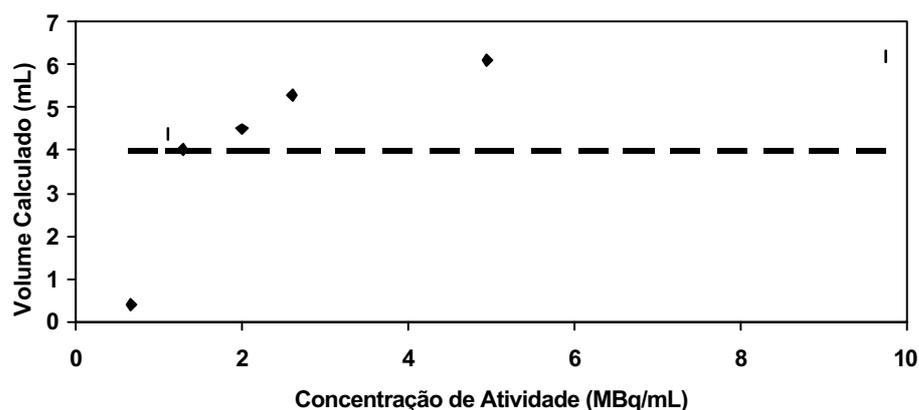


Figura 12. Variação do volume calculado por SPECT de fontes de ^{131}I com volume de 4 mL em seringas de 10 mL, mas com diferentes concentrações de atividade, para um valor do percentual de subtração de 67,5%, aplicando correção de espalhamento.

Foi observado que, para a menor concentração, o volume calculado, depois do processamento da imagem e subtração percentual do BG, é 10 vezes menor que o volume real, indicando que o percentual de subtração para atividades menores que 1,11 MBq/mL (30 $\mu\text{Ci/mL}$) deve ser diferente. Para concentrações de atividade acima de 2,41 MBq/mL (65 $\mu\text{Ci/mL}$), os volumes são maiores que os volumes reais, aparentemente tendendo a um *plateau*, indicando que um percentual diferente deve ser subtraído.

Inclusive, Gilland et al (1994) mostraram que os limiar (*thresholds*) a serem aplicados no cálculo do volume correto de uma fonte de ^{123}I com volume de 21,3 mL também são altamente dependentes da razão das concentrações de atividade do ^{123}I entre fonte-*background*.

Tudo isso ajuda a explicar o uso de diferentes limiar (*thresholds*) que vêm sendo propostos para a quantificação de volume. É evidente que não há um limiar (*threshold*) ideal para todas as formas, tamanhos e concentrações de atividade no objeto. Da mesma forma, não há uma subtração percentual de contagem máxima ideal. Então, cada grupo deve determinar o valor da subtração percentual (ou do *threshold*) que melhor responde à classe de objetos e sistemas de imagens com a qual se irá trabalhar.

Foram, então, estabelecidas relações entre a concentração de atividade e o melhor percentual de subtração a ser aplicado no processamento (Tabela 1). Para o intervalo mais representativo dos valores dos pacientes após a tiroidectomia ($1,11 < C < 2,59$ MBq/mL), entretanto, o percentual de subtração de 67,5% pode ser usado.

Tabela 1. Relação estabelecida entre a concentração de atividade e o melhor percentual de subtração a ser aplicado no processamento da imagem para fontes de ^{131}I depois da aquisição com correção de espalhamento.

Intervalo da Concentração de Atividade (MBq/mL)	Percentual de Subtração
$C < 0,74$	55%
$0,74 < C < 1,11$	62,5%
$1,11 < C < 2,59$	67,5%
$2,59 < C < 7,4$	70%
$7,4 < C$	75%

Desta forma, se faz realmente necessário definir as características dos indivíduos (volume e concentração de atividade, por exemplo) que serão estudados para tentar reproduzir exatamente durante os estudos com os simuladores a fim de determinar os parâmetros de aquisição e processamento. Evidentemente que continuarão a existir

diferenças entre a quantificação do volume em simuladores e a quantificação do volume *in vivo*. A distribuição não homogênea da atividade no órgão e a presença de uma atividade circulante em cada paciente, o que não foram consideradas no estudo com os simuladores, torna muito difícil obter uma simulação com alta exatidão.

Com as fontes com geometrias irregulares (Figura 6b), que mais se aproximam dos casos clínicos, com diferentes volumes e formas, bem como concentrações de atividade aleatórias, também foram verificados os valores dos volumes calculados, em relação aos volumes reais, aplicando o percentual de subtração de acordo com a concentração de atividade, conforme dados da Tabela 1. Na Tabela 2, estão mostrados os valores destes volumes, da concentração de atividade e do percentual de subtração utilizado no processamento da imagem.

Tabela 2. Comparação entre o volume real e o volume calculado de fontes de ^{131}I com geometria irregular (sacos plásticos) aplicando o percentual de subtração para uma dada concentração de atividade.

Volume Real (mL)	Volume Calculado (mL)	Concentração de Atividade (MBq/mL)	Percentual de Subtração
3	4,2	3,31	70%
3	3,7	6,35	70%
4	4,7	3,15	70%
4	3,8	7,61	75%
5	5,3	2,67	67,5%
5	5,3	7,36	70%
6	6,0	1,77	67,5%
6	5,9	6,54	70%
7	7,0	1,23	67,5%
7	7,2	5,15	70%

Os volumes das fontes com geometria regular (seringas) são estimados com, aproximadamente, 8,3% de exatidão quando usado o percentual de subtração de 67,5% para definir a borda da imagem combinada com a técnica de correção de espalhamento TEW. Com as geometrias irregulares, os volumes são estimados com 10,2% de exatidão quando a Tabela 1 é utilizada. Zaidi (1996b) encontrou 7% de exatidão para $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e volumes entre 16-75 mL, usando o método GLH depois de correções de atenuação e

espalhamento. O Método GLH (MORTELMANS et al; PRETORIUS et al; 1986, 1991) tenta resolver o problema da variação do valor do limiar (*threshold*) com o volume da fonte, adaptando esta limiar para cada objeto baseando-se no histograma dos níveis de cinza na região circunvizinha da região de interesse (ROI). Este método, entretanto, não está implementado em todos os sistemas. Flower et al (1989), em seus estudos com PET para medir volumes das tiróides, encontrou, aproximadamente, 10% de exatidão para volumes até 2 mL, mas o alto custo e a inacessibilidade do PET, atualmente limita-o a poucas clínicas.

4.1.2. Determinação da Concentração

Além da determinação do volume, é necessário determinar o metabolismo dos indivíduos para estimar a dose absorvida na região de interesse. Para tanto, precisa-se determinar a atividade presente no órgão em estudo a partir das imagens adquiridas através de uma relação de conversão.

A Figura 13 mostra a relação entre a densidade de contagens nas imagens reconstruídas e a concentração de atividade, utilizando fontes com a geometria de uma seringa de 10 mL, com volumes variando de 3 a 7 mL e concentrações de atividade do iodo variando de 0,6 a 9,8 MBq/mL (16,7 a 263,5 μ Ci/mL).

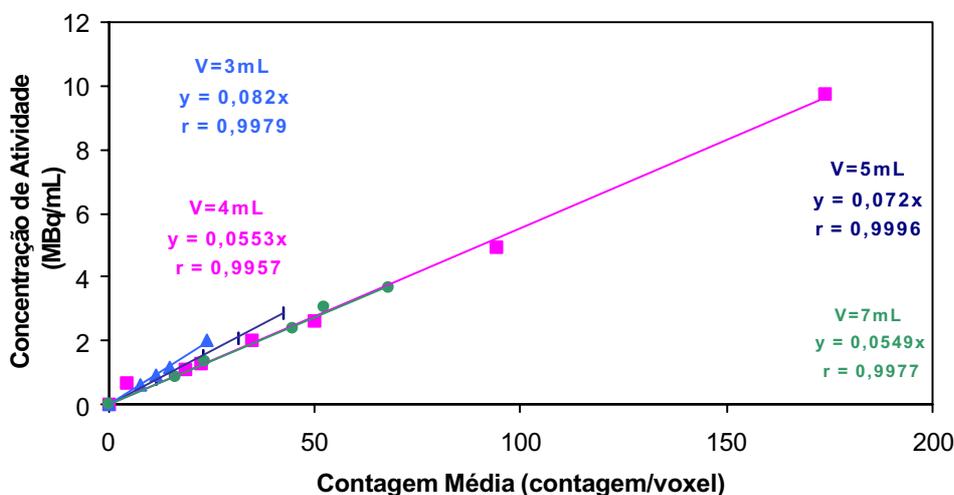


Figura 13. Correlação entre a concentração medida por SPECT (contagem/voxel) e a concentração de atividade real (MBq/mL) para um valor percentual de subtração de 67,5% combinado com a correção de espalhamento para fontes ^{131}I com volumes 3 mL (σ), 4 mL (ν), 5 mL (υ) e 7 mL (λ) em geometrias regulares (seringas 10 mL).

Observa-se uma dependência muito pequena da relação entre a contagem média e a concentração de atividade com a variação do volume das fontes. Como não se sabe de antemão o volume dos restos tiroideanos que será encontrado no paciente, foi estabelecida uma relação média do comportamento (Figura 14).

Estudando a aplicabilidade destas correlações para uso com os pacientes, foram utilizadas as fontes com geometrias irregulares (sacos plásticos com variadas formas), volumes variando de 3 a 7 mL e concentrações de atividade variando de 1,2-7,6 MBq/mL (32,4 a 205,4 $\mu\text{Ci/mL}$). A partir das relações específicas por volume encontradas na Figura 12, obteve-se um erro percentual relativo médio de 18,1%, enquanto que, utilizando a correlação média (Figura 13), este erro médio foi de 9,0%.

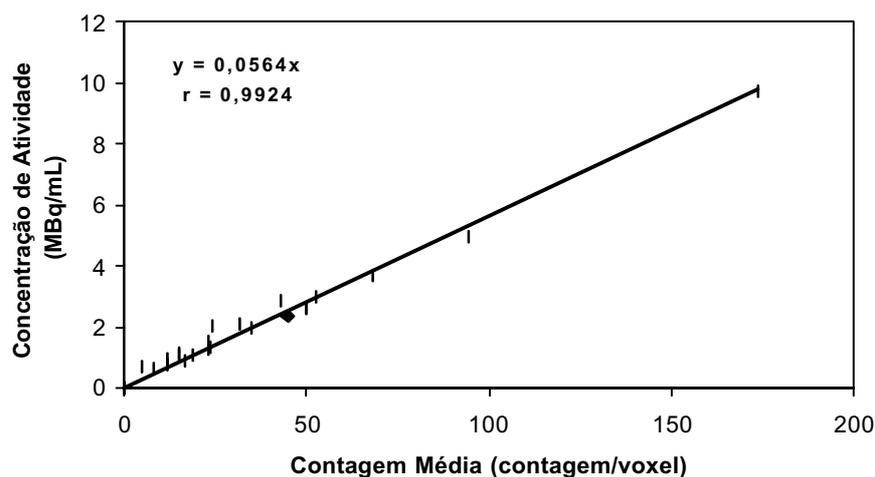


Figura 14. Correlação média entre as concentrações medidas por SPECT (contagem/voxel) e as concentrações de atividade real (MBq/mL) para fontes de ^{131}I com volumes de 3 a 7 mL em geometrias regulares (seringas 10 mL), aplicando um valor percentual de subtração de 67,5% combinado com a correção de espalhamento.

Assim, a relação média se mostra mais confiável pelo menor erro produzido, além de ser mais aplicável nos casos clínicos, já que não se conhece previamente o volume dos restos de tecido tiroideano.

4.2. Estudo com Pacientes

No estudo com nove pacientes, foram determinados o volume dos restos tiroideanos, bem como as concentrações de atividade no intervalo de tempo de 2 a 97 horas após a administração de 148 MBq (4 mCi) de ^{131}I .

Conhecendo-se os valores dos volumes e as concentrações de atividade, foram determinados os comportamentos metabólicos de cada paciente, o que possibilitou determinar as atividades terapêuticas necessárias para a ablação dos restos tiroideanos com uma dose absorvida de 300 Gy (GOOLDEN E DAVEY; MAXON; HARBERT; 1962, 1993, 1996b).

4.2.1. Determinação do Volume

O volume foi determinado através das imagens após a aquisição e o processamento das mesmas com os parâmetros determinados no estudo com o simulador de pescoço.

As imagens para a quantificação do volume foram adquiridas entre 24-72 h depois da administração do ^{131}I e com a aplicação da subtração do BG no processamento, se esperando, então, uma atividade circulante insignificante na imagem.

Dentre os valores de volume encontrados para cada paciente, o volume maior, na maioria das vezes, coincidiu ser no mesmo momento da medida de maior contagem. Isto já era de se esperar, já que este momento se dá ao final da fase de captação e início da

fase de eliminação, caracterizando o momento de captação máxima do ^{131}I pelo tecido tiroideano. Esse volume foi, então, considerado como o volume dos restos tiroideanos e foi comparado com as informações obtidas durante a análise anatomo-patológica das amostras cirúrgicas.

Estas amostras cirúrgicas das pacientes, retiradas na tiroidectomia, normalmente têm suas dimensões (comprimento x largura x espessura) medidas com uma régua durante avaliação anatomo-patológica. Posteriormente, elas são cortadas a fim de se efetuar a quantificação, medida e retirada dos nódulos existentes para serem encaminhados para o exame histológico (Figura 15).

Estas dimensões vêm especificadas nos resultados dos exames anatomo-patológicos e, através delas, se estimou o volume dos restos tiroideanos, considerando o volume da tiróide normal entre 15-20 mL, a fim de validar o procedimento de cálculo de volumes por SPECT.

Na Tabela 3 estão apresentados os resultados da comparação dos volumes dos restos tiroideanos baseados nas descrições dos espécimes cirúrgicos e aqueles encontrados através do SPECT com ^{131}I .



Figura 15. Amostras cirúrgicas de cinco pacientes tireoidectomizadas já recortadas e tendo os nódulos ou parte deles retirados para realização do exame histológico. Os sinais (*) indicam partes do nódulo existente nesta tiróide.

Tabela 3. Estudo comparativo do volume dos restos tiroideanos de pacientes tireoidectomizadas entre o volume por SPECT e o volume por Espécime Cirúrgico considerando o volume normal entre 15-20mL.

Paciente	Volume do Espécime Cirúrgico (mL)	Volume obtido por SPECT (mL)	Volume total encontrado (mL)
A	13,3 ± 0,9	1,2 ± 0,2	14,5 ± 0,9
B	6,4 ± 0,5	4,3 ± 0,6	10,7 ± 0,8
C	17,7 ± 2,4	2,0 ± 0,3	19,7 ± 2,4
D	18,6 ± 1,2	3,5 ± 0,5	22,1 ± 1,3
E	14,7 ± 1,3	6,0 ± 0,8	21,2 ± 1,5
F	11,9 ± 0,9	10,1 ± 1,4	22,0 ± 1,7
G	17,4 ± 1,8	2,2 ± 0,3	19,6 ± 1,8
H	19,4 ± 1,7	1,8 ± 0,2	21,1 ± 1,7
I	7,5 < V < 10,0	7,8	15,3 < V < 17,8

Os volumes dos restos tiroideanos variaram de 1,2 a 10,1 mL, com um valor médio de $4,4 \pm 0,4$ mL. Desconsiderando as pacientes que foram caracterizadas por lobectomia (pacientes F e I), os volumes dos restos tiroideanos devido à tireoidectomia tiveram um valor médio de $3,1 \pm 1,6$ mL. Estes valores estão de acordo com os encontrados por Comtois et al (1993) que foram de $2,6 \pm 1,4$ mL.

Observa-se nesta Tabela que apenas a paciente B não apresentou concordância com o volume total esperado no intervalo de erro considerado. Isso se deve,

provavelmente, por ela ter apresentado uma captação de iodo nos restos tiroideanos muito baixa, resultando numa concentração de atividade bem abaixo de 0,7 MBq/mL (19 μ Ci/mL), sendo necessário, com isto, aplicar um percentual de subtração provavelmente menor que 55%. Quanto à paciente I, vale ressaltar que não havia especificação das dimensões do espécime cirúrgico no exame anatomo-patológico, constando apenas de que se tratava do lobo esquerdo da tiróide. Deduz-se que, se fora realizado uma lobectomia ao invés de uma tiroidectomia, resta na paciente o outro lobo tiroideano, por isso a presença do intervalo de volume da peça cirúrgica $7,5 \text{ mL} < V_{EC} < 10 \text{ mL}$.

Como se pode ver, há uma variação nas massas dos restos tiroideanos após a tiroidectomia. Mesmo que fosse considerada a mesma biocinética do iodo em todas elas, as diferentes massas já resultariam em necessidades distintas quanto às atividades terapêuticas a serem administradas.

Para uma maior certeza, as imagens de algumas pacientes foram convertidas em imagens com extensão GIF e, posteriormente, digitalizadas com o programa SCMS, que serve de interface entre os dados da imagem clínica (SPECT) e o código MCNP-4B para cálculo da distribuição tridimensional de dose interna (YORIYAZ et al, 2001). Em um dos módulos deste programa, foi calculado o volume dos restos tiroideanos e comparado com aquele calculado pela delimitação manual do usuário. Os resultados estão dispostos na Tabela 4.

Observa-se uma diferença percentual relativa média de $12,8 \pm 1,8\%$ entre o volume calculado por SPECT e o calculado pelo SCMS. Este erro pode estar caracterizando o percentual de exatidão (10,2%) encontrada para fontes com geometrias irregulares, sem a utilização da Tabela 1. Esta metodologia apresenta uma boa exatidão dentro dos limites de resolução do sistema e, para uma maior segurança em cálculos de dose, pode-se considerar o volume calculado acrescido de 10% (percentual de erro médio esperado).

Tabela 4. Estudo comparativo do volume dos restos tiroideanos de pacientes tiroidectomizadas entre o volume calculado por SPECT e o volume calculado pelo SCMS.

Paciente	Volume calculado por SPECT (mL)	Volume calculado pelo SCMS (mL)	Diferença Percentual Relativa
E	6,0	5,2	15,4%
G	2,2	2,5	12,0%
H	1,8	1,6	12,5%
I	7,8	8,8	11,3%

Sabe-se da existência de modalidades de imagem de mais alta resolução tais como tomografia computadorizada (CT) ou ultra-sonografia (US) que seriam preferíveis para medir o volume de tumores, mas para medir o volume de restos tiroideanos antes da terapia com radioiodo, estas modalidades não devem ser utilizadas. O CT envolve a administração de contraste iodado para se visibilizar a imagem destes restos tiroideanos, o que iria reduzir a captação do iodo durante a terapia. A US apresenta a dificuldade de delimitação quando ocorrem alterações parenquimatosas e as bordas não são precisamente visibilizadas (WIEDEMANN, 2000). O SPECT torna-se a alternativa ideal para tal medida.

4.2.2. Determinação da Concentração

Além da determinação do número de voxels que resultou no cálculo do volume dos restos tiroideanos, as densidades de contagens (contagem/pixel) também foram determinadas a partir das imagens reconstruídas das pacientes, pela seleção da ROI em cada corte. Desta forma, as densidades de contagem total, provenientes do somatório das densidades de todos os cortes, foram relacionadas com as concentrações de atividades (MBq/mL).

Na Tabela 5 observam-se as variações das concentrações de atividade nos intervalos de tempos de medida. Os dados mostram que as concentrações de atividade variaram entre 0,02 MBq/mL e 7,23 MBq/mL.

Tabela 5. Intervalo de variação da concentração de atividade do ^{131}I nos restos tiroideanos de pacientes com CDT, tireoidectomizadas, ao longo de 96 horas.

Intervalo de Tempo após Administração do ^{131}I (h)	Varição da Concentração de Atividade (MBq/mL)
2-8	0,03 – 5,72
24-26	0,03 – 7,23
48-51	0,04 – 6,83
63-75	0,02 – 5,82
97	5,45

4.2.2.1. Biocinética do ^{131}I nos Restos Tiroideanos

Através das medidas das concentrações de atividade de cada paciente, ao longo de 72 horas ou mais, e conhecendo o volume de cada imagem adquirida, pode-se estimar a atividade do iodo nos restos tiroideanos em cada momento de medida. Com isso, foram determinados os comportamentos metabólicos de cada paciente ajustando a melhor curva aos pontos com uma regressão não-linear, utilizando o Programa Grace 5.0. O gráfico da Figura 16 mostra o resultado obtido no caso de uma paciente após a administração de 148 MBq (4mCi) de ^{131}I . Estes dados revelam a biocinética do iodo em pacientes tireoidectomizados.

Este gráfico mostra que, aproximadamente, 8 h após a administração da dose de ^{131}I ocorre a máxima atividade do iodo captado pelos restos de tecido tiroideanos. Levando-se em consideração os ajustes das curvas da maioria das outras pacientes

verifica-se que este tempo variou entre 8 e 10 h, o que concorda com o intervalo de tempo encontrado por Johansson et al (informação verbal)²⁰.

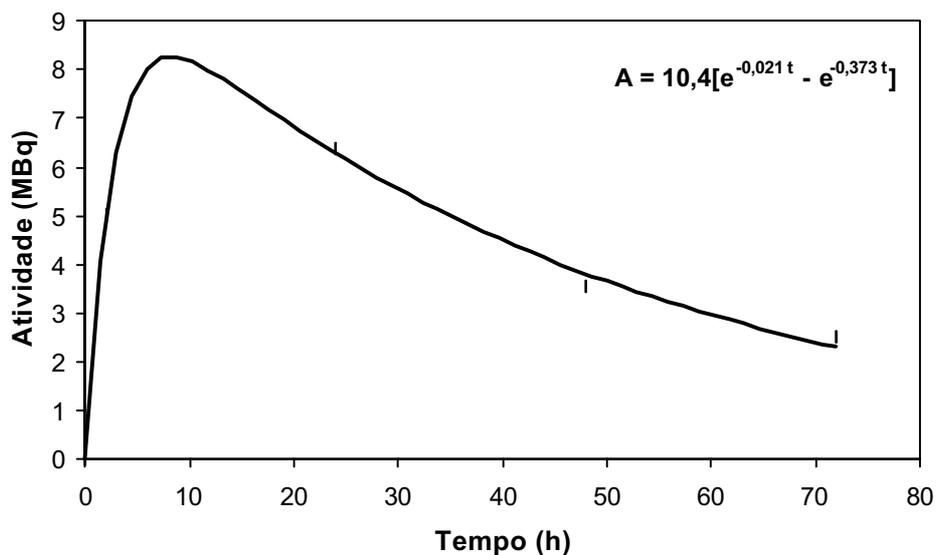


Figura 16. Comportamento biocinético do iodo nos restos tiroideanos de uma paciente tiroidectomizada após a administração de 148 MBq (4 mCi) de ^{131}I .

Através da equação da curva, pode-se obter o valor da máxima atividade desta paciente que foi em torno de 8,3 MBq (223 μCi), resultando em um percentual de captação de 5,6%. Da mesma forma com as outras pacientes, as atividades máximas variaram de 0,06 a 20,7 MBq (1,6 a 560,1 μCi), correspondendo a percentuais de captação máxima de 0,04% a 13,8%, com um valor médio de 3,8%. Estes valores estão de acordo com os encontrados em outros estudos realizados com pacientes considerados total ou quase totalmente tiroidectomizados (Tabela 6).

A baixa captação do iodo nas pacientes já era esperada uma vez que houve destruição do tecido tiroideano por tratamento ablativo através da cirurgia, ou seja, as

²⁰Johansson, L.; Leide-Svegborn, S.; Mattsson, S.; Nosslin, B.; Smith, T. Biokinetics of Iodide in Man. Proposal for Improvements of the Current ICRP Models. Informação verbal no Sétimo Simpósio Internacional de Dosimetria de Radiofármacos realizado em Nashville-TN.

pacientes encontravam-se em “hipotiroidismo subclínico” (INGBAR e WOEBER, 1981).

Tabela 6. Percentuais de captação máxima no leito tiroideano obtidos em diferentes estudos com pacientes com CDT, considerados tireoidectomizados total ou quase totalmente.

Captação Máxima (%)	Autores
0,1 a 27,0	Maxon et al (1983)
0,2 a 6,0	DeGroot e Reilly (1982)
0,5 a 55	Rodriguez (1989)
0,04 a 13,8	Este Trabalho

O iodo captado pelos restos tiroideanos, entretanto, não se distribui de forma homogênea no tecido, devido à irrigação sanguínea não-homogênea e aos diferentes graus de avidéz de cada célula que compõe este tecido. Esta distribuição de atividade não uniforme acarreta um perfil de dose absorvida não-homogêneo neste tecido (BOLCH et al, 1999).

Com o programa SCMS, as imagens adquiridas das pacientes foram convertidas num formato adequado para o programa MCNP-4B (Código de Monte Carlo), no qual obteve-se a distribuição de dose resultante da não-homogeneidade de distribuição do radionuclídeo. Como se pode observar nos cortes transaxiais dos restos tiroideanos das pacientes G e H dispostos na Figura 17, houve uma dose absorvida maior no centro. As outras duas pacientes (E e I), que também tiveram as suas imagens convertidas pelo SCMS, apresentaram distribuições com o mesmo comportamento.

Com o programa MCNP-4B foram feitos os cálculos da deposição de energia que foi transformada na dose média por atividade acumulada da região de interesse (Fator-S). Nestas pacientes (G e H), os fatores S médios foram $1,3 \times 10^{-2}$ mGy/MBq.s e $2,1 \times 10^{-2}$ mGy/MBq.s, respectivamente, considerando as massas dos restos tiroideanos

provenientes dos volumes já citados na Tabela 4 e utilizando a densidade igual a $1,04 \text{ g/cm}^3$ (densidade dos tecidos moles) (YORIYAZ et al, 2001). Já as pacientes E e I apresentaram os valores do fator-S um pouco mais baixos ($6,4 \times 10^{-3} \text{ mGy/MBq.s}$ e $3,9 \times 10^{-3} \text{ mGy/MBq.s}$, respectivamente) já que as mesmas tinham volumes maiores que as anteriores (Tabela 4).

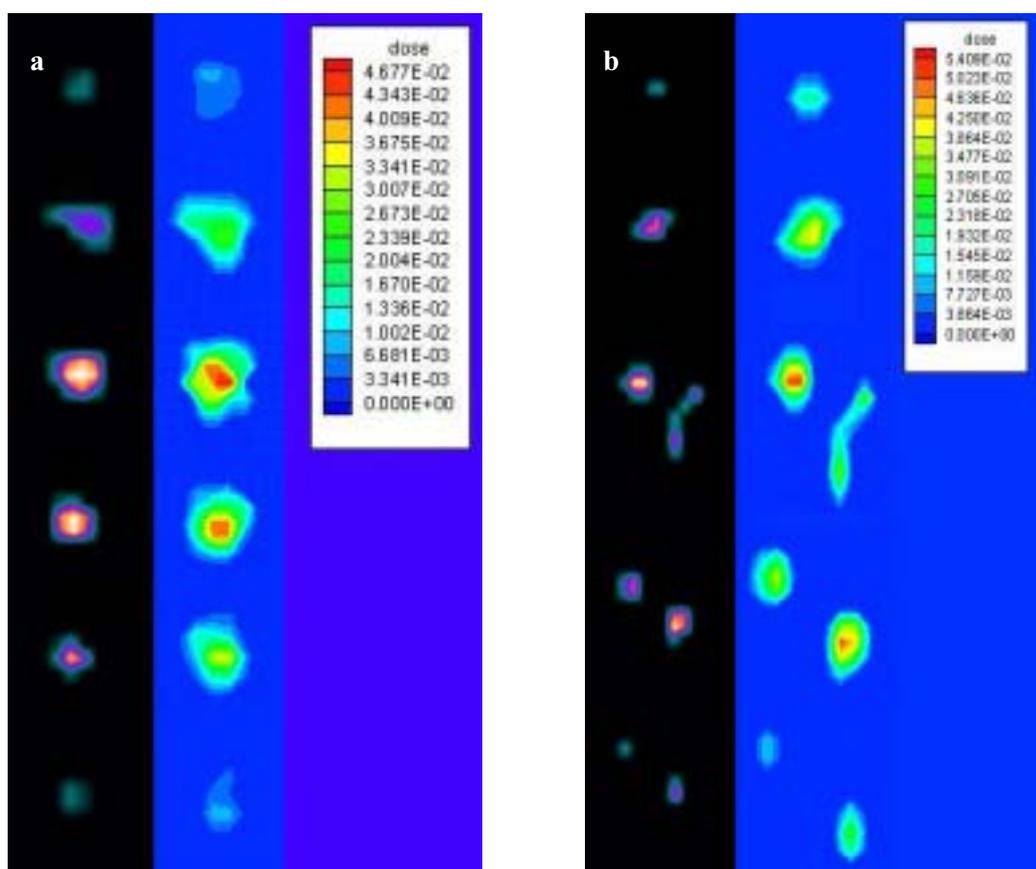


Figura 17. Imagens em cortes transaxiais das distribuições do ^{131}I (preto) e das distribuições de doses (azul) nos restos tiroideanos de duas pacientes tiroideotomizadas 24 horas após a administração de 148 MBq, resultando em doses médias por unidade de atividade acumulada de (a) $1,3 \times 10^{-2} \text{ mGy/MBq.s}$ e (b) $2,1 \times 10^{-2} \text{ mGy/MBq.s}$.

Estes valores do fator-S (tíróide \leftarrow tíróide) para cada paciente, foram comparados com valores obtidos utilizando-se o MIRL (considerando apenas a contribuição das

partículas β) e do programa MIRDOSE, conforme pode se observar na Tabela 7. Vale ressaltar que, tanto os valores do MIRD quanto os do MIRDOSE já foram corrigidos pelos valores das massas dos restos tiroideanos de cada paciente, já que neles são consideradas massas de tiróides normais (19,6 g e 17 g, respectivamente).

As diferenças entre os valores do MIRD e do SCMS/MCNP-4B devem ser provenientes da não consideração da contribuição de fótons na deposição de energia pelos cálculos do MIRD. No programa MCNP foram consideradas separadamente a fração absorvida devidos às partículas β e devido aos fótons, sendo o resultado final a contribuição das duas. Logicamente, a fração absorvida devido às partículas β ($\cong 0,982$) é bem maior que aquela devido aos fótons ($\cong 0,032$) com essas características energéticas e para regiões fontes com esses valores de massa (STABIN e KONIJNENBERG, 2000), por isso a diferença não ser tão significativa.

Tabela 7. Estudo comparativo entre três diferentes métodos de cálculo da dose média por atividade acumulada (Fator-S).

Paciente	Fator-S (mGy/MBq.s)			Diferença Percentual (%)	
	MIRD	MIRDOSE	SCMS/ MCNP-4B	MIRD- SCMS	MIRDOSE- SCMS
E	$5,63 \times 10^{-3}$	$5,93 \times 10^{-3}$	$6,37 \times 10^{-3}$	11,6	6,9
G	$1,18 \times 10^{-2}$	$1,24 \times 10^{-2}$	$1,30 \times 10^{-2}$	9,2	4,6
H	$1,90 \times 10^{-2}$	$1,99 \times 10^{-2}$	$2,05 \times 10^{-2}$	7,3	2,9
I	$3,36 \times 10^{-3}$	$3,54 \times 10^{-3}$	$3,87 \times 10^{-3}$	13,2	8,5

No caso dos valores do MIRDOSE, as diferenças se apresentam menores porque também se considera uma pequena fração absorvida dos fótons, além de assumir que 100% dos elétrons são absorvidos nos tecidos.

Além disso, o programa SCMS constrói um simulador específico por paciente com todos os dados baseados em voxels para a simulação do transporte da radiação e deposição de energia, enquanto nos outros dois métodos são utilizados simuladores padrões da tiróide. Apesar da correção da massa efetuada, as diferenças iniciais nos volumes dos órgãos entre os simuladores, bem como a forma do órgão considerada, influenciam na simulação do transporte e absorção da radiação e, conseqüentemente, nos valores do Fator-S, também contribuindo, assim, para as discrepâncias observadas.

Utilizando os valores do Fator-S obtidos pelo SCMS/MCNP-4B, pode-se ter uma idéia da dose recebida pelos restos tiroideanos de cada paciente, já que lhes foi administrada uma atividade de 3,7 GBq. No caso da paciente G, por exemplo, embora a dose média tenha sido 26,15 Gy, as regiões de isodose demonstram que o tecido tiroideano recebeu doses entre 6,72 Gy e 94,07 Gy. Estes dados da paciente G podem ser observados, juntamente com os das outras pacientes, na Tabela 8.

Tabela 8. Demonstrativo da variação da dose absorvida no tecido dos restos tiroideanos em pacientes tireoidectomizadas após a administração de 3,7 GBq de ¹³¹I.

Paciente	Dose Absorvida Média (Gy)	Intervalo de Dose Absorvida (Gy)
E	388,6	131,8 < D < 1846,0
G	26,15	6,72 < D < 94,07
H	13,30	2,51 < D < 35,08
I	213,4	46,27 < D < 650,7

Observa-se que em diferentes regiões do tecido alvo têm-se diferentes doses absorvidas. Isto poderia acarretar, segundo Bolch et al (1999), uma recidiva do tumor a partir das células cancerígenas sobreviventes; conseqüentemente, a dose absorvida média no tumor pode não ser o parâmetro mais útil na avaliação de resultados clínicos, tornando desejável o cálculo das curvas de isodose. E a busca por cálculos mais refinados, a partir das imagens tomográficas, conduziria naturalmente à dosimetria de voxel. Entretanto,

esta estratégia de tratamento ao nível de voxel só se tornará viável com a implementação de sistemas computacionais específicos para planeamento terapêutico. Inclusive, Bolch et al (1999) já apresentaram valores S de voxel como uma ferramenta dosimétrica que podem ser implementadas em tais sistemas.

Ainda na Tabela 8, observa-se que estas quatro pacientes apresentaram uma variação da dose absorvida média nos restos tiroideanos quando da utilização da atividade fixa de 3,7 GBq, retratando que nem sempre se libera durante a terapia a dose absorvida necessária quando se utiliza metodologias que não levam em consideração a individualidade do paciente.

Efetuada-se os cálculos das doses absorvidas por atividade administrada para os restos tiroideanos das nove pacientes, como disposto na Tabela 9, percebe-se que as outras não avaliadas pelo método SCMS/MCNP-4B também apresentam doses absorvidas médias bem variadas. Observam-se, entre elas, doses absorvidas superiores ao recomendado (300 Gy) (GOOLDEN e DAVEY; HARBERT; MAXON; 1962, 1996b, 1993) quando administrada a atividade terapêutica de 3,7 GBq. Isso justifica a necessidade de recorrer a atividades terapêuticas calculadas e específicas para pacientes para uma otimização da dose.

Tabela 9. Estimativa de dose para pacientes tiroideotomizadas devido à administração de ¹³¹I calculado pelo MIRDOSE.

Paciente	Dose Absorvida por Atividade Administrada (mGy/MBq)		
	Restos Tiroideanos	Medula	Ovários
A	397,46	3,55 x 10 ⁻²	5,92 x 10 ⁻²
B	280,56	3,55 x 10 ⁻²	5,92 x 10 ⁻²
C	267,59	3,61 x 10 ⁻²	5,92 x 10 ⁻²
D	93,09	4,00 x 10 ⁻²	5,28 x 10 ⁻²

E	95,5	$3,81 \times 10^{-2}$	$5,92 \times 10^{-2}$
F	171,42	$4,01 \times 10^{-2}$	$5,28 \times 10^{-2}$
G	9,94	$3,97 \times 10^{-2}$	$5,28 \times 10^{-2}$
H	2,79	$3,35 \times 10^{-2}$	$5,93 \times 10^{-2}$
I	130,36	$3,74 \times 10^{-2}$	$5,81 \times 10^{-2}$

Utilizando-se o programa MIRDOSE e aplicando tempos de residência especificados na Publicação 53 da ICRP (INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION, 1987), foram realizados os cálculos para se estimar a dose absorvida em outros órgãos, como medula e ovários. Para seleção dos tempos de residência, como os percentuais de captação variam de 5% em 5%, foram considerados os percentuais de captação próximos ao de cada paciente (0%, 5% e 15%). Os resultados, que também estão dispostos na Tabela 9, são apenas uma estimativa, uma vez que as pacientes não correspondem ao simulador considerado nos cálculos.

Vale ressaltar que os valores de dose na medula devem estar superestimados, porque no MIRDOSE, quando se calcula o fator-S (órgão ← resto do corpo) supõe-se que toda a energia emitida pelo órgão fonte é absorvida no órgão fonte. Entretanto, no caso de órgãos no qual a radiação não-penetrante consegue atingir um outro órgão, a fração absorvida não será igual a 1 e o uso desta suposição produzirá valores inexatos. Um exemplo disto é a contribuição de dose do resto do corpo para a medula. Stabin et al (2001) afirmam que a magnitude desta superestimação, em qualquer caso, depende da razão dos tempos de residência do resto do corpo e da medula, mas, normalmente, o erro é da ordem de 10%, a não ser nos casos em que esta razão for muito grande, onde o erro pode ser substancial.

Independente disso, observa-se que não há uma variação significativa entre as pacientes com relação às doses absorvidas em medula e ovários após a administração de 3,7 GBq de ^{131}I , resultando numa dose média de 138,09 mGy e 210,54 mGy,

respectivamente. Apesar dessas doses não serem críticas para as pacientes (HARBERT, 1996b), há, entretanto, a possibilidade de uma redução considerável das doses absorvidas se as atividades terapêuticas também puderem ser reduzidas.

4.2.3. Cálculo da Atividade Terapêutica

Com o estudo anatômico e biocinético através do SPECT, foi possível o cálculo da atividade terapêutica que poderia ter sido administrada nas pacientes de forma a liberar a dose absorvida média necessária aos restos do tecido tiroideano.

No estudo anatômico, obtiveram-se as massas (m) dos restos tiroideanos, que influem de forma direta no valor da atividade. No estudo biocinético, obteve-se o comportamento metabólico dos restos tiroideanos de cada paciente através da determinação dos coeficientes das equações das curvas ajustadas (a_0 , a_1 e a_2), além da determinação da fração da atividade do iodo assimilada ($f = A_{\max}/A_{\text{adm}}$).

Assim a atividade a ser administrada para resultar na dose absorvida desejada (D) nos restos tiroideanos é calculada por:

$$A_0 = \frac{C \times a_1 \times a_2 \times D \times m}{f \times (a_2 - a_1) \times \Delta_\beta}$$

onde Δ_β tem o valor de $3,07 \times 10^{-14}$ Gy kg/Bq.s.

Os cálculos foram realizados para todas as pacientes, considerando a dose absorvida de 300 Gy proposta por alguns autores (GOOLDEN e DAVEY; HARBERT; MAXON; 1962, 1996b, 1993). Os resultados estão dispostos na Tabela 10.

Tabela 10. Atividades terapêuticas individualizadas provenientes dos cálculos específicos para as pacientes, considerando uma dose absorvida nos restos tiroideanos de 300 Gy.

Paciente	Atividade Calculada
----------	---------------------

	(GBq)	(mCi)
A	0,8	20,4
B	1,1	28,9
C	1,1	30,3
D	3,2	87,1
E	3,1	84,9
F	1,8	47,3
G	30,2	815,7
H	77,6	2096,1
I	2,3	62,2

Sabendo que todas as pacientes foram submetidas a atividades terapêuticas de 3,7 GBq (100 mCi), observa-se que a maioria das pacientes, em torno de 78%, teriam suas atividades terapêuticas reduzidas, diminuindo, conseqüentemente, a dose absorvida em outros órgão, dentre eles, medula óssea e gônadas. A redução da dose na medula óssea seria devido à diminuição do ^{131}I circulante na corrente sanguínea, como também devido à sua proximidade aos restos tiroideanos; e nas gônadas, devido à redução da atividade a ser eliminada pela urina que, ao se acumular na bexiga, irradia toda a região pélvica. Na paciente A, por exemplo, que seria a paciente a receber a menor atividade, haveria uma diminuição de 78,4% nas doses na medula e ovários. Considerando todas as pacientes que teriam suas atividades reduzidas, a diminuição nestes outros órgãos variou de 13,5% a 78,4%. Estas reduções de doses absorvidas já justificam o emprego de metodologias que busquem a otimização em processos terapêuticos.

Apenas duas pacientes (pacientes G e H) não teriam as suas atividades reduzidas, inclusive apresentando valores de atividades terapêuticas impraticáveis. Isto provavelmente ocorreu devido às captações serem $\ll 1,0\%$. Vale ressaltar que, este intervalo de concentração de atividade não foi incluído nos testes da correlação entre a

concentração de contagens e concentração de atividade. Como Mortelmans et al (1986) informaram que um valor de limiar (*threshold*) fixo pode não ser exato o suficiente para a determinação da atividade porque ele é dependente do contraste da imagem, o mesmo deve ocorrer com o método da subtração percentual da contagem máxima. Provavelmente seria necessário um estudo de quantificação da atividade, utilizando este método, para concentrações de atividade inferiores a 0,6 MBq/mL (16 μ Ci/mL). Sugere-se, entretanto, nestes casos em que as pacientes apresentem estas atividades calculadas muito altas, recorrer à atividade fixa de 3,7 GBq (100 mCi).

Para 33% das pacientes não seria necessário o internamento hospitalar, pois seriam submetidas a atividades terapêuticas inferiores a 1,1 GB (30 mCi) (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 1996) reduzindo, desta forma, os custos para as pacientes e a melhoria das condições psicológicas das mesmas no transcorrer do tratamento que poderia ser feito em sua própria residência. Becker et al (1982) alcançou um percentual de terapias ambulatoriais em torno de 40%, considerando que as atividades necessárias em seus pacientes oscilaram entre 740 e 4810 MBq (20 e 130 mCi), com uma eficácia similar à modalidade das atividades fixas altas. Vale lembrar que a fórmula utilizada por ele no cálculo da atividade não considera o período de captação, já que assume uma “captação instantânea” da concentração de 24 horas. Isto acarreta uma superestimação da dose absorvida para os restos tiroideanos. Thomas et al (1977 *apud* HARBERT, 1996b) encontraram que esta superestimação é de apenas 10% a 15%, o qual, segundo ele, é um erro aceitável.

Obviamente, os pacientes com terapêutica ambulatorial teriam que seguir algumas recomendações. Primeiramente, quanto à utilização do banheiro, uma vez que em torno de 85% da atividade administrada é eliminada pelas vias urinárias nas 72 h após a administração da dose (LIMA; NASCIMENTO; 1997, 1996). Assim, recomenda-se apenas o cuidado para não contaminar o sanitário com a própria urina e acionar a descarga consecutivas vezes como auxiliar na diluição da excreção.

Lima (1997) também ressalta, baseando-se no trabalho de Nishizawa et al (1979), que a atividade eliminada por outras vias (saliva e transpiração) equivale a 2,8% da atividade administrada. Somada àquele percentual obtido pela excreção urinária (85%) tem-se que quase 88% da atividade total é eliminado em 72 h após a administração da dose. Para estas pacientes ambulatoriais, a atividade eliminada pela saliva e pela transpiração será menos de 37 MBq (1mCi), inspirando alguns cuidados, porém não excessivos, com relação aos utensílios alimentares e às roupas de cama e banho. Assim, recomenda-se que sejam lavados separadamente nestes três primeiros dias após a dose terapêutica.

Quanto ao contato com outras pessoas, deve-se orientar segundo a taxa de dose equivalente esperada para os indivíduos do público. Espera-se, entretanto, uma redução na taxa de dose a 1 metro de distância da tiróide de aproximadamente 72%, vinte e quatro horas após a administração da dose terapêutica, e de 90%, quarenta e oito horas após. Assim, sendo a atividade administrada menor que 3,7 GBq, as doses acumuladas em 1 mês nas pessoas com quem têm contato, tanto a 1,0 m quanto a 0,3 m, não ultrapassam o limite do público, em contatos diários de 2, 4 ou 6 horas. Este limite jamais é alcançado, pois após o 11º dia a taxa de dose equivalente é praticamente zero, para este intervalo de atividade administrada (LIMA, 1997).

Além dos benefícios para os pacientes, há os benefícios para as clínicas, que evitariam a perda de material radioativo uma vez que o paciente não possui restos tiroideanos ou metabolismo que justifiquem a atividade administrada; e para os técnicos, que diminuiriam as exposições à radiação durante a manipulação e administração das doses terapêuticas já que as atividades seriam reduzidas.

4.2.3.1. Programa de Planejamento de Dose - PlanDose (Calculadora FaFa - 1.0)

Com a finalidade de efetuar tais cálculos nos serviços de medicina nuclear que, em sua maioria, têm como partícipes do processo de administração de doses terapêuticas os médicos e os técnicos, foi elaborado um programa de planejamento de dose de fácil manipulação e específica para tal objetivo: fornecer a atividade terapêutica de ^{131}I a ser administrada ao paciente.

Neste programa, os dados iniciais de entrada são aqueles do estudo biocinético: as atividades encontradas em determinado tempo da medida após a administração de determinada atividade diagnóstica de ^{131}I (atividade de varredura). Além dos dados metabólicos, também são fornecidos os valores da massa dos restos tiroideanos e da atividade de varredura administrada. Há espaço para identificar o paciente antes de serem efetuados os cálculos e a data em que os mesmos estão sendo realizados, como pode ser observado na Figura 18. Vale ressaltar que os dados de entrada e saída estão nas unidades mais utilizadas nas rotinas dos serviços com o intuito de facilitar o seu uso.

Neste trabalho, a metodologia para coleta dos valores de atividade captada pelos restos tiroideanos nos tempos de medidas foi a do SPECT quantitativo. Há, no entanto, a possibilidade do registro da atividade ainda com a câmera de cintilação, mas com imagens planares, como também com um cintilador sólido, muito conhecido como captador de tiróide, que não produz imagens, registrando apenas contagens. Independente do método como foram adquiridos os dados de entrada, a calculadora efetua o cálculo do comportamento metabólico, desde que se tenha em mente quão exato é o método escolhido. Furhang et al (1999) alertam que a utilização do captador de tiróide pode superestimar os valores das atividades devido às contagens provenientes das glândulas salivares e submandibulares, como também introduzir erros no registro da fase de eliminação, já que os dados desta fase refletem um comportamento médio de todo o iodo que está nos tecidos no campo de contagem do captador. Com a utilização de imagens, pode-se delimitar a região de interesse, não contabilizando estas contagens indesejadas.



Figura 18. Imagem do Programa PlanDose (Calculadora FaFa - 1.0) com os dados de entrada de uma paciente tireoidectomizada para efetuar o cálculo da atividade terapêutica na ablação dos restos tiroideanos.

É importante inserir na primeira janela dos parâmetros de ajuste a atividade máxima encontrada para o paciente para que o ajuste possa convergir de forma mais rápida e direta. Vale ressaltar também que, apesar de já estar inserido o valor da dose absorvida desejada (30000 cGy), este não é fixo, podendo ser modificado de acordo com a filosofia terapêutica adotada pelo médico nuclear da instituição.

Após a entrada dos dados, todo o cálculo será realizado quando o ajuste for solicitado, clicando o botão “Ajustar”. O ajuste da curva é feito através da minimização da função de mérito pelo método de Levenberg-Marquardt e os parâmetros a_0 , a_1 e a_2 são determinados. Como a minimização é feita iterativamente, já que se trata de uma função não-linear, o ajuste é interrompido quando o quadrado da diferença entre os quadrados das funções de mérito anterior e atual é menor que 0,001 ou quando efetuadas quarenta iterações. Nas pacientes estudadas, observou-se apenas um caso em que o ajuste foi

interrompido por atingir esse número máximo de iterações, demonstrando que a convergência, de fato, é rápida.

O resultado do ajuste da curva fornecido na Figura 19 demonstra que o ajuste é idêntico ao obtido pelo programa Grace 5.0 visto no gráfico da Figura 15. Da mesma forma, todas as pacientes tiveram seus ajustes de curva metabólica em concordância com os obtidos pelo programa Grace. Com este ajuste da curva, se obtém uma melhor exatidão nos cálculos de dose a serem efetuados quando comparados aos cálculos efetuados pela aproximação clássica. Na realidade, o método clássico, já mencionado nos itens 2.2.1 e 2.3.2, que considera apenas um compartimento biológico (apenas uma exponencial), apresenta uma resposta similar nos casos em que a captação máxima ocorre em torno de 24 horas, provavelmente porque a área desprezada que estaria sob a curva nas primeiras horas é parcialmente compensada por um comportamento de eliminação mais lento inferido da curva de decaimento 24-72 horas. Entretanto, quando a captação máxima se dá em um tempo diferente, como é o caso da paciente com a curva da biocinética da Figura 19, a atividade acumulada e, conseqüentemente, a dose poderia ser superestimada por um fator de três (FURHANG et al, 1999).

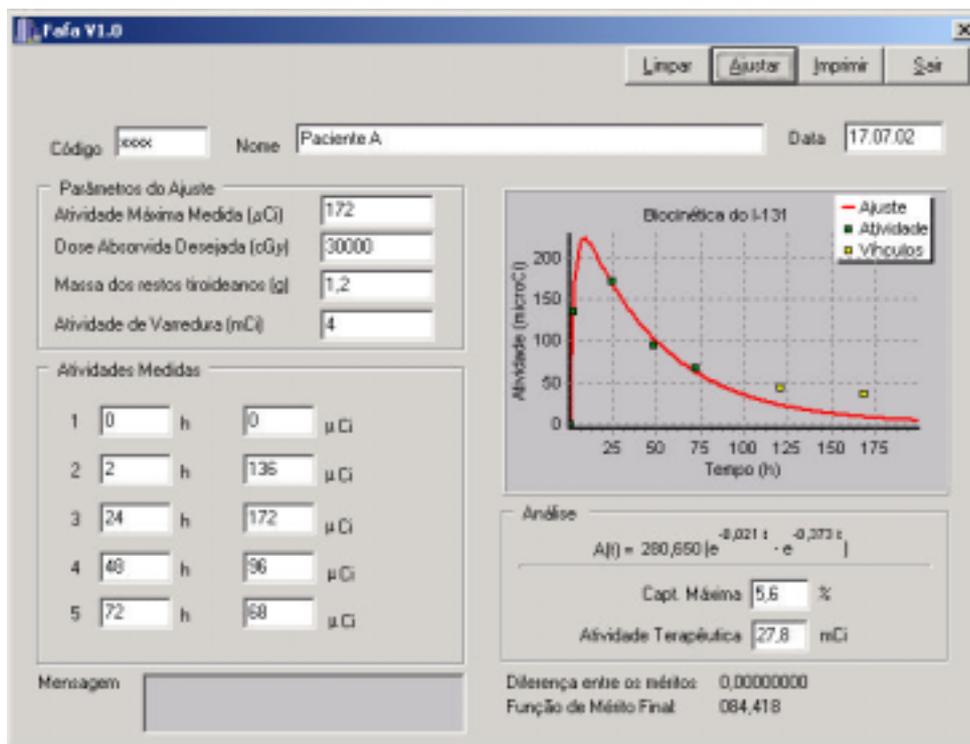


Figura 19. Imagem do Programa PlanDose (Calculadora FaFa - 1.0) com os resultados de ajuste da curva com os pontos de entrada e com a atividade terapêutica necessária para a ablação dos restos tiroideanos.

Além do ajuste da curva com a equação, a calculadora fornece o valor do percentual de captação máxima, a atividade terapêutica a ser administrada e a diferença entre as funções de mérito e a função de mérito final para aumentar a confiabilidade nos dados obtidos (Figura 19).

Vale ressaltar que o percentual de captação máxima é definido no ponto máximo da curva e não pelo valor de atividade máxima medida (um dos dados de entrada do sistema). A atividade máxima da curva foi definida através da derivada da equação igualada a zero. Quanto à atividade terapêutica, o cálculo foi efetuado pela equação citada no item 4.2.3.

Ainda na Figura 19, observa-se uma função de mérito final relativamente baixa e a diferença entre as funções de méritos anterior e atual igual a zero. Caso as diferenças entre os méritos estejam acima de 0,001 ou a função de mérito final seja maior que 300, surge uma mensagem orientadora para que o usuário modifique o valor de entrada da atividade máxima medida, como indicado na Figura 20.

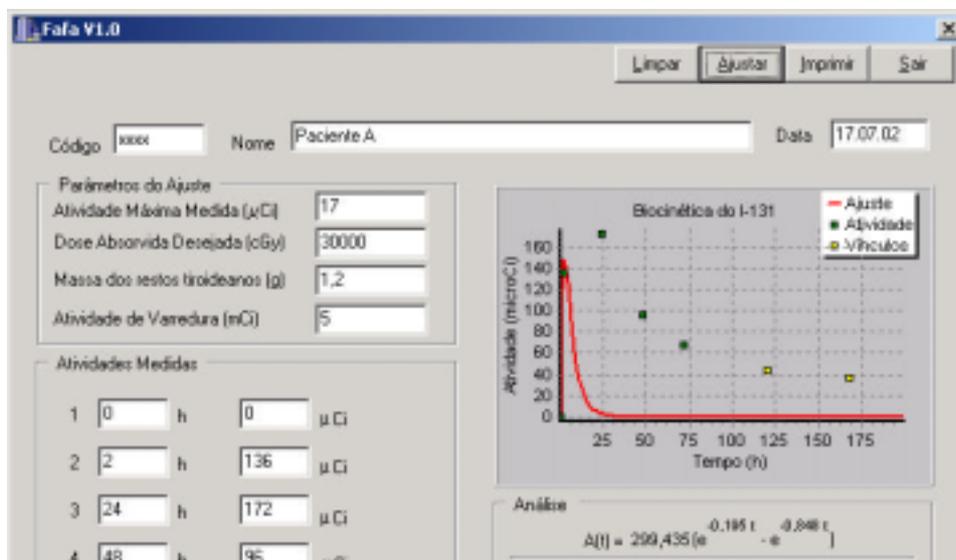


Figura 20. Imagem do Programa PlanDose (Calculadora FaFa - 1.0) com os resultados de um ajuste da curva não satisfatório e o surgimento da mensagem de orientação.

Também foram incluídos no gráfico dois pontos vínculos, que são determinados automaticamente através do cálculo de decaimento físico do ^{131}I a partir do último ponto da atividade medida para 48 h e 96 h. Espera-se que, nos ajustes, as curvas passem abaixo desses pontos vínculos. Isto aconteceu com 67% das pacientes, já que no momento do ajuste esses pontos não são levados em consideração. São apenas pontos indicativos.

Os resultados obtidos podem ser impressos e arquivados juntamente com as fichas dos pacientes, conforme a necessidade de cada serviço.

Apesar da calculadora ter sido montada visando a ablação dos restos tiroideanos, a princípio ela também pode ser utilizada para o cálculo de atividade para terapia de hipertireoidismo, desde que sejam coletados os dados metabólicos e determinada a massa da tiróide que, como não se trata de pacientes tireoidectomizados, pode também ser determinada por ultra-sonografia. Caso seja preferida a determinação da massa por SPECT, é possível que os parâmetros determinados neste trabalho precisem ser modificados, a fim de adequá-los aos intervalos de volume do órgão e concentração de atividade esperados.

Há ainda a possibilidade da ampliação de tal instrumento de cálculo para aplicação em planejamento de terapia de metástases de câncer de tiróide, determinando-se a atividade para dose máxima no tumor com uma dose na medula menor que 2 Gy. Para tal, deve-se incluir a possibilidade da realização dos dois cálculos: o da dose na medula e o da dose no tumor.

5. CONCLUSÕES

A partir dos resultados encontrados pode-se concluir que:

1) A subtração do *background* usando o método do percentual de contagem máxima (% MAX COUNT), combinado com a correção de espalhamento utilizando o método da tripla janela de energia, pode ser um método útil e seguro para quantificação por SPECT de volumes entre 3-10 ml, com erros percentuais abaixo de 9% para fontes com geometrias regulares e de 11% para geometrias irregulares. Abaixo do volume de 3 ml, no entanto, os dados da imagem de SPECT não fornecem uma estimativa de volume confiável, e para um caso não conhecido, a relação torna-se difícil de ser estabelecida uma vez que este volume está abaixo do limite de resolução do sistema.

2) A definição do percentual de subtração para a quantificação de volume através do SPECT depende da concentração de atividade das fontes. Quanto maior a concentração de atividade da fonte, maior o percentual de subtração a ser aplicado. Desta forma, se faz necessário definir as características dos indivíduos (volume e concentração de atividade nos órgãos) que serão estudadas para tentar reproduzi-las exatamente durante os estudos com os simuladores para a determinação dos parâmetros de aquisição e processamento. No caso de pacientes tireoidectomizados e para um sistema de imagem com as características aqui expostas, o percentual de 67,5% é o ideal.

3) No estudo com as pacientes, a metodologia para quantificação do volume por SPECT apresenta uma boa exatidão dentro dos limites de resolução do sistema. Como o erro percentual médio para fontes com geometria irregular foi de 10%, para uma maior

segurança em cálculos de dose, pode-se considerar o volume dos restos tiroideanos como sendo o volume calculado acrescido deste percentual.

4) As doses absorvidas nos restos tiroideanos foram superiores aos valores desejados para a dose ablativa em 78% das pacientes. Este fato mostra que o uso de uma dose terapêutica fixa, independente das massas tiroideanas e da biocinética do ^{131}I para cada paciente, não é uma prática adequada do ponto de vista de otimização da proteção radiológica. Considerando todas estas pacientes que teriam suas atividades reduzidas, a diminuição nestes outros órgãos variou de 13,5% a 78,4%. Estas reduções de doses absorvidas justificam o emprego de metodologias que busquem a otimização em processos terapêuticos.

5) No caso de algumas pacientes estudadas (33%) não seria necessário o internamento hospitalar, pois seriam submetidas a atividades terapêuticas inferiores a 1,1 GB (30 mCi). Desta forma, os custos para estas pacientes seriam reduzidos e haveria a melhoria das condições psicológicas das mesmas no transcorrer do tratamento que seria feito em sua própria residência. Obviamente, as pacientes com terapêutica ambulatorial teriam que seguir algumas recomendações de proteção radiológica.

6) O Programa de planejamento de dose PlanDose (Calculadora FaFa 1.0) é de grande utilidade no planejamento da ablação dos restos tiroideanos, pois permite obter a atividade terapêutica de ^{131}I a ser administrada no paciente. Apesar do programa ter sido montado visando a ablação dos restos tiroideanos, ele também pode ser utilizado para o cálculo de atividade para terapia de hipertireoidismo.

5.1. Propostas para Trabalhos Futuros

1) Dando continuidade a este trabalho pretende-se acompanhar o tratamento de um conjunto de pacientes que irão receber uma atividade calculada com base no protocolo proposto, procurando com isso implantar o protocolo em um serviço de medicina nuclear do Recife.

2) Ampliar o uso do programa PlanDose para o cálculo da atividade para o tratamento de pacientes hipertiroideos.

3) Gerar uma nova versão do programa PlanDose, adicionando um banco de dados, a fim de que os dados dos pacientes possam permanecer arquivados para consultas futuras, e também, depois de algumas modificações, aplicá-lo em planejamento para terapia de metástases funcionantes de câncer de tiróide, determinando a atividade para dose máxima no tumor com uma dose na medula menor que 2 Gy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA FILHO, P.J. Aplicação Clínica do TSH Recombinante Humano. *Jornal da Imagem*, nº 269, 2001.

ASHCRAFT, M.W.; VAN HERLE, A.J. Management of thyroid nodules. I. History and Physical examination, blood test, x-ray tests, and ultrasonography. *Head, Neck Surg*, 3:216-230, 1981 *apud* HARBERT, J.C. Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Carcinoma. In: *Nuclear Medicine Diagnosis and Therapy*. Ed. Thieme, New York, 1996. Cap. 40, p. 951-973.

ASHCRAFT, M.W.; VAN HERLE, A.J. Management of thyroid nodules. II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head, Neck Surg*, 3:297, 1981 *apud* HARBERT J.C. Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Carcinoma. In: *Nuclear Medicine Diagnosis and Therapy*. Ed. Thieme, New York, 1996. Cap. 40, p. 951-973.

BECKER, D.V.; HURLER, J.R.; MOTAZEDI, A.; et al. Ablation of postsurgical thyroid remnants in patients with differentiated thyroid cancer can be achieved with less whole body radiation. *J Nucl Med*, 23:43, 1982 *apud* HARBERT J.C. Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Carcinoma. In: *Nuclear Medicine Diagnosis and Therapy*. Ed. Thieme, New York, 1996. Cap. 40, p. 951-973.

BEIERWALTES, W.H.; NISHIYAMA, R.H.; THOMPSON, N.W.; COOP, J.E.; KUBO, A. Survival time and “cure” in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: statistics following University of Michigan therapy. *J Nucl Med*, 23:561, 1982.

BEIERWALTES, W.H. The Treatment of Thyroid Carcinoma with radioactive iodine. *Semin Nucl Med*, 8:79, 1978.

BENUA, R.S.; CICALI, N.R.; SONENBERG, M.; RAWSON, R.W. The relations of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol*, 87:171, 1962.

BLUMHART, R.; WILLIAMS, S. Thyroid Carcinoma – General Considerations. Review and Reference Notes on Nuclear Medicine 1999a. Disponível em: <<http://nuc-med-read.uthscsa.edu/williams/NucMed/THY09.HTM>>. Acesso em: jan.2000

BLUMHART, R.; WILLIAMS, S.: Thyroid Nodules. Review and Reference Notes on Nuclear Medicine 1999b. Disponível em: <<http://nuc-med-read.uthscsa.edu/williams/NucMed/THY03.HTM>>. Acesso em: jan.2000.

BOLCH, W.E.; BOUCHET, L.G.; ROBERTSON, J.S.; WESSELS, B.W.; SIEGEL, J.A.; HOWEL, R.W.; ERDI, A.K.; AYDOGAN, B.; COSTES, S.; WATSON, E.E. MIRD Pamphlet No 17: The Dosimetry of Non uniform Activity Distributions – Radionuclide S Values at the Voxel Level. *J Nucl Med*, 40:11S-38S, 1999.

BRIESMEISTER, J. MCNP - A general Monte Carlo n-particle transport code, version 4B. Los Alamos National Laboratory, *report LA-12625-M*, 1997.

BROWNELL, G.L.; ELLETT, W.H.; REDDY, A.R. MIRD Pamphlet No 3: Absorbed fractions for photon dosimetry. *J Nucl Med*, 9 (1):27-39, 1968.

CABREJAS, M.L. *Tomografía en Medicina Nuclear*. Editado por El Comité de Instrumentación y Garantía de Calidad del ALASBIMN, Argentina, 1999, Cap 5, p. 103-124.

CARSON, R.E. Mathematical Modeling and Compartmental Analysis. In: HARBERT, J.C.; ECKELMAN, W.C.; NEUMANN, R.D. *Nuclear Medicine - Diagnosis and Therapy*, Ed. Thieme Medical Publisher, Inc., New York, 1996, Cap. 8, p.167-194.

CLAIRAND, I.; RICARD, M.; GOURIOU, J.; DI PAOLA, M.; AUBERT, B. DOSE3D: EGS4 Monte Carlo Code-Based Software for Internal Radionuclide Dosimetry. *J Nucl Med*, 40:1517-1523, 1999.

CLOUTIER, R.J.; WATSON, E.E.; COFFEY, J.L. Elementos de Dosimetria. In: ROCHA, A.F.G.; HARBERT, J.C. *Medicina Nuclear - Bases*. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1979; Cap. 7, p. 96-108.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR - CNEN. *NE 3.05: Requisitos de Radioproteção e Segurança para Serviços de Medicina Nuclear*. 1996.

COMTOIS, R.; THÉRIAULT, C.; DEL VECCHIO, P. Assessment of the efficacy of iodine-131 for thyroid ablation. *J Nucl Med*, 34: 1927-1930,1993.

CRISTY, M.; ECKERMAN, K. Specific absorbed fractions of energy at various ages from internal photons sources. *ORNL/TM-8381 V1-V7*. Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, 1987.

DEGROOT, L.J.; REILLY, M. Comparasion of 30- and 50 mCi dose of iodine-131 for thyroid ablation. *Annals Int Med*, 96:51-53,1982.

DEGROOT, L.J.; KAPLAN, E.L.; MCCORMICK, M.; STRAUS, F.H. Natural History, Treatment, and Course of Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 71:414-424, 1990.

DI MARTINO, F.; TRAINO, A.C.; STABIN, M.G.; LIPPI, F.; BOGAZZI, F.; CAMPOMORI, A.; FERDEGHINI, M.; ALBERTI, B.; BARTALENA, L.; VITTI, P.; LAZZERI, M.; PINCHERA, A.; MARTINO, E.. A Mathematical Model of Thyroid Mass Reduction After Radioiodine Therapy of Graves' Disease. *Phys Med*, 16(3):127-136, 2000.

DWORKIN, H.J.; MEIER, D.A.; KAPLAN, M. Advances in the Management of Patients with Thyroid Disease. *Semin in Nucl Med*, 25(3):205-220, 1995.

ELLETT, W.H.; HUMES, R.M. MIRD Pamphlet No 8 Absorbed fractions for small volumes containing photon-emitting radioactivity. *J Nucl Med*, 12(5):25-32, 1971.

ENGLISH, R.J.; BROWN, S.E. *SPECT - Single-photon Emission Computed Tomography: A Primer*. Editado por The Society of Nuclear Medicine, Estados Unidos, 1990, Cap. 5.

FLOWER, M.A.; SCHLESINGER, T.; HINTON, P.J.; ADAM, I.; MASOOMI, A.M.; ELBELLI, M.A.; OTT, R.J.; MCCREADY, V.R.; HARMER, C.L. Radiation Dose Assessment in Radioiodine Therapy 2 – Practical Implementation using Quantitative Scanning and PET, with Initial Results on Thyroid Carcinoma, *Radiother Oncol*, 15:345, 1989.

FURHANG, E.E.; LARSON, S.M.; BURANAPONG, P.; HUMM, J.L. Thyroid Cancer Dosimetry Using Clearance Fitting. *J Nucl Med*, 40:131-136, 1999.

GIAP, H.B.; MACEY, D.J.; PODOLOFF, D.A. Development of a SPECT-Based Three-Dimensional Treatment Planning System for Radioimmunotherapy. *J Nucl Med*, 36:1885-1894, 1995.

GILLAND, D.; JASZCZAK, R.J.; TURKINGTON, T.G.; GREER, K.L.; COLEMAN, R.E. Volume and Activity Quantitation with Iodine-123 SPECT. *J Nucl Med*, 35:1707-1713, 1994.

GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Versão 1.0. IARC CancerBase Nº 5. Lyon, IARC Press, 2001. Disponível em: <http://www-dep.iarc.fr>. Acesso em: setembro de 2001.

GOOLDEN, A.W.; DAVEY, J.B. The ablation of normal thyroid tissue with iodine 131. *British J Radiol*, 36(425): 340-345, 1962.

HARBERT, J.C. Radioiodine Therapy of Hyperthyroidism. In: *Nuclear Medicine - Diagnosis and Therapy*. Ed. Thieme, New York, 1996a. Cap. 39, p. 951-973.

HARBERT, J.C. Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Carcinoma. In: *Nuclear Medicine Diagnosis and Therapy*. Ed. Thieme, New York, 1996b. Cap. 40, p. 951-973.

HAY, I.D. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 19:545, 1990.

HOWELL, R.W.; NARRA, V.R.; RAO, D.V. Absorbed Dose Calculations for Rapidly Growing Tumors. *J Nucl Med*, 33:277-281, 1992.

HURLER, J.R.; BECKER, D.V. The use of radioiodine in management of thyroid cancer. In: FREEMAN, L.M.; WEISSMAN, H.S. (eds). *Nuclear Medicine Annual*, Ed. Press, New York, 1983; p. 329.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. *ICRP Publication 53: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals*. Report of a Task Group of Committee, 1987.

INGBAR, S.H.; WOEBER, K.A. The Thyroid Gland. *Textbook of Endocrinology*, Ed. Robert H. Williams, 1981. Cap. 4.

ISRAEL, O.; IOSILEVSKY, G.; FRONT, D.; BETTMAN, L.; FRENKEL, A.; ISH-SHALON, S.; STEINER, M.; BEN-HARUSH, M.; KOLODNY, G.M. SPECT Quantification of Iodine-131 Concentration in Phantoms and Human Tumors. *J Nucl Med*, 31:1945-1949, 1990.

JASZCZAK, R.J.; COLEMAN, R.E.; WHITEHEAD, F.R. Physical factors affecting quantitative measurements using camera-based single photon emission computed tomography (SPECT). *IEEE Trans Nucl Sci NS*, 28:69-80, 1981.

JOHNSON, T.; MCCLURE, D.; MCCOURT, S. MABDOSE I: Characterization of a general purpose dose estimation code. *Med Phys*, 26(7):1389-1395, 1999.

KING, M.A.; LONG, D.T.; BRILL, A.B. SPECT volume quantitation: Influence of spatial resolution, source size and shape, and voxel size. *Med Phys*, 18(5):1016-1024, 1991.

KOLBERT, K.S.; SGOUROS, G.; SCOTT, A.M.; BRONSTEIN, J.E.; MALANE, R.A.; ZHANG, J.; KALAIGIAN, H.; MCNARA, S.; SCHWARTZ, L.; LARSON, S.M. Implementation and Evaluation of Patient-Specific Three-Dimensional Internal Dosimetry. *J Nucl Med*, 38:301-308, 1997.

LEEPER, R.D.; SHIMAOKA, K. Treatment of metastatic thyroid cancer. *Clin Endocrinol Metab*, 9:383, 1980.

LEEPER, R. Controversies in the Treatment of Thyroid Cancer: The New York Memorial Hospital Approach. In: OPPENHEIMER, J.H. (ed). *Thyroid Today*, 5(4):1-4, 1982.

LIMA, F.F. *Avaliação da Dose em Pacientes e Indivíduos do Público decorrentes da Terapia de Disfunções Tiroideanas com ¹³¹I*. 1997. 97 f. Dissertação (Mestrado em Biofísica e Radiobiologia) - Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco.

LIU, N.; WILLIAMS, L.E.; LOPATIN, G.; YAMAUCHI, D; WONG, J.; RAUBITSCHKEK, A.A. A Radionuclide Therapy Treatment Planning and Dose Estimation System. *J Nucl Med*, 40:1151-1153, 1999.

LOEVINGER, R.; BUDINGER, T.F.; WATSON, E.E. in collaboration with MIRD Committee. *MIRD PRIMER for absorbed dose calculation*, 1991, p. 1-17.

MARINELLI, L.; QUIMBY, E.; HINE, G. Dosage Determination with Radioactive Isotopes. II Practical Considerations in Therapy and Protection. *Am J Roent and Radium Ther*, 59:260-280, 1948.

MAXON, H.R.; THOMAS, S.R.; HERTZBERG, V.S.; KEREIAKES, J.G.; CHEN, I-W.; SPERLING, M.I.; SAENGER, E.L. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med*, 309(16):937, 1983.

MAXON, H.R. The role of ¹³¹I in the treatment of thyroid cancer. *Thyroid Today*, 16(2):1, 1993.

MAZZAFERRI, E.L.; YOUNG, R.L.; OERTEL, J.E.; et al. Papillary thyroid carcinoma: The impact of therapy in 576 patients. *Medicine*, 56:171, 1977 *apud* HARBERT, J.C. Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Carcinoma. In: *Nuclear Medicine Diagnosis and Therapy*. Ed. Thieme, New York, 1996; Cap. 40, p. 951-973.

MAZZAFERRI, E.L. Radioiodine and other treatment and outcomes. In: Braverman LE, Utiger RD (eds): *Werner and Ingbar's the Thyroid*, 6th ed. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1991, p. 1138 *apud* HARBERT, J.C. Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid

Carcinoma. In: *Nuclear Medicine Diagnosis and Therapy*. Ed. Thieme, New York, 1996; Cap. 40, p. 951-973.

MAZZAFERRI, E.L. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*, 328:553-559, 1993.

MORTEENSON, J.D.; WOOLNER, L.B.; BENNETT, W.A. Gross and Microscopic Findings in Clinically Normal Thyroid Glands. *J Clin Endocrinol Metab*, 15:1270-120, 1955.

MORTELMANS, L.; NUYTS, J.; VAN PAMEL, G.; VAN DEN MAEGDENBERGH, V.; DE ROO, M.; SUETENS, P. A New Thresholding Method for Volume Determination by SPECT. *Eur J Nucl Med*, 12:284-290, 1986.

NASCIMENTO, A.C.H. *Análise Biocinética do iodo-131 e dosimetria citogenética em pacientes após a administração do radionuclídeo para o tratamento de câncer de tiróide*, 1996. 117 f. Dissertação (Mestrado em Biologia) – Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

NATIONAL ELECTRICAL MANUFACTURERS ASSOCIATION - NEMA, *Standards for Performance Measurements of Scintillation Cameras*, Washington D.C., 1986.

NISHIZAWA, K.; OHARA, K.; OHSHIMA, M.; MAEKOSHI, H.; ORITO, T.; WATANABE, T. Monitoring of Excretions and Used Materials of Patients Treated with ¹³¹I. *Health Physics*, 38:467-481, 1979.

POCHIN, E.E. Radioiodine Therapy of Thyroid Cancer. *Semin Nucl Med*, 1:503, 1971.

PRETORIUS, P.H.; VAN ASWEGEN, A.; HERBST, C.P.; LÖTTER, M. The effects of different corrections techniques on absolute volume determination with SPECT using a threshold edge detection method. *Med Phys*, 18:390, 1991.

RAWSON, R.W.; RALL, J.E.; PEACOCK, W. Limitations and indications in the treatment of cancer of the thyroid with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol*, 11:1128-1142, 1951.

RODRIGUEZ, J.R.R. Tratamiento quirúrgico y tratamiento complementario con radioyodo ¹³¹I. *Rev Espan Med Nucl*, suplemento 1:28-36, 1989.

SGOUROS, G.; CHIU, S.; PENTLOW, K.S.; BREWSTER, L.J.; KALAIGIAN, H.; BALDWIN, B.; DAGHIGHIAN, F.; GRAHAM, M.C.; LARSON, S.M.; MOHAN, R. Three-Dimensional Dosimetry for Radioimmunotherapy Treatment Planning. *J Nucl Med*, 34:1595-1601, 1993.

SGOUROS, G. Treatment planning for internal emitter therapy: methods, applications, and clinical implications. In: Sixth International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium, 1996, Gatlinburg-TN. *Oak Ridge Associated Universities*, A. Stelson, M. Stabin, R. Sparks eds. 1999, p. 13-25.

SIEGEL, J.A.; THOMAS, S.R.; STUBBS, J.B.; STABIN, M.G.; HAYS, M.T.; KORAL, K.F.; ROBERTSON, J.S.; HOWELL, R.W.; WESSELS, B.W.; FISHER, D.R.; WEBER, D.A.; BRILL, A.B. MIRD Pamphlet No 16: Techniques for Quantitative Radiopharmaceutical Biodistribution Data Acquisition and Analysis for Use in Human Radiation Dose Estimates. *J Nucl Med*, 40:37S-61S, 1999.

SILVERBERG, E.; LUBERA, J.A. Cancer statistic. *CA*, 39:3, 1989 *apud* HARBERT, J.C.: Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Carcinoma. In: *Nuclear Medicine Diagnosis and Therapy*. Ed. Thieme, New York, 1996, Cap. 40, p. 951-973.

SMITH, E.M. Dose estimate techniques. In: *Nuclear Medicine Physics, instrumentation, and agents*. Rollo FD (ed), 1977, p. 513-543.

SNYDER, W.; FORD, M.; WARNER, G.; WATSON, S. MIRD Pamphlet N° 11: "S" absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs, *Society of Nuclear Medicine*, New York, NY, 1975.

SNYDER, W.S.; FORD, M.R.; WARNER, G.G.; FISHER, H.L. MIRD Pamphlet N° 5: Estimates of specific absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom. *J Nucl Med.* 1969 *apud* SMITH, E.M. Dose estimate techniques. In: *Nuclear Medicine Physics, instrumentation, and agents*. Rollo FD (ed), 1977, p. 513-543.

STABIN, M.; WATSON, E.; CRISTY, M.; RYMAN, J.; ECKERMAN, K.; DAVIS, J.; MARSHALL, D.; GEHLEN, K. Mathematical models and specific absorbed fractions of photon energy in the nonpregnant adult female and at the end of each trimester of pregnancy. *Report ORNL/TM-12907*, ORNL, 1995.

STABIN, M.G. MIRDOSE: Personal Computer Software for Internal Dose Assessment in Nuclear Medicine. *J Nucl Med*, 37:538-546, 1996.

STABIN, M.G.; KONIJNENBERG, M. Re-evaluation of Absorbed Fractions for Photons and Electrons in Small Spheres. *J Nucl Med*, 41:149-160, 2000.

STABIN, M.G.; SIEGEL, J.A.; SPARKS, R.B.; ECKERMAN, K.F.; BREITZ, H.B. Contribution to Red Marrow Absorbed Dose from Total Body Activity: A Correction to the MIRD Method. *J Nucl Med*, 42(3): 492-498, 2001.

THOMAS, S.R.; MAXON, H.R.; KEREIAKES, J.G.; et al. Quantitative external counting enabling improved diagnostic and therapeutic decision in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Radiology*, 122:731, 1977 *apud* HARBERT, J.C. Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Carcinoma. In: *Nuclear Medicine Diagnosis and Therapy*. Ed. Thieme, New York, 1996; Cap. 40, p. 951-973.

VANDER, J.B.; GASTON, E.A.; DAWBER, T.R. The significance of nontoxic thyroid nodules: Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med*, 69:537-540, 1968 *apud* DWORKIN, H.J.; MEIER, D.A.; KAPLAN, M. Advances in the Management of Patients with Thyroid Disease. *Semin Nucl Med*, 25(3):205-220, 1995.

WANET, P.M.; SAND, A.; ABRAMOVICI, J. Physical and Clinical Evaluation of High-Resolution Thyroid Pinhole Tomography. *J Nucl Med*, 37:2017-2020, 1996.

WIEDEMANN, W. Texto e Atlas de Ultra-Sonografia e Cintilografia da Tireóide, Livraria e Editora REVINTER Ltda, 2ª edição, Rio de Janeiro, 2000, p. 178.

WOOLNER, L.B.; BEAHRS, O.H.; BLACK, B.M.; et al. Classification and prognosis of thyroid carcinoma. *Am J Surg*, 102:354, 1961 *apud* HARBERT, J.C. Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Carcinoma. In: *Nuclear Medicine Diagnosis and Therapy*. Ed. Thieme, New York, 1996; Cap. 40, p. 951-973.

WOOLNER, L.B. Thyroid Carcinoma : pathologic classification with data on prognosis. *Semin Nucl Med*, 1:481, 1971 *apud* HARBERT, J.C. Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Carcinoma. In: *Nuclear Medicine Diagnosis and Therapy*. Ed. Thieme, New York, 1996; Cap. 40, p. 951-973.

WU, R.; SIEGEL, J. Absolute quantitation of radioactivity using the buildup factor. *Med Phys*, 11(2):189-192, 1984.

YORIYAZ, H.; STABIN, M.G.; SANTOS, A. Monte Carlo MCNP-4B-Based Absorbed Dose Distribution Estimates for Patient-Specific Dosimetry. *J Nucl Med*, 42:662-669, 2001.

ZAIDI, H. Comparative Methods for Quantifying Thyroid Volume Using Planar Imaging and SPECT. *J Nucl Med*, 37:1421-1426, 1996a.

ZAI, H. Organ Volume Estimation Using SPECT. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 43(3):2174-2182, 1996b.

ZANZONICO, P.B.; BIGLER, R.E.; SGOUROS, G.; STRAUSS, A. Quantitative SPECT in Radiation Dosimetry. *Semin Nucl Med*, 19(1): 47-61, 1989.