



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

BÁRBARA SMILGYS

RADIOIODOTERAPIA DO CÂNCER DIFERENCIADO DE TIREOIDE COM
DOSIMETRIA PERSONALIZADA SIMPLIFICADA

CAMPINAS

2018

BÁRBARA SMILGYS

RADIOIODOTERAPIA DO CÂNCER DIFERENCIADO DE TIREOIDE COM
DOSIMETRIA PERSONALIZADA SIMPLIFICADA

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências na área de Oncologia.

Orientador: Prof. Dr. Celso Darío Ramos

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA BÁRBARA SMILGYS E ORIENTADA PELO PROF. DR. CELSO DARÍO RAMOS.

CAMPINAS

2018

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Sm44r Smilgys, Bárbara, 1986-
Radioiodoterapia do câncer diferenciado de tireoide com dosimetria personalizada simplificada / Bárbara Smilgys. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Celso Darío Ramos.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias da glândula tireoide. 2. Terapia. 3. Radioisótopos do iodo. 4. Dosimetria. I. Ramos, Celso Darío, 1964-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Differentiated thyroid cancer radioiodine therapy with simplified personalized dosimetry

Palavras-chave em inglês:

Thyroid neoplasms

Therapy

Iodine radioisotopes

Dosimetry

Área de concentração: Oncologia

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Celso Darío Ramos [Orientador]

Fabiano Reis

George Barberio Coura Filho

Data de defesa: 23-02-2018

Programa de Pós-Graduação: Assistência ao Paciente Oncológico



MEMBROS DA COMISSÃO JULGADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE **BÁRBARA SMILGYS** — RA 031384 APRESENTADA E APROVADA À FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, EM 23 DE FEVEREIRO DE 2018.

COMISSÃO JULGADORA:

Prof. Dr. Celso Darío Ramos - Orientador da Candidata, FCM/UNICAMP

Prof. Dr. Fabiano Reis, FCM/UNICAMP

Prof. Dr. George Barberio Coura Filho, ICESP/HCFMUSP

A ATA DE DEFESA, ASSINADA PELOS MEMBROS DA COMISSÃO EXAMINADORA, CONSTA NO PROCESSO DE VIDA ACADÊMICA DA ALUNA.

CAMPINAS

2018

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Celso Darío Ramos, pela oportunidade de trabalhar com um projeto tão especial para mim e pela confiança em mim depositada.

À Dra. Bárbara Juarez Amorim, por ter recebido este projeto de braços abertos.

A todos os residentes médicos do Serviço de Medicina Nuclear do HC/Unicamp que, ao longo de mais de um ano, me ajudaram a selecionar os pacientes para este projeto.

Em especial, agradeço à biomédica Edna Brunetto, que se desdobrou por meses para abrir espaço na agenda do SMN, para que fosse possível realizar todos os exames necessários para o desenvolvimento deste trabalho.

À equipe de Enfermagem do SMN, que me ajudou com paciência nas coletas de amostras de sangue.

Agradeço também a todos os outros funcionários do SMN/HC/Unicamp, que mantêm a rotina funcionando apesar de todos os imprevistos.

Muito obrigada aos membros de minha banca de exame de qualificação, Dr. Fabiano Reis e Dr. Sérgio Dertkigil, pela disponibilidade, sugestões e críticas ao trabalho.

Meus sinceros agradecimentos à toda a equipe de Física Médica do CEB/Unicamp. Edna e Daniel, muito obrigada por todo o suporte!

Ana, obrigada por tudo que você me ensinou na rotina da Medicina Nuclear e na vida!

Dr. Sérgio Querino Brunetto, obrigada. Obrigada por ter sido (muito) mais do que um supervisor, orientador, chefe. Brunettão, você me deu a oportunidade de conhecer a Medicina Nuclear, mas mais do que isso, de te conhecer um pouco, e aprendi muito com você.

Fernanda Moura, muito obrigada por todo o apoio! De novo e sempre! Obrigada por ter trabalhado tanto e tão bem, por ter me ajudado (imensamente!) na rotina da residência. Obrigada pelas conversas... Obrigada pela amizade, Moura!!

Agradeço a todas as amigas que nasceram e cresceram, aqui e lá, ao longo de meu longo percurso na Unicamp.

À minha família, sempre.

RESUMO

O câncer de tireoide é o tumor maligno mais comum para o sistema endócrino e, para que possa apresentar baixas taxas de morbidade e mortalidade, deve ser tratado e seguido adequadamente. Atualmente, após o diagnóstico do câncer diferenciado de tireoide, o seu tratamento é baseado na intervenção cirúrgica, visando à máxima remoção possível da massa tireoidiana, seguida da radioiodoterapia, que objetiva levar à morte o tecido tireoidiano remanescente, assim como as possíveis metástases. A atividade do iodo radioativo (isótopo ^{131}I) administrada ao paciente é, em geral, baseada na gravidade e extensão da doença, e a vasta maioria dos Serviços de Medicina Nuclear brasileiros utiliza valores fixos que variam de 30 mCi (1110 MBq) a 250 mCi (9250 MBq). Entretanto, várias instituições internacionais, tais como a *European Association of Nuclear Medicine* e a *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, descrevem protocolos de radioiodoterapia personalizados para cada paciente, que visam a utilizar uma atividade mais precisa e de menor impacto no sistema hematopoiético e excretor, baseando-se em estudos individuais da biodistribuição do ^{131}I . Tal abordagem, apesar de seu maior custo e demanda de tempo e trabalho, é de grande importância para grupos selecionados de pacientes, tais como os pediátricos e os mais debilitados, principalmente aqueles com presença de metástases pulmonares. Assim, este trabalho propõe um protocolo de radioiodoterapia baseado no cálculo personalizado da atividade de ^{131}I a ser administrada a pacientes de grupos selecionados, que leva em consideração fatores sócio-econômicos e a viabilidade de implantação em hospitais públicos brasileiros, como o Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, que é financiado com verba pública do Sistema Único de Saúde. Para tanto, o protocolo da *European Association of Nuclear Medicine* foi adaptado para a fase diagnóstica da radioiodoterapia, ou seja, as medidas de biodistribuição ao longo de 120 horas foram feitas com a administração de somente 5 mCi de ^{131}I . A medida de radiotoxicidade realizada na fase diagnóstica mostra que a maioria dos pacientes do Serviço de Medicina Nuclear do HC/Unicamp estudados poderiam, caso fosse necessário, ser submetidos à terapia com atividade superior àquela tradicionalmente administrada, mantendo-se a dose máxima segura para medula óssea, permitindo-se assim, o planejamento mais eficiente da radioiodoterapia.

ABSTRACT

Thyroid cancer is the most common malignant tumor of the endocrine system and, in order to obtain low rates of morbidity and mortality, it should be treated and followed properly. The current recommended treatment for differentiated thyroid cancer is surgical intervention with the goal of removing most of the thyroid mass, followed by radioiodine therapy aiming to kill off the remaining thyroid tissue cells and any possible metastases. The activity of radioactive iodine (isotope ^{131}I) administered to the patient is generally based on the severity and extent of the disease, and most Nuclear Medicine centers in Brazil utilize fixed between 30 mCi (1110 MBq) and 250 mCi (9250 MBq). However several international institutions, such as the European Association of Nuclear Medicine and the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, recommend customized radioiodine protocols for each patient, which aim to use more accurate activities, with lower impact to the hematopoietic and excretory system, based on individual studies of the biodistribution of ^{131}I . Despite being more onerous in cost, time and effort, that approach is very important for selected groups of patients, such as pediatric and the more debilitated ones, especially those with lung metastases. Thus, this work proposes a radioiodine protocol based on a personalized calculation of the activity of ^{131}I to be administered to patients of selected groups, that takes into account socioeconomic factors and the feasibility of its implementation in Brazilian public hospitals, such as the Clinical Hospital of the State University of Campinas, which is supported by public funds from the Brazilian Health System. For this purpose, the protocol of the European Association of Nuclear Medicine was adapted for the diagnostic phase of radioiodine therapy, that is, the biodistribution measurements over 120 hours were done with the administration of only 5 mCi of ^{131}I . The radiotoxicity measurement performed in the diagnostic phase shows that most of the patients studied at the Nuclear Medicine Service of the HC/Unicamp could, if necessary, be submitted to therapy with an activity superior to that traditionally administered, maintaining the maximum safe dose for bone marrow, thus allowing more efficient planning of radioiodine therapy.

LISTA DE FIGURAS

1.1	Esquema ilustrativo da localização anatômica da glândula tireoide [2].	14
1.2	Esquema do decaimento radioativo do ^{131}I . Para o diagnóstico e tratamento do câncer diferenciado de tireoide, são utilizadas as partículas γ e β^- , respectivamente [8].	18
1.3	Gráfico ilustrativo do comportamento exponencial da atividade radioativa em função do tempo [9].	19
1.4	Trajetórias simuladas para partículas β^- de diferentes energias [10].	20
1.5	Planta do quarto utilizado para a radioiodoterapia no HC/Unicamp [26].	27
1.6	Mesa utilizada durante a radioiodoterapia, com os principais itens: ^{131}I a ser administrado dentro de castelo de chumbo, deslacrador de frascos, equipamentos de proteção individual, detector Geiger-Müller.	28
2.1	Câmara de cintilação Siemens Symbia T2.	31
2.2	Exemplos de exames de PCI, de um mesmo paciente, para os intervalos de tempo de (A) 2 horas, (B) 6 horas, (C) 48 horas e (D) 120 horas após a administração da atividade diagnóstica de ^{131}I	32
2.3	Exame de PCI com regiões de interesse (ROI) traçadas para a quantificação da atividade de ^{131}I . Em vermelho (ROI2), tem-se as contagens para o corpo total do paciente. Em azul (ROI3), tem-se as contagens para o fundo (BG, do inglês, <i>background</i>).	33
2.4	Gráfico de atividade normalizada no corpo inteiro do paciente em função do intervalo de tempo transcorrido entre a administração do ^{131}I e a aquisição da imagem de PCI.	35
2.5	Contador gama tipo poço PerkinElmer Wizard 2.	36
2.6	Gráfico de atividade normalizada no sangue do paciente em função do intervalo de tempo transcorrido entre a administração do ^{131}I e a coleta de amostra de sangue.	37
3.1	Atividade máxima segura calculada a partir da biodistribuição individual de ^{131}I em função da idade de cada paciente.	45

LISTA DE TABELAS

2.1	Valores tabelados dos fatores utilizados no modelo MIRD. Tais fatores são obtidos a partir de medidas experimentais com <i>phantoms</i> e simulações com o <i>software</i> OLINDA/EXM [23, 27].	39
3.1	Comorbidades e tempos de meia-vida efetivos para o corpo inteiro (τ_{WB}) e para o compartimento do sangue (τ_{Bl}) para cada um dos 9 pacientes do SMN/HC/Unicamp participantes do protocolo. Observações: HAS = hipertensão arterial sistêmica; IAM = infarto agudo do miocárdio; LFN = linfonodos acometidos; GIST = tumor gastrointestinal.	42
3.2	Comparativo entre o cálculo da estimativa do volume de sangue total de cada paciente a partir de fatores de média populacional ($V_{média}$) e a partir da equação de Nadler (V_{Nadler}), com a diferença percentual dos resultados para cada método.	43
3.3	Atividades de ^{131}I prescritas e administradas no SMN/HC/Unicamp e atividades máximas seguras a partir da biodistribuição de ^{131}I para cada paciente e considerando normalização realizada com volumes de sangue calculados a partir de fatores de média populacional.	43
3.4	Atividades de ^{131}I prescritas e administradas no SMN/HC/Unicamp e atividades máximas seguras a partir da biodistribuição de ^{131}I para cada paciente e considerando normalização realizada com volumes de sangue calculados a partir da equação de Nadler.	44
3.5	Atividades máximas seguras calculadas a partir da biodistribuição de ^{131}I para cada paciente e considerando normalização realizada com volumes de sangue calculados a partir de fatores de média populacional e a partir da equação de Nadler, com a diferença percentual dos resultados.	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACD anticoagulante citrato dextrose. 34

BG fundo (*background*). 32

BI sangue (*blood*). 36

CDT câncer diferenciado de tireoide. 14

CEP Comitê de Ética em Pesquisa. 29

DSB quebra de fita dupla (*double strand break*). 18

EANM Associação Europeia de Medicina Nuclear (*European Association of Nuclear Medicine*). 22

GIST tumor gastrointestinal. 41

HAS hipertensão arterial sistêmica. 41

HC Hospital de Clínicas. 41

hCG gonadotrofina coriônica humana. 29

IAM infarto agudo do miocárdio. 41

LET transferência linear de energia (*linear energy transfer*). 17

LFN linfonodos acometidos. 41

MIRD dose médica por radiação interna (*Medical Internal Radiation Dose*). 22

PCI pesquisa de corpo inteiro. 30

PVC policloreto de vinila. 26

RIT radioiodoterapia. 15

RM medula óssea vermelha (*red marrow*). 23

ROI região de interesse (*region of interest*). 31

SI Sistema Internacional de Unidades. 16

SMN Serviço de Medicina Nuclear. 41

SSB quebra de fita simples (*single strand break*). 17

SUS Sistema Único de Saúde. 15

T3 triiodotironina. 12

T4 tiroxina. 12

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. 29

TSH hormônio tireoestimulante. 14

TT tireoidectomia total. 14

WB corpo total (*whole body*). 24

SUMÁRIO

1	Introdução	14
1.1	Glândula tireoide	14
1.1.1	Câncer de tireoide e seus tratamentos	15
1.2	Terapia com iodo radioativo	16
1.2.1	Bases biológicas	16
1.2.2	Bases físicas	17
1.2.3	Protocolo baseado na radiotoxicidade individual	21
1.2.3.1	Modelo dosimétrico MIRD	23
1.3	Descrição das práticas adotadas durante a radioiodoterapia	26
1.4	Objetivos	29
1.4.1	Objetivo geral	29
1.4.2	Objetivos específicos	29
2	Metodologia	30
2.1	Exames <i>in vivo</i>	31
2.2	Exames <i>in vitro</i>	35
2.3	Dosimetria personalizada	38
2.3.1	Influência da biometria do paciente no cálculo da radiotoxicidade	39
3	Resultados	42
4	Discussão	46
5	Conclusões	49
	Referências	50
	Anexo I: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp	53
	Anexo II: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	63

Anexo III: Parâmetros de aquisição de imagens do protocolo personalizado para medida de radiotoxicidade de ^{131}I aplicado no SMN/HC/Unicamp 68

Anexo IV: Manual para aplicação de protocolo de radiotoxicidade de ^{131}I 71

1. INTRODUÇÃO

1.1 Glândula tireoide

A tireoide é uma glândula altamente vascularizada, cuja estrutura de dois lobos é localizada na parte anterior do pescoço, em frente à traquéia (figura 1.1). Sua massa varia entre 10 e 25 gramas e seu volume varia de 7 a 11 cm³ por lobo. Tal glândula secreta hormônios que são responsáveis pela homeostasia e regulação do consumo de energia, agindo primariamente no estímulo do metabolismo e atividade das células e afetando o aumento e a taxa funcional de muitos outros sistemas do corpo. Os principais hormônios secretados são a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3) e o iodo é um componente essencial tanto do T3 quanto do T4. A tireoide também produz o hormônio calcitonina, que possui um papel muito importante na homeostase do cálcio. Tanto o excesso quanto a deficiência de sua produção hormonal levam ao surgimento de síndromes, sendo que o hipertireoidismo (tireoide muito ativa) e o hipotireoidismo (tireoide pouco ativa) são os problemas mais comuns da glândula tireoide [1].

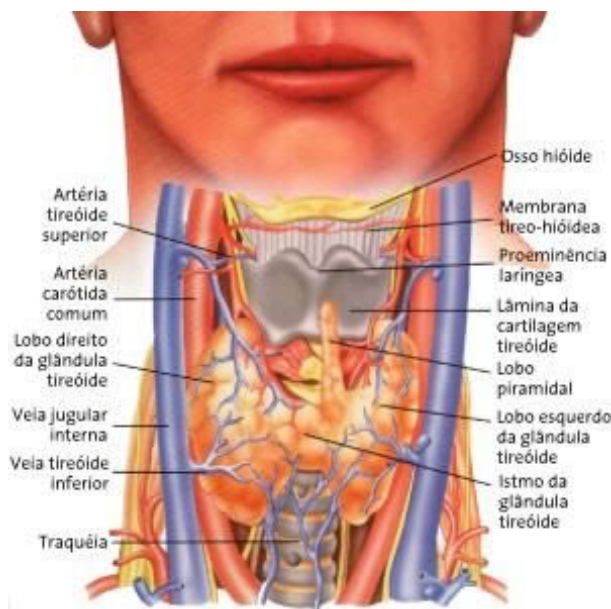


Figura 1.1: Esquema ilustrativo da localização anatômica da glândula tireoide [2].

1.1.1 Câncer de tireoide e seus tratamentos

O câncer é um dos principais protagonistas nas causas de morbidade e mortalidade no mundo, sendo que, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, em 2015, foram registradas 8,8 milhões de mortes relacionadas a cânceres em todo o mundo (aproximadamente 17% de todas as mortes). Ainda, estima-se que o número de novos casos cresça para 12 milhões em 2030. Sendo assim, o desenvolvimento de novos tratamentos relacionados aos diferentes tipos de cânceres é uma preocupação necessária que afeta a saúde mundial. Estima-se que existam mais de 100 tipos de cânceres e, sabe-se que, devido a diversas características biológicas, nem todos os pacientes podem ser submetidos aos mesmos procedimentos [3]. Então, quanto mais diversos os tratamentos a serem desenvolvidos, maior a chance de se promover um tratamento adequado aos milhões de pacientes que são acometidos por esta enfermidade. E idealmente, tratamentos de cânceres devem destruir seletivamente as células tumorais, sem que ocorram maiores danos ao tecido sadio.

O câncer de tireoide é o tumor endócrino maligno de incidência mais comum, correspondendo a cerca de 1% das neoplasias em adultos, e mais de 90% destes cânceres são variantes foliculares ou papilares, que são de cânceres de tireoide diferenciados. Estes tumores caracterizam-se por uma evolução sem dor e de baixa morbidade e mortalidade, se seguido o tratamento adequado, e são mais comuns em mulheres na faixa etária entre 30–40 anos, em uma proporção de 3:1 em relação a homens [4]. A detecção inicial e a gestão destes cânceres diferenciados têm evoluído ao longo das últimas décadas, resultando em menos de 10% de mortalidade específica por câncer em 10 anos. No entanto, o debate sobre o tratamento inicial e o acompanhamento de cânceres diferenciados de tireoide continua devido à escassez de estudos prospectivos randomizados, já que atualmente grande parte da investigação e da gestão é baseada em estudos retrospectivos, que são sensíveis a vieses e erros sistemáticos, ou em *trials* de curta duração e com pequeno número de pacientes [5, 6].

Dos cânceres de tireoide, tem-se que:

- 80% são do tipo papilífero, cujo crescimento é lento e com alta incidência de acometimento de linfonodos, porém com baixa incidência de metástases pulmonares e ósseas. Este tipo de câncer é duas vezes mais comum em mulheres, atingindo principalmente pacientes com idade entre 30 e 50 anos e o diagnóstico precoce leva a uma alta taxa de cura;
- 10–15% são do tipo folicular, com baixa incidência de acometimento de linfonodos,

e maior incidência de metástases pulmonares e ósseas; também é cerca de duas vezes mais comum em mulheres, com idade entre 40 e 60 anos. Novamente, com o diagnóstico precoce, há alta taxa de cura;

- 5% são do tipo medular, que se diagnosticado ainda quando é confinado leva a cerca de 90% sobrevida em 10 anos; por outro lado, se no diagnóstico já há acometimento de linfonodos, a sobrevida em 10 anos cai para 70%; e se há presença de metástase à distância, a sobrevida vai a 20%. Este tipo de câncer possui um fator genético importante;
- 1–2% são do tipo anaplásico, que é o tipo mais agressivo, com alta chance de recidiva, acometendo principalmente pacientes do sexo masculino com idade superior a 65 anos.

Os tratamentos para o câncer de tireoide variam dependendo principalmente de seu tipo histológico e de seu estágio ao diagnóstico. Em geral, realiza-se primeiramente a intervenção cirúrgica, que implica na remoção total ou parcial da glândula e linfonodos anormais (às vezes também com remoção de linfonodos vizinhos, mesmo que não apresentem alterações visuais). A remoção da glândula tireoide deve ser a máxima possível, poupando somente a região próxima ao ligamento de Berry, deixando idealmente, somente cerca de 1 a 2 gramas da massa tireoidiana.

Após realizada a tireoidectomia (TT), o paciente diagnosticado com câncer diferenciado de tireoide (CDT) é submetido à terapia com iodo radioativo (inclusive para o tratamento de metástases). A radioablação com administração de isótopo de iodo radioativo deve ser realizada com o paciente em hipotireoidismo ($TSH > 25\text{--}30$ mU/l) ou após o uso de TSH recombinante.

Em casos raros, para pacientes que não podem ser submetidos à cirurgia, é realizada a terapia com radiação externa [7]. Já para tumores anaplásicos, o paciente deve ser submetido à quimioterapia.

1.2 Terapia com iodo radioativo

1.2.1 Bases biológicas

Devido à localização da glândula tireoide, sua remoção total é difícil; além disso, no Brasil, devido à longa espera por atendimento no Sistema Único de Saúde (SUS),

o diagnóstico é tardio e muitos pacientes já apresentam metástases. Assim, para o tratamento do câncer diferenciado de tireoide, após a tireoidectomia os pacientes são geralmente submetidos à terapia com iodo radioativo.

Tal terapia se baseia no fato que a tireoide é uma glândula ávida por iodo, absorvendo praticamente todo o iodo presente no sangue; assim, quando uma quantidade de iodo radioativo (isótopo ^{131}I) é administrada ao paciente, pode destruir a glândula tireoide e quaisquer outras células cancerígenas da tireoide, com pouco ou nenhum efeito colateral para o corpo. Este tratamento pode ser utilizado para a ablação de qualquer tecido de tireoide remanescente da cirurgia ou para tratar o câncer de tireoide que se disseminou para os linfonodos ou outros órgãos. A radioiodoterapia (RIT) é amplamente indicada para pacientes com câncer de tireoide papilífero ou folicular (câncer diferenciado da tireoide), mas não é utilizada para tratar carcinomas anaplásicos e medulares da tireoide, uma vez que estes tipos de câncer não captam iodo.

A radioiodoterapia é mais eficaz em pacientes com níveis altos de hormônio tireoestimulante (TSH) no sangue, já que esse hormônio estimula o tecido da tireoide a absorver o iodo (neste caso, o isótopo radioativo ^{131}I). Após a tireoidectomia, a maneira mais usual de se elevar os níveis de TSH é interromper a administração de hormônios (via oral) durante algumas semanas, levando a uma diminuição do nível de hormônios da tireoide (condição conhecida como hipotireoidismo), que por sua vez faz com que a hipófise secrete mais TSH. Além disso, também recomenda-se que o paciente siga uma dieta pobre em iodo durante algumas semanas antes do tratamento, de forma a baixar os níveis de iodo (não radioativo) no sangue; assim, ao se administrar o ^{131}I ao paciente, as células ávidas por iodo absorverão este isótopo (sem competição com outros), permitindo uma maior eficiência no tratamento do câncer diferenciado.

1.2.2 Bases físicas

O isótopo ^{131}I é produzido em reatores nucleares principalmente a partir da irradiação com nêutrons de alvo de telúrio natural, que possui uma concentração de 34% de ^{130}Te . Tal isótopo captura um nêutron, transformando-se em $^{131\text{m}}\text{Te}$, que decai em ^{131}I com emissão de partícula β^- . O ^{131}I é amplamente utilizado em medicina nuclear, tanto para diagnóstico quanto para tratamento de câncer, devido as suas características físicas de decaimento β^- e emissão de partículas γ , como mostrado na figura 1.2.

É importante ressaltar que a atividade radioativa administrada ao paciente corresponde ao número de decaimentos radioativos por unidade de tempo, sendo então uma quantidade

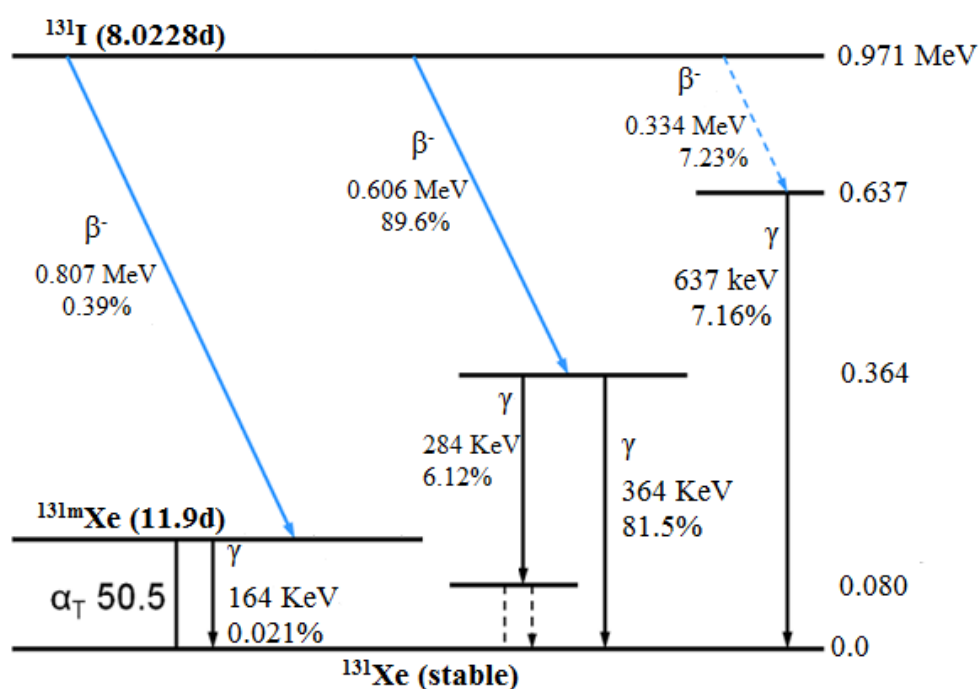


Figura 1.2: Esquema do decaimento radioativo do ^{131}I . Para o diagnóstico e tratamento do câncer diferenciado de tireoide, são utilizadas as partículas γ e β^- , respectivamente [8].

física. Como o decaimento radioativo é um processo estocástico, é impossível prever quando um átomo particular irá decair, independentemente de há quanto tempo o átomo existe. No entanto, para um conjunto de átomos, a taxa de decaimento esperada é caracterizada em termos de suas constantes de decaimento (λ) ou tempos de meia-vida ($T_{\frac{1}{2}}$) e assim a atividade radioativa é uma função do tempo e é dada por:

$$A(t) = A_0 \exp(-\lambda t) \quad (1.1)$$

onde A_0 é a atividade no tempo inicial da medida. A unidade para atividade radioativa no SI é Bequerel (Bq).

A constante de decaimento se relaciona com a meia-vida na forma:

$$\lambda = -\frac{\ln(2)}{T_{\frac{1}{2}}} \quad (1.2)$$

Como a atividade radioativa é uma função exponencial do tempo, tem-se que a cada meia-vida, a atividade medida cai pela metade, como mostrado na figura 1.3. Para o isótopo ^{131}I , a meia-vida é de 8,1 dias.

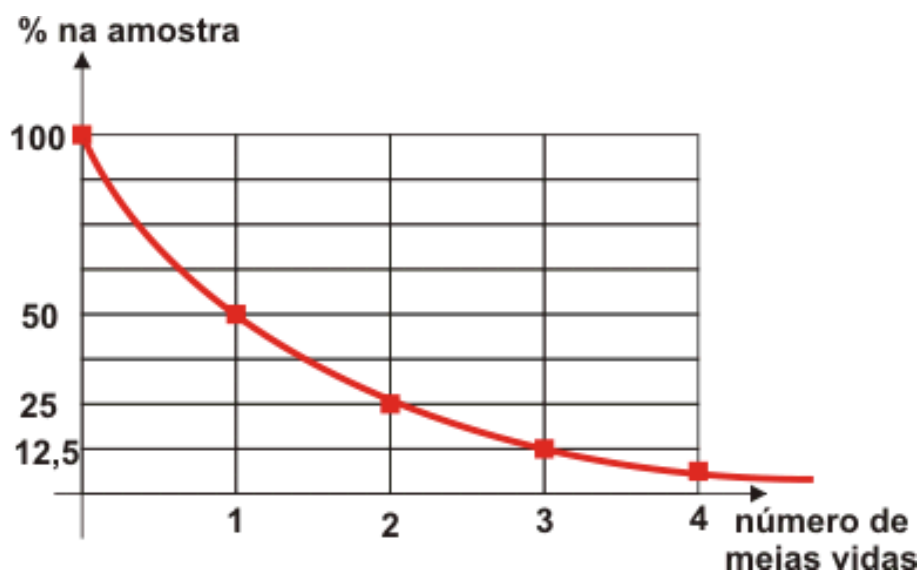


Figura 1.3: Gráfico ilustrativo do comportamento exponencial da atividade radioativa em função do tempo [9].

Nota-se, da figura 1.2, que 81,5% das partículas γ emitidas possuem energia de 364 keV, que interagem pouco com o organismo do paciente, pois são partículas de baixa transferência linear de energia (LET, do inglês, *linear energy transfer*). Tais partículas podem ser detectadas por câmaras de cintilação, sendo então utilizadas para o diagnóstico.

Já para o decaimento β^- , 89,6% das partículas são emitidas com energia de 606 keV, que interagem com o tecido biológico depositando grande quantidade de energia em uma curta trajetória (alto LET), como mostrado na figura 1.4.

Nota-se que a distância percorrida pela partícula dentro do tecido e a quantidade de energia ali depositada dependem da energia com a qual a partícula incide no meio. Quando uma partícula atravessa uma célula e interage com o DNA, a interação pode danificá-lo de forma direta gerando quebras de suas fitas. Para partículas de baixo LET (γ e raios X), as quebras serão principalmente quebras simples (uma única fita, SSB, do inglês, *single strand break*); já para partículas de alto LET (tais como α , β^- e p), ocorrerão com maior probabilidade quebras de dupla fita (DSB, do inglês, *double strand break*). É esta a característica que permite que o ^{131}I seja utilizado no tratamento do câncer diferenciado de tireoide.

Diferentemente da atividade radioativa, a dose absorvida (\bar{D}) corresponde à energia média (ΔE) depositada por unidade de massa (Δm), para um dado volume de interesse, o que significa que é uma medida que envolve a interação da radiação com a matéria, e

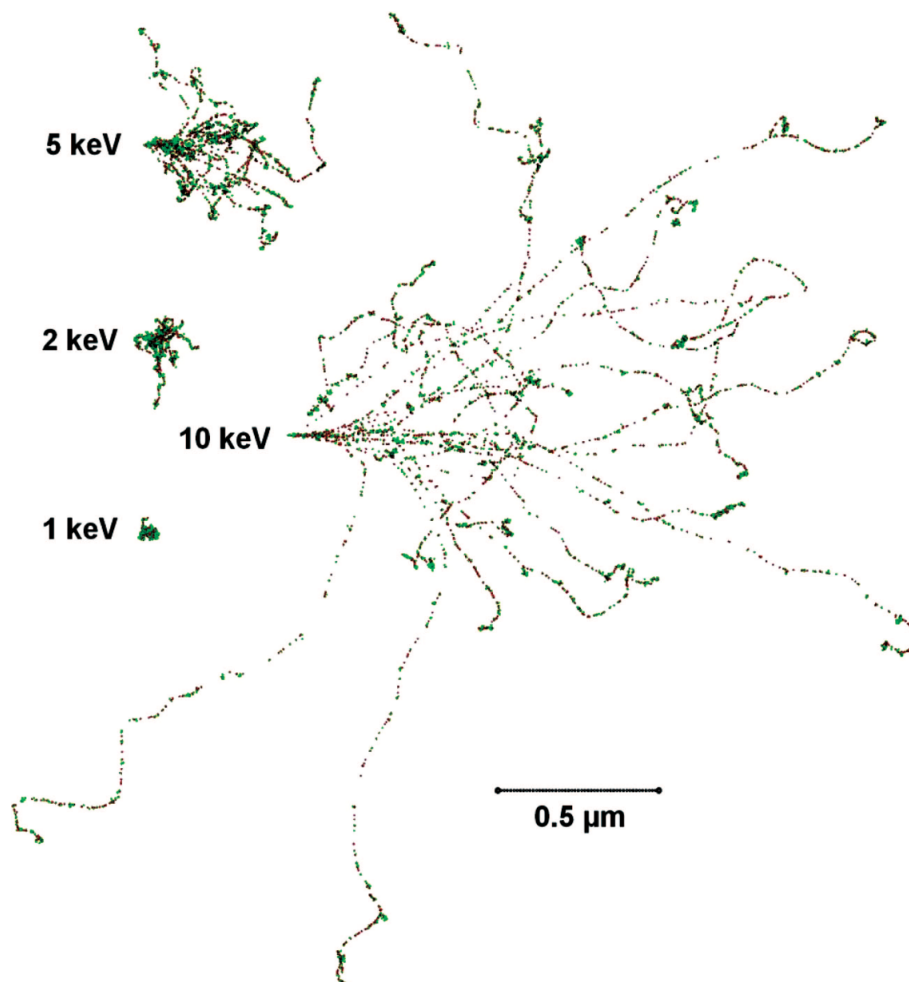


Figura 1.4: Trajetórias simuladas para partículas β^- de diferentes energias [10].

pode ser escrita como:

$$\bar{D} = \frac{\Delta E}{\Delta m} \quad (1.3)$$

onde a unidade para dose absorvida no SI é Gray (Gy).

Deve-se ressaltar que esta quantidade isolada não é um bom indicador dos efeitos biológicos da radiação sobre os seres vivos, já que 1 Gy depositado por radiação α (partícula de alto LET) pode ser muito mais nocivo que 1 Gy proveniente de partículas γ (baixo LET), por exemplo. Assim, deve-se aplicar uma série de fatores para que os efeitos biológicos sejam refletidos, obtendo-se assim a dose equivalente.

1.2.3 Protocolo baseado na radiotoxicidade individual

A dose absorvida pelos órgãos de cada paciente depende do tempo em que o isótopo ^{131}I permanece circulando no organismo, ou seja, depende de seu tempo de meia-vida efetivo ($T_{\frac{1}{2}}^{\text{efetivo}}$), que é uma função do tempo de meia-vida físico ($T_{\frac{1}{2}}^{\text{físico}}$) e biológico ($T_{\frac{1}{2}}^{\text{biológico}}$):

$$\frac{1}{T_{\frac{1}{2}}^{\text{efetivo}}} = \frac{1}{T_{\frac{1}{2}}^{\text{físico}}} + \frac{1}{T_{\frac{1}{2}}^{\text{biológico}}} \quad (1.4)$$

ou ainda, em termos das constantes de decaimento:

$$\lambda_{\text{efetivo}} = \lambda_{\text{físico}} + \lambda_{\text{biológico}} \quad (1.5)$$

Isto significa que a dose absorvida entregue pelo ^{131}I depende de parâmetros individuais, ou seja, dependem da etnia, sexo, idade, comorbidades e do funcionamento do sistema excretor de cada paciente.

Existem diversos protocolos para o tratamento e o acompanhamento de câncer de tireoide, tais como os publicados pela *European Association of Nuclear Medicine* [11], pela *Society of Nuclear Medicine* [12, 13] e pelo *Royal College of Physicians* [14], os quais visam a estabelecer a padronização da conduta para os casos de câncer diferenciado de tireoide, buscando um tratamento personalizado dos pacientes. Para tanto, estes protocolos dependem de estudos individuais sistemáticos envolvendo diversos exames diagnósticos, tais como a aquisição de várias imagens e diversas coletas de sangue de um mesmo paciente. Assim, estes protocolos são raramente aplicados no Brasil, já que os custos envolvidos, o tempo e a remuneração do trabalho e o deslocamento de pacientes carentes praticamente inviabiliza sua aplicação devido às condições sócio-econômicas de nosso país.

Atualmente, no Brasil, após o diagnóstico de câncer diferenciado de tireoide, os protocolos para tratamento são baseados na intervenção cirúrgica e na posterior administração de iodo radioativo (isótopo ^{131}I) [15]. A radioablação pós-operatória reduz, a longo prazo, a recorrência e a mortalidade do câncer diferenciado de tireoide [4, 16].

A atividade de iodo radioativo (^{131}I) a ser administrada ao paciente (adulto) varia de acordo com a gravidade e extensão da doença, a saber:

- 30–50 mCi (1110–1850 MBq) de ^{131}I , para tumores restritos à glândula tireoide, classificados como risco baixo ou intermediário – entretanto vários grupos defendem a

utilização de atividades de 100 mCi como o valor mínimo a ser ministrado, inclusive para pacientes de baixo risco [5];

- 100 mCi (3700 MBq) de ^{131}I , para tumores restritos à glândula tireoide, classificados como risco alto;
- 150 mCi (5550 MBq) de ^{131}I , para casos com acometimento de linfonodos cervicais;
- 200–250 mCi (7400–9250 MBq) de ^{131}I , para pacientes com invasão local ou metástases à distância.

Para atividades de até 50 mCi, a radioiodoterapia é ambulatorial e os custos envolvidos são dependentes da quantidade de ^{131}I a ser administrada ao paciente (R\$ 85,00 para cada 10 mCi) e do transporte do radioisótopo (R\$ 188,70). Já para atividades superiores a 50 mCi de ^{131}I , como o paciente deve ser internado em quarto especificamente destinado à radioiodoterapia, no qual há o seu isolamento, os custos envolvidos variam entre R\$ 1071,90, para 100 mCi, e R\$ 1810,32, para 250 mCi [17]. Tais escolhas de valores de atividade a serem administrados não contemplam aquele conjunto de pacientes, que, por conta de morbididades já existentes, encontram-se mais debilitados.

Porém, outra maneira de se determinar a atividade de ^{131}I a ser administrada não se baseia na gravidade e extensão da doença, mas sim na biodistribuição individual de ^{131}I , como descrito em diversos protocolos publicados por associações e sociedades internacionais [11–14, 18, 19]. Tais protocolos visam a determinar a atividade de ^{131}I personalizada para cada paciente sujeito à radioiodoterapia, usando os resultados de exames de imagens e de análise sanguínea, de tal forma a determinar a atividade máxima segura a ser entregue ao paciente avaliado, respeitando sempre os limites de segurança para cada órgão susceptível, a saber, a dose absorvida no sangue deve ser menor que 2 Gy, que é o limite amplamente reconhecido para a toxicidade da medula óssea, já que para este limite não são observados efeitos colaterais sérios para o sistema hematopoiético [11, 18].

Esta abordagem substitui o uso de valores fixos de atividades para o tratamento do câncer diferenciado de tireoide, baseando-se em cálculos individuais e personalizados, para assim, diminuir os possíveis efeitos colaterais indesejáveis que acompanham o tratamento por radioiodoterapia, principalmente para grupos críticos, ou seja, para pacientes pediátricos e para pacientes debilitados com acometimento por metástase pulmonar altamente captante de iodo.

O cálculo personalizado promove uma otimização da atividade de ^{131}I a ser administrada ao paciente, de modo a tentar maximizar o efeito terapêutico do ^{131}I (para a indução de

morte de tecido tireoidiano remanescente após a intervenção cirúrgica e de metástases ávidas por iodo), sem induzir toxicidade à medula óssea, considerada o órgão crítico para a radioiodoterapia, já que para doses absorvidas pelo compartimento do sangue maiores que 2 Gy é possível observar alterações hematológicas e consequências a longo prazo [11].

Algumas vantagens do método baseado no cálculo de dose personalizado são:

- análise e monitoração necessárias somente para dois compartimentos: sangue e corpo inteiro;
- determinação individual da atividade máxima segura;
- possibilidade de administração de atividades maiores, ao invés de diversas frações de atividade fixa menor, evitando possíveis alterações na biocinética do câncer;
- expectativa de aumento da probabilidade de cura de pacientes em estágios avançados da doença.

Já algumas limitações deste método são:

- a dificuldade técnica para se estabelecer o protocolo, envolvendo maiores custos e grande dispêndio de tempo e de pessoal;
- a exigência de maior deslocamento dos pacientes.

1.2.3.1 Modelo dosimétrico MIRD

O método de Benua-Leeper [20, 21] propõe o cálculo da máxima atividade segura de ^{131}I a ser administrada a um paciente baseando-se na maior dose tolerável por um órgão crítico, que no caso da radioiodoterapia é a medula óssea. Deve-se notar que o método proposto por Benua-Leeper não é na realidade uma otimização no tratamento, já que a atividade de ^{131}I administrada, mesmo que elevada, pode não ser suficiente para se obter o efeito terapêutico desejado e portanto, somente métodos que possam avaliar também a dose absorvida em metástases [22] poderiam levar futuramente a uma completa otimização da radioiodoterapia.

O método proposto por Benua-Leeper define um limite de 2 Gy para a dose absorvida pelo sangue, que serve como substituto para a medula óssea, já que na época não estava disponível um modelo seguro e fiel para o cálculo da dose absorvida na medula. Entretanto, atualmente o método para cálculo da dose absorvida na medula óssea se baseia no modelo

MIRD (do inglês, *Medical Internal Radiation Dose*), que utiliza os modelos físicos e métodos dosimétricos mais recentes [23–25].

A maior vantagem prática do método dosimétrico baseado no modelo MIRD, como é o caso do protocolo proposto pela *EANM* [11], é que a avaliação da dose absorvida pela medula óssea requer somente a quantificação do tempo de residência do ^{131}I no sangue e o tempo de residência do ^{131}I no corpo inteiro do paciente.

O modelo dosimétrico MIRD trata sempre da relação entre órgão alvo e órgão fonte, analisando a dose absorvida em um órgão alvo devido a decaimentos radioativos em um dado órgão fonte. Para tanto, leva em conta a atividade acumulada no órgão fonte e o tempo de residência do radioisótopo dentro do organismo ou órgão de interesse.

A atividade radioativa acumulada em um órgão fonte (\tilde{A}_{fonte}) é uma função do tempo e depende da atividade administrada ao paciente (A_0) e do tempo de residência no órgão fonte (τ_{fonte}):

$$\begin{aligned}\tilde{A}_{\text{fonte}} &= \int_{t_1}^{t_2} A_{\text{fonte}}(t) dt \\ &= A_0 \tau_{\text{fonte}}\end{aligned}\tag{1.6}$$

Sabe-se que para um decaimento radioativo as partículas emitidas possuem valores de energia (E) bem determinados, como é o caso das partículas β^- do decaimento do ^{131}I , que possuem energia de 606 keV. Além disso, tem-se que somente uma fração (κ) da energia total liberada por todos os N decaimentos radioativos dentro do órgão fonte será absorvida pelo órgão alvo, de massa m_{alvo} . Assim, a partir da definição de dose absorvida (equação 1.3), temos que a dose absorvida pelo órgão (\bar{D}_{alvo}) alvo pode ser escrita como:

$$\begin{aligned}\bar{D}_{\text{alvo}} &= \frac{\tilde{A}_{\text{fonte}} \cdot \sum_i \kappa N_i E_i}{m_{\text{alvo}}} \\ &= \frac{\int_{t_1}^{t_2} A_{\text{fonte}}(t) dt \cdot \sum_i \kappa N_i E_i}{m_{\text{alvo}}} \\ &= A_0 \tau_{\text{fonte}} \cdot \frac{\sum_i \kappa N_i E_i}{m_{\text{alvo}}}\end{aligned}\tag{1.7}$$

onde a somatória em i leva em conta a possibilidade de diferentes canais de decaimento, ou seja, que possa existir N_i decaimentos de partículas com energia E_i .

Nota-se que os fatores $\sum_i \kappa N_i E_i$ da equação 1.7 são parâmetros físicos que dependem das características do radioisótopo administrado ao paciente. Além disso, o fator m_{alvo} é

uma quantidade anatômica bem determinada. Assim, pode-se definir os fatores $S_{alvo \leftarrow fonte}$ do modelo dosimétrico MIRD como:

$$S_{alvo \leftarrow fonte} = \frac{\sum_i \kappa N_i E_i}{m_{alvo}} \quad (1.8)$$

Os fatores $S_{alvo \leftarrow fonte}$ podem, portanto, ser determinados por simulações e experimentos com *phantoms*, já que são dependentes das propriedades físicas do radionuclídeo, relativas ao tamanho e posição de diversos órgãos em um *phantom*. Tais fatores são tabulados e representam a dose ao órgão alvo por unidade de atividade acumulada no órgão fonte, assim sendo, unidade destes fatores é Gy/Bq.s.

Por fim, pode-se reescrever a equação 1.7 como:

$$\bar{D}_{alvo} = A_0 \tau_{fonte} S_{alvo \leftarrow fonte} \quad (1.9)$$

Da equação 1.9, nota-se que o fator τ_{fonte} é um parâmetro biológico, que depende de cada paciente, já que é o tempo de residência do radioisótopo no órgão ou organismo. Assim, tal parâmetro será dependente da etnia, sexo, idade, existência de morbidades e funcionamento do sistema excretor, sendo portanto, um método dosimétrico individual.

Para o caso da radioiodoterapia, tem-se então, que a dose absorvida pela medula óssea vermelha (RM, do inglês, *red marrow*), que é o órgão crítico para esta terapia, a equação 1.9 é reescrita como função do tempo de residência do ^{131}I no sangue, que representa a contribuição da auto-irradiação da medula óssea pelas partículas β^- emitidas dentro do próprio órgão ($RM \leftarrow RM$), e como função do tempo de residência do ^{131}I no corpo todo (WB, do inglês, *whole body*), que representa a contribuição da irradiação da medula óssea pelo decaimento do ^{131}I presente no corpo todo ($RM \leftarrow WB$). Assim:

$$\bar{D}_{RM} = A_0 \left(\tau_{RM} S_{RM \leftarrow RM} + \tau_{WB} S_{RM \leftarrow WB} \right) \quad (1.10)$$

A partir de exames *in vitro* obtém-se o tempo de meia-vida do ^{131}I no compartimento do sangue do paciente, com o qual é calculado τ_{RM} e a partir de exames *in vitro* obtém-se o tempo de meia-vida do ^{131}I no compartimento do corpo inteiro do paciente, com o qual é calculado τ_{WB} . Os valores $S_{RM \leftarrow RM}$ e $S_{RM \leftarrow WB}$ são fatores tabelados no modelo MIRD e dependem do sexo do paciente. Os detalhes serão descritos no capítulo Metodologia.

Por fim, impondo-se o limite de dose absorvida pela medula óssea de 2 Gy, é possível calcular a atividade máxima segura de ^{131}I a ser administrada ao paciente ($A_{m\acute{a}xima}$), como visto na equação 1.11. Ou seja, determina-se a atividade de ^{131}I para que não sejam observados efeitos radiobiológicos no organismo do paciente (radiotoxicidade pelo ^{131}I).

$$A_{m\acute{a}xima} = \frac{\bar{D}_{RM}^{limite}}{\bar{D}_{RM}} \quad (1.11)$$

$$A_{m\acute{a}xima} = \frac{2}{\bar{D}_{RM}}$$

onde a \bar{D}_{RM} é dada em Gy/Bq e assim a $A_{m\acute{a}xima}$ é dada em Bq.

1.3 Descrição das práticas adotadas durante a radioiodoterapia

A administração de atividade terapêutica de ^{131}I superior a 50 mCi (1850 MBq) deve ser realizada em quarto exclusivo para a terapia. No caso do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, este quarto (com ante-sala) está localizado no 5º andar, ao final do corredor, e, no momento da internação o quarto passa a ser classificado como área controlada, do ponto de vista de radioproteção.

Este quarto (cuja planta pode ser vista na figura 1.5) foi projetado para tratamento de até dois pacientes simultaneamente e, portanto, possui um biombo blindado entre os leitos dos pacientes. Além disso, possui revestimento de argamassa baritada (material eficiente para blindagem de radiação γ) na parede que o separa do quarto vizinho. Também possui sanitário privativo de uso exclusivo do paciente, uma vez que a eliminação do ^{131}I se dá 80% por excreção urinária, de 3–7% pela saliva e menos de 1% nas fezes, sudorese e outras vias.

Tendo em vista as vias de excreção do ^{131}I , antes da internação, o vaso sanitário, a válvula de descarga e as regiões com maior probabilidade de serem tocadas pelos pacientes (maçanetas, puxadores, interruptores, campainhas, torneiras, mesas para refeições e diafragma do estetoscópio) são revestidos com plástico filme (PVC impermeável), que são retirados na liberação do quarto.

Durante a administração de ^{131}I , somente devem permanecer no quarto o paciente e a equipe do Serviço de Medicina Nuclear (médicos e físicos), que manuseiam o material com a luva, não tocando em demais superfícies e objetos para evitar contaminações. O ^{131}I pode ser administrado em cápsula (contendo pó) ou em líquido, sendo via oral sempre

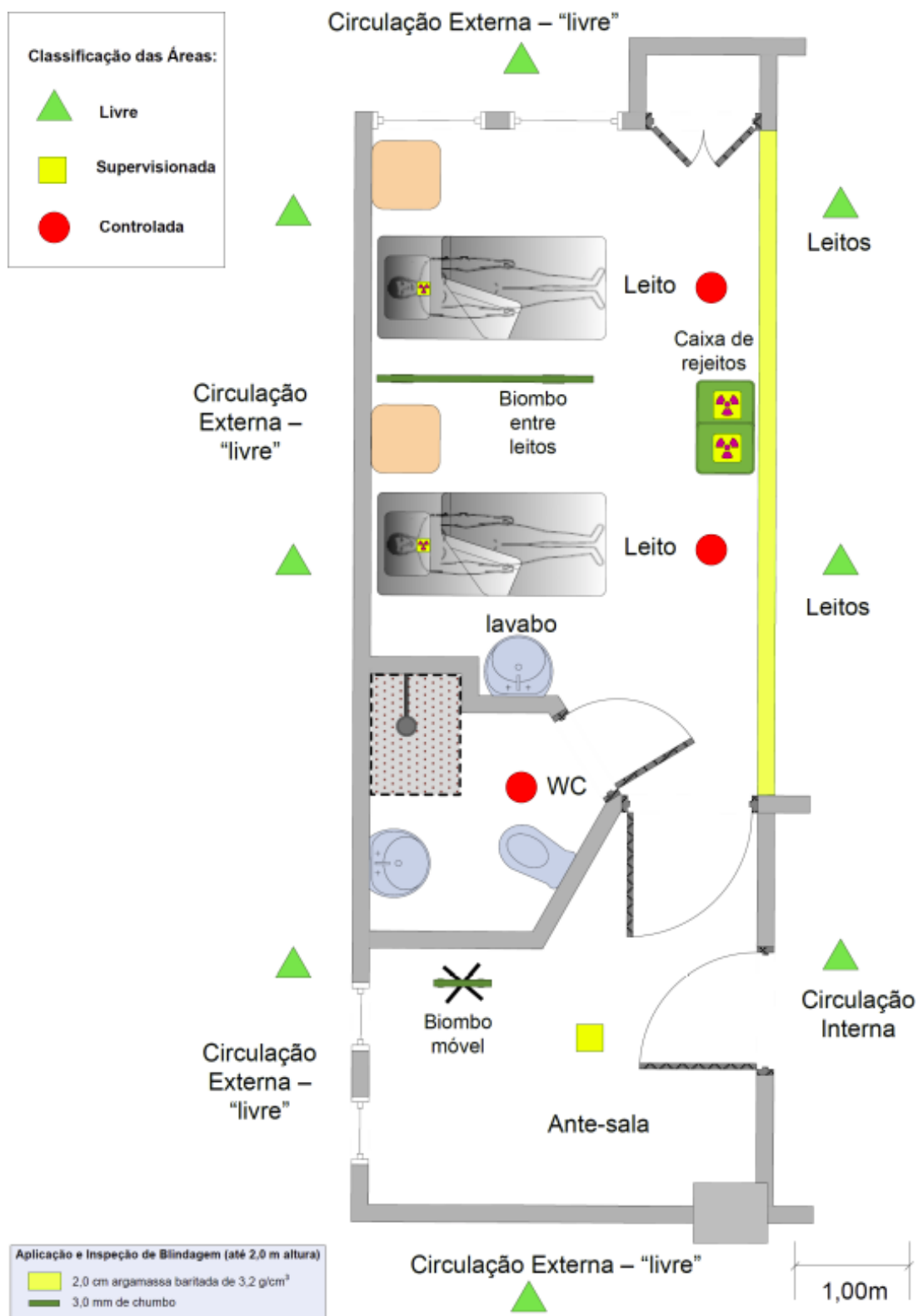


Figura 1.5: Planta do quarto utilizado para a radioiodoterapia no HC/Unicamp [26].

que possível e obrigatoriamente com o paciente em jejum de 6 horas. O fármaco é contido sempre em recipiente de chumbo (como pode ser visto na figura 1.6), para minimizar a exposição radioativa da equipe que o manipula.

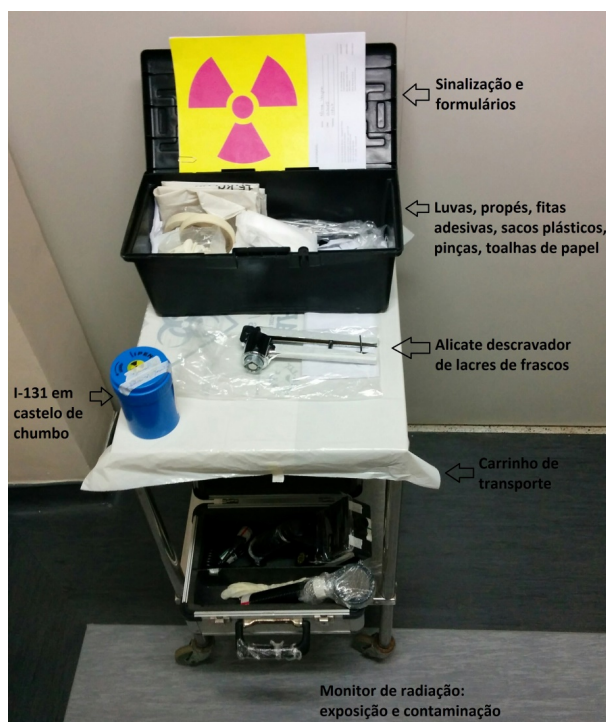


Figura 1.6: Mesa utilizada durante a radioiodoterapia, com os principais itens: ^{131}I a ser administrado dentro de castelo de chumbo, deslacrador de frascos, equipamentos de proteção individual, detector Geiger-Müller.

O paciente é orientado a ingerir líquidos em abundância durante a internação, o que favorece a excreção do ^{131}I , e se possível, a tomar mais de um banho. Também é orientado a urinar sempre sentado para evitar respingos de urina radioativa, a dar duas descargas com a tampa do assento fechada, aumentando a diluição do ^{131}I no esgoto sanitário, e a não urinar durante o banho, já que os possíveis resíduos do ^{131}I na pele podem atrapalhar na interpretação do exame de imagem após terapia.

Como o ^{131}I pode ocasionalmente causar edema e dor nas glândulas salivares, além de boca seca, o paciente é orientado a usar limão na dieta durante a internação, para estimular a produção de saliva.

Deve-se examinar o paciente diariamente durante sua internação, monitorando com um detector Geiger-Müller a taxa de exposição radioativa (em mR/h ou $\mu\text{Sv/h}$) a 2 metros de distância da região do pescoço do paciente. Quando esta taxa de exposição atinge valores inferiores a 3,0 mR/h (equivalente a 30 $\mu\text{Sv/h}$), o paciente pode ser liberado do isolamento. Tipicamente, os pacientes permanecem internados de 6 a 72 horas, dependendo da atividade de ^{131}I administrada. É permitido acompanhante durante a internação em isolamento somente para casos de pacientes com necessidades especiais e tal acompanhante deve permanecer na ante-sala do quarto blindado, entrando em contato com o paciente somente nos momentos necessários.

A contaminação radioativa pessoal, de superfícies e o espalhamento da contaminação, devem ser evitados e merecem toda a atenção da equipe que presta assistência ao paciente. Além disso, toda excreta, vômito, urina, saliva e fezes, estará contaminada pelo iodo radioativo.

Ao receber alta após o tratamento, o paciente também recebe instruções sobre como evitar que outras pessoas sejam expostas à radiação e por quanto tempo essas precauções devem ser tomadas. Em geral, o paciente é orientado a evitar contato físico por longos períodos, especialmente com crianças e mulheres grávidas, por 2 dias após a alta hospitalar.

Após a alta do paciente, a equipe do Serviço de Medicina Nuclear deve sempre proceder com a liberação do quarto para uso geral, ou seja, para outros fins que não a internação de paciente para tratamento com ^{131}I . Para tanto, monitora-se a taxa de exposição e contaminação de superfície, de modo a garantir que não há possibilidade de contaminação e exposição dos indivíduos ocupacionalmente expostos e de indivíduos do público.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo geral

Propor e testar um protocolo personalizado para a radioiodoterapia de pacientes com câncer diferenciado de tireoide, visando o cálculo individual da atividade máxima segura de ^{131}I a ser administrada.

1.4.2 Objetivos específicos

Adaptar o método de estudo de biodistribuição do ^{131}I sugerido pela *European Association of Nuclear Medicine* [11], de tal forma que leve em conta fatores sócio-econômicos e que seja aplicável à realidade de um hospital público universitário, como o Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

Comparar as atividades fixas utilizadas rotineiramente em pacientes do Serviço de Medicina Nuclear do HC/Unicamp com as atividades calculadas através do protocolo personalizado.

2. METODOLOGIA

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética (CEP) em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas, com número CAAE 59551916.9.0000.5404 (anexo I). Para o desenvolvimento deste trabalho, foram selecionados prospectivamente 21 pacientes adultos, de ambos os sexos, encaminhados ao Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas para radioiodoterapia do câncer de tireoide, dos quais 9 aceitaram participar deste protocolo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – anexo II). Dos pacientes estudados, 7 eram do sexo feminino e 2 do sexo masculino, com idade média de (43 ± 15) anos.

Os critérios clínicos para a inclusão de pacientes foram:

- portadores de câncer diferenciado de tireoide;
- já submetidos à tireoidectomia;
- com indicação para radioiodoterapia devido à presença de restos de tecido tireoidiano e/ou metástases à distância.

Já os critérios clínicos para a exclusão de pacientes foram:

- gravidez;
- dificuldade de deslocamento;
- metástase cerebral.

Após a criteriosa seleção dos pacientes, estes foram submetidos a exames de dosagem dos hormônios TSH e T4 livre no sangue e, além destes, para mulheres em idade fértil, exame de beta-hCG. O paciente selecionado e com os exames de sangue realizados, foi encaminhado até o Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Unicamp para receber as orientações prévias à realização dos exames relacionados à biodistribuição de ^{131}I . Em seu retorno ao Serviço de Medicina Nuclear, o paciente foi, então, encaminhado para a realização dos exames de imagem e de coleta de sangue, após a administração oral de ^{131}I , segundo o protocolo publicado pela *European Association of Nuclear Medicine* [11]. A *EANM* propõe que a atividade diagnóstica de ^{131}I seja de apenas 2 mCi (74 MBq); entretanto, o protocolo do Serviço de Medicina Nuclear do HC/Unicamp recomenda 5 mCi

(185 MBq), já que a sensibilidade das imagens para a detecção de tecido iodocaptante é atividade-dependente.

O método original proposto por Benua-Leeper [20, 21] se baseia no cálculo da atividade máxima segura de ^{131}I somente a partir da dose absorvida pelo sangue, que é considerada como o equivalente para a dose absorvida pela medula óssea. Já o protocolo da *EANM* considera também que a dose para a medula óssea tem uma contribuição proveniente da atividade de ^{131}I circulante no resto do corpo.

A adaptação do protocolo da *EANM* 2008 para o sistema público de saúde brasileiro consistiu na realização de exames *in vivo* e de exames *in vitro*, em intervalos de tempo de 2 horas, 6 horas, 48 horas e 120 horas após a administração da atividade diagnóstica de ^{131}I .

2.1 Exames *in vivo*

Os exames *in vivo* realizados consistiram em imagens de corpo inteiro (pesquisa de corpo inteiro – PCI) nas projeções anterior e posterior. Todas as imagens foram adquiridas em câmaras de cintilação Siemens Symbia T2 (figura 2.1), disponível no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Unicamp.



Figura 2.1: Câmara de cintilação Siemens Symbia T2.

É importante ressaltar que, neste protocolo adaptado, o primeiro exame de imagem de

varredura de corpo inteiro (PCI) deve ser realizado sem micção, para que se possa estimar a atividade de ^{131}I no sistema excretor do paciente. Na figura 2.2 são mostrados exemplos de exames de PCI, de um mesmo paciente, para os intervalos de tempo de 2 horas, 6 horas, 48 horas e 120 horas após a administração da atividade diagnóstica de ^{131}I .

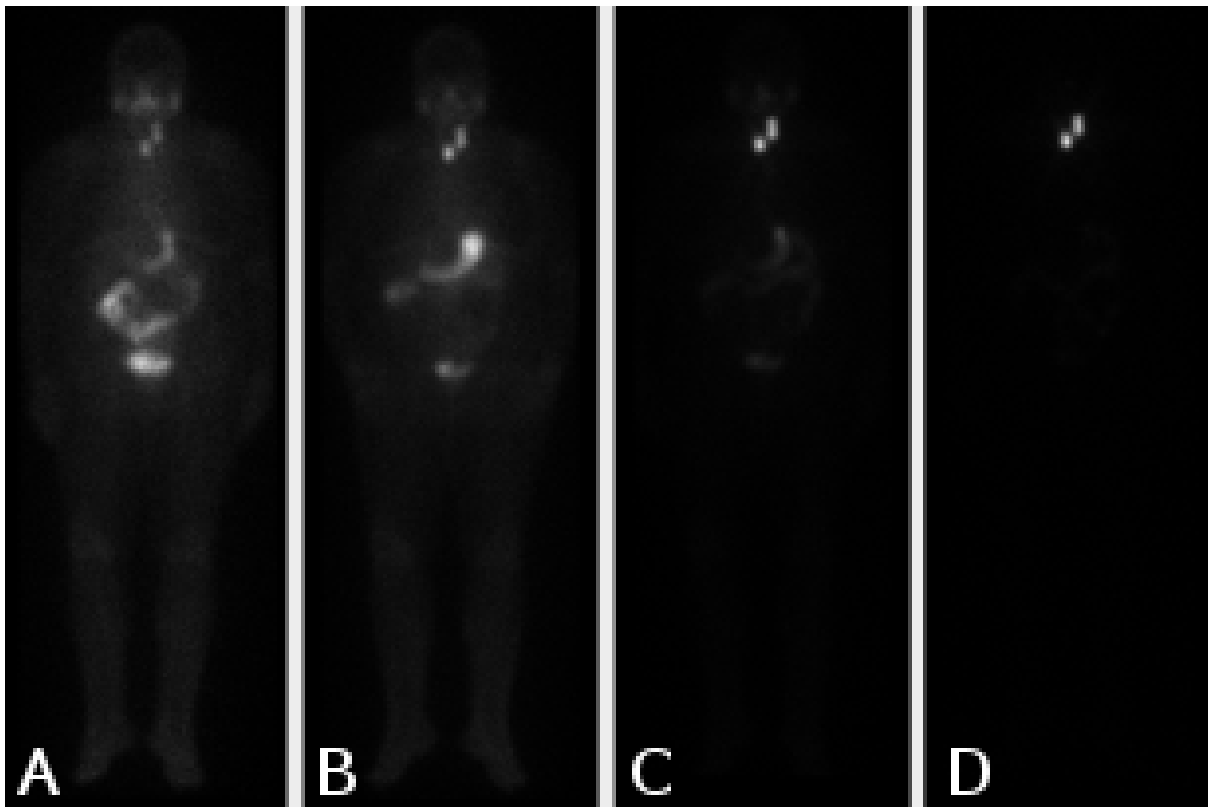


Figura 2.2: Exemplos de exames de PCI, de um mesmo paciente, para os intervalos de tempo de (A) 2 horas, (B) 6 horas, (C) 48 horas e (D) 120 horas após a administração da atividade diagnóstica de ^{131}I .

A partir das imagens de PCI, quantificou-se a atividade de ^{131}I presente no corpo inteiro do paciente através das contagens em cada região de interesse (ROI, do inglês, *region of interest*), como mostrado na figura 2.3.

Para tal quantificação, é necessário utilizar a informação proveniente tanto da projeção anterior quanto da projeção posterior e para tanto, deve-se utilizar a operação de média geométrica das contagens medidas pela câmara de cintilação na posição anterior ($N_{WB}^{anterior}$) e na posição posterior ($N_{WB}^{posterior}$), obtendo-se então, o número de contagens no compartimento de corpo total do paciente (N_{WB}) para dado intervalo de tempo Δt após a administração de ^{131}I :

$$N_{WB}(\Delta t) = \sqrt{N_{WB}^{anterior} \cdot N_{WB}^{posterior}} \quad (2.1)$$

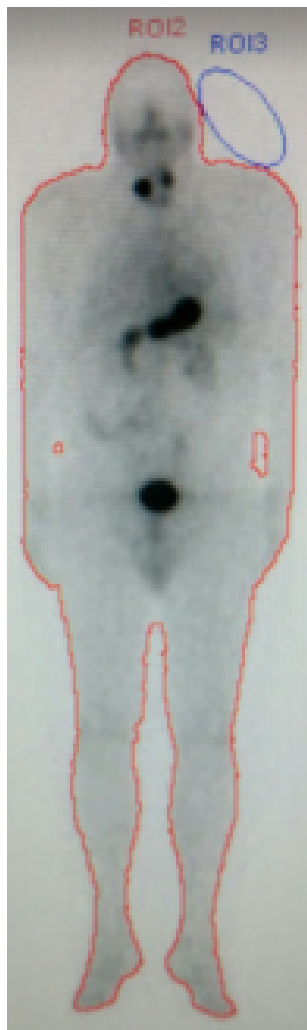


Figura 2.3: Exame de PCI com regiões de interesse (ROI) traçadas para a quantificação da atividade de ^{131}I . Em vermelho (ROI2), tem-se as contagens para o corpo total do paciente. Em azul (ROI3), tem-se as contagens para o fundo (BG, do inglês, background).

onde N_{WB}^{anterior} e $N_{WB}^{\text{posterior}}$ são as contagens em uma região de interesse que envolve todo o corpo do paciente, como a ROI2 (em vermelho), mostrada na figura 2.3.

Deve-se notar que para se determinar mais precisamente a atividade de ^{131}I presente no corpo inteiro é imprescindível excluir a atividade presente no fundo (BG, do inglês, background) da imagem, assim, tem-se que:

$$N_{WB-BG}(\Delta t) = N_{WB} - N_{BG} \quad (2.2)$$

onde N_{BG} é obtida de também utilizando-se média geométrica, como na equação 2.1. Porém N_{BG} são as contagens em uma área de interesse que envolve uma região fora do

corpo do paciente, como a ROI3 (em azul), mostrada na figura 2.3.

Sabendo-se a resposta de sensibilidade da câmara de cintilação utilizada para a aquisição das imagens de PCI, é possível então para cada intervalo de tempo após a administração de ^{131}I (2 horas, 6 horas, 48 horas e 120 horas) obter a atividade de ^{131}I presente no corpo do paciente, já que a sensibilidade (S) é definida como:

$$S = \frac{N}{a \cdot t} \quad (2.3)$$

onde N é o número de contagens total em uma região de interesse de área a , em uma medida realizada durante um tempo t . A sensibilidade é um fator que depende da máquina utilizada (tipo de detector, colimador), da configuração experimental (radioisótopo, *phantom*, geometria) e dos parâmetros de aquisição da imagem (matriz, zoom). Portanto, é essencial que todos os equipamentos utilizados tenham acompanhamento de controle de qualidade e sejam caracterizados previamente.

Além disto, deve-se considerar o intervalo de tempo transcorrido entre a administração do radioisótopo e a aquisição da imagem de PCI, já que o ^{131}I decai ao longo do tempo, com meia-vida física de 8,1 dias. Logo, a atividade no compartimento do corpo inteiro do paciente ($A_{WB}^{corrigida}(\Delta t)$) para um exame realizado no tempo Δt após a administração do ^{131}I é dada por:

$$\begin{aligned} A_{WB}^{corrigida}(\Delta t) &= \frac{N_{WB-BG}^{corrigida}}{S \cdot t_{exame} \cdot a_{WB}} \\ &= \frac{N_{WB-BG} \cdot \exp\left(\frac{-\ln(2) \cdot \Delta t}{T_{\frac{1}{2}}}\right)}{S \cdot t_{exame} \cdot a_{WB}} \end{aligned} \quad (2.4)$$

onde Δt é o tempo transcorrido entre a administração do ^{131}I e a aquisição da imagem de PCI, t_{exame} é o tempo de duração do exame de imagem de PCI e N_{WB-BG} são as contagens em uma região de interesse de área a_{WB} . Deve-se lembrar que N_{WB-BG} são as contagens já resultantes da subtração do *background*, como na equação 2.2.

Como as correções por decaimento radioativo dependem do intervalo de tempo entre a administração de ^{131}I e a aquisição de imagem, é imprescindível que os horários sejam registrados precisamente.

Assim, ao final de todos os exames de PCI, tem-se $A_{WB}^{corrigida}(\Delta t \approx 2 \text{ horas})$, $A_{WB}^{corrigida}(t \approx 6 \text{ horas})$, $A_{WB}^{corrigida}(t \approx 48 \text{ horas})$ e $A_{WB}^{corrigida}(t \approx 120 \text{ horas})$. Com os valores de atividade no corpo inteiro do paciente em função do intervalo de tempo transcorrido entre a admi-

nistração do ^{131}I e a aquisição da imagem de PCI, pode-se então fazer um gráfico como o da figura 2.4.

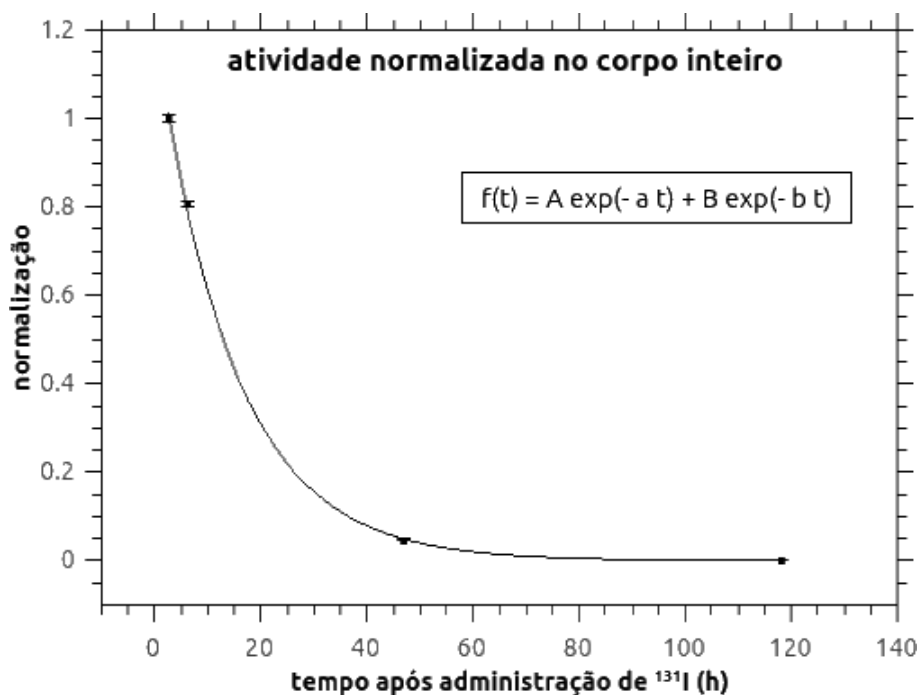


Figura 2.4: Gráfico de atividade normalizada no corpo inteiro do paciente em função do intervalo de tempo transcorrido entre a administração do ^{131}I e a aquisição da imagem de PCI.

Nota-se que no gráfico da figura 2.4 os valores de atividade estão normalizados, o que significa dizer que o primeiro valor, $A_{WB}^{corrigida}(\Delta t \approx 2 \text{ horas})$, é tido como o valor 100% (1) e os outros valores são então calculados como frações deste, a saber:

$$A_{WB}^{norm}(\Delta t) = \frac{A_{WB}^{corrigida}(\Delta t)}{A_{WB}^{corrigida}(\Delta t \approx 2 \text{ horas})} \quad (2.5)$$

2.2 Exames *in vitro*

Os exames *in vitro* realizados consistiram em coletas de amostras de sangue (coletadas em tubo com anticoagulante ACD) de cerca de 4 ml a cada intervalo de tempo após a administração de ^{131}I . Para se determinar a quantidade de ^{131}I nas amostras sanguíneas utilizou-se um contador gama tipo poço PerkinElmer Wizard 2 (figura 2.5), que fornece a atividade radioativa de cada *vial* individualmente.



Figura 2.5: Contador gama tipo poço PerkinElmer Wizard 2.

Para cada intervalo de tempo Δt entre administração de ^{131}I e coleta de amostra de sangue (sempre seguindo-se os tempos de 2 horas, 6 horas, 48 horas e 120 horas, como para os exames de imagem de PCI), as amostras de sangue foram divididas em *vials* de 2 ml, para realização das medidas no contador gama tipo poço. Novamente, para se determinar a atividade no compartimento sangue, é necessário conhecer a sensibilidade do contador poço para condições experimentais semelhantes àquelas das medidas realizadas para o protocolo, ou seja, determina-se a sensibilidade para o isótopo ^{131}I em solução com volume de 2 ml. Analogamente à equação 2.3, tem-se que:

$$S = \frac{N}{v \cdot t} \quad (2.6)$$

onde N é o número de contagens total em uma amostra de volume v , em uma medida realizada durante um tempo t .

Deve-se notar que para determinar precisamente o volume da amostra (v) é necessário saber a massa do *vial* vazio e a massa do *vial* cheio, com a amostra; e assim, a partir da densidade da amostra (ρ), determinar o volume v através da relação:

$$v = \frac{m_{\text{cheio}} - m_{\text{vazio}}}{\rho} \quad (2.7)$$

Antes de cada medida de amostra de sangue no contador gama tipo poço, realiza-se uma medida de radiação de fundo, que é utilizada automaticamente pelo *software* para a correção de *background*. Assim, os valores de contagem para cada *vial* já são os valores

líquidos de contagem no compartimento do sangue, não sendo necessário realizar à mão tal correção.

Entretanto, como para os exames *in vivo*, também é necessário para os exames *in vitro* realizar a correção por decaimento radioativo e assim, os horários de coleta de amostras de sangue devem ser registrados precisamente. Portanto, analogamente à equação 2.4, a atividade, com todas as correções, no compartimento sangue ($A_{Bl}^{corrigida}(\Delta t)$) para uma coleta de amostra realizada no tempo Δt após a administração do ^{131}I é dada por:

$$\begin{aligned} A_{Bl}^{corrigida}(\Delta t) &= \frac{N_{Bl}^{corrigida}}{S \cdot t_{exame} \cdot v_{Bl}} \\ &= \frac{N_{Bl} \cdot \exp\left(\frac{-\ln(2) \cdot \Delta t}{T_{\frac{1}{2}}}\right)}{S \cdot t_{exame} \cdot v_{Bl}} \end{aligned} \quad (2.8)$$

onde Δt é o tempo transcorrido entre a administração do ^{131}I e a coleta de amostra de sangue (Bl, do inglês, *blood*), t_{exame} é o tempo de duração da contagem pelo contador tipo poço e N_{Bl} são as contagens em uma amostra de sangue de volume v_{Bl} .

Assim, ao final de todos os exames *in vitro*, tem-se $A_{Bl}^{corrigida}(\Delta t \approx 2 \text{ horas})$, $A_{Bl}^{corrigida}(t \approx 6 \text{ horas})$, $A_{Bl}^{corrigida}(t \approx 48 \text{ horas})$ e $A_{Bl}^{corrigida}(t \approx 120 \text{ horas})$. Com os valores de atividade no sangue do paciente em função do intervalo de tempo transcorrido entre a administração do ^{131}I e a coleta de sangue, pode-se então fazer um gráfico como o da figura 2.6.

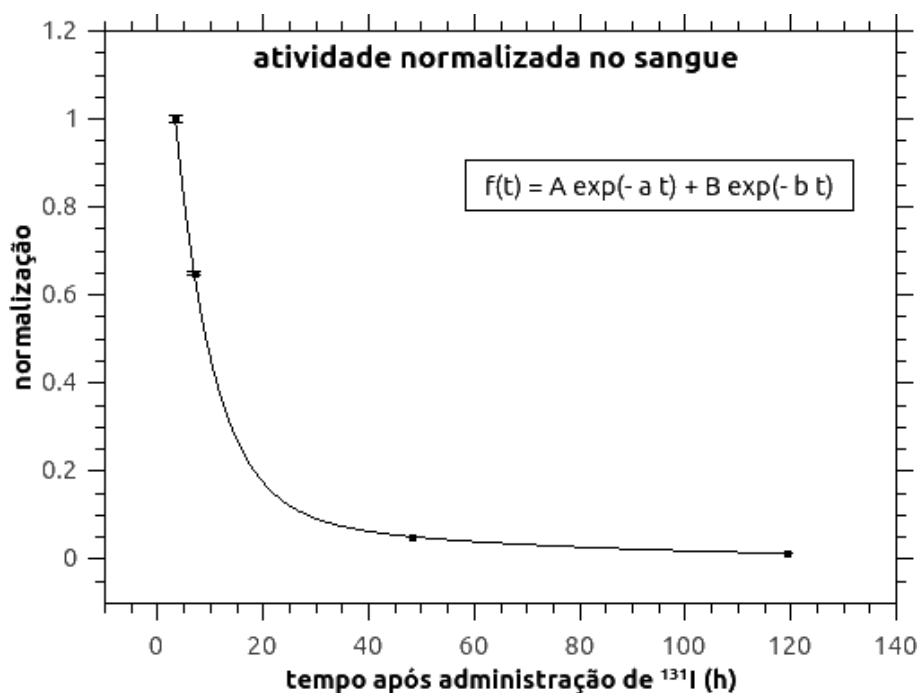


Figura 2.6: Gráfico de atividade normalizada no sangue do paciente em função do intervalo de tempo transcorrido entre a administração do ^{131}I e a coleta de amostra de sangue.

Nota-se que no gráfico da figura 2.6 os valores de atividade estão normalizados, o que significa dizer que o primeiro valor, $A_{Bl}^{corrigida}(\Delta t \approx 2 \text{ horas})$, é tido como o valor 100% (1) e os outros valores são então calculados como frações deste, analogamente ao já feito para os exames *in vivo*, como descrito na equação 2.5.

2.3 Dosimetria personalizada

A partir das curvas de atividade medida no compartimento do corpo inteiro (A_{WB}) e atividade medida no compartimento do sangue (A_{Bl}) de cada paciente em função do tempo decorrido após a administração de ^{131}I (Δt), como os exemplos nas figuras 2.4 e 2.6, é possível obter os tempos de meia-vida efetivos de ^{131}I (e conseqüentemente os tempos de residência τ_{WB} e τ_{Bl}) a partir dos ajustes exponenciais destes gráficos.

Os ajustes mostrados nas figuras 2.4 e 2.6 podem ser escolhidos entre mono ou bi-exponenciais, dependendo dos dados coletados, já que as curvas de atividade em função do tempo podem ser multiexponenciais devido ao fato de a maior parte da atividade de ^{131}I ser excretada rapidamente pelo corpo com meia-vida efetiva da ordem de 12 horas, enquanto parte da atividade captada é retida nas lesões e liberadas com os tempos típicos para o resto tireoidiano, metástases e trato gastrointestinal.

Assim, tem-se que dado um ajuste bi-exponencial das curvas de atividade de ^{131}I em função do tempo, a fração da atividade administrada em função do tempo ($f(t)$) é dada por:

$$\begin{aligned} f(t) &= A \exp(-at) + B \exp(-bt) \\ &= \frac{A(\Delta t)}{A_0} \end{aligned} \quad (2.9)$$

onde A , a , B e b são os parâmetros do ajuste.

Logo, os tempos de residência no corpo inteiro do paciente (τ_{WB}) e no compartimento do sangue (τ_{Bl}) podem ser escritos como:

$$\begin{aligned} \tau &= \int_0^{\infty} f(t) dt \\ &= \frac{A}{a} + \frac{B}{b} \end{aligned} \quad (2.10)$$

Portanto, da equação 1.10 e dos valores de τ_{WB} e τ_{Bl} (equação 2.10), é possível determinar a dose absorvida pela medula óssea de cada paciente. Além disso, deve-se lembrar que na equação 1.10 há os fatores $S_{RM \leftarrow RM}$ e $S_{RM \leftarrow WB}$, que são tabelados no modelo MIRD e dependem do sexo do paciente, como pode ser visto na tabela 2.1. Tais fatores são obtidos a partir de medidas experimentais com *phantoms* e simulações com o *software* OLINDA/EXM [23, 27].

fator	homem padrão	mulher padrão
m_{WB} (kg)	73,70	56,91
m_{RM} (kg)	1,12	1,30
$S_{RM \leftarrow RM}$ (Gy/MBq)	$5,58 \cdot 10^{-5}$	$5,08 \cdot 10^{-5}$
$S_{RM \leftarrow WB}$ (Gy/MBq)	$2,26 \cdot 10^{-6}$	$2,78 \cdot 10^{-6}$

Tabela 2.1: Valores tabelados dos fatores utilizados no modelo MIRD. Tais fatores são obtidos a partir de medidas experimentais com *phantoms* e simulações com o *software* OLINDA/EXM [23, 27].

Por fim, a equação 1.10 pode ser então reescrita, utilizando-se todos os fatores S do modelo MIRD. Logo, para pacientes adultos do sexo masculino tem-se que:

$$\bar{D}_{RM} \text{ (Gy/GBq)} = \frac{0,1060}{m_{paciente} \text{ (kg)}} \tau_{WB} \text{ (h)} + 61 \tau_{Bl} \text{ (h/ml)} \quad (2.11)$$

e para para pacientes adultos do sexo feminino:

$$\bar{D}_{RM} \text{ (Gy/GBq)} = \frac{0,0943}{m_{paciente} \text{ (kg)}} \tau_{WB} \text{ (h)} + 65 \tau_{Bl} \text{ (h/ml)} \quad (2.12)$$

E assim, a atividade máxima segura de ^{131}I a ser administrada a cada paciente é dada pela equação 1.11, na qual \bar{D}_{RM} é dada pelas equações 2.11 ou 2.12, dependendo do sexo do paciente.

2.3.1 Influência da biometria do paciente no cálculo da radiotoxicidade

É importante ressaltar que as equações 2.11 e 2.12 levam em conta os dados biométricos do paciente, sendo explícita a contribuição da massa do paciente ($m_{paciente}$). Entretanto, a estimativa do volume de sangue total do paciente é de extrema importância, já que tal quantidade é utilizada na normalização de τ_{Bl} .

Existem diversos modelos para o cálculo da estimativa do volume de sangue total do paciente, sendo que os mais utilizados são o cálculo através de médias populacionais [28], a equação de Nadler [29] e o método de Lemmens [30].

No caso do cálculo do volume de sangue total utilizando-se fatores de médias populacionais, tem-se que:

$$V_{\text{sangue}}^{\text{total}} = m_{\text{paciente}} \cdot f \quad (2.13)$$

onde $f = 75 \text{ ml/kg}$ para pacientes do sexo masculino e $f = 65 \text{ ml/kg}$ para pacientes do sexo feminino.

Já no caso da equação de Nadler, leva-se em conta não só a massa do paciente como também sua altura (h_{paciente}). Assim, tem-se que para o sexo masculino:

$$V_{\text{sangue}}^{\text{total}} (l) = 0,3669 \cdot h_{\text{paciente}}^3 (m^3) + 0,03219 \cdot m_{\text{paciente}} (kg) + 0,6041 \quad (2.14)$$

e para o sexo feminino:

$$V_{\text{sangue}}^{\text{total}} (l) = 0,3561 \cdot h_{\text{paciente}}^3 (m^3) + 0,03308 \cdot m_{\text{paciente}} (kg) + 0,1833 \quad (2.15)$$

Assim, é simples perceber que o uso da equação de Nadler, que leva em conta não somente a massa do paciente mas também sua altura, é uma estimativa mais precisa para o volume de sangue, principalmente se for considerado que o fator f é um fator de média populacional calculado para adultos com índice de massa corpórea dentro da normalidade.

Portanto, é fundamental que a massa e altura do paciente sejam registradas corretamente, já que o cálculo individual da atividade de ^{131}I máxima segura a ser administrada a cada paciente (equações 2.11 e 2.12) depende destas quantidades.

Por fim, para comparar as atividades fixas utilizadas rotineiramente em pacientes do Serviço de Medicina Nuclear do HC/Unicamp com as atividades máximas seguras calculadas através deste protocolo personalizado, utiliza-se a análise estatística por teste de *Wilcoxon* [31], que é um teste de hipóteses não paramétrico utilizado quando se deseja comparar duas amostras relacionadas, amostras emparelhadas ou medidas repetidas em

uma única amostra para avaliar se as médias populacionais diferem, sendo usado como uma alternativa ao teste t de *Student* quando não se pode assumir que a população é normalmente distribuída. O valor de probabilidade $p - value$ pode ser encontrado usando-se uma tabela de valores da distribuição do teste de *Wilcoxon*. Se o $p - value$ calculado estiver abaixo do limite escolhido para significância estatística, então a hipótese nula é rejeitada em favor da hipótese alternativa, já que a probabilidade de os dados serem significativamente diferentes é grande [32]. Neste estudo, o limite escolhido é de $p - value < 0,05$.

3. RESULTADOS

Com os valores de atividade de ^{131}I obtidos para cada intervalo de tempo após sua administração, tanto para o corpo inteiro quanto para o compartimento do sangue de cada paciente (medidos respectivamente com o uso de câmara de cintilação e de contador gama tipo poço), foram obtidas curvas como as mostradas nas figuras 2.4 e 2.6. A partir de seus ajustes exponenciais foi então possível calcular os tempos de residência para o corpo inteiro (τ_{WB}) e para o compartimento do sangue (τ_{Bl}), cujos valores são mostrados na tabela 3.1.

paciente	sexo	idade (anos)	observações	τ_{WB} (h)	τ_{Bl} (h)
LCS	F	48	HAS	22,8	23,1
BAL	F	30	–	16,7	18,4
IMA	F	35	HAS	18,4	14,1
MHOS	F	67	HAS (2 IAMs); LFN	36,2	35,0
OADS	M	58	–	23,4	24,6
FCA	M	39	GIST estômago prévio	32,8	36,0
LDVP	F	57	–	23,1	28,7
FS	F	29	lactante	19,6	17,0
TOP	F	22	–	17,7	16,8

Tabela 3.1: Comorbidades e tempos de meia-vida efetivos para o corpo inteiro (τ_{WB}) e para o compartimento do sangue (τ_{Bl}) para cada um dos 9 pacientes do SMN/HC/Unicamp participantes do protocolo. Observações: HAS = hipertensão arterial sistêmica; IAM = infarto agudo do miocárdio; LFN = linfonodos acometidos; GIST = tumor gastrointestinal.

Como já visto, os dados biométricos de massa e altura de cada paciente são utilizados nos cálculos de dose absorvida pela medula óssea, já que são utilizados na estimativa do volume de sangue de cada paciente, que é um fator de normalização importante dos dados. Assim, é fundamental que esta quantidade seja determinada utilizando-se o método mais preciso. Na tabela 3.2, são mostrados os valores de volume de sangue calculados a partir de fatores de média populacional ($V_{média}$, da equação 2.13) e a partir da equação de Nadler (V_{Nadler} , das equações 2.14 e 2.15).

Nota-se que a diferença percentual entre $V_{média}$ e V_{Nadler} é de cerca de 20%, sendo que o método que utiliza de fatores de média populacional resulta em volumes de sangue maiores que aqueles dados pela equação de Nadler.

paciente	massa (kg)	altura (m)	$V_{média}$ (ml)	V_{Nadler} (ml)	diferença %
LCS	88,3	1,58	5736	4507	21,4
BAL	105,7	1,66	6871	5309	22,7
IMA	68,0	1,56	4421	3785	14,4
MHOS	76,5	1,51	4973	3940	20,8
OADS	97,0	1,78	7271	5794	20,3
FCA	128,0	1,97	9600	7530	21,6
LDVP	80,8	1,60	5249	4313	17,8
FS	80,3	1,60	5736	4297	25,1
TOP	88,0	1,63	5720	4637	18,9

Tabela 3.2: Comparativo entre o cálculo da estimativa do volume de sangue total de cada paciente a partir de fatores de média populacional ($V_{média}$) e a partir da equação de Nadler (V_{Nadler}), com a diferença percentual dos resultados para cada método.

A partir das equações 2.11 e 2.12, e utilizando-se as estimativas de volume de sangue a partir das médias populacionais (equação 2.13), foi possível obter a atividade de ^{131}I máxima segura ($A_{máxima}$) para cada paciente, dada pela equação 1.11, e os resultados são mostrados na tabela 3.3. Além de $A_{máxima}$, também são apresentados na tabela 3.3 os valores de atividade de ^{131}I prescritos ($A_{prescrita}$) e administrados ($A_{administrada}$) conforme a rotina do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Unicamp.

paciente	sexo	idade (anos)	$A_{prescrita}$ (mCi)	$A_{administrada}$ (mCi)	$A_{máxima}$ (mCi)
LCS	F	48	100	111,0	664,7
BAL	F	30	100	108,0	1086,4
IMA	F	35	100	110,4	1639,1
MHOS	F	67	150	142,9	590,2
OADS	M	58	150	143,0	607,3
FCA	M	39	150	160,0	972,2
LDVP	F	57	150	146,4	706,9
FS	F	29	100	105,2	962,5
TOP	F	22	200	215,9	1222,8

Tabela 3.3: Atividades de ^{131}I prescritas e administradas no SMN/HC/Unicamp e atividades máximas seguras a partir da biodistribuição de ^{131}I para cada paciente e considerando normalização realizada com volumes de sangue calculados a partir de fatores de média populacional.

Além disso, a partir das equações 2.11 e 2.12, mas utilizando-se as estimativas de volume de sangue dadas pelas equações de Nadler (equações 2.14 e 2.15), também foi possível obter a atividade de ^{131}I máxima segura ($A_{máxima}$) para cada paciente, dada pela equação 1.11, e os resultados são mostrados na tabela 3.4. Além de $A_{máxima}$, também

são apresentados na tabela 3.4 os valores de atividade de ^{131}I prescritos ($A_{prescrita}$) e administrados ($A_{administrada}$) na rotina do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Unicamp.

paciente	sexo	idade (anos)	$A_{prescrita}$ (mCi)	$A_{administrada}$ (mCi)	$A_{máxima}$ (mCi)
LCS	F	48	100	111,0	151,4
BAL	F	30	100	108,0	224,7
IMA	F	35	100	110,4	201,7
MHOS	F	67	150	142,9	86,9
OADS	M	58	150	143,0	189,9
FCA	M	39	150	160,0	169,7
LDVP	F	57	150	146,4	117,6
FS	F	29	100	105,2	193,3
TOP	F	22	200	215,9	212,6

Tabela 3.4: Atividades de ^{131}I prescritas e administradas no SMN/HC/Unicamp e atividades máximas seguras a partir da biodistribuição de ^{131}I para cada paciente e considerando normalização realizada com volumes de sangue calculados a partir da equação de Nadler.

Das tabelas 3.3 e 3.4 é clara a influência da estimativa do volume no cálculo da atividade de ^{131}I máxima segura. Assim, para avaliar o impacto da estimativa do volume de sangue no cálculo da atividade de ^{131}I máxima segura a ser administrada para cada paciente, tem-se na tabela 3.5 um comparativo com a diferença percentual entre $A_{máxima}^{média}$ e $A_{máxima}^{Nadler}$.

paciente	sexo	idade (anos)	$A_{máxima}^{média}$ (mCi)	$A_{máxima}^{Nadler}$ (mCi)	diferença %
LCS	F	48	664,7	151,4	77,2
BAL	F	30	1086,4	224,7	79,3
IMA	F	35	1639,1	201,7	87,7
MHOS	F	67	590,2	86,9	85,3
OADS	M	58	607,3	189,9	68,7
FCA	M	39	972,2	169,7	82,5
LDVP	F	57	706,9	117,6	83,4
FS	F	29	962,5	193,3	79,9
TOP	F	22	1222,8	212,6	82,6

Tabela 3.5: Atividades máximas seguras calculadas a partir da biodistribuição de ^{131}I para cada paciente e considerando normalização realizada com volumes de sangue calculados a partir de fatores de média populacional e a partir da equação de Nadler, com a diferença percentual dos resultados.

Quando se utiliza um método de estimativa de volume de sangue baseado em fatores de médias populacionais, tais fatores apresentam forte dependência do espaço amostral.

Assim, conclui-se que o tratamento mais robusto dos dados estatísticos é dado pela equação de Nadler e portanto deve-se escolher os resultados obtidos a partir deste método para realizar as comparações entre $A_{m\acute{a}xima}$ e $A_{prescrita}$.

Como o espaço amostral deste estudo possui um n pequeno e sem supor-se que os dados sejam normalmente distribuídos, deve-se aplicar a análise estatística por teste de *Wilcoxon*. Assim, comparando-se os valores de $A_{prescrita}$ e os valores de $A_{m\acute{a}xima}$, obtém-se $p - value = 0,014$, dado para o teste de *Wilcoxon* unicaudal com variâncias diferentes para as amostras. Este valor de probabilidade indica que as diferenças entre $A_{prescrita}$ e $A_{m\acute{a}xima}$ possuem significância estatística. É importante ressaltar que o resultado deste teste estatístico deve ser encarado como um indicador, já que o subgrupo do estudo é heterogêneo.

Por fim, na figura 3.1, é possível avaliar o comportamento da atividade de ^{131}I máxima segura em função da idade de cada paciente.

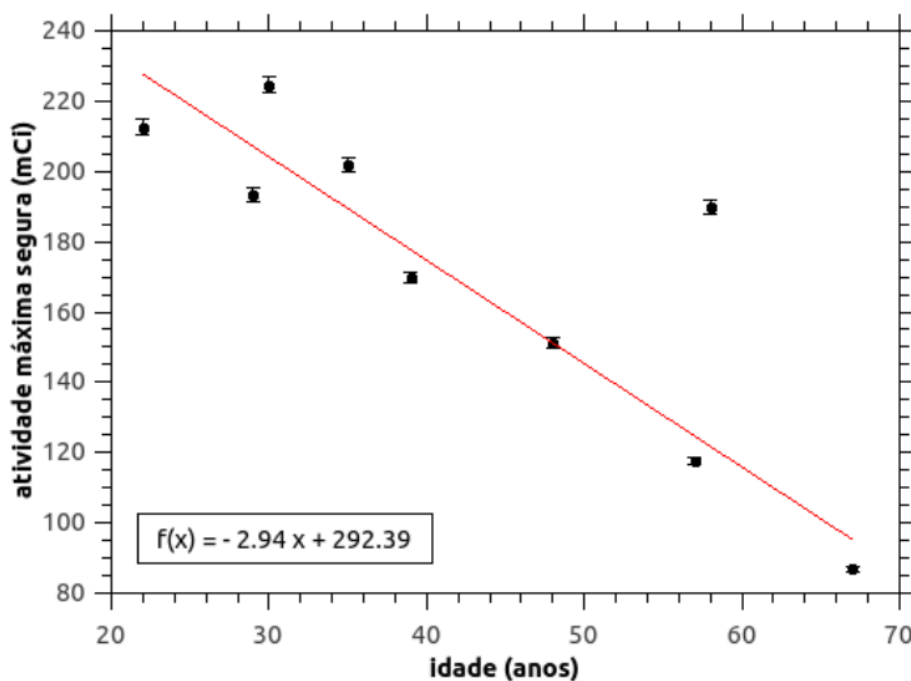


Figura 3.1: Atividade máxima segura calculada a partir da biodistribuição individual de ^{131}I em função da idade de cada paciente.

Espera-se que a função renal se reduza progressivamente com o envelhecimento e isto é refletido no comportamento da curva de $A_{m\acute{a}xima}$ em função da idade do paciente. Além disso, tem-se que o ajuste desta curva é linear.

4. DISCUSSÃO

O câncer diferenciado de tireoide é o tumor endócrino maligno de incidência mais comum, caracterizando-se por uma evolução sem dor e de baixa morbidade e mortalidade, se seguido o tratamento adequado.

Os tratamentos para o câncer de tireoide variam dependendo principalmente de seu tipo histológico e de seu estágio ao diagnóstico. Em geral, realiza-se primeiramente a tireoidectomia e em seguida a terapia com iodo radioativo (^{131}I), que se baseia no fato que a tireoide é uma glândula ávida por iodo, absorvendo praticamente todo o iodo presente no sangue.

Atualmente, no Brasil, a atividade de ^{131}I a ser administrada ao paciente (adulto) varia de acordo com a gravidade e extensão da doença e a maioria dos Serviços de Medicina Nuclear utiliza valores fixos que variam de 30 mCi (1110 MBq) a 250 mCi (9250 MBq).

Porém, outra maneira de se determinar a atividade de ^{131}I se baseia na biodistribuição individual de ^{131}I , como descrito em diversos protocolos publicados por instituições internacionais. Tais protocolos visam a determinar a atividade de ^{131}I personalizada para cada paciente sujeito à radioiodoterapia, usando os resultados de exames de imagens e de análise sanguínea, de tal forma a determinar a atividade máxima segura a ser entregue ao paciente avaliado, respeitando sempre os limites de segurança para cada órgão susceptível.

É importante ressaltar que o protocolo foi adaptado para a fase diagnóstica da radioiodoterapia, ou seja, as medidas de biodistribuição ao longo de 120 horas foram feitas com a administração de somente 5 mCi de ^{131}I .

Com os valores de atividade de ^{131}I em função do tempo decorrido após sua administração, foi possível estimar a dose absorvida na medula óssea, que é o órgão crítico para danos radiobiológicos (com dose máxima segura é de 2 Gy) no caso da radioiodoterapia, possibilitando o cálculo individual da atividade de ^{131}I máxima segura a ser administrada, de forma a planejar mais precisamente a terapia à qual o paciente será submetido.

Também foi estabelecido que a estimativa do volume de sangue de cada paciente deve ser feita de modo preciso, já que tal quantidade é utilizada para no cálculo da dose absorvida na medula óssea e influencia fortemente o cálculo da atividade de ^{131}I máxima segura para cada paciente. Da tabela 3.5, tem-se que as diferenças percentuais entre $V_{\text{média}}$ e V_{Nadler} mostradas na tabela 3.2, que eram em torno de 20%, se propagam e levam a uma diferença percentual entre $A_{\text{máxima}}^{\text{média}}$ e $A_{\text{máxima}}^{\text{Nadler}}$ de cerca de 81%, sendo que os valores de

$A_{máxima}^{média}$ são muito superiores que os valores $A_{máxima}^{Nadler}$.

Quando se utiliza um método de estimativa de volume de sangue baseado em fatores de médias populacionais, tais fatores apresentam forte dependência do espaço amostral. Assim, conclui-se que o tratamento mais robusto dos dados estatísticos é dado pela equação de Nadler e portanto deve-se escolher os resultados obtidos a partir deste método para realizar as comparações entre $A_{máxima}$ e $A_{prescrita}$. Nota-se então, da tabela 3.4 que:

- 66,7% dos pacientes estudados poderiam, caso fosse necessário, ter sido submetidos à terapia com atividade de ^{131}I superior àquela tradicionalmente prescrita, mantendo-se a dose máxima segura para medula óssea de 2 Gy;
- em 22,2% dos pacientes, os médicos que indicaram a terapia com ^{131}I poderiam ter considerado o uso de uma atividade menor de radioisótopo, ou pelo menos, teriam um bom subsídio para uma melhor avaliação da relação risco/benefício da atividade de ^{131}I prescrita;
- 11,1% dos pacientes tiveram a atividade de ^{131}I prescrita aproximadamente igual àquela máxima.

Assim, em média, a atividade de ^{131}I poderia ter sido 39,3% maior do que aquela prescrita, garantindo o limite de dose absorvida para reduzir o risco de radiotoxicidade ao paciente.

A medida de radiotoxicidade realizada na fase diagnóstica mostra que a maioria dos pacientes do Serviço de Medicina Nuclear do HC/Unicamp estudados poderiam, caso fosse necessário, ser submetidos à terapia com atividade superior àquela tradicionalmente administrada, mantendo-se a dose máxima segura para medula óssea, permitindo-se assim, o planejamento mais eficiente da radioiodoterapia.

Nota-se também a importância de se realizar o cálculo da atividade de ^{131}I máxima para pacientes de grupos mais críticos, tais como idosos e/ou com comorbidades que possam aumentar o tempo de meia-vida efetivo do ^{131}I no corpo do paciente, levando a uma maior dose absorvida pela medula óssea, já que o radioisótopo será excretado mais lentamente, o que é corroborado pela figura 3.1.

Para alguns pacientes estudados, são relatadas algumas comorbidades, a saber: hipertensão arterial sistêmica (HAS), infarto agudo do miocárdio (IAM), presença de linfonodos acometidos (LFN) e tumor gastrointestinal (GIST). Ressalta-se o caso particular da paciente MHOS (67 anos com história de 2 IAMs), no qual percebe-se que a atividade de ^{131}I

administrada superou em 64,4% o limite seguro para a dose absorvida pela medula óssea (tabela 3.5), o que aumenta a probabilidade de efeitos radiobiológicos indesejados.

Seria interessante para a continuidade deste trabalho, que o espaço amostral estudado fosse aumentado, incluindo, sempre que possível, pacientes pediátricos, já que a principal limitação deste estudo consistiu no tamanho amostral reduzido. Apesar de o protocolo proposto ser mais simples que o descrito pela *EANM*, muitos pacientes tiveram dificuldades em retornar em um dia adicional para realizar as imagens de 120 horas porque isto implicaria mais gastos com transporte e perda de mais um dia de trabalho e, por isso, vários se recusaram a participar. Se esta metodologia for incorporada à rotina do procedimento e se tornar obrigatória, certamente a aderência dos pacientes será bem maior. Também, teria sido interessante acompanhar esses pacientes clinicamente para avaliar a possibilidade de eventuais efeitos radiotóxicos tardios das atividades administradas além do limite calculado, o que não foi possível no presente trabalho, mas poderá ser feito futuramente.

Este estudo abre possibilidades para também se realizar um estudo de radiosensibilidade de ^{131}I , no qual seria possível estabelecer um protocolo para o cálculo da mínima atividade de ^{131}I necessária para se obter os efeitos terapêuticos desejados. A radiosensibilidade poderia ser obtida a partir da análise da curva de absorção de ^{131}I pela glândula tireoide de cada paciente.

5. CONCLUSÕES

É possível determinar, de maneira relativamente simples, uma atividade de ^{131}I personalizada a ser administrada a portadores de câncer diferenciado de tireoide, aplicável à rotina de hospitais públicos brasileiros.

É possível adaptar o protocolo da *EANM* 2008 para os pacientes da Universidade Estadual de Campinas, cujo hospital tem as características clássicas de um serviço do sistema público de saúde brasileiro.

A maior parte dos pacientes atualmente submetidos à radioiodoterapia para tratamento do câncer diferenciado de tireoide no SMN/HC/Unicamp com atividades fixas de ^{131}I poderiam ter essas atividades aumentadas ou reduzidas se fosse levada em conta o cálculo personalizado discutido no presente estudo.

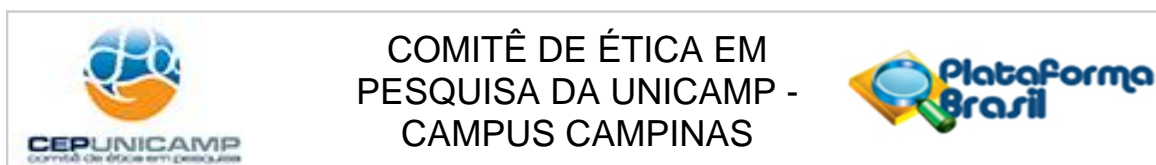
REFERÊNCIAS

1. Tepperman, J. *Fisiologia endócrina e metabólica* 3ª ed. ().
2. Garcia, J. *Endocrinologia – Tireoide* <<http://www.jorgebastosgarcia.com.br/endocrinol.html>>.
3. Hosmane, N., Maguire, J., Zhu, Y. & Takagaki, M. *Boron and Gadolinium Neutron Capture Therapy for Cancer Treatment* (World Scientific Publishing, 2012).
4. Diehl, L. Protocolo de tratamento e acompanhamento do câncer diferenciado de tireoide (CDT) (2006).
5. Nix, P., Nicolaides, A. & Coatesworth, A. Thyroid cancer review 1: presentation and investigation of thyroid cancer. *Int. J. Clin. Pract.* **59(11)**, 1340–1344 (2005).
6. Nix, P., Nicolaides, A. & Coatesworth, A. Thyroid cancer review 2: management of differentiated thyroid cancers. *Int. J. Clin. Pract.* **59(12)**, 1459–1463 (2005).
7. Mazzarotto, R. *et al.* Raccomandazioni sul trattamento radiante del carcinoma differenziato della tiroide: radioterapia metabolica e radioterapia esterna. *Associazione Italiana Radioterapia Oncologica* (2007).
8. Aljube, W., Shaheen, A. & Zalloum, O. Radioiodine I-131 for diagnosing and treatment of thyroid diseases. *In: Students Innovation Conference* (2012).
9. *Elementos radioativos* <<http://www.alfaconnection.pro.br/fisica/radioatividade/conceitos-basicos/elementos-radioativos/>>.
10. ICRU. Quantification and reporting of low-dose and other heterogeneous exposures. *International Commission on Radiation Units and Measurements* **86** (2011).
11. Lassmann, M. *et al.* EANM Dosimetry Committee on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **35**, 1405–1412 (2008).
12. Silberstein, E. *et al.* Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Therapy of Thyroid Disease with Iodine-131 (Sodium Iodide) version 2.0 (2005).
13. Silberstein, E. *et al.* The SNM Practice Guideline for Therapy of Thyroid Disease with ¹³¹I 3.0. *J. Nucl. Med.* **53(10)** (2012).

14. Royal College of Physicians (RCP). Radioiodine in the management of benign thyroid disease: clinical guidelines. *Report of a Working Party* (2007).
15. Maia, A. *et al.* The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* **57(3)** (2013).
16. Sawka, A. *et al.* A Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89(8)**, 3668–3676 (2004).
17. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Iodoterapia de baixas doses (30 mCi e 50 mCi), em regime ambulatorial, para casos de carcinoma diferenciado da tireoide classificados como de baixo risco ou de risco intermediário. *Ministério da Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – DGITS/SCTIE, Relatório nº 95* (2014).
18. Lassmann, M., Hindorf, C. & Luster, M. Dosimetry and thyroid cancer: the individual dosage of radioiodine. *Endocrine-Related Cancer* **17**, R161–R172 (2010).
19. Macey, D. *et al.* AAPM Report 71: A Primer for radioimmunotherapy and radionuclide therapy. *AAPM Nuclear Medicine Committee: Report of Task Group n.7* (2001).
20. Benua, R., Cicale, N., Sonenberg, M. & Rawson, R. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am. J. Roentgenol.* **87**, 171–182 (1962).
21. Leeper, R. Thyroid Cancer. *Med. Clin. North Am.* **69**, 1079–1096 (1985).
22. Dorn, R. *et al.* Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. *J. Nucl. Med.* **44**, 451–456 (2003).
23. Chiesa, C. *et al.* Dosimetria durante terapia di carcinoma differenziato della tiroide metastatico – protocollo dosimetrico (2006).
24. Chiesa, C. *et al.* Dosimetria nella terapia radiometabolica del carcinoma tiroideo metastatico differenziato – calcolo della dose al midollo emopoietico. *Fisica in Medicina* (2006).
25. Stabin, M. & Siegel, J. Physical models and dose factors for use in internal dose assessment. *Health Phys.* **85**, 293–310 (2003).

26. Onusic, D. Plano de Proteção Radiológica e Plano de Gerência de Rejeitos Radioativos para o Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (2016).
27. Stabin, M. *OLINDA/EXM: A personal computer code for calculating organ doses and effective doses in nuclear medicine studies* <<http://www.doseinfo-radar.com/OLINDA.html>>.
28. Morgan, G., Mikhail, M. & Murray, M. Clinical Anesthesiology.
29. Nadler, S., Hidalgo, J. & Bloch, T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* **51(2)**, 224–232 (1962).
30. Lemmens, H., Bernstein, D. & Brodsky, J. Estimating blood volume in obese and morbidly obese patients. *Obesity Surgery* **16**, 773–776 (2006).
31. Wilcoxon, F. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics Bulletin* **1(6)**, 80–83 (1945).
32. Fisher, R. Applications of Student's distribution. *Metron*. **5**, 90–104 (1925).

ANEXO I: PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Adaptação do protocolo de radioiodoterapia para tratamento de câncer diferenciado de tireoide visando a dosimetria personalizada de pacientes do sistema público de saúde

Pesquisador: Bárbara Smilgys

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 59551916.9.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.836.156

Apresentação do Projeto:

O câncer de tireoide é o tumor endócrino maligno de incidência mais comum, correspondendo a cerca de 1% das neoplasias em adultos, e mais de 90% destes cânceres de tireoide são variantes foliculares ou papilares, frequentemente denominados de câncer de tireoide diferenciado. Estes tumores caracterizam-se por uma evolução sem dor e de baixo risco de morbidade e mortalidade, se seguido o tratamento adequado, e são mais comuns em mulheres na faixa etária entre 30-40 anos, em uma proporção de 3:1 (Diehl, 2006). A detecção inicial e a gestão destes cânceres diferenciados têm evoluído ao longo das últimas décadas, resultando em menos de 10% de mortalidade específica por câncer em 10 anos. No entanto, o debate sobre o tratamento inicial e o acompanhamento de cânceres diferenciados de tireoide continua devido à escassez de estudos prospectivos randomizados, já que atualmente, grande parte da investigação e da gestão é baseada em estudos de coorte retrospectivo, que são sensíveis a viés e erros sistemáticos, ou em trials de curta duração e com pequeno número de pacientes (Nix, 2005). Existem diversos protocolos para o tratamento e o acompanhamento de câncer de tireoide, tais como os publicados pela European Association of Nuclear Medicine (Lassmann, 2008), pela Society of Nuclear Medicine (Silberstein, 2012) e pelo Royal College of Physicians (RCP, 2007), os quais visam estabelecer a padronização da conduta para os casos de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

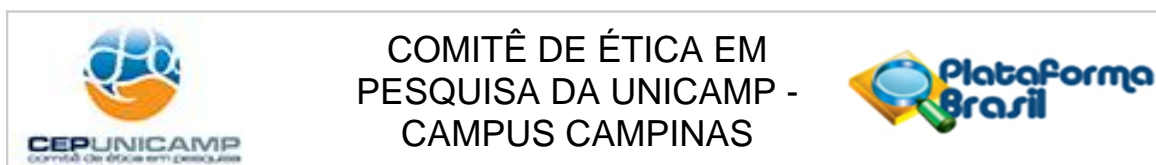
UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

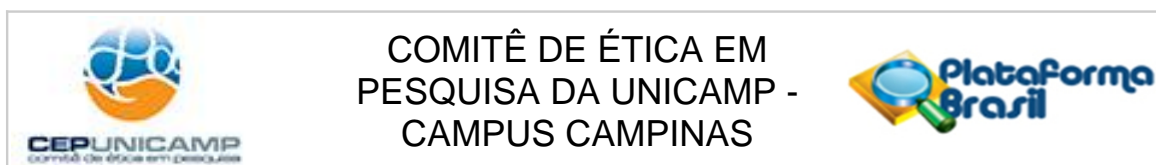


Continuação do Parecer: 1.836.156

câncer diferenciado de tireoide, buscando um tratamento personalizado dos pacientes. Para tanto, estes protocolos

dependem de estudos individuais sistemáticos envolvendo diversos exames diagnósticos, tais como a aquisição de várias imagens e diversas coletas de sangue de um mesmo paciente, e tratamentos de alto custo, tais como a intervenção cirúrgica e a ablação com radioterapia interna usando isótopo ¹³¹I. Assim, estes protocolos são raramente aplicados no Brasil, já que os custos envolvidos, o tempo e a remuneração do trabalho e o deslocamento de pacientes carentes praticamente inviabiliza sua aplicação devido às condições sócio-econômicas de nosso país. Atualmente, no Brasil, após o diagnóstico de câncer diferenciado de tireoide, os protocolos para tratamento são baseados na intervenção cirúrgica e na posterior administração de iodo radioativo (isótopo ¹³¹I). A primeira etapa, a tireoidectomia, é a remoção total ou quase total da glândula, que deve ser a máxima possível, poupando somente a região próxima ao ligamento de Berry, deixando idealmente, somente cerca de 1-2 gramas da massa tireoidiana. Já a segunda etapa, a radioablação com ¹³¹I, é a administração de isótopo de iodo radioativo com o paciente em hipotireoidismo (TSH > 25-30 mU/l). A radioablação pós-operatória reduz, a longo prazo, a recorrência e a mortalidade do câncer diferenciado de tireoide (Diehl, 2006). A abordagem de tireoidectomia total ou quase total justifica-se, entre outros, devido à maior eficácia no tratamento da doença persistente ou recidivante com iodo radioativo pós-operatório – em torno de 80-90% de eficácia (Sawka, 2004) –, cuja atividade a ser administrada ao paciente (adulto) varia de acordo com a severidade e extensão da doença, a saber: 30-50 mCi de ¹³¹I, para tumores restritos à glândula tireoide, classificados como risco baixo ou intermediário – vários grupos defendem a utilização de atividades de 100 mCi como o valor mínimo a ser ministrado, inclusive aos pacientes de baixo risco (Nix, 2005); 100 mCi de ¹³¹I, para tumores restritos à glândula tireoide, classificados como risco alto; 150 mCi de ¹³¹I, para casos com acometimento de gânglios linfáticos cervicais; 200-250 mCi de ¹³¹I, para pacientes com invasão local ou metástases à distância. Para atividades de até 50 mCi, a radioiodoterapia é ambulatorial e os custos envolvidos são dependentes da quantidade de ¹³¹I a ser administrada ao paciente (R\$ 85,00 para cada 10 mCi) e do transporte do radioisótopo (R\$ 188,70). Já para atividades superiores a 50 mCi de ¹³¹I, como o paciente deve ser internado em quarto especificamente destinado à radioiodoterapia, no qual há o seu isolamento, os custos envolvidos à administração destas atividades variam entre R\$ 1071,90, para 100 mCi, e R\$ 1810,32, para 250 mCi (CONITEC, 2014). Tais escolhas de valores de atividade a serem administrados não

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

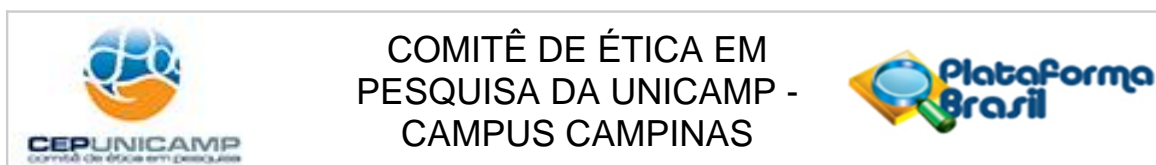


Continuação do Parecer: 1.836.156

contemplam aquele conjunto de pacientes, que, por conta de morbidades já existentes, encontram-se mais debilitados. Porém, outra maneira de se determinar a atividade de ^{131}I a ser administrada ao paciente não se baseia na gravidade e extensão da doença, mas sim na biodistribuição individual de ^{131}I , como descrito em diversos protocolos publicados por associações e sociedades internacionais (Lassmann, 2008 e 2010; Macey, 2001;

RCP, 2007; Silberstein, 2005 e 2012). Tais protocolos visam determinar a dosimetria personalizada para cada paciente sujeito à radioiodoterapia, usando os resultados de exames de imagens e de análise sanguínea, de tal forma a determinar a dose máxima segura a ser entregue ao paciente avaliado, respeitando sempre os limites de segurança para cada órgão susceptível, a saber, a dose absorvida no sangue deve ser menor que 2 Gy, que é o limite amplamente reconhecido para a toxicidade da medula óssea, já que para este limite não são observados efeitos colaterais sérios para o sistema hematopoiético (Lassmann, 2008). Esta abordagem visa substituir o uso de administração de valores de atividades fixos para o tratamento de câncer diferenciado de tireoide, baseando-se em cálculos dosimétricos individuais e personalizados, para assim, diminuir os efeitos colaterais indesejáveis que acompanham o tratamento por radioiodoterapia, principalmente para grupos críticos, ou seja, para pacientes pediátricos e para pacientes debilitados com acometimento por metástase pulmonar altamente captante de iodo. A dosimetria personalizada promove uma otimização do valor de atividade a ser administrada ao paciente, de modo a tentar maximizar o efeito terapêutico do ^{131}I (para a indução de morte de tecido tireoidiano remanescente após a intervenção cirúrgica e de metástases ávidas por iodo), sem induzir toxicidade à medula óssea, considerada o órgão crítico para a radioiodoterapia, já que para doses absorvidas pelo compartimento do sangue maiores que 2 Gy é possível observar alterações hematológicas e consequências a longo prazo (Lassmann, 2008). Algumas vantagens do método baseado na dosimetria personalizada são a análise e monitoração necessárias somente para dois compartimentos: sangue e corpo inteiro; determinação individual da atividade máxima segura; possibilidade de administração de atividades maiores, ao invés de diversas frações de atividade fixa menor, evitando possíveis alterações na biocinética do câncer; expectativa de aumento da probabilidade de cura de pacientes em estágios avançados da doença. Já algumas limitações deste método são a dificuldade técnica para se estabelecer o protocolo, envolvendo maiores custo e grande dispêndio de tempo e de pessoal, além a exigência de maior deslocamento dos paciente.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



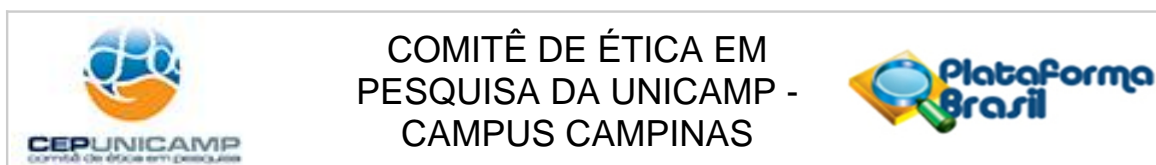
Continuação do Parecer: 1.836.156

Metodologia Proposta: Para a adaptação e estabelecimento do protocolo de radioiodoterapia para câncer diferenciado de tireoide, este projeto deverá ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas.

Para o desenvolvimento deste trabalho, serão selecionados 20 pacientes do Hospital de Clínicas da

Universidade Estadual de Campinas, que deverão aceitar participar deste protocolo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Após a criteriosa seleção dos pacientes, estes deverão ser submetidos a exames de dosagem dos hormônios TSH e T4 livre no sangue e, além destes, para mulheres em idade fértil, exame de beta-hCG. O paciente selecionado e com os exames de sangue realizados, deverá ser encaminhado até o Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Unicamp para receber as orientações prévias à realização dos exames relacionados à biodistribuição de ¹³¹I. Em seu retorno ao Serviço de Medicina Nuclear, o paciente será então, encaminhado para a realização dos exames de imagem e de coleta de sangue, após a administração de uma atividade diagnóstica de 5 mCi de ¹³¹I, segundo o protocolo descrito na tabela 1, adaptado do protocolo publicado pela European Association of Nuclear Medicine (Lassmann, 2008): exames in vivo e exames in vitro devem ser realizados após 2h (PCI e coleta de sangue), 6h (PCI e coleta de sangue), 48h (PCI e SPECT/CT e coleta de sangue) e 96h (PCI e coleta de sangue) da administração de 5 mCi de ¹³¹I ao paciente. Os exames in vivo a serem realizados consistem em imagens de corpo inteiro (pesquisa de corpo inteiro – PCI) anterior e posterior, e em imagens tomográficas de emissão (single photon emission computed tomography – SPECT) e de transmissão (computed tomography – CT), que para este protocolo serão adquiridas da região cervical dos pacientes. Todas as imagens serão adquiridas em câmaras de cintilação Siemens Symbia 2T, disponíveis no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Unicamp. É importante ressaltar que o primeiro exame de imagem de varredura de corpo inteiro (PCI) deverá ser realizado sem micção, para que se possa estimar a atividade de ¹³¹I no sistema excretor do paciente. Já os exames in vitro a serem realizados consistem em coletas de amostras de sangue (coletadas em tubo com heparina). Determinar-se-á a quantidade de ¹³¹I nas amostras sanguíneas, utilizando-se um contador gama tipo poço PerkinElmer Wizard 2. De posse destes dados, será possível estimar a dose absorvida pelo sistema hematopoiético no procedimento terapêutico. Com a aplicação deste protocolo, pode-se estimar a dose absorvida pelo sistema hematopoiético e resto tireoidiano dos pacientes submetidos à radioiodoterapia pós-

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.836.156

operatória (pós tireoidectomia). Desta forma, será possível ao corpo clínico, determinar a atividade de ¹³¹I a ser administrada ao paciente, em consonância com seus limites de dose mínima necessária para o efetivo tratamento de câncer diferenciado de tireoide e de dose máxima segura para evitar danos ao sistema hematopoiético. Estes limites serão então comparados aos valores fixos de atividade de ¹³¹I administrados atualmente na rotina do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Unicamp.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Portadores de câncer diferenciado de tireoide, já submetidos à tireoidectomia, com indicação para radioiodoterapia devido à presença de restos de tecido tireoidiano e/ou metástases à distância.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Gravidez, dificuldade de deslocamento, metástase cerebral

Objetivo da Pesquisa:

Com este trabalho, busca-se propor e testar um protocolo personalizado para a radioiodoterapia de pacientes diagnosticados com câncer diferenciado de tireoide, visando a dosimetria individual de pacientes pertencentes a grupos específicos, tais como pacientes pediátricos e pacientes debilitados, principalmente àqueles acometidos por metástases pulmonares ávidas por iodo. Entretanto, tendo em vista que os protocolos descritos na literatura são, em geral, de alto custo e envolvem grande dispendio de tempo e de mão-de-obra, pretende-se adaptar o método de estudo de biodistribuição do ¹³¹I sugerido pela European Association of Nuclear Medicine (Lassmann, 2008), de tal forma que este leve em conta os fatores sócioeconômicos e que seja aplicável à realidade de um hospital universitário, como o Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, que é financiado com verba pública do Sistema Único de Saúde.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo informações do pesquisador:

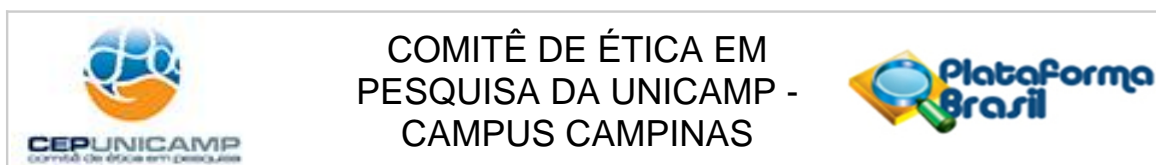
Riscos:

Não há nenhum risco ao paciente, que já seria submetido à radioiodoterapia.

Benefícios:

Há possibilidade de tratamento mais efetivo com a aplicação de dose personalizada aqui proposta

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.836.156

e não haverão custos adicionais para a Instituição, já que o paciente já seria submetido à radioiodoterapia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este protocolo se refere ao Projeto de Pesquisa intitulado "Adaptação do protocolo de radioiodoterapia para tratamento de câncer diferenciado de tireoide visando a dosimetria personalizada de pacientes do sistema público de saúde", cujo Pesquisador responsável é aluna Bárbara Smilgys (mestrado profissional em Assistência ao Paciente Oncológico) sob orientação do Prof. Dr. Celso Darío Ramos. Serão recrutados 20 pacientes de ambos sexo. A Instituição Proponente é o Hospital das Clínicas-UNICAMP. Segundo as Informações Básicas do Projeto, não haverá gastos. O cronograma apresentado contempla início do estudo para 01 de Dezembro de 2016. Nesta segunda versão a Pesquisadora esclarece que o Sujeito que aceitar participar deste estudo deverá retornar o Serviço de Medicina Nuclear do HC/UNICAMP um dia a mais do que o já previsto, ou seja, 120 horas depois da administração do 131I. Os sujeitos não serão ressarcidos e este item será explicitado no TCLE. Não haverá retenção de amostra biológica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

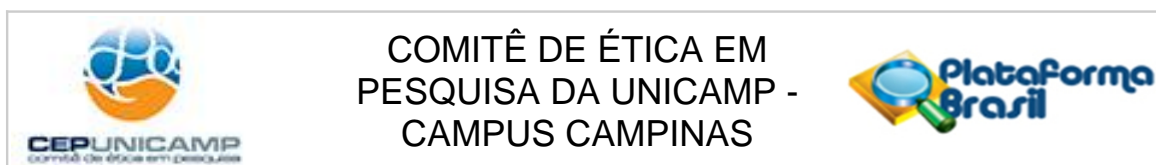
As seguintes pendências foram analisadas nesta versão:

1. "Não está claro no projeto e nem no documento "Informações Básicas do Projeto" se serão recrutados pacientes de ambos sexo. Adequar esta informação em ambos documentos". ESCREVER NAS INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO BEM COMO NO PROJETO DETALHADO QUE PACIENTES DE AMBOS OS SEXOS SERÃO RECRUTADOS. PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. SOBRE O TCLE:

2.1 Aconselha-se iniciar o TCLE com o texto abaixo: "Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador. Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento." PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.836.156

2.2 A inserção de itens no corpo do TCLE tais como "Justificativa e Objetivos"; "Procedimentos"; "Desconforto e Riscos"; "Benefícios"; "Acompanhamento e Assistência"; "Sigilo e Privacidade"; "Ressarcimento e Indenizações" facilita a compreensão pelo sujeito. Inserir na última folha campo de assinaturas (PEsquisadora Responsável, Participante da Pesquisa ou Responsável Legal). Inserir Campo em cada folha do TCLE "Rubrica do Pesquisador" e "Rubrica do participante". PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.3 Nesta versão do TCLE a Pesquisadora coloca a frase "Também serão feitas coletas de sangue após as imagens e o material biológico será descartado, em conformidade com as normas vigentes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e Comissão Nacional de Energia Nuclear, logo após serem realizadas as medidas, ou seja, cada amostra de sangue será descartada no próprio dia em que foi coletada seja, cada amostra de sangue será descartada no próprio dia em que foi coletada." DEIXAR CLARO QUE A COLETA DE SANGUE PODERÁ CAUSAR DOR LOCAL OU EM ALGUNS CASOS APARECIMENTO DE MANCHA ROXA. PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.4 Inserir os textos abaixo ao final do TCLE bem como campo para assinaturas do Participante e do Pesquisador. PENDÊNCIA ATENDIDA.

"Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar e declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas"

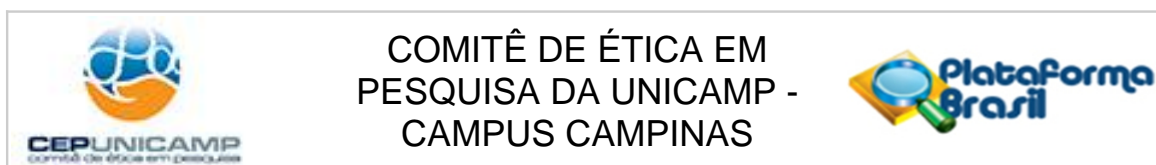
"Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante."

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências pontuadas no item "Considerações sobre os Termos de apresentação

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.836.156

obrigatória" foram atendidas.

Projeto Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

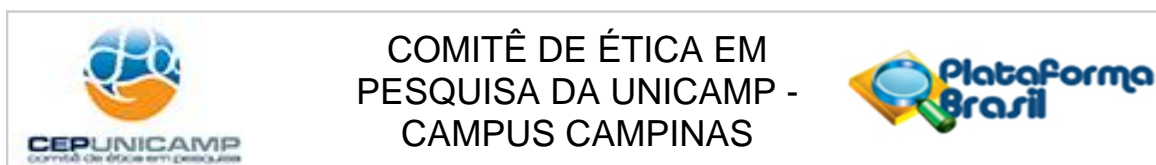
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.836.156

-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012 , item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_753849.pdf	08/11/2016 23:00:42		Aceito
Outros	carta_resposta_CEP_2.pdf	08/11/2016 23:00:09	Bárbara Smilgys	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_v3.pdf	08/11/2016 22:59:34	Bárbara Smilgys	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_mestrado_profissional_v3.pdf	08/11/2016 22:59:10	Bárbara Smilgys	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	declaracao_manuseio_material_biologico.pdf	26/10/2016 10:25:19	Bárbara Smilgys	Aceito
Outros	bsmilgys_atestado_matricula.pdf	05/09/2016 09:06:50	Bárbara Smilgys	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	05/08/2016 09:30:00	Bárbara Smilgys	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 25 de Novembro de 2016

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

ANEXO II: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
PARA PACIENTES COM INDICAÇÃO PARA RADIOIODOTERAPIA**

nome: _____ HC: _____

data: _____

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador. Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Declaro que hoje fui entrevistado pelo Dr. _____
CRM _____ que solicitou minha participação no projeto de pesquisa “Adaptação do protocolo de radioiodoterapia para tratamento de câncer diferenciado de tireoide visando a dosimetria personalizada de pacientes do sistema público de saúde”, cujas características são descritas a seguir.

Justificativa e objetivos:

- O médico do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Unicamp esclareceu que compareci ao Serviço de Medicina Nuclear porque o meu médico solicitou que eu fosse indicado à triagem para avaliar a necessidade de terapia com iodo radioativo para tratamento de câncer de tireoide.
- Esta pesquisa visa tentar melhorar a eficiência da possível radioiodoterapia à qual serei submetido.

rubrica do pesquisador:

rubrica do participante:

Procedimentos:

- Além das imagens convencionais de pesquisa de corpo inteiro, que já são realizadas como procedimento padrão do Serviço de Medicina Nuclear do HC/Unicamp, serão feitas outras imagens em diferentes intervalos de tempo.
- Também serão feitas coletas de sangue após as imagens e o material biológico será descartado, em conformidade com as normas vigentes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e Comissão Nacional de Energia Nuclear, logo após serem realizadas as medidas, ou seja, cada amostra de sangue será descartada no próprio dia em que foi coletada. As coletas de sangue poderão causar incômodo ou dor local ou em alguns casos aparecimento de mancha roxa.
- Os exames serão realizados seguindo o seguinte cronograma:
 - após 2 horas da administração do iodo (quarta-feira de manhã): imagem e coleta de sangue, ambos antes da micção;
 - após 6 horas da administração do iodo (quarta-feira à tarde): imagem e coleta de sangue;
 - após 48 horas da administração do iodo (sexta-feira de manhã): imagem e coleta de sangue;
 - após 120 horas da administração do iodo (segunda-feira de manhã): imagem e coleta de sangue.
- Ao aceitar participar deste projeto, me comprometo a comparecer 1 vez a mais ao Serviço de Medicina Nuclear do que seria necessário para o procedimento padrão de radioiodoterapia.

Desconforto e riscos:

- Fui informado que tais procedimentos podem ocasionar desconforto para a coleta de sangue. No mais, os exames de imagens e os exames de coleta de sangue não implicam no aumento da radiação que receberei durante a fase diagnóstica.
- Também fui informado que não há riscos previsíveis em participar deste projeto de pesquisa.

rubrica do pesquisador:

rubrica do participante:

Benefícios:

- Esses exames adicionais permitirão avaliar como o iodo se distribui em meu organismo ao longo de 5 dias e, assim, será possível tentar melhorar a eficiência da possível radioiodoterapia à qual serei submetido.

Ressarcimento e indenizações:

- Fui informado que não haverá ressarcimentos financeiros decorrentes de eventuais gastos com 1 viagem a mais ao Serviço de Medicina Nuclear do HC/Unicamp.

Acompanhamento e assistência:

- Não sou obrigado a participar deste projeto.
- Depois de aceitar participar, eu posso mudar de idéia e sair do projeto.
- Se eu me recusar a participar do projeto, os meus exames e tratamento médicos não serão prejudicados.
- Em caso de dúvidas, posso procurar o Prof. Dr. Celso Darío Ramos, médico responsável pelo projeto, no Serviço de Medicina Nuclear do HC da UNICAMP (telefone 19-3521-7772) ou, em caso de abuso ou conduta não-ética, o Comitê de Ética em Pesquisa (19-3521-8936).

Sigilo e privacidade:

- Fui informado que todos os meus dados serão tratados com sigilo e privacidade, não sendo divulgados a outras pessoas que não estejam envolvidas neste projeto de pesquisa.

rubrica do pesquisador:

rubrica do participante:

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar e declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas.

Participante da pesquisa ou responsável legal

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

Pesquisador responsável pela pesquisa

Esse termo foi lido em voz alta para mim, e a minha assinatura abaixo, tanto na cópia que fica em poder do pesquisador como na segunda via a mim fornecida, significa que concordei em participar do projeto.

Campinas, ____ de _____ de _____

Pesquisador responsável pela pesquisa

Participante da pesquisa ou responsável legal

ANEXO III: PARÂMETROS DE AQUISIÇÃO DE IMAGENS DO PROTOCOLO
PERSONALIZADO PARA MEDIDA DE RADIOTOXICIDADE DE ^{131}I APLICADO
NO SMN/HC/UNICAMP

**PROTOCOLO PCI PRÉ-RADIOIODOTERAPIA
PARA AVALIAÇÃO DE TOXICIDADE DE I-131**

1. **quarta-feira de manhã** (~ 08 h), administração via oral de dose diagnóstica de **5 mCi de ¹³¹I**
→ medir rejeito, inclusive copo

2. **após 2 horas** da administração (~ 10 h), **sem micção**
 - parâmetros de aquisição de imagem (Symbia) ***Protocolo PCI I-131***:
scan: corpo inteiro → **da cabeça até os pés** → renomear para 'scan 2h'
scan com velocidade: **11 cm/min**
estática da cervical: mesmos parâmetros já usados no protocolo

3. **após PCI**, paciente é levado para **coleta de amostra de sangue** → 4 ml em seringa com ACD

4. **após 6 horas** da administração (~ 14 h)
 - parâmetros de aquisição da imagem (Symbia) ***Protocolo PCI I-131***:
scan: corpo inteiro → **da cabeça até os pés** → renomear para 'scan 6h'
scan com velocidade: **9 cm/min**
estática da cervical: mesmos parâmetros já usados no protocolo

5. **após PCI**, paciente é levado para **coleta de amostra de sangue** → 4 ml em seringa com ACD

6. **sexta-feira de manhã** (~ 08 h), realização de exames **após 48 horas**
 - parâmetros de aquisição de imagem (Symbia) ***Protocolo PCI I-131***:
scan: corpo inteiro → **da cabeça até os pés** → renomear para 'scan 48h'
scan com velocidade: **7 cm/min**
estática da cervical: mesmos parâmetros já usados no protocolo
 - parâmetros do SPECT/CT (Symbia) ***Protocolo SERGIO_PROT_I131*** → ***SPECT BED***:
posicionamento: abdômen → limite inferior incluindo bexiga
*SPECT com auto-contorno → desativado

7. **após PCI**, paciente é levado para **coleta de amostra de sangue** → 4 ml em seringa com ACD

8. **segunda-feira de manhã** (~ 08 h), realização de exames **após 120 horas**
 - parâmetros de aquisição de imagem (Symbia) ***Protocolo PCI I-131***:
scan: corpo inteiro → **da cabeça até os pés** → renomear para 'scan 120h'
scan com velocidade: **5 cm/min**
estática da cervical: mesmos parâmetros já usados no protocolo

9. **após PCI**, paciente é levado para **coleta de amostra de sangue** → 4 ml em seringa com ACD

TAXA DE CONTAGEM NO TÓRAX (cpm)	VELOCIDADE DO SCAN (cm/min)
maior que 1.4	11
entre 1.4 e 0.9	9
entre 0.9 e 0.6	7
menor que 0.6	5

ANEXO IV: MANUAL PARA APLICAÇÃO DE PROTOCOLO DE
RADIOTOXICIDADE DE ^{131}I

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

MANUAL PARA APLICAÇÃO DE PROTOCOLO DE RADIOTOXICIDADE DE ^{131}I
PARA RADIOIODOTERAPIA DE CÂNCER DIFERENCIADO DE TIREOIDE

Smilgys, B., Moura, F.N., Brunetto, S.Q., Onusic, D.M., Brunetto, E.M.R., Amorim, B.J.,
e Ramos, C.D.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é o tumor endócrino maligno de incidência mais comum, correspondendo a cerca de 1% das neoplasias em adultos, e mais de 90% destes cânceres são variantes foliculares ou papilares, que são de cânceres de tireoide diferenciados. Estes tumores caracterizam-se por uma evolução sem dor e de baixa morbidade e mortalidade, se seguido o tratamento adequado, e são mais comuns em mulheres na faixa etária entre 30–40 anos, em uma proporção de 3:1 em relação a homens [1]. A detecção inicial e a gestão destes cânceres diferenciados têm evoluído ao longo das últimas décadas, resultando em menos de 10% de mortalidade específica por câncer em 10 anos [2, 3].

Os tratamentos para o câncer de tireoide variam dependendo principalmente de seu tipo histológico e de seu estágio ao diagnóstico. Em geral, realiza-se primeiramente a intervenção cirúrgica, que implica na remoção total ou parcial da glândula e linfonodos anormais (às vezes também com remoção de linfonodos vizinhos, mesmo que não apresentem alterações visuais). A remoção da glândula tireoide deve ser a máxima possível.

Após realizada a tireoidectomia, o paciente diagnosticado com câncer diferenciado de tireoide é submetido à terapia com iodo radioativo (isótopo ^{131}I). Tal terapia se baseia no fato de a tireoide ser uma glândula ávida por iodo, absorvendo praticamente todo o iodo presente no sangue; assim, quando uma quantidade de ^{131}I é administrada ao paciente, pode destruir a glândula tireoide e quaisquer outras células cancerígenas da tireoide, com pouco ou nenhum efeito colateral para o corpo. Este tratamento pode ser utilizado para a ablação de qualquer tecido de tireoide remanescente da cirurgia ou para tratar o câncer de tireoide que se disseminou para os linfonodos ou outros órgãos. A radioiodoterapia é amplamente indicada para pacientes com câncer de tireoide papilífero ou folicular (câncer diferenciado da tireoide), mas não é utilizada para tratar carcinomas anaplásicos e medulares da tireoide, uma vez que estes tipos de câncer não captam iodo.

A radioiodoterapia é mais eficaz em pacientes com níveis altos de hormônio tireostimulante (TSH) no sangue, já que esse hormônio estimula o tecido da tireoide a absorver o iodo (neste caso, o isótopo radioativo ^{131}I). Além disso, recomenda-se que o paciente siga uma dieta pobre em iodo durante algumas semanas antes do tratamento, de forma a baixar os níveis de iodo (não radioativo) no sangue; assim, ao se administrar o ^{131}I ao paciente, as células ávidas por iodo absorverão este isótopo (sem competição com outros), permitindo uma maior eficiência no tratamento do câncer diferenciado.

Atualmente, no Brasil, a atividade de iodo radioativo (^{131}I) a ser administrada ao paciente (adulto) varia de acordo com a gravidade e extensão da doença, com valores fixos de 30 mCi (1110 MBq) a 250 mCi (9250 MBq).

Porém, outra maneira de se determinar a atividade de ^{131}I a ser administrada se baseia na biodistribuição individual de ^{131}I , como descrito em diversos protocolos publicados por associações e sociedades internacionais [4–8]. Tais protocolos visam a determinar a atividade de ^{131}I personalizada para cada paciente sujeito à radioiodoterapia, usando os resultados de exames de imagens e de análise sanguínea, de tal forma a determinar a atividade máxima segura a ser entregue ao paciente avaliado, respeitando sempre os limites de segurança para cada órgão susceptível, a saber, a dose absorvida no sangue deve ser menor que 2 Gy, que é o limite amplamente reconhecido para a toxicidade da medula óssea, já que para este limite não são observados efeitos colaterais sérios para o sistema hematopoiético [4, 5].

Esta abordagem substitui o uso de valores fixos de atividades para o tratamento do câncer diferenciado de tireoide, baseando-se em cálculos individuais e personalizados, para assim, diminuir os possíveis efeitos colaterais indesejáveis que acompanham o tratamento por radioiodoterapia, principalmente para grupos críticos, ou seja, para pacientes pediátricos e para pacientes debilitados com acometimento por metástase pulmonar altamente captante de iodo.

O método para cálculo da dose absorvida na medula óssea se baseia no modelo MIRD (do inglês, *Medical Internal Radiation Dose*), que utiliza os modelos físicos e métodos dosimétricos mais recentes [9–11] e trata sempre da relação entre órgão alvo e órgão fonte, analisando a dose absorvida em um órgão alvo devido a decaimentos radioativos em um dado órgão fonte. Para tanto, leva em conta a atividade acumulada no órgão fonte e o tempo de residência do radioisótopo dentro do organismo ou órgão de interesse.

A atividade radioativa acumulada em um órgão fonte (\tilde{A}_{fonte}) é uma função do tempo e depende da atividade administrada ao paciente (A_0) e do tempo de residência no órgão fonte (τ_{fonte}):

$$\begin{aligned}\tilde{A}_{\text{fonte}} &= \int_{t_1}^{t_2} A_{\text{fonte}}(t) dt \\ &= A_0 \tau_{\text{fonte}}\end{aligned}\tag{1.1}$$

Sabe-se que para um decaimento radioativo as partículas emitidas possuem valores de energia (E) bem determinados, como é o caso das partículas β^- do decaimento do

^{131}I , que possuem energia de 606 keV. Além disso, tem-se que somente uma fração (κ) da energia total liberada por todos os N decaimentos radioativos dentro do órgão fonte será absorvida pelo órgão alvo, de massa m_{alvo} . Assim, a partir da definição de dose absorvida, temos que a dose absorvida pelo órgão (\bar{D}_{alvo}) alvo pode ser escrita como:

$$\begin{aligned}\bar{D}_{alvo} &= \frac{\tilde{A}_{fonte} \cdot \sum_i \kappa N_i E_i}{m_{alvo}} \\ &= \frac{\int_{t_1}^{t_2} A_{fonte}(t) dt \cdot \sum_i \kappa N_i E_i}{m_{alvo}} \\ &= A_0 \tau_{fonte} \cdot \frac{\sum_i \kappa N_i E_i}{m_{alvo}} \\ &= A_0 \tau_{fonte} S_{alvo \leftarrow fonte}\end{aligned}\tag{1.2}$$

onde a somatória em i leva em conta a possibilidade de diferentes canais de decaimento, ou seja, que possa existir N_i decaimentos de partículas com energia E_i .

Nota-se que os fatores $\sum_i \kappa N_i E_i$ da equação 1.2 são parâmetros físicos que dependem das características do radioisótopo administrado ao paciente e são definidos como os fatores $S_{alvo \leftarrow fonte}$ do modelo dosimétrico MIRD.

Além disso, tem-se que o fator τ_{fonte} é um parâmetro biológico, que depende de cada paciente, já que é o tempo de residência do radioisótopo no órgão ou organismo. Assim, tal parâmetro será dependente da etnia, sexo, idade, existência de morbidades e funcionamento do sistema excretor, sendo portanto, um método dosimétrico individual.

Para o caso da radioiodoterapia, tem-se então, que a dose absorvida pela medula óssea vermelha (RM, do inglês, *red marrow*), que é o órgão crítico para esta terapia, a equação 1.2 é reescrita como função do tempo de residência do ^{131}I no sangue, que representa a contribuição da auto-irradiação da medula óssea pelas partículas β^- emitidas dentro do próprio órgão ($RM \leftarrow RM$), e como função do tempo de residência do ^{131}I no corpo todo (WB, do inglês, *whole body*), que representa a contribuição do irradiação da medula óssea pelo decaimento do ^{131}I presente no corpo todo ($RM \leftarrow WB$). Assim:

$$\bar{D}_{RM} = A_0 (\tau_{RM} S_{RM \leftarrow RM} + \tau_{WB} S_{RM \leftarrow WB})\tag{1.3}$$

A partir de exames *in vitro* obtém-se o tempo de meia-vida do ^{131}I no compartimento do sangue do paciente, com o qual é calculado τ_{RM} e a partir de exames *in vitro* obtém-se o tempo de meia-vida do ^{131}I no compartimento do corpo inteiro do paciente, com o qual

é calculado τ_{WB} . Os valores $S_{RM \leftarrow RM}$ e $S_{RM \leftarrow WB}$ são fatores tabelados no modelo MIRD e dependem do sexo do paciente.

Por fim, impondo-se o limite de dose absorvida pela medula óssea de 2 Gy, é possível calcular a atividade máxima segura de ^{131}I a ser administrada ao paciente ($A_{m\acute{a}xima}$), como pode ser visto na equação 2.6:

$$\begin{aligned} A_{m\acute{a}xima} &= \frac{\bar{D}_{RM}^{limite}}{\bar{D}_{RM}} \\ A_{m\acute{a}xima} &= \frac{2}{\bar{D}_{RM}} \end{aligned} \quad (1.4)$$

onde a \bar{D}_{RM} é dada em Gy/Bq e é dada a partir das e assim a $A_{m\acute{a}xima}$ é dada em Bq.

2. METODOLOGIA

Os pacientes devem ser submetidos a exames de dosagem dos hormônios TSH e T4 livre no sangue e, além destes, para mulheres em idade fértil, exame de beta-hCG. O paciente com os exames de sangue realizados, deve ser encaminhado até o Serviço de Medicina Nuclear para receber as orientações prévias à realização dos exames relacionados à biodistribuição de ^{131}I .

Em seu retorno ao Serviço de Medicina Nuclear, o paciente é encaminhado para a realização dos exames de imagem e de coleta de sangue, após a administração de uma atividade diagnóstica de 5 mCi (185 MBq) de ^{131}I .

Para a aplicação deste protocolo personalizado para a radioiodoterapia de pacientes com câncer diferenciado de tireoide, visando o cálculo individual da atividade máxima segura de ^{131}I a ser administrada a cada paciente, devem ser realizados exames *in vivo* e de exames *in vitro*, em intervalos de tempo de 2 horas, 6 horas, 48 horas e 120 horas após a administração da atividade diagnóstica de ^{131}I , de acordo com o seguinte cronograma:

- na quarta-feira de manhã (~ às 08:00), administração via oral de atividade diagnóstica de 5 mCi de ^{131}I – medir rejeito, inclusive copo;
- após 2 horas da administração de ^{131}I (~ às 10:00) adquirir imagem de PCI – sem micção;
- após PCI, paciente é levado para coleta de amostra de sangue na enfermaria do SMN;
- após 6 horas da administração de ^{131}I (~ às 14:00) adquirir imagem de PCI;
- após PCI, paciente é levado para coleta de amostra de sangue na enfermaria do SMN;
- na sexta-feira de manhã (~ às 08:00), o paciente retorna ao SMN para realização de exame de PCI de 48 horas após a administração de ^{131}I ;
- após PCI, paciente é levado para coleta de amostra de sangue na enfermaria do SMN;
- na segunda-feira de manhã (~ às 08:00), o paciente retorna ao SMN para realização de exame de PCI de 120 horas após a administração de ^{131}I ;

- após PCI, paciente é levado para coleta de amostra de sangue na enfermaria do SMN.

Antes de iniciar os exames, é fundamental que a massa e a altura do paciente sejam medidas.

Deve-se anotar com precisão os valores de atividade de ^{131}I administrada e atividade do rejeito (inclusive do copo no qual foi administrado o radioisótopo).

Além disso, deve-se anotar os horários de cada medida e o horário da administração de ^{131}I ao paciente, já que as correções por decaimento radioativo dependem do intervalo de tempo entre a administração de ^{131}I e a aquisição de imagem.

2.1 Exames *in vivo*

Os exames *in vivo* realizados consistem em imagens de corpo inteiro (pesquisa de corpo inteiro – PCI) nas projeções anterior e posterior. Todas as imagens devem ser adquiridas em câmaras de cintilação. É importante ressaltar que, neste protocolo adaptado, o primeiro exame de imagem de varredura de corpo inteiro (PCI) deve ser realizado sem micção, para que se possa estimar a atividade de ^{131}I no sistema excretor do paciente.

A partir das imagens de PCI, quantifica-se a atividade de ^{131}I presente no corpo inteiro do paciente através das contagens em uma região de interesse (ROI, do inglês, *region of interest*) que envolve todo o corpo do paciente. Para tal quantificação, é necessário utilizar a informação proveniente tanto da projeção anterior quanto da projeção posterior e para tanto, deve-se utilizar a operação de média geométrica das contagens medidas pela câmara de cintilação na posição anterior e na posição posterior, obtendo-se então, o número de contagens no compartimento de corpo total do paciente para dado intervalo de tempo após a administração de ^{131}I .

Deve-se notar que para se determinar mais precisamente a atividade de ^{131}I presente no corpo inteiro é imprescindível excluir a atividade presente no fundo (BG, do inglês, *background*) da imagem, sendo que estas contagens de fundo também são obtidas utilizando-se média geométrica; porém estas são as contagens em uma área de interesse que envolve uma região fora do corpo do paciente. Em geral, recomenda-se traçar uma região de interesse ao lado da cervical do paciente.

Sabendo-se a resposta de sensibilidade da câmara de cintilação utilizada para a aquisição das imagens de PCI, é possível então para cada intervalo de tempo após a administração

de ^{131}I (2 horas, 6 horas, 48 horas e 120 horas) obter a atividade de ^{131}I presente no corpo do paciente. Deve-se ressaltar que a sensibilidade é um fator que depende da máquina utilizada (tipo de detector, colimador), da configuração experimental (radioisótopo, *phantom*, geometria) e dos parâmetros de aquisição da imagem (matriz, zoom). Portanto, é essencial que todos os equipamentos utilizados tenham acompanhamento de controle de qualidade e sejam caracterizados previamente.

Além disto, deve-se considerar o intervalo de tempo transcorrido entre a administração do radioisótopo e a aquisição da imagem de PCI, já que o ^{131}I decai ao longo do tempo, com meia-vida física de 8,1 dias. Logo, a atividade no compartimento do corpo inteiro do paciente ($A_{WB}^{corrigida}(\Delta t)$) para um exame realizado no tempo Δt após a administração do ^{131}I é dada por:

$$\begin{aligned} A_{WB}^{corrigida}(\Delta t) &= \frac{N_{WB-BG}^{corrigida}}{S \cdot t_{exame} \cdot a_{WB}} \\ &= \frac{N_{WB-BG} \cdot \exp\left(\frac{-\ln(2) \cdot \Delta t}{T_{\frac{1}{2}}}\right)}{S \cdot t_{exame} \cdot a_{WB}} \end{aligned} \quad (2.1)$$

onde Δt é o tempo transcorrido entre a administração do ^{131}I e a aquisição da imagem de PCI, t_{exame} é o tempo de duração do exame de imagem de PCI e N_{WB-BG} são as contagens em uma região de interesse de área a_{WB} . Deve-se lembrar que N_{WB-BG} são as contagens já resultantes da subtração do *background*.

Como as correções por decaimento radioativo dependem do intervalo de tempo entre a administração de ^{131}I e a aquisição de imagem, é imprescindível que os horários sejam registrados precisamente.

Assim, ao final de todos os exames de PCI, tem-se $A_{WB}^{corrigida}(\Delta t \approx 2 \text{ horas})$, $A_{WB}^{corrigida}(t \approx 6 \text{ horas})$, $A_{WB}^{corrigida}(t \approx 48 \text{ horas})$ e $A_{WB}^{corrigida}(t \approx 120 \text{ horas})$. Com os valores de atividade no corpo inteiro do paciente em função do intervalo de tempo transcorrido entre a administração do ^{131}I e a aquisição da imagem de PCI, pode-se então fazer um gráfico de $A_{WB}^{corrigida}(\Delta t)$ em função de Δt .

Observações importantes sobre os exames *in vivo*:

- a primeira PCI deve ser feita com a bexiga cheia;
- o posicionamento do paciente deve englobar todo o corpo, da cabeça aos pés;
- a velocidade do *scan* de corpo inteiro depende do horário do exame e deve ser escolhida de forma a manter aproximadamente constante a estatística de contagens.

2.2 Exames *in vitro*

Os exames *in vitro* consistem em coletas de amostras de sangue (coletadas em tubo com anticoagulante ACD) de cerca de 4 ml a cada intervalo de tempo após a administração de ^{131}I . Para se determinar a quantidade de ^{131}I nas amostras sanguíneas utiliza-se um contador gama tipo poço, que fornece a atividade radioativa de cada *vial* individualmente.

Para cada intervalo de tempo entre administração de ^{131}I e coleta de amostra de sangue (sempre seguindo-se os tempos de 2 horas, 6 horas, 48 horas e 120 horas, como para os exames de imagem de PCI), as amostras de sangue foram divididas em *vials* de 2 ml, para realização das medidas no contador gama tipo poço. Novamente, para se determinar a atividade no compartimento sangue, é necessário conhecer a sensibilidade do contador poço para condições experimentais semelhantes àquelas das medidas realizadas para o protocolo, ou seja, determina-se a sensibilidade para o isótopo ^{131}I em solução com volume de 2 ml.

Antes de cada medida de amostra de sangue no contador gama tipo poço, realiza-se uma medida de radiação de fundo, que em geral é utilizada automaticamente pelo *software* para a correção de *background*. Assim, os valores de contagem para cada *vial* já são os valores líquidos de contagem no compartimento do sangue, não sendo necessário realizar à mão tal correção.

Assim como para os exames *in vivo*, também é necessário para os exames *in vitro* realizar a correção por decaimento radioativo e assim, os horários de coleta de amostras de sangue devem ser registrados precisamente. Portanto, a atividade com todas as correções, no compartimento sangue ($A_{Bl}^{corrigida}(\Delta t)$) para uma coleta de amostra realizada no tempo Δt após a administração do ^{131}I é dada por:

$$\begin{aligned} A_{Bl}^{corrigida}(\Delta t) &= \frac{N_{Bl}^{corrigida}}{S \cdot t_{exame} \cdot v_{Bl}} \\ &= \frac{N_{Bl} \cdot \exp\left(\frac{-\ln(2) \cdot \Delta t}{T_{\frac{1}{2}}}\right)}{S \cdot t_{exame} \cdot v_{Bl}} \end{aligned} \quad (2.2)$$

onde Δt é o tempo transcorrido entre a administração do ^{131}I e a coleta de amostra de sangue (Bl, do inglês, *blood*), t_{exame} é o tempo de duração da contagem pelo contador tipo poço e N_{Bl} são as contagens em uma amostra de sangue de volume v_{Bl} .

Assim, ao final de todos os exames *in vitro*, tem-se $A_{Bl}^{corrigida}(\Delta t \approx 2 \text{ horas})$, $A_{Bl}^{corrigida}(t \approx 6 \text{ horas})$, $A_{Bl}^{corrigida}(t \approx 48 \text{ horas})$ e $A_{Bl}^{corrigida}(t \approx 120 \text{ horas})$. Com os valores de atividade

no sangue do paciente em função do intervalo de tempo transcorrido entre a administração do ^{131}I e a coleta de sangue, pode-se então fazer um gráfico de $A_{Bl}^{corrigida}(\Delta t)$ em função de Δt .

Observações importantes sobre os exames *in vitro*:

- todas as amostras de sangue devem ser coletadas em seringas com anticoagulante;
- coletar 4 ml de sangue a cada exame;
- anotar precisamente o horário de coleta;
- dividir a amostra de sangue em dois *vials*, que serão medidos no contador gama tipo poço.

2.3 Dosimetria personalizada

A partir das curvas de atividade medida no compartimento do corpo inteiro (A_{WB}) e atividade medida no compartimento do sangue (A_{Bl}) de cada paciente em função do tempo decorrido após a administração de ^{131}I (Δt) é possível obter os tempos de meia-vida efetivos de ^{131}I (e conseqüentemente os tempos de residência τ_{WB} e τ_{Bl}) a partir dos ajustes exponenciais dos gráficos de $A_{WB}^{corrigida}(\Delta t)$ e $A_{Bl}^{corrigida}(\Delta t)$ em função de Δt .

Os ajustes podem ser escolhidos entre mono ou bi-exponenciais, dependendo dos dados coletados, já que as curvas de atividade em função do tempo podem ser multiexponenciais devido ao fato de a maior parte da atividade de ^{131}I ser excretada rapidamente pelo corpo com meia-vida efetiva da ordem de 12 horas, enquanto parte da atividade captada é retida nas lesões e liberadas com os tempos típicos para o resto tireoidiano, metástases e trato gastrointestinal.

Assim, tem-se que dado um ajuste bi-exponencial das curvas de atividade de ^{131}I em função do tempo, os tempos de residência no corpo inteiro do paciente (τ_{WB}) e no compartimento do sangue (τ_{Bl}) podem ser escritos como:

$$\begin{aligned}\tau &= \int_0^{\infty} f(t)dt \\ &= \frac{A}{a} + \frac{B}{b}\end{aligned}\tag{2.3}$$

onde A , a , B e b são os parâmetros do ajuste.

Portanto, da equação 1.3 e dos valores de τ_{WB} e τ_{BI} (equação 2.3), é possível determinar a dose absorvida pela medula óssea de cada paciente. Além disso, deve-se lembrar que na equação 1.3 há os fatores $S_{RM \leftarrow RM}$ e $S_{RM \leftarrow WB}$, que são tabelados no modelo MIRD e dependem do sexo do paciente, como pode ser visto na tabela 2.1. Tais fatores são obtidos a partir de medidas experimentais com *phantoms* e simulações com o *software* OLINDA/EXM [9, 12].

fator	homem padrão	mulher padrão
m_{WB} (kg)	73,70	56,91
m_{RM} (kg)	1,12	1,30
$S_{RM \leftarrow RM}$ (Gy/MBq)	$5,58 \cdot 10^{-5}$	$5,08 \cdot 10^{-5}$
$S_{RM \leftarrow WB}$ (Gy/MBq)	$2,26 \cdot 10^{-6}$	$2,78 \cdot 10^{-6}$

Tabela 2.1: Valores tabelados dos fatores utilizados no modelo MIRD. Tais fatores são obtidos a partir de medidas experimentais com *phantoms* e simulações com o *software* OLINDA/EXM [9, 12].

Assim, a equação 1.3 pode ser então reescrita, utilizando-se todos os fatores S do modelo MIRD. Logo, para pacientes adultos do sexo masculino tem-se que:

$$\bar{D}_{RM} \text{ (Gy/GBq)} = \frac{0,1060}{m_{paciente} \text{ (kg)}} \tau_{WB} \text{ (h)} + 61 \tau_{BI} \text{ (h/ml)} \quad (2.4)$$

e para para pacientes adultos do sexo feminino:

$$\bar{D}_{RM} \text{ (Gy/GBq)} = \frac{0,0943}{m_{paciente} \text{ (kg)}} \tau_{WB} \text{ (h)} + 65 \tau_{BI} \text{ (h/ml)} \quad (2.5)$$

Por fim, impondo-se o limite de dose absorvida pela medula óssea de 2 Gy, é possível calcular a atividade máxima segura de ^{131}I a ser administrada ao paciente ($A_{m\acute{a}xima}$)

$$A_{m\acute{a}xima} = \frac{\bar{D}_{RM}^{limite}}{\bar{D}_{RM}} \quad (2.6)$$

$$A_{m\acute{a}xima} = \frac{2}{\bar{D}_{RM}}$$

onde a \bar{D}_{RM} é dada em Gy/Bq, pelas equações 2.4 ou 2.5, dependendo do sexo do paciente, e a $A_{m\acute{a}xima}$ é dada em Bq.

2.3.1 Influência da biometria do paciente no cálculo da radiotoxicidade

É importante ressaltar que as equações 2.4 e 2.5 levam em conta os dados biométricos do paciente, sendo explícita a contribuição da massa do paciente ($m_{paciente}$). Entretanto, a estimativa do volume de sangue total do paciente é de extrema importância, já que tal quantidade é utilizada na normalização de τ_{BI} .

Existem diversos modelos para o cálculo da estimativa do volume de sangue total do paciente, sendo que o método mais robusto é a equação de Nadler [13], que para o sexo masculino é dada por:

$$V_{sangue}^{total} (l) = 0,3669 \cdot h_{paciente}^3 (m^3) + 0,03219 \cdot m_{paciente} (kg) + 0,6041 \quad (2.7)$$

e para o sexo feminino:

$$V_{sangue}^{total} (l) = 0,3561 \cdot h_{paciente}^3 (m^3) + 0,03308 \cdot m_{paciente} (kg) + 0,1833 \quad (2.8)$$

REFERÊNCIAS

1. Diehl, L. Protocolo de tratamento e acompanhamento do câncer diferenciado de tireoide (CDT) (2006).
2. Nix, P., Nicolaidis, A. & Coatesworth, A. Thyroid cancer review 1: presentation and investigation of thyroid cancer. *Int. J. Clin. Pract.* **59(11)**, 1340–1344 (2005).
3. Nix, P., Nicolaidis, A. & Coatesworth, A. Thyroid cancer review 2: management of differentiated thyroid cancers. *Int. J. Clin. Pract.* **59(12)**, 1459–1463 (2005).
4. Lassmann, M. *et al.* EANM Dosimetry Committee on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **35**, 1405–1412 (2008).
5. Lassmann, M., Hindorf, C. & Luster, M. Dosimetry and thyroid cancer: the individual dosage of radioiodine. *Endocrine-Related Cancer* **17**, R161–R172 (2010).
6. Macey, D. *et al.* AAPM Report 71: A Primer for radioimmunotherapy and radionuclide therapy. *AAPM Nuclear Medicine Committee: Report of Task Group n.7* (2001).
7. Royal College of Physicians (RCP). Radioiodine in the management of benign thyroid disease: clinical guidelines. *Report of a Working Party* (2007).
8. Silberstein, E. *et al.* The SNM Practice Guideline for Therapy of Thyroid Disease with ^{131}I 3.0. *J. Nucl. Med.* **53(10)** (2012).
9. Chiesa, C. *et al.* Dosimetria durante terapia di carcinoma differenziato della tiroide metastatico – protocollo dosimetrico (2006).
10. Chiesa, C. *et al.* Dosimetria nella terapia radiometabolica del carcinoma tiroideo metastatico differenziato – calcolo della dose al midollo emopoietico. *Fisica in Medicina* (2006).
11. Stabin, M. & Siegel, J. Physical models and dose factors for use in internal dose assessment. *Health Phys.* **85**, 293–310 (2003).
12. Stabin, M. *OLINDA/EXM: A personal computer code for calculating organ doses and effective doses in nuclear medicine studies* <<http://www.doseinfo-radar.com/OLINDA.html>>.
13. Nadler, S., Hidalgo, J. & Bloch, T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* **51(2)**, 224–232 (1962).