



CATÓLICA

ESCOLA SUPERIOR DE BIOTECNOLOGIA

PORTO

Estimativa das doses recebidas pelos pacientes da
Medicina Nuclear nos exames efetuados – Cartão
dosimétrico

por

Joana Catarina Mota Ferreira da Silva

2018



CATÓLICA

ESCOLA SUPERIOR DE BIOTECNOLOGIA

PORTO

ESTIMATIVA DAS DOSES RECEBIDAS PELOS PACIENTES DE MEDICINA NUCLEAR NOS EXAMES EFETUADOS – CARTÃO DOSIMÉTRICO

Dissertação apresentada à Escola Superior de Biotecnologia da Universidade
Católica Portuguesa para obtenção do grau de Mestre em Engenharia
Biomédica

por

Joana Catarina Mota Ferreira da Silva

Orientador: Mestre Joana Vale

HPP-Medicina Molecular, SA / Lenitudes Medical Center & Research
Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro

Co-orientador: Mestre Diogo Borges Faria

HPP-Medicina Molecular, SA / Lenitudes Medical Center & Research
Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro

Co-orientador: Doutor Pedro Rodrigues

Universidade Católica Portuguesa, Escola Superior de Biotecnologia, Porto.

Outubro, 2018

Resumo

A metodologia MIRD, a metodologia ICRP ou a Análise Compartimental, são alguns dos modelos matemáticos utilizados em Dosimetria Interna para estimar a dose recebida pelos pacientes que efetuam exames em Medicina Nuclear.

O objetivo de estimar e rastrear a dose absorvida nos pacientes provém da necessidade de se conhecer a dose efetivamente recebida pelo paciente em exames de diagnóstico e terapêutica em Medicina Nuclear e de não exceder as doses recomendadas internacionalmente pondo em prática o princípio ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*).

A não existência de *softwares* de fácil acesso com o mesmo propósito do *software* desenvolvido no presente trabalho de dissertação, levou à intenção de criar o **DoseCard**.

O presente trabalho de Mestrado foi desenvolvido no domínio da Dosimetria Clínica, mais concretamente na Dosimetria em Medicina Nuclear e no domínio da programação na área de implementação de *software* em saúde. Com esta dissertação, pretendeu-se estimar a dose absorvida em pacientes submetidos a exames em medicina nuclear, criando um cartão dosimétrico que incluí os dados do paciente e os valores de dose sendo possível aceder à informação a qualquer momento.

Para efetuar a estimativa das doses recebidas, foi escolhido o método MIRD por achar que melhor se adequa ao objetivo desta dissertação. Na implementação desta metodologia foi delineada uma estrutura para o *software*, de forma a cumprir um conjunto de pré-requisitos estabelecidos *à priori*: (1) Criação de uma interface *software*-utilizador de fácil compreensão e utilização; (2) Guardar os dados dos pacientes numa base de dados; (3) Criação de uma plataforma de segurança com acesso restrito com utilização de credenciais de acesso; (4) Cálculo da dose absorvida pelos pacientes em órgãos específicos; (5) Cálculo da dose absorvida pelo corpo dos pacientes (Dose geral no corpo);(6) Simulação da dose absorvida no útero de uma mulher gestante no útero/feto;

Os resultados obtidos pelo *software*, por comparação com o estado da arte, mostraram que a metodologia desenvolvida produziu resultados satisfatórios embora, a longo prazo, o algoritmo possa ser melhorado e alargado a um maior número de exames.

Em suma, a programação pode ser aliada à Dosimetria em Medicina Nuclear para auxiliar o cálculo da dose absorvida. A metodologia desenvolvida permitiu uma boa estimativa da dose absorvida pelos pacientes de Medicina Nuclear.

Palavras Chave: Medicina Nuclear, Dosimetria, MIRD e DoseCard.

Abstract

The MIRD methodology, the ICRP methodology or the Compartmental Analysis are some of the mathematical models used in Internal Dosimetry to estimate the dose received by patients submitted to Nuclear Medicine exams.

The main goal of estimating and tracking the absorbed dose comes from the need of knowing effectively the dose received by patients from diagnostic and therapeutic Nuclear Medicine exams and to not exceed the internationally recommended doses by implementing the ALARA principle (As Low as Reasonably Achievable).

The lack of access to software with the same purpose as the *software* developed in this dissertation led to the intention of the **DoseCard** creation.

The present dissertation was developed in the clinical Dosimetry field, more exactly in the Dosimetry in Nuclear Medicine, and in the health software programming implementation field.

This dissertation pretends to estimate the absorbed dose in patients submitted to exams in Nuclear Medicine, creating a Dosimetry card that includes patient's data and absorbed dose estimated values that can be accessed at any time.

In order to estimate the doses received, the MIRD method was chosen because it was considered to be best suited to this dissertation. The structure for the software was designed based on this methodology, in order to fulfil a set of prerequisites, such as: (1) Creation of a user-friendly interface: easy to use and to understand; (2) Save patients data in a database; (3) Create a security platform with restricted access using access credentials; (4) Absorbed dose calculation by the patients in specific organs; (5) Calculation of the absorbed dose by the patient's body (General dose in the body); (6) Simulation of the absorbed dose in the uterus of a pregnant woman in the uterus/fetus.

The results obtained by the software, compared with the state of art, suggest that the methodology developed produced satisfactory results, although in the long term the algorithm can be improved and extended to a larger number of exams.

Summing up, programming can be combined with Nuclear Medicine Dosimetry to aid the calculation of the absorbed dose. The methodology developed allowed a good estimate of the dose absorbed by Nuclear Medicine patients.

Keywords: Nuclear Medicine, Dosimetry, MIRD and DoseCard.

Agradecimentos

À minha orientadora Mestre Joana Vale por todo o acompanhamento, dedicação e encorajamento para a escrita da presente dissertação.

Ao meu co-orientador Doutor Pedro Rodrigues pela grande ajuda na implementação e desenvolvimento do *software*.

Ao meu co-orientador Mestre Diogo Faria pela sua disponibilidade sempre que precisava.

Aos meus pais por me terem proporcionado esta grande aventura na vida académica.

Ao Zé, por todo o amor, paciência e apoio ao longo destes 5 anos de faculdade.

Às minhas amigas, Rafaela, Sónia, Ana, Beatriz e Serena por todo o apoio.

Ao meu anjo da guarda!

Índice

RESUMO	V
ABSTRACT	VII
AGRADECIMENTOS	IX
LISTA DE TABELAS	XV
LISTA DE FIGURAS	XVII
ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	XIX
UNIDADES.....	XX
CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	1
1.1 ENQUADRAMENTO E MOTIVAÇÃO.....	1
1.2 OBJETIVOS.....	2
1.3 ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO.....	2
1.4 CONTRIBUIÇÕES	3
CAPÍTULO 2 - MEDICINA NUCLEAR.....	5
2.1 INTRODUÇÃO	5
2.2 TIPOS DE RADIAÇÕES: IONIZANTE E NÃO IONIZANTE.....	5
2.3 INTERAÇÃO RADIAÇÃO – MATÉRIA	6
2.4 EFEITOS DA EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO.....	6
2.5 QUÍMICA EM MEDICINA NUCLEAR	7
2.6 RADIOATIVIDADE	8
2.7 TIPO DE DECAIMENTOS: EMISSÃO DE PARTÍCULAS E RADIAÇÃO ELETROMAGNÉTICA	10
2.7.1 Emissão de partículas: decaimento alfa e beta	10
2.7.2 Decaimento eletromagnético: gama (γ) e conversão interna (IC)	11
2.7.3 Raios-X característicos	12
2.8 IMAGEM EM MEDICINA NUCLEAR.....	13
2.9 EXAMES E TERAPIAS EM MEDICINA NUCLEAR	13
2.10 TRATAMENTO TERAPÊUTICO DE IODO 131.....	14

2.11	TIPO DE EXAMES EM MEDICINA NUCLEAR	15
2.11.1	<i>Sistema cardiovascular</i>	15
2.11.2	<i>Aparelho urinário.....</i>	16
2.11.3	<i>Exames Sistema músculo-esquelético.....</i>	16
2.11.4	<i>Tomografia de emissão.....</i>	17
CAPÍTULO 3 - DOSIMETRIA EM MEDICINA NUCLEAR.....		19
3.1	INTRODUÇÃO	19
3.2	CONCEITOS E GRANDEZAS DOSIMÉTRICAS	20
3.2.1	<i>Exposição (X)</i>	20
3.2.2	<i>Atividade.....</i>	20
3.2.3	<i>Fluência.....</i>	20
3.2.4	<i>Kinetic energy released per mass unit (Kerma, K).....</i>	20
3.2.5	<i>Dose absorvida</i>	21
3.2.6	<i>Dose equivalente</i>	21
3.2.7	<i>Dose efetiva.....</i>	22
3.2.8	<i>Coefficientes de conversão.....</i>	23
3.3	DOSIMETRIA INTERNA E MODELOS BIOCINÉTICOS	24
3.3.1	<i>Método ICRP.....</i>	24
3.3.2	<i>Método MIRD</i>	25
i.	<i>Modelos de atividade acumulada e tempos de semi-vida.....</i>	26
3.3.3	<i>Método de Monte Carlo</i>	30
i.	<i>Fantoma de Voxel.....</i>	31
3.3.4	<i>Análise compartimental.....</i>	31
CAPÍTULO 4 - MATERIAL E MÉTODOS.....		35
4.1	DESENVOLVIMENTO DO SOFTWARE E APLICAÇÃO PRÁTICA	35
4.2	PRÉ-REQUISITOS DO SOFTWARE	35
4.3	METODOLOGIA ESCOLHIDA PARA SATISFAZER OS PRÉ-REQUISITOS	36
4.4	EXAMES DE MEDICINA NUCLEAR CONTIDOS NO SOFTWARE	38
4.5	FLUXOGRAMA DAS ETAPAS DO SOFTWARE.....	39

CAPÍTULO 5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
5.1 SUBMENUS DO PROGRAMA	41
5.1.1 <i>Login – Iniciar software</i>	42
5.1.2 <i>Menu Principal</i>	43
5.1.3 <i>Novo Registo</i>	43
5.1.4 <i>Consultar Registos</i>	44
5.1.5 <i>Cálculo da Dose</i>	45
5.2 DADOS BIBLIOGRÁFICOS DA DOSE ABSORVIDA NOS DIFERENTES EXAMES	45
5.3 RESULTADOS OBTIDOS PELO SOFTWARE DOSECARD	50
5.4 COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS PELO SOFTWARE DOSECARD COM O ESTADO DA ARTE	53
5.5 INQUÉRITOS	55
5.6 VIABILIDADE ECONÓMICA	55
5.7 LIMITAÇÕES DO SOFTWARE	56
CAPÍTULO 6 - CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS	57
BIBLIOGRAFIA	59
ANEXOS	I
I. TABELA DE VALORES DE S PARA OS DIFERENTES RADIOISÓTOPOS UTILIZADOS NOS EXAMES EM MEDICINA NUCLEAR	I
II. INQUÉRITOS	II

Lista de Tabelas

Tabela 1. Radionuclídeos mais utilizados em Medicina Nuclear	14
Tabela 2. Valores de WR para diferentes tipos de radiação, segundo a publicação 103 da ICRP	22
Tabela 3. Fatores de ponderação tecidual propostos pela ICRP 103-2007.....	23
Tabela 4. Modelo compartimental de diferentes radiofármacos utilizados em Medicina Nuclear.	33
Tabela 5. Exames de Medicina Nuclear do <i>software</i>	38
Tabela 6. Dose absorvida em órgãos alvo presentes em bibliografia consultada.....	49
Tabela 7. Dose absorvida em órgãos alvo calculada com o <i>software</i>	50
Tabela 8. Tempos de residência presentes em bibliografia para aplicação no <i>software</i> . 52	
Tabela 9. Comparação entre as doses absorvidas presentes em bibliografia e o <i>software</i> DoseCard	53
Tabela 10. Doses absorvidas no útero de uma mulher grávida obtidas pelo <i>software</i> e presentes em bibliografia.	54
Tabela 11. Estudo da viabilidade económica do <i>software</i>	55

Lista de Figuras

Figura 1. Atividade de uma amostra em função do seu decaimento.	9
Figura 2. Decaimento beta positivo e beta negativo.	11
Figura 3. Esquema do decaimento eletromagnético: gama.	12
Figura 4. Modelo de captação instantânea sem eliminação.	27
Figura 5. Modelo de captação instantânea com eliminação exponencial única.	28
Figura 6. Modelo de captação instantânea com eliminação bi-exponencial.	28
Figura 7. Modelo de captação exponencial sem eliminação.	29
Figura 8. Modelo de captação exponencial com eliminação exponencial.	30
Figura 9. Modelo compartimental de análise farmacocinética para Dosimetria interna.	32
Figura 10. Diferentes sistemas de compartimentos – Modelos Biocinéticos de Dosimetria interna.	34
Figura 11. Fluxograma do <i>software</i> DoseCard.	40
Figura 12. Tabela de registos criada em Access®.	42
Figura 13. Submenu de login do <i>software</i>	42
Figura 14. Submenu menu principal do <i>software</i>	43
Figura 15. Submenu criar registo do <i>software</i>	44
Figura 16. Submenu consulta de registo do <i>software</i>	44
Figura 17. Submenu cálculo da dose do <i>software</i>	45

Abreviaturas e Símbolos

¹¹¹In Oc. – *Indium octreotide*

¹²³I IMPY – *Iodine-2-(4'-dimethylamino)phenyl-imidazo-pyridine*

¹³¹I LMA – *Iodine labeled monoclonal antibody*

¹³¹I OIH- *Iodine hippurate*

²⁰¹Tl - Tálho 201

²³⁵U - Urânio-235

²³⁵U - Urânio-235

^{99m}Tc DMSA - *Technetium dimercaptosuccinic acid*

^{99m}Tc DTPA - *Technetium diethylene-triamine-pentaacetate*

^{99m}Tc HMPAO - *Technetium hexamethylpropyleneamineoxime*

^{99m}Tc MAG3 - *Technetium mercaptoacetyltriglycine*

^{99m}Tc MDP - *Technetium medronic acid*

^{99m}Tc MIBI - *Technetium labelled methoxyisobutyl isonitrile*

^{99m}Tc Per. – *Technetium pertechnetate*

^{99m}Tc Tec. – *Technetium technegas*

^{99m}Tc Tetro. - *Technetium tetrofosmin/sesta MIBI*

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

ECT - Tomografia de Emissão

Hz – Hertz

ICRP - International Commission on Radiological Protection

K – Kerma (Kinetic energy released per mass unit)

MIRD - Medical Internal Radiation Dose Committee

OMS – Organização mundial de saúde

PET - Tomografia de Emissão de positrões

S.I – Sistema internacional

SPECT - Tomografia por Emissão de Fóton Único

T_{1/2, biológica} – Tempo de semi-vida biológica

T_{1/2, efetiva} – Tempo de semi-vida efetiva

T_{1/2, física} – Tempo de semi-vida física

α - alfa

β – beta

β⁻ - beta negativo

β^+ - beta positivo

γ - gama

λ - constante de decaimento

Unidades

μm - micrómetro

Bq - Becquerel

Ci- Curie

KeV - kilo eletrão-volt

MeV- Milo eletrão-volt

nm - Nanómetro

mSv - milisievert

mGy - miligray

Capítulo 1 - Introdução

1.1 Enquadramento e Motivação

Na última década têm-se assistido a importantes avanços tecnológicos na área de Medicina Nuclear nomeadamente na melhoria da qualidade da imagem obtida, no diagnóstico e prognóstico clínico do paciente. Atualmente assiste-se a um aumento da prescrição de exames de imagiologia o que provoca uma crescente utilização das radiações ionizantes conduzindo a um aumento considerável da dose coletiva da população mundial, como relatam organismos nacionais e internacionais respetivamente, a Entidade reguladora da saúde e a United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (ERS,2013) (UNSCEAR, 2000).

O princípio básico da especialidade médica de Medicina Nuclear assenta na exposição do paciente à radiação ionizante após administração de compostos radioativos, designados de radiofármacos. Estes são fundamentais para obtenção da imagem de diagnóstico, isto porque, a emissão inerente a estes compostos é detetada, e através dela, obtêm-se informação funcional do(s) órgão(s) em estudo.

Atualmente, o Homem está exposto a diversas formas de radiação e, no contexto de cuidados de saúde, as radiações ionizantes têm sido grandemente utilizadas sendo indispensáveis no diagnóstico e terapêutica de diversas patologias. Contudo, é necessário ter em conta que os profissionais que trabalham com as radiações são expostos a doses que por mais pequenas que sejam, poderão vir a ter impacto a longo prazo. Por este motivo, é necessário rastrear e assegurar que os limites de doses por pessoa e/ou profissional de saúde não são excedidos. Neste contexto, a Dosimetria assume um papel essencial para assegurar que os pacientes e profissionais de saúde não sofrem sobre-exposição à radiação.

Uma das problemáticas da exposição à radiação ionizante é quando o paciente se apresenta na condição de gravidez, tornando-se importante garantir que durante a realização dos exames de diagnóstico se cumpra o objetivo de “prevenir a exposição desnecessária do feto à radiação quando os exames diagnósticos que envolvem o uso de radiação ionizante estejam indicados na gravidez”, o que ilustra efetivamente o princípio ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*) (Sharp C. SJA, Bury R.F, 1998) (Williams PM, Fletcher S., 2010).

1.2 Objetivos

O domínio da dosimetria em saúde procura responder de forma real e o mais objetivamente possível, à necessidade de quantificar a dose que cada paciente recebe durante a realização de um exame de diagnóstico. Neste âmbito, e como procura de responder as constantes inovações nesta área de conhecimento é necessário definir metodologias que se adaptem a todas os avanços da ciência nas áreas subjacentes da Dosimetria clínica. É necessário ainda que estas metodologias estabelecidas sejam o mais intuitivamente definidas para fácil aplicação e utilização pelos profissionais de saúde.

Atualmente a tecnologia assume um papel fulcral no mundo de trabalho e estima-se que daqui a alguns anos algumas profissões acabarão por ser extintas e dar lugar a um simples computador, o que funcionará também para rentabilizar custos. Deste modo, a elaboração de um *software* para aplicação na área da saúde terá aplicação a longo prazo acompanhando a informatização do sistema de saúde.

O principal objetivo deste *software* é fazer uma estimativa da dose absorvida pelos pacientes submetidos a diferentes tipos de exames em Medicina Nuclear como também criar uma espécie de cartão dosimétrico, com possibilidade de impressão, com os dados pessoais e dosimétricos do paciente.

1.3 Estrutura da dissertação

Esta Dissertação encontra-se dividida em 6 capítulos. No capítulo 1 é realizada uma breve introdução acerca do tema que a motivou, incluindo uma pequena contextualização e os principais objetivos do trabalho. O capítulo 2 consiste na fundamentação teórica de Medicina Nuclear, incluindo as suas bases teóricas e os diferentes exames realizados nesta especialidade médica. O capítulo 3 insere-se na fundamentação teórica da Dosimetria em Medicina Nuclear, incluindo as diversas metodologias utilizadas na atualidade. No capítulo 4 são expostos os pré-requisitos do *software* desenvolvido assim como, os principais passos associados a elaboração do *software* e um fluxograma de execução do mesmo. No Capítulo 5 são apresentados e discutidos os resultados obtidos pelo *software* desenvolvido, assim como as limitações do mesmo. Por fim, no capítulo 6 são apresentadas a suma de todas as conclusões da presente dissertação.

1.4 Contribuições

Na presente Dissertação foi possível abordar e aprofundar os conhecimentos na área de Medicina Nuclear e sobre os diferentes tipos de exames nesta especialidade médica. Foi ainda possível perceber o papel da Dosimetria em Medicina Nuclear, assim como as diferentes metodologias atualmente aceites para a obtenção de uma estimativa da dose absorvida pelos pacientes expostos à radiação.

O desenvolvimento do *software* permitiu a elaboração de uma base de dados para quantificação pessoal da dose absorvida dos pacientes e em termos de contribuições mais específicas, verificou-se que a sua implementação produzia valores estimados de dose absorvida próximos dos valores bibliográficos. Esta estimativa da dose permitirá aos profissionais de saúde da área de Medicina Nuclear obter rapidamente uma estimativa da dose absorvida apenas com a atividade administrada, o tipo de exame e o peso do paciente.

Capítulo 2 - Medicina Nuclear

2.1 Introdução

A Medicina Nuclear engloba todas as aplicações médicas de materiais radioativos no diagnóstico, tratamento e investigação médica assim como diversas áreas de conhecimento tais como a física, farmácia, biologia, química, ciência computacional, ramos de engenharia entre outros. Esta especialidade médica permite observar o estado fisiológico dos tecidos de forma não invasiva através da radiomarcagem, com isótopos radioativos de moléculas intervenientes em processos fisiológicos (Lima,2008).

Atualmente, o crescente desenvolvimento tecnológico e avanços na ciência, tais como, a sequenciação genómica, conhecimento da proteómica e da patogénese da doença humana abrem os horizontes do progresso da imagiologia de diagnóstico, tratamento e investigação (Lima,2008).

2.2 Tipos de Radiações: Ionizante e não ionizante.

A radiação é uma forma de energia que, de acordo com a sua capacidade de interagir com a matéria, se pode classificar em: radiação não ionizante, que não possui a capacidade de ionizar matéria porque o seu estado de energia por quantum é inferior ao potencial de ionização dos átomos; e radiação ionizante, que têm a capacidade de ionizar matéria porque o estado de energia por quantum excede o potencial de ionização dos átomos. As radiações ionizantes devido ao seu poder penetrante permitem a sua aplicação em diagnóstico clínico, tais como, o raio-X em imagiologia e os raios gama (γ), β e α em Medicina Nuclear (Garcia et al.,2004).

A radiação ionizante possui uma grande aplicação em Medicina Nuclear uma vez que, este tipo de radiação transfere energia sob a forma de partículas ou ondas eletromagnéticas com um comprimento de onda igual ou inferior a 100 nm ou uma frequência igual ou superior a 3×10^{15} Hz (Decreto-Lei n.º 165/2002 e 222/2008).

Existem diferentes tipos de radiação ionizante: (1) Radiações eletromagnéticas e (2) Radiação por emissão de partículas. As radiações eletromagnéticas são divididas em radiação gama (γ) que possui um pequeno poder de ionização pelo que possui alto poder de penetração e radiação X com penetração tecidual quase completa. As radiações por emissão de partículas dividem-se em partículas alfa (α) que possuem baixo poder de penetração, alta absorção tecidual e alto poder de ionização quando interage com o meio

e partículas beta (β) que possuem 500 vezes mais penetração tecidual que a radiação α (Bailey et al., 2011).

2.3 Interação Radiação – Matéria

O núcleo de um átomo é formado por prótons e neutrões e em seu redor encontram-se os eletrões. O número de prótons é designado por Z , também designado de número atómico e o número de neutrões por A que ilustra o número de massa (Bailey et al., 2011).

No processo de interação da radiação (fótons) com a matéria (átomos) ocorre transferência de energia, que pode provocar ionização e excitação dos átomos ou moléculas sendo que maior parte das vezes, parte dessa energia é degradada em forma de calor por vibrações atómicas e moleculares (Joiner et al., 2009) (Wouters et al., 2009) (Cherry et al., 2012).

As partículas α e β , de alta energia, perdem energia e diminuem a velocidade ao atravessarem a matéria, devido às colisões com átomos e moléculas originando eletrões como subprodutos destas colisões. As colisões que ocorrem entre uma partícula carregada e átomos ou moléculas envolvem forças elétricas de atração ou repulsão. De salientar que, numa aproximação considerável de duas partículas, as forças entre elas poderão provocar uma ionização, devido à perda ou ganho de eletrões (Cherry et al., 2012).

2.4 Efeitos da exposição à radiação

Os efeitos biológicos da radiação ionizante resultam principalmente em modificações no ácido desoxirribonucleico (DNA), em que a absorção da radiação pode ocorrer de duas formas distintas: (1) Diretamente, em que a radiação interage diretamente com os átomos alvo da célula provocando a sua ionização; (2) Indiretamente, em que a radiação provoca quebra de ligações em moléculas de água formando radicais livres altamente reativos. Estes irão interagir com os átomos alvo da célula provocando indiretamente a ionização dos mesmos (Joiner et al., 2009) (Wouters et al., 2009).

Os efeitos biológicos das radiações ionizantes podem ser estocásticos ou determinísticos. A principal diferença entre eles é que os efeitos estocásticos causam a transformação celular enquanto que os determinísticos causam a morte celular.

Os radicais livres formados devido à absorção indireta da radiação ionizante são extremamente reativos devido a possuírem um eletrão de valência desemparelhado, provocando a quebra das ligações químicas nas moléculas, e consequentemente danos biológicos nas células. A irradiação de uma célula pode provocar instabilidade genómica,

mutação, transformação do fenótipo, resposta adaptativa à radiação, efeitos nocivos, entre outros (Joiner et al., 2009) (Wouters et al., 2009).

2.5 Química em Medicina Nuclear

A Medicina Nuclear é uma especialidade médica que utiliza fontes de radiação ionizante não seladas, conhecidas como radioisótopos ou radionuclídeos. Estes são acoplados a fármacos, gerando uma afinidade específica a determinados órgãos e tecidos do corpo humano e são denominados de radiofármacos (Cherry et al., 2012).

O radionuclídeo é um átomo com emissão radioativa essencial para o diagnóstico e tratamento, uma vez que, permite adquirir imagens que refletem a atividade funcional e distribuição do radiofármaco no órgão ou corpo em estudo. Os sinais capturados são processados eletronicamente e convertidos em imagens, cuja representação reflete o estado de funcionamento do corpo em estudo (Cherry et al., 2012).

Os radionuclídeos podem ser de origem natural, provenientes da natureza, ou artificiais, gerados num reator nuclear através de uma reação de fissão do urânio-235(²³⁵U). Os produtos desta reação possuem neutrões em excesso pelo que são considerados espécies instáveis. Quando um nuclídeo é instável transforma-se espontaneamente noutro mais estável emitindo partículas α ou β e/ou radiação eletromagnética: raios γ , raios-X e/ou eletrões de Auger. Este fenómeno denomina-se radioatividade e a sua unidade de medida designa-se por atividade, que é o número de desintegrações por segundo e é expressa em Curie (Ci) ou Becquerel (Bq) (Cherry et al., 2012).

A escolha de um radionuclídeo para o desenvolvimento de um radiofármaco para aplicação em diagnóstico ou terapia depende principalmente das suas características físicas: tipo de emissão nuclear, tempo de semi-vida e energia das partículas e/ou radiação eletromagnética emitida. Em qualquer dos casos, o tempo de semi-vida deve ser suficiente para preparar o radiofármaco, administrar ao paciente, realizar a imagem e ainda deve ser fixado pelo órgão ou sistema em estudo de modo a aumentar o contraste da imagem e reduzir a dose da radiação absorvida pelo paciente. A gama de energia de fotões gama utilizados em diagnóstico clínico situa-se entre 80 e 364 KeV, sendo que os raios inferiores a 80 KeV são absorvidos pelos tecidos e não são detetados exteriormente. Já, quando sua energia é superior a gama máxima de energia dos fotões gama a capacidade dos detetores atualmente existentes baixa e daí resultam imagens de má qualidade. (Cherry et al., 2012).

A maioria dos radiofármacos de diagnóstico, tem composição de Tecnécio (^{99m}Tc). Este apresenta um tempo de semi-vida de 6 horas, considerado longo o suficiente para preparação dos radiofármacos, administração e aquisição de imagem. (Cherry et al., 2012).

2.6 Radioatividade

O conceito de radioatividade surgiu no final do século XIX, devido a uma descoberta do célebre casal Curie, Pierre e Marie Curie, que estudavam as emissões de um mineral chamado pecheblenda ou uraninita. O casal conseguiu isolar quimicamente dois dos elementos constituintes do mineral, o polónio e o rádio. Marie Curie estudou a atividade de emissão de raios do elemento químico rádio e nasceu o termo radioatividade (Bailey et al., 2011).

Este termo explica o processo espontâneo pelo qual um núcleo-pai instável emite uma partícula ou radiação eletromagnética e transforma-se num núcleo-filho, que sofre uma série de decaimentos até se tornar estável. Durante o decaimento radioativo, existe também emissão de partículas energéticas e/ou fotões de raios γ (Bailey et al., 2011).

A taxa de alterações dos átomos instáveis num determinado instante é denominada de atividade, $A(t)$, e ilustra o número total de decaimentos (desintegrações) por unidade de tempo. Esta é definida como o quociente dN/dt (1) de uma quantidade de núcleos radioativos num estado de energia particular, onde dN é o valor esperado do número de transições nucleares espontâneas por unidade de tempo (Bailey et al., 2011).

$$A(t) = \frac{dN(t)}{dt} = -\lambda N(t) \quad (Bq = s^{-1}) \quad (1)$$

A atividade de uma amostra depende do seu valor no instante inicial e é uma função exponencial decrescente ao longo do tempo. A Figura 1 ilustra a atividade em função do decaimento e os parâmetros principais envolvidos no processo (Bailey et al., 2011).

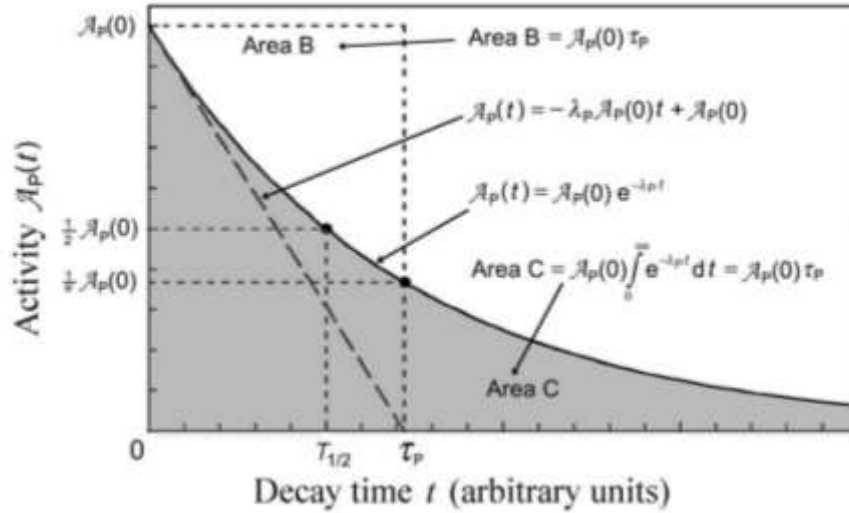


Figura 1. Atividade de uma amostra em função do seu decaimento.

O decaimento radioativo é definido como a desintegração de um núcleo de um átomo através da emissão de energia sob a forma de radiação. Este é um processo contínuo e apresenta uma curva de decaimento típica que tende infinitamente para zero. Outro termo implícito ao processo de decaimento de espécies radioativas é o tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) que ilustra o tempo durante o qual o número de núcleos radioativos da substância/amostra em questão decai para metade do valor inicial (Seltzer, S. et al., 2011).

A lei de decaimento radioativo indica o número de átomos que se desintegram por unidade de tempo e é proporcional ao número de átomos presentes no estado inicial, ou seja (2):

$$N(t) = N(0) e^{-\lambda t} \quad (2)$$

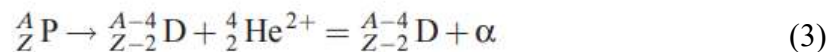
Sendo que, $N(0)$ representa o número de átomos radioativos no instante inicial, N é o número de átomos radioativos no instante atual e λ é a constante de decaimento, que é característica de cada elemento. Esta lei permite ainda concluir que, no tempo de semi-vida, a atividade $A(t)$ de uma substância radioativa diminui para metade do seu valor inicial (Seltzer, S. et al., 2011).

2.7 Tipo de Decaimentos: emissão de partículas e radiação eletromagnética

Os nucleões (protões e neutrões) são unidos para formar o núcleo pela força nuclear forte que possui alcance extremamente curto, mas de grande magnitude que ultrapassa as interações eletromagnéticas, denominadas de forças de coulomb. Para ligar os nucleões a um núcleo estável, deve existir um equilíbrio entre o número de protões e o número de neutrões. Se este equilíbrio não existir, o núcleo torna-se instável e decai com uma constante de decaimento específica (λ) para uma configuração mais estável (Bailey et al., 2011).

2.7.1 Emissão de partículas: decaimento alfa e beta

No decaimento de partículas alfa (α), um núcleo-pai (P) decai num núcleo-filho (D) mais estável por meio da ejeção de uma partícula energética α . O decaimento α é a emissão do núcleo do átomo hélio, ${}^4_2\text{He}^{2+}$ em que, o número atómico diminui em dois e a massa atómica do mesmo diminui em quatro (Bailey et al., 2011). A seguinte equação (3) ilustra este tipo de decaimento,

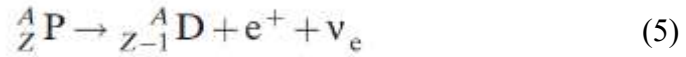


No decaimento de partículas beta (β) existem três formas de decaimentos distintas, a emissão de eletrões ou beta negativo (β^-), a emissão de positrões ou beta positivo (β^+) e a captura eletrónica ou de eletrões.

No decaimento β^- , um núcleo-pai (P) rico em neutrões, transforma um neutrão num protão e ocorre a ejeção de um eletrão (e^-) e de um antineutrino ($\bar{\nu}_e$). Neste tipo de decaimento, o número atómico do núcleo-filho aumenta um, isto é, $Z_D = Z_P + 1$, e o número de massa atómica permanece constante (Bailey et al., 2011). A equação geral do decaimento β^- (4) é descrita por:



No decaimento β^+ , um núcleo-pai (P) rico em protões transforma um protão num neutrão e ejeta um positrão (e^+) e um neutrino (ν_e). Neste tipo de decaimento, o número atómico do núcleo-filho diminui um, ou seja, $Z_D = Z_P - 1$, e o número de massa atómica, assim como no decaimento β^- , permanece constante, ou seja, $A_D = A_P$ (Bailey et al., 2011). A equação geral do decaimento β^+ (5) é descrita por:



A figura 2 ilustra o esquema geral dos dois tipos de decaimento beta, β^+ e β^- (Avancini, S et al., 2009).

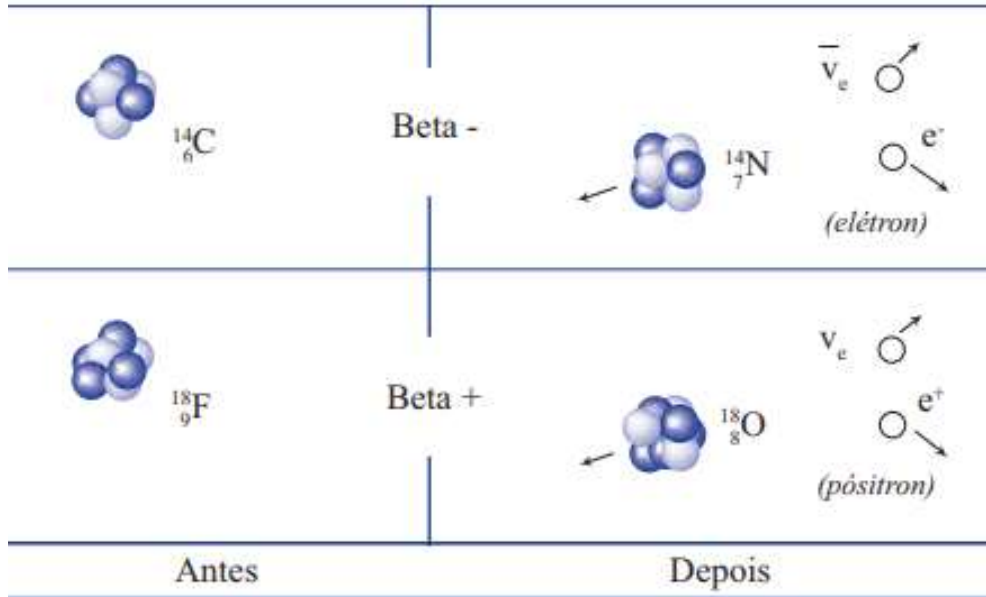


Figura 2. Decaimento beta positivo e beta negativo.

A captura eletrónica ocorre quando um eletrão de um átomo é capturado por um próton, desencadeando uma transformação de prótons em neutrões e a ejeção de um neutrino (ν_e). Neste tipo de decaimento, como no decaimento β^+ , o número atómico do núcleo-filho diminui um, ou seja, $Z_D = Z_P - 1$ e o número de massa atómica, assim como no decaimento β^- e β^+ , permanece constante, ou seja, $A_D = A_P$ (Bailey et al., 2011). A equação geral do decaimento β^+ (6) é descrita por:



2.7.2 Decaimento eletromagnético: gama (γ) e conversão interna (IC)

O decaimento eletromagnético pode ocorrer de duas formas distintas por decaimento gama (γ) ou conversão interna (IC).

Normalmente o decaimento α ou β é seguido de um decaimento gama. O núcleo-pai transita para um estado excitado, emitindo um eletrão ou uma partícula α , e logo depois retorna ao estado fundamental, emitindo um fóton de radiação γ . Um exemplo deste tipo de decaimento é o do ${}^{99m}\text{Tc}$ (Bailey et al., 2011) (Kuckuck, T, 1993).

De modo geral, o núcleo-filho permanece no estado excitado, antes de emitir o fóton de radiação γ , por cerca de 10-12 segundos. Este fóton possui massa e carga nula, de modo que a emissão pelo núcleo não tem efeito sobre o seu número atômico ou sobre a sua massa (Bailey et al., 2011) (Stabin MG, 2005). O esquema do decaimento γ é ilustrado na figura 3 (Griffiths, D, 2008),

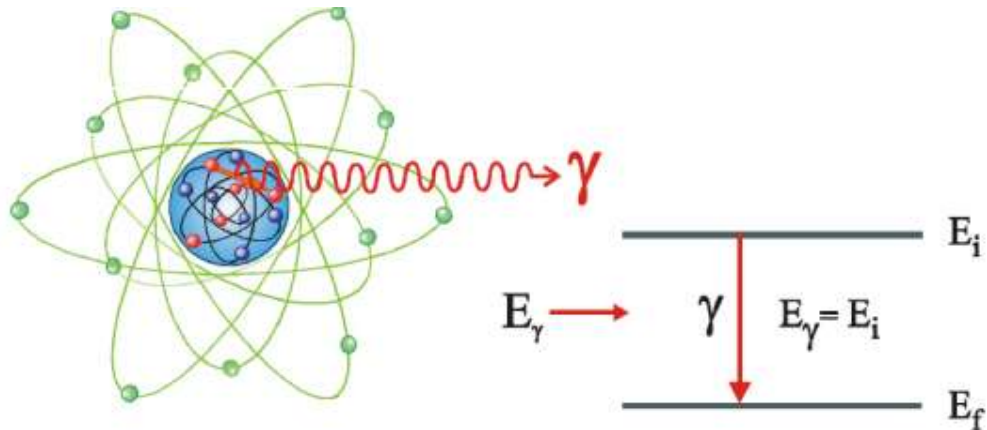


Figura 3. Esquema do decaimento eletromagnético: gama.

Outro tipo de decaimento eletromagnético é o de conversão interna (IC). Neste tipo de decaimento ocorre a transferência de energia do núcleo para elétrons orbitais das camadas mais internas, os quais são posteriormente ejetados para o exterior do átomo. O elétron de conversão deixa o átomo com uma energia cinética igual ao da energia da radiação γ menos a energia de ligação do elétron à sua camada (Bailey et al., 2011) (Cherry et al., 2012). A equação que ilustra a energia cinética desta radiação é apresentada de seguida (7),

$$E_c = (E_i - E_f) - E_l \quad (7)$$

2.7.3 Raios-X característicos

Um grande número de radionuclídeos utilizados em Medicina Nuclear apresenta decaimento do tipo captura de elétrons e /ou conversão interna em que o átomo resultante fica com um espaço livre no seu interior.

Os raios-X característicos ocorrem quando um elétron de elevada energia colide com um elétron de uma camada interna e ambos são ejetados deixando um espaço livre na camada interna do átomo. Esse espaço livre será preenchido por um elétron de uma camada mais externa com perda de energia que é emitida como um fóton de raios-X (Bailey et al., 2011).

A Ionização do átomo é um processo químico mediante o qual se produzem iões, espécies eletricamente carregadas, pela perda ou ganho de eletrões. Esta pode ser produzida por qualquer radiação ionizante ou por decaimento radioativo em que a radiação incidente possui energia superior à de ligação do eletrão para haver potencial de ionização do átomo. Após esta ionização o átomo tende a transitar para níveis de energia mais baixos (Bailey et al., 2011).

2.8 Imagem em Medicina Nuclear

A administração da substância química contendo um isótopo radioativo ao paciente pode ser feita por via oral, por injeção ou por inalação. Esta permite que no final do exame seja possível obter uma imagem representativa do órgão ou sistema em estudo. Uma vez que o material administrado se distribuiu de acordo com o estado fisiológico do paciente, um detetor de radiação permite obter imagens a partir dos raios x e/ou gama emitidos durante a decomposição radioativa do radiofármaco (Bushberg, I.T. et al, 1994).

A Medicina Nuclear produz imagens de emissão, uma vez que, os radioisótopos emitem energia no interior do paciente. A imagem em Medicina Nuclear é uma forma de imagem funcional que fornece informações sobre a anatomia e condição fisiológica do órgão ou sistema em estudo do paciente (Bushberg, I.T. et al, 1994).

2.9 Exames e terapias em Medicina Nuclear

Os exames em Medicina Nuclear possuem diversas aplicações em áreas médicas, como a oncologia, a cardiologia, a endocrinologia, a pediatria, entre outros. Para além de exames existe ainda a vertente terapêutica, que utiliza radionuclídeos para o tratamento de várias patologias, como por exemplo, o Iodo 131 (^{131}I) para o tratamento do hipertireoidismo e no tratamento complementar do carcinoma da tiroide.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os radiofármacos podem ser classificados em quatro categorias: (1) Produtos radioativos prontos para uso; (2) Geradores de radionuclídeos; (3) Componentes não radioativos (reagentes liofilizados) para preparação de compostos marcados com elementos radioativos e (4) Precursores utilizados para marcação de outras substâncias antes da administração (R. Oliveira, 2004).

De entre os diferentes radionuclídeos utilizados atualmente em Medicina Nuclear os apresentados na tabela seguinte (tabela 1) são os mais utilizados devido as suas características físico-químicas e obtenção dos mesmos (Saba, 2010).

Tabela 1. Radionuclídeos mais utilizados em Medicina Nuclear

Radionuclídeo	Tempo semi-vida	Tipo decaimento	Energia em KeV
^{99m} Tc	6 h	TI	140
¹³¹ I	193 h	β ⁺	364
¹²³ I	13 h	CE	159
⁶⁷ Ga	78 h	CE	93,185,300,394
¹¹¹ In	67 h	CE	171,245
²⁰¹ Tl	73 h	CE	135,167
¹¹ C	20,4 min	β ⁺	511
¹³ N	10 min	β ⁺	511
¹⁵ O	2,07 min	β ⁺	511
¹⁸ F	110 min	β ⁺	511
¹²⁴ I	4,2 dias	β ⁺	511
⁶⁴ Cu	13 h	β ⁺	511

NOTA: TI- transição isomérica; CE – captura eletrões

2.10 Tratamento Terapêutico de Iodo 131

As terapias realizadas em Medicina Nuclear são consideradas terapias moleculares, em que se utilizam radiofármacos distintos dos utilizados nos diferentes tipos de exames constituídos por moléculas específicas para cada tipo de doença. A diferença consiste em que as partículas de alta energia atravessam apenas algumas células nas quais depositam a sua energia, causando morte celular (Kazuya, Y,2010).

Os tratamentos com utilização terapêutica de ¹³¹I possuem aplicação ao nível de patologias relacionadas com a tiroide, por exemplo, o hipertireoidismo. Existem três principais vias de tratamento desta patologia: a radioiodoterapia, medicamentos e cirurgia. A radioiodoterapia consiste na ingestão por via oral de ¹³¹I, que se concentra na tiroide e a vai destruindo ao longo do tempo (Bahn Chair, RS. et al., 2011).

O ¹³¹I foi um dos primeiros radioisótopos utilizados na avaliação da função e da morfologia da tiroide. Este radioisótopo de iodo sofre um processo de decaimento com emissão de partículas β, com energia máxima de 806 KeV, e pela emissão de radiação γ

com energia de 364 KeV. O ^{131}I apresenta uma semi-vida de aproximadamente oito dias, consideravelmente longa, e que, associada à alta energia das partículas β emitidas, provoca alta exposição radioativa da tiroide, o que provoca limitações nesta terapia (Ziessman, H., 2015).

2.11 Tipo de exames em Medicina Nuclear

2.11.1 Sistema cardiovascular

O sistema cardiovascular tem a responsabilidade de fazer chegar o sangue a todos os tecidos do corpo, fornecendo o oxigénio e nutrientes necessários para o seu metabolismo. Deste modo, a Medicina Nuclear aliada ao estudo do aparelho cardiovascular permite um melhor diagnóstico e tratamento de diferentes patologias.

Antigamente, o tálio-201 (^{201}Tl) por possuir propriedades semelhantes ao potássio, era muito utilizado em imagiologia cardíaca, uma vez que, integrava a bomba de sódio-potássio. Este radioisótopo sofre um processo de decaimento com emissão de partículas γ com energia de 167 KeV, considerada baixa energia, o que influencia a qualidade e interpretação das imagens obtidas. O ^{201}Tl apresenta uma semi-vida de 73,1 horas, aproximadamente 3 dias. Atualmente os estudos com este isótopo têm caído em desuso, face ao aparecimento de radiofármacos marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (M. I. Prata et al, 2008).

O $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é um dos radiofármacos mais utilizados em Medicina Nuclear, devido às suas excelentes propriedades, mas também devido à facilidade de produção. Este obtém-se em geradores de $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$, possuindo uma semi-vida de 6 horas, considerado tempo adequado para que se acumule no órgão/corpo em estudo e, por outro lado, não permaneça demasiado tempo no organismo. Atualmente existe uma grande variedade de moléculas existentes, que sendo marcadas com este isótopo podem ser utilizadas na realização de exames a diferentes órgãos/tecidos do corpo humano (M. I. Prata et al, 2008).

Um dos tipos de exames cardíacos mais utilizados é a Angiocardiografia de radionuclídeos (ARN) indicado para a monitorização da função cardíaca, especialmente para avaliar a função ventricular. A partir deste exame é possível determinar a fração de ejeção (função) do ventrículo esquerdo, através dos eritrócitos marcados com o radiofármaco que se espalham rapidamente ao longo do corpo, emitindo radiação. Este tipo de exames recorre ao uso do radiofármaco, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetato, que é feito reagir quimicamente com a hemoglobina dos eritrócitos antes de ser injetado no paciente (Ziessman, H., 2015).

Outro tipo de exame muito utilizado no âmbito de estudos cardíacos, é a cintigrafia de perfusão cardíaca, realizada em repouso e em esforço máximo. Este tipo de exame regista graficamente a distribuição corporal da radioatividade emitida pelo radiofármaco. Este estudo é prescrito pelo médico para avaliar pacientes que sofrem de dispneia de esforço ou angina pectoris, como também para aqueles que já sofreram um enfarte do miocárdio. Para além do ^{99m}Tc , são também utilizados compostos com ^{201}Tl e ^{99m}Tc acoplado a tetrofosmina, que é absorvida pelas células ricas em mitocôndrias, como os miócitos ou fibras musculares que constituem os músculos (Ziessman, H., 2015).

2.11.2 Aparelho urinário

A cintigrafia renal é utilizada para avaliação morfológica, funcional e cortical dos rins. O radiofármaco utilizado nesta técnica é o ^{99m}Tc acoplado ao DMSA (ácido dimercaptosuccinico) ou ao DTPA (dietileno-triamina-pentaacetato). (Kazuya, Y,2010)

O DMSA é feito reagir *in vitro* com ^{99m}Tc , e depois é injetado no sangue do paciente, de onde é simultaneamente filtrado, reabsorvido e secretado a nível glomerular, e do tubo contornado proximal. O radiofármaco fica essencialmente concentrado no córtex renal desde que este esteja funcional e capaz de o filtrar, reabsorver e secretar. O DMSA é considerado ideal para a avaliação do córtex renal uma vez que, se liga aos grupos sulfidrílo nos túbulos proximais do córtex renal com maior retenção do que outros agentes utilizados para obtenção de imagem. Este apresenta um semi-vida física de 6 horas e uma semi-vida biológica de 2,5-3,5 horas (Kazuya, Y,2010).

O DTPA apresenta uma semi-vida biológica de 2,5 horas e o seu processo de decaimento emite radiação com energia de 140 KeV e em termos de farmacocinética, há absorção total por filtração glomerular, não existindo quase nenhuma secreção ou reabsorção. De salientar ainda, que esta técnica de avaliação do glomérulo renal permite avaliar a capacidade de filtração efetiva. Sendo que, em caso de insuficiência renal, as imagens obtidas através deste composto são de baixa qualidade. (Kazuya, Y,2010)

2.11.3 Exames Sistema músculo-esquelético

O esqueleto é um órgão ativo e em constante renovação, formado por hidroxiapatite, um fosfato de cálcio cristalino $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, matriz inorgânica de colagénio e por vasos sanguíneos. O osso responde ao dano e à doença através de tentativas de autorreparação. Este processo fisiológico pode ser visualizado através de um radiofármaco que localiza as áreas de formação óssea (Ziessman, H et al., 1995).

As cintigrafias ósseas utilizam o ^{99m}Tc acoplado a difosfatos, denominado de ^{99m}Tc - MDP, para obtenção de imagens do esqueleto. Este radiofármaco apresenta uma semi-vida física de 6 horas e o seu decaimento emite radiação com energia de 140 KeV. Este é administrado por via intravenosa e alcança o osso através da circulação sanguínea, incorporando-se pela ação dos osteoblastos e mediante o fenómeno químico de absorção na hidroxiapatite (Ziessman, H et al., 1995) (Kazuya, Y,2010).

Este tipo de exames permitem o diagnóstico de diversas patologias, tais como o diagnóstico de metástases, infeções articulares, necrose óssea avascular e diagnóstico de traumatismos e patologias desportivas (Ziessman, H et al., 1995) (Kazuya, Y,2010).

2.11.4 Tomografia de emissão

Atualmente as técnicas de aquisição/reconstrução que permitem a análise de imagens transaxiais através de vários cortes dos órgãos/tecidos em estudo, chamam-se de Tomografia de Emissão (ECT). Esta técnica divide-se em duas diferentes de acordo com o tipo de fotão utilizado, a Tomografia por Emissão de Fotão Único (SPECT) e a Tomografia por Emissão de Positrões (PET).

A SPECT é uma técnica largamente utilizada em medicina, uma vez que possibilita a visualização da funcionalidade de todos os sistemas do corpo humano. A PET é uma técnica que utiliza moléculas com componente radioativo que permitem avaliar a funcionalidade, estrutura e propriedades bioquímicas do órgão ou tecido em estudo. Esta técnica permite distinguir lesões e avaliar a resposta do corpo/órgão a terapias oncológicas através da comparação de imagens antes, durante e após o tratamento (Wernick, et al., 2004) (Piotr J. et al., 2016).

Na técnica de PET, as imagens são obtidas através da administração intravenosa de radiofármacos, que permitem a avaliação funcional e metabólica ao longo do tempo. Este tipo de exame é não invasivo, de fácil execução, indolor e cujo resultado pode ter um papel fulcral no diagnóstico e tratamento de diversas doenças. Permite ainda a realização de diagnósticos mais precoces do que a ressonância magnética ou a tomografia computadorizada, o que é importante para o sucesso do tratamento (Piotr J. et al., 2016).

Os radiofármacos em PET são marcados com radionuclídeos emissores de positrões, que possuem um núcleo com um número de neutrões e protões que não corresponde a uma configuração estável, vindo a sofrer um decaimento β^+ ao longo do tempo. A quando de um decaimento β^+ ocorre emissão de partículas com energia de 511 KeV, todas

emitidas simultaneamente e quase exatamente 180° separadas, formando a base de funcionamento de um exame de PET (Bailey, D et al.,2005).

Na PET existe uma grande variedade de isótopos, sendo a maioria isótopos de carbono (^{11}C), azoto (^{13}N), oxigénio (^{15}O) e fluor (^{18}F). O ^{18}F -FDG é o mais utilizado, tratando-se de uma molécula de 2-desoxi-2- (^{18}F) fluoro-D-glicose, um análogo da glicose marcado com o isótopo radioativo emissor de positrões, o flúor 18. De salientar que, este radiofármaco segue a distribuição do metabolismo da glicose, visto esta ser a principal fonte de energia para as células do corpo humano. De referir ainda, que um aumento da captação de ^{18}F -FDG pode ser observado, não só nos tecidos neoplásicos, como também em tecidos em processo de cicatrização, infeções e outros processos inflamatórios (devido à sua incorporação pelos macrófagos ativados) (Wernick, et al., 2004) (Fletcher, J. et al., 2017) (Boellaard, R et al., 2009).

A utilização de ^{18}F -FDG é extremamente importante na caracterização do metabolismo da glicose para o diagnóstico e *follow up* de doenças oncológicas. De acordo com o modelo proposto pela ICRP 106 para este radiofármaco, existe uma absorção inicial de 8% no cérebro, 5% no fígado, 4% no coração, 3% nos pulmões e 80% em todos os outros tecidos (ICRP,2008) (Santana, P et al.,2013).

Capítulo 3 - Dosimetria em Medicina Nuclear

3.1 Introdução

A Dosimetria é o ramo da ciência que pretende, através de medições e/ou cálculos, determinar a dose de radiação num ponto ou absorvida por uma pessoa, devido à utilização de fontes radioativas e/ou aparelhos produtores de radiação. Este ramo da ciência é essencial para quantificar a incidência de diversas modificações biológicas em função da quantidade de radiação recebida, para estimar a exposição à radiação de indivíduos e estabelecer princípios e sistemas de proteção radiológica (ICRP,1991).

Esta área de conhecimento pretende estimar a exposição externa à radiação, quando as fontes de emissão se encontram exteriormente ao corpo, ou a exposição interna, quando estas se encontram no interior do corpo. Os campos de radiação inerentes à exposição radioativa podem ser descritos por grandezas físicas, se a exposição for externa, ou por parâmetros biocinéticos, anatómicos/fisiológicos do organismo, se a exposição for interna (ICRP,1991).

Embora esta área de estudo tenha sofrido constantes evoluções, existe ainda uma falta de divulgação de recomendações específicas que minimizem o risco de expor uma mulher grávida à radiação ionizante e um grande desconhecimento acerca dos possíveis efeitos da radiação no feto e leite materno a longo prazo.

Com a utilização de radiação ionizante no tratamento e diagnóstico médico, foi reconhecida a necessidade de se criarem normas internacionais para as unidades e medições da exposição a este tipo de radiação. A *International Commission on Radiation Units & Measurements* (ICRU) e a *International Commission on Radiological Protection* (ICRP) desempenham um papel importante na regulamentação e definição dos principais conceitos, unidades e grandezas usadas em proteção radiológica (ICRP,1991).

O sistema atualmente recomendado por estas entidades para as grandezas e unidades em Dosimetria e proteção radiológica divide as grandezas em básicas (fluência, Kerma e dose absorvida), de proteção (dose absorvida) e operacionais (dose equivalente e dose efetiva) (ICRP,1991). (ICRP,2007).

3.2 Conceitos e grandezas dosimétricas

3.2.1 Exposição (X)

A exposição define-se como a grandeza que mede a quantidade de ionizações produzidas por um feixe de raios-X ou radiação gama. A unidade de exposição no sistema internacional (S.I) é o Coulomb/Quilograma de ar (C/Kg), sendo que, usualmente a unidade utilizada é Roentgen (Lima, P. L., 2008)

3.2.2 Atividade

A atividade de um radioisótopo entende-se como o decaimento ao longo do tempo em função da semi-vida de cada elemento. Sabendo a atividade de um certo radionuclídeo num determinado instante, é possível calcular a atividade em qualquer instante de tempo. Esta grandeza dosimétrica é calculada pela seguinte fórmula,

$$A = A_0 \cdot e^{-\lambda t} \quad (3.1)$$

Sendo que, A_0 representa a atividade inicial do radioisótopo, A a atividade presente no instante t , e λ a constante de decaimento. A unidade no S.I é o Becquerel (Bq), contudo também é utilizada a unidade Curie (Ci) (ICRP,2007).

3.2.3 Fluência

A fluência (φ) é definida pelo quociente entre dN , o número de partículas, que atravessam uma pequena esfera de secção transversal de área da (3.2). A unidade no SI da fluência de partículas é m^{-2} (ICRP,2007).

$$\varphi = \frac{dN}{da} \quad (3.2)$$

3.2.4 Kinetic energy released per mass unit (Kerma, K)

Kerma (K) representa a energia cinética transferida por unidade de massa e é expresso em Gray (S. N. Ahmed, 2007). Esta grandeza ilustra a soma das energias cinéticas de todas as partículas carregadas libertadas pelas partículas sem carga, dE_{tr} , por unidade de massa dm , de um dado material de acordo com a seguinte expressão:

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm} \quad (3.3)$$

A grandeza K não é independente do tipo de material do alvo, por isso, deve ser sempre definida em relação ao meio em questão. Esta grandeza K pode ser definida como a soma do Kerma de colisão (3.4) que resulta dos eletrões libertados que perdem energia ionizando os átomos do meio (K_{col}) e o Kerma radioativo resultante dos eletrões libertados

que perdem a sua energia por emissão de raios-X característicos, que ocorre devido a desaceleração das partículas carregadas (K_{rad}) (S. N. Ahmed, 2007).

$$K = K_{col} + K_{rad} \quad (3.4)$$

3.2.5 Dose absorvida

A dose absorvida é uma grandeza física mensurável que tem em consideração o campo de radiação e todas as interações que ocorrem no interior e exterior desse campo. Esta grandeza é definida como a energia depositada pela radiação ionizante (dE) por unidade de massa de tecido (dm) (3.5), e permite quantificar a energia cedida pela radiação à massa de tecido (ICRP,2007). A unidade da dose absorvida no S.I é o J/Kg, denominada de Gray (Gy) (Lima, P. L., 2008).

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad (3.5)$$

3.2.6 Dose equivalente

A definição das grandezas de proteção baseia-se na dose média absorvida, no volume de um órgão ou tecido específico, T, devido à radiação, R. Esta radiação pode incidir sobre o corpo, ou, ser emitida por radionuclídeos que se encontrem no interior do mesmo. A grandeza de proteção da dose equivalente num órgão ou tecido, é definida pela seguinte fórmula e tem como unidade do S.I o Sievert (Sv) (ICRP,2007).

$$H_T = \sum_R W_R D_{T,R} \quad (3.6)$$

Onde W_R é o fator de ponderação adequado para a radiação R e varia com o tipo e energia de radiação incidente no corpo, como ilustrado na Tabela 2 de acordo com a ICRP 103-2007 (ICRP,2007).

Tabela 2. Valores de W_R para diferentes tipos de radiação, segundo a publicação 103 da ICRP.

W_R	
Tipo e energia da radiação	ICRP 103 – 2007
Fotões, eletrões	1
Neutrões:	Função contínua de energia
E<10keV	
10keV< E<100keV	
100keV< E<2MeV	
2MeV< E<20MeV	
E>20MeV	
Protões	2
Partículas alfa, fragmentos de fissão e iões pesados	20

3.2.7 Dose efetiva

Dado que, os diferentes tecidos do corpo não respondem da mesma maneira aos diferentes tipos de radiação, a probabilidade de efeitos estocásticos resultantes de uma dada dose equivalente irá, geralmente, depender do tipo de tecido/órgão irradiado (J. E. Turner, 2007). Deste modo, é necessário definir uma grandeza que relacione a contribuição das doses equivalentes nos diferentes tecidos com o efeito estocástico total. A dose efetiva, E , é definida como uma soma ponderada das doses equivalente nos diferentes tecidos de acordo com a seguinte expressão e é expressa em J/kg que corresponde a unidade de Sievert (ICRP,2007):

$$E = \sum_T W_T H_T = \sum_T W_T \sum_R W_R D_{T,R} \quad (3.7)$$

Onde, W_T , é o fator de ponderação para um determinado tecido ou órgão T que contabiliza as diferentes sensibilidades à radiação de cada tecido ou órgão exposto. Isto é, quanto maior o risco no tecido, maior será o valor de W_T desse tecido. Estes valores de W_T recomendados pela ICRP 103-2007 são ilustrados na Tabela 3 e a soma de todos é igual a 1 (ICRP,2007).

Tabela 3. Fatores de ponderação tecidual propostos pela ICRP 103-2007.

Fator de ponderação W_T	
Órgão/Tecido	ICRP 103 – 2007
<i>Gónadas</i>	0,08
<i>Mama</i>	0,12
<i>Medula Óssea</i>	0,12
<i>Cólon</i>	0,12
<i>Pulmão</i>	0,12
<i>Estômago</i>	0,05
<i>Bexiga</i>	0,04
<i>Fígado</i>	0,04
<i>Esófago</i>	0,04
<i>Tiroide</i>	0,04
<i>Pele</i>	0,01
<i>Superfície óssea</i>	0,01
<i>Cérebro</i>	0,01
<i>Glândulas salivares</i>	0,01
<i>Restante</i>	0,04
Total $\sum W_T$	1

Os valores de W_T estabelecidos pela ICRP 103-2007 tiveram alterações em comparação com valores anteriormente definidos pela ICRP 60-1990 e ICRP 26-1977, e acréscimo de novos tecidos/órgãos com base em estudos epidemiológicos, que contemplam as doenças oncológicas com maior incidência (ICRP,1991) (ICRP,2007).

3.2.8 Coeficientes de conversão

A determinação da dose absorvida no ser humano é difícil de ser estimada, pelo que é necessário estimar a dose efetiva e a dose equivalente em órgãos e tecidos do corpo humano através de relações entre valores de grandezas medidas em aparelhos, tais como o Kerma no ar, e doses em órgãos e tecidos do corpo humano. Estas relações entre grandezas dosimétricas e doses são feitas através de coeficientes de conversão (CCs) (ICRP 74,1996).

Os coeficientes de conversão para dose equivalente encontram-se evidenciados na equação seguinte:

$$\left(\frac{H_{\text{órgão}}}{K_{\text{ar}}}\right) \left[\frac{\text{Sv}}{\text{Gy}}\right] = CCs \quad (3.8)$$

Onde K_{ar} corresponde ao valor de Kerma no ar em função da energia incidente da radiação, $H_{\text{órgão}}$ é a dose equivalente e CCs os coeficientes de conversão para as respetivas doses. De acordo com a ICRP 103-2007 o valor numérico da soma de todos os fatores de ponderação dos órgãos e tecidos do corpo humano é 1 ($\sum W_T = 1$) e a dose absorvida no órgão por unidade de Kerma no ar (Gy/Gy) é numericamente igual à dose equivalente no órgão por unidade de Kerma no ar (Sv/Gy) (Lima, P. L., 2008).

3.3 Dosimetria interna e modelos biocinéticos

Os modelos biocinéticos permitem descrever e ajustar, através da aplicação de métodos matemáticos, os mecanismos naturais do organismo do ser humano, tais como absorção, eliminação e metabolização de radionuclídeos nos órgãos e tecidos do corpo humano. Estes modelos, com recurso à utilização de equações diferenciais e dados farmacocinéticos, servem para calcular a atividade acumulada nos órgãos de interesse e estimar o valor das doses absorvidas correspondente, importantes para o rastreamento das doses que cada paciente recebe aquando de intervenções/exames em Medicina Nuclear (Bevelacqua, J. J., 2005) (Bouchet LG, 1999).

3.3.1 Método ICRP

Os modelos biocinéticos propostos pelo ICRP fornecem fatores de conversão de dose, em mGy/MBq, para todos os órgãos envolvidos na biodistribuição do radiofármaco ao longo do corpo humano, aquando de cada exame e terapia em Medicina Nuclear (Bevelacqua, J. J., 2005).

Esta metodologia foi desenvolvida para calcular doses devido à exposição à radiação ionizante por radiofármacos em órgãos e tecidos do corpo humano e baseia-se na avaliação dos efeitos da radiação ionizante nos órgãos consoante a sua radiosensibilidade, atribuindo a cada órgão um fator distinto. Este método encontra-se adaptado para a determinação de doses absorvidas devido a exposições ocupacionais, definindo-se a dose equivalente acumulada durante 50 anos como $H_{50,t}(T \leftarrow S)$ e é calculada da seguinte forma (Bevelacqua, J. J., 2005),

$$H_{50,t}(T \leftarrow S) = U_s \times \text{SEE}(T \leftarrow S) \quad (3.9)$$

$$\text{SEE}(T \leftarrow S) = 1,6 \times 10^{-13} \frac{\sum R Y_R W_R A F(T \leftarrow S)_R}{m_r} \quad (3.10)$$

Sendo U_s o número total de desintegrações durante 50 anos, $SEE(T \leftarrow S)$ a energia absorvida efetiva específica por grama do tecido alvo devido à radiação R emitida pelo órgão fonte, Y_R o número de partículas do tipo R por desintegrações, W_R o fator de peso que depende do tipo de radiação, $AF(T \leftarrow S)_R$ a fração de radiação R absorvida em T por desintegração ocorrida em S e m_r a massa do alvo (Bevelacqua, J. J., 2005).

3.3.2 Método MIRD

Esta metodologia assenta na mesma tipologia do método anterior sendo que, os fatores são estabelecidos com base no método MIRD desenvolvido pelo *Medical Internal Radiation Dose Committee* da Sociedade Americana de Medicina Nuclear (SNM). Nesta metodologia a dose absorvida é determinada com recurso à seguinte expressão (Loevinger, R., 1991),

$$D_{rk} = \sum_h \tilde{A}_h S(r_k \leftarrow r_h) \quad (3.11)$$

Onde r_k representa o órgão alvo, r_h o órgão fonte e \tilde{A}_h a atividade acumulada. O fator $S(r_k \leftarrow r_h)$ é definido como (Loevinger, R., 1991):

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \frac{k \sum_i n_i E_i \varphi_i(r_k \leftarrow r_h)}{m_{r_k}} \quad (3.12)$$

Onde k representa uma constante, n_i o número de fótons com energia E_i , φ_i a fração absorvida específica e m_{r_k} a massa do órgão.

A fração absorvida específica depende do tipo de partícula, da energia do fóton, da geometria do alvo e da fonte do tipo de tecido/material, e é definida por:

$$\varphi = \frac{\text{energia absorvida pelo alvo}}{\text{energia emitida pela fonte}} \quad (3.13)$$

Este método depende essencialmente de fatores físicos, tais como, a relação geométrica entre o órgão alvo e o órgão fonte, podendo ser calculado para qualquer órgão de interesse e para qualquer radionuclídeo, utilizando normalmente métodos de simulação de Monte Carlo (Loevinger, R., 1991). Existem tabelas de dose por unidade de atividade acumulada para vários órgãos alvo e órgãos fonte e para vários radionuclídeos contemplados nas publicações MIRD, com diversas atualizações ao longo dos anos, sendo que a mais utilizada atualmente é a MIRD 13 (Bouchet LG, 1999).

O método MIRD assume que os órgãos são considerados fontes (S), os que contém radionuclídeos e que a localização depende do tempo, ou alvos (A) os que recebem

radiação. Assume ainda que o meio absorvente é homogéneo, a distribuição da atividade é uniforme, a massa do órgão/tecido é constante e os efeitos dos limites dos órgãos são negligenciáveis (Bouchet LG, 1999).

De salientar que o fator S corresponde ao cálculo da fração da energia emitida por um certo isótopo que é absorvida por um órgão, de um modo geral, corresponde ao quociente entre a dose absorvida e a atividade acumulada expressa em Gy/Bq.seg. Este fator, expresso em rad/ μ Ci.hr, esta presente em tabelas baseadas na simulação de Monte Carlo, que utiliza um fantoma de 70 kg do sexo masculino (Bouchet LG, 1999).

Por último, de modo a determinar o tempo de residência, que ilustra o quociente da atividade acumulada pela atividade administrada, é necessário escolher o modelo de atividade acumulada que melhor se adequa ao radionuclídeo e órgão/tecido em questão (Bouchet LG, 1999).

i. Modelos de atividade acumulada e tempos de semi-vida

O tempo de semi-vida física ($T_{1/2, \text{física}}$) de um radioisótopo é o tempo necessário para que metade dos seus núcleos radioativos se desintegram, processo que pode durar segundos ou biliões de anos, consoante o grau de instabilidade do radioisótopo. O tempo de semi-vida biológica ($T_{1/2, \text{biológica}}$) é o tempo necessário que o isótopo demora a decair quando se encontra incorporado em tecidos humanos. O tempo de semi-vida efetiva ($T_{1/2, \text{efetiva}}$) é a junção do tempo de semi-vida biológica e do tempo de semi-vida física, e pode ser entendida como o tempo em que a atividade de um elemento num determinado órgão é reduzida para metade. De salientar que, quando se fala em semi-vida efetiva é num órgão em concreto, já quando se fala no organismo em geral trata-se da semi-vida biológica (J. E. Turner, 2007). Deste modo o $T_{1/2, \text{efetiva}}$ pode ser expresso como,

$$\frac{1}{T_{1/2, \text{efetiva}}} = \frac{1}{T_{1/2, \text{biológica}}} + \frac{1}{T_{1/2, \text{física}}} \quad (3.14)$$

De modo a determinar o tempo de residência é necessário escolher um dos cinco modelos disponíveis de atividade acumulada, propostos pelo *Biokinetic Models of radiopharmaceutical uptake for dosimetry calculation* (Lawson, R., 2011).

O modelo 1 diz respeito à captação instantânea sem eliminação em que o $T_{1/2, \text{biológica}}$ é zero logo considera-se que (Lawson, R., 2011),

$$T_{1/2, \text{biológica}} = 0 \quad (3.15)$$

$$\frac{1}{T_{1/2, \text{efetiva}}} = \frac{1}{T_{1/2, \text{física}}} \quad (3.16)$$

Deste modo o tempo de residência é calculado pela seguinte equação,

$$T_s = F_s * 1.44 * T_{1/2, fisica} \quad (3.17)$$

Pela figura 4 é possível observar que a atividade diminuí ao longo do tempo sendo que o fármaco continua constante ao longo do tempo (Lawson, R., 2011).

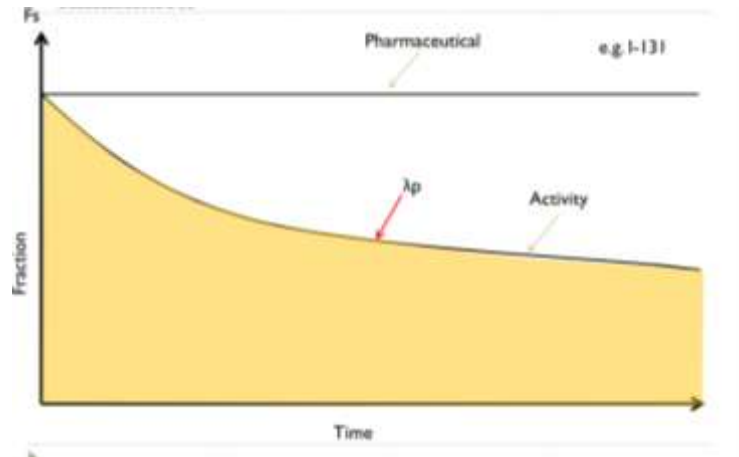


Figura 4. Modelo de captação instantânea sem eliminação.

O modelo 2 diz respeito à captação instantânea com eliminação exponencial única em que (Lawson, R., 2011),

$$\frac{1}{T_{1/2, efetiva}} = \frac{1}{T_{1/2, fisica}} + \frac{1}{T_{1/2, biológica}} \quad (3.18)$$

Deste modo o tempo de residência é calculado pela seguinte equação,

$$T_s = F_s * 1.44 * T_{1/2, fisica} \quad (3.19)$$

Pela figura 5 é possível observar que a atividade diminuí ao longo do tempo sendo que o fármaco continua constante ao longo do tempo (Lawson, R., 2011).

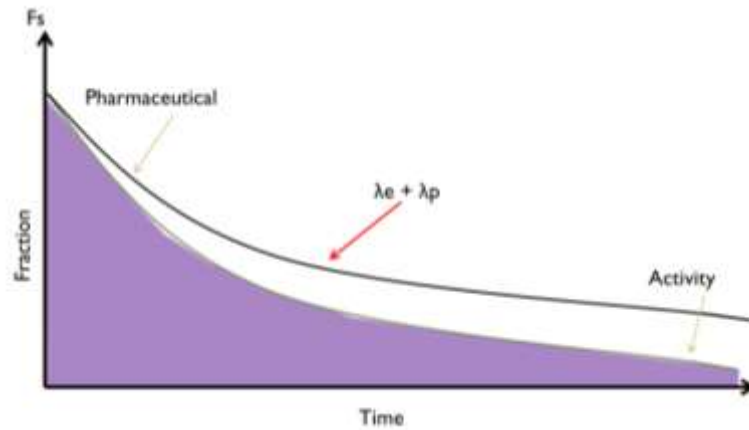


Figura 5. Modelo de captação instantânea com eliminação exponencial única.

O modelo 3 diz respeito à captação instantânea com eliminação bi-exponencial em que (Lawson, R., 2011),

$$\frac{1}{T_{1/2,(\lambda_1,efetiva)}} = \frac{1}{T_{1/2,fisica}} + \frac{1}{T_{1/2,(\lambda_1,biológica)}} \quad (3.20)$$

$$\frac{1}{T_{1/2,(\lambda_2,efetiva)}} = \frac{1}{T_{1/2,fisica}} + \frac{1}{T_{1/2,(\lambda_2,biológica)}} \quad (3.21)$$

Deste modo o tempo de residência é calculado pela seguinte equação,

$$T_s = F_s * 1.44 * [a_1 * T_{1/2,(\lambda_1,efetiva)} + a_2 * T_{1/2,(\lambda_2,efetiva)}] \quad (3.22)$$

Pela figura 6 é possível observar que a atividade diminuí ao longo do tempo sendo que a fração do fármaco se subdivide em duas retas, que ilustram duas constantes de decaimento diferentes logo dois tempos de semi-vida efetiva diferentes (Lawson, R., 2011).

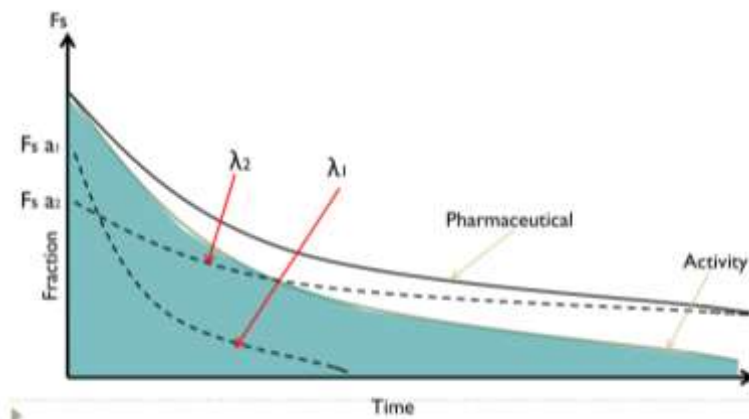


Figura 6. Modelo de captação instantânea com eliminação bi-exponencial.

O modelo 4 diz respeito à captação exponencial sem eliminação em que (Lawson, R., 2011),

$$\frac{1}{T_{1/2,efetiva}} = \frac{1}{T_{1/2,fisica}} + \frac{1}{T_{1/2,captação}} \quad (3.23)$$

Deste modo o tempo de residência é calculado pela seguinte equação,

$$T_s = F_s * 1.44 * [T_{1/2,captação} - T_{1/2,fisica}] \quad (3.24)$$

Pela figura 7 é possível observar que a atividade não diminuí ao longo do tempo como nos modelos apresentados anteriormente uma vez que apresenta primeiramente um crescimento e só ao fim de algum tempo se observa a diminuição da atividade. Este modelo não se aplica a todos os radionuclídeos, e de uma forma geral este ilustra o tipo de captação em que os órgãos não captam diretamente a radiação, mas sim por meio de outros órgãos que absorveram diretamente a radiação, sem posterior eliminação (Lawson, R., 2011).

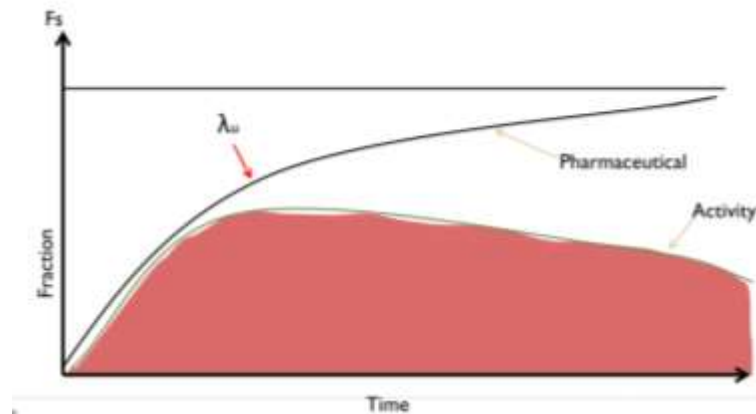


Figura 7. Modelo de captação exponencial sem eliminação.

O modelo 5 diz respeito à captação exponencial com eliminação exponencial em que (Lawson, R., 2011),

$$\frac{1}{T_{1/2e,efetiva}} = \frac{1}{T_{1/2,fisica}} + \frac{1}{T_{1/2,biologica}} \quad (3.25)$$

$$\frac{1}{T_{1/2u,efetiva}} = \frac{1}{T_{1/2,fcaptação}} + \frac{1}{T_{1/2,fisica}} \quad (3.26)$$

Deste modo o tempo de residência é calculado pela seguinte equação,

$$T_s = F_s * 1.44 * G * [T_{1/2e,efetiva} - T_{1/2u,efetiva}] \quad (3.27)$$

Sendo que a letra G representa,

$$G = \frac{T_{1/2,biologica}}{T_{1/2,biologica} - T_{1/2,captação}} \quad (3.28)$$

Pela figura 8 é possível observar que este modelo apresenta semelhanças com o anterior sendo que neste caso há eliminação exponencial ao longo do tempo (Lawson, R., 2011).

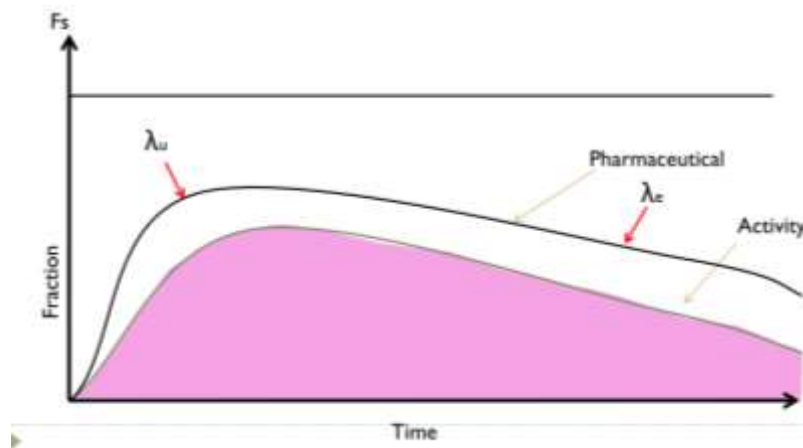


Figura 8. Modelo de captação exponencial com eliminação exponencial.

3.3.3 Método de Monte Carlo

A dose efetiva pode ser calculada através da determinação da dose absorvida com base em modelos do corpo humano com recurso ao algoritmo de Monte Carlo, que simula o transporte de partículas, neste caso de radiação. Esta simulação ocorre através de um modelo antropomórfico computadorizado e permitem simular o tipo de interações que as partículas sofrem desde a sua origem até à sua absorção total ou eliminação do material (Zaidi H., 2003) (Kong Y et al., 2010).

O método de Monte Carlo permite simular processos que estão associados a comportamentos aleatórios para quantificar parâmetros físicos impossíveis de obter através de cálculo analítico ou por experimentação. O princípio básico deste método assenta que depois da interação com a primeira partícula, esta metodologia gera números aleatórios uniformemente distribuídos num intervalo de 0-1 e transforma-os em valores de distâncias percorridas entre duas interações. Posteriormente determina qual o tipo de interação, com recurso a uma distribuição de probabilidades, se a partícula registar um valor de energia baixo, assume-se que esta absorveu ou que saiu da superfície corporal e volta-se ao início analisando uma outra partícula. A amostragem e repetição contínua

deste processo permite determinar o movimento das partículas no interior do corpo humano (Zaidi H., 2003) (Kong Y et al., 2010).

i. Fantoma de *Voxel*

Um dos conceitos mais importantes acerca do método de Monte Carlo, é o conceito de fantoma, que se refere a um modelo que representa uma estrutura de interesse, como por exemplo, o corpo humano. Um fantoma de *voxel* é um fantoma computacional que define, por intermédio de volumes elementares de cálculo de densidade (*voxel*), a anatomia externa humana fornecendo detalhes específicos sobre estruturas anatómicas (Zaidi H., 2003).

O desenvolvimento deste tipo de fantasmas consiste na subdivisão de volumes, órgãos, tecidos e outras estruturas, em elementos volumétricos de dimensão reduzida na ordem do mm^3 designados de *voxels*. Esta subdivisão de volumes permite responder à necessidade da justificativa das práticas e aplicação das radiações ionizantes em Medicina Nuclear, uma vez que, descrevem de forma mais exata a deposição de energia em estruturas anatómicas de geometria e densidade complexas. Conjugados com informações sobre a densidade e composição dos materiais, estes fantasmas permitem, acoplados a algoritmos de Monte Carlo, simular interações e deposições de energia no organismo.

3.3.4 Análise compartimental

A farmacocinética de determinados fármacos e radiofármacos no organismo do ser humano permitem estimar os tempos médios de residência da radioatividade e, a partir deles, as doses absorvidas de radiação depositadas em vários tecidos e/ou órgãos após a administração de um produto radioativo (Bouchet LG, 1999).

A análise compartimental é uma ferramenta matemática e iconográfica útil para explicar os mecanismos por meio de equações matemáticas e auxiliar na interpretação de dados cinéticos aplicados em Dosimetria, física, engenharia, entre outras áreas. A partir das equações geradas são elaboradas previsões sobre o fenómeno estudado (Mattiolo, Stella et al., 1998).

Uma abordagem possível para analisar os dados farmacocinéticos é construir um modelo matemático do corpo que consiste em um ou mais compartimentos conectados, mas separados entre si como ilustrado na figura seguinte (figura 9) (Bouchet LG, 1999) (Mattiolo, Stella et al., 1998) (Stabin MG, 2005).

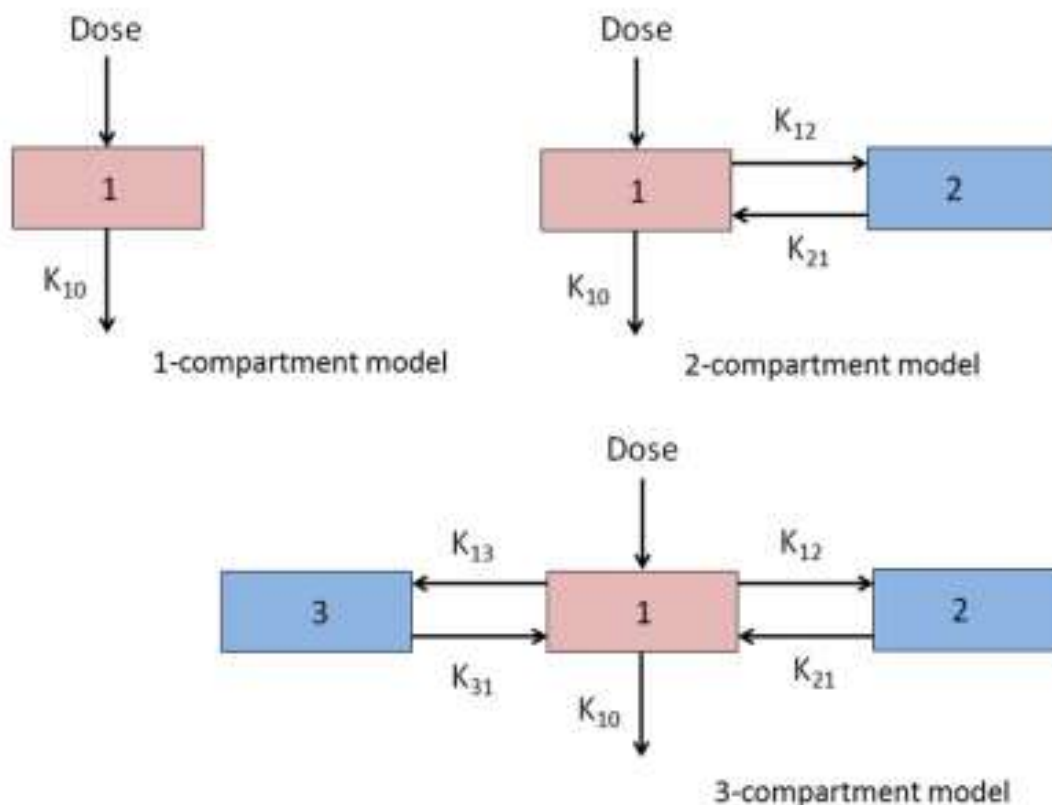


Figura 9. Modelo compartimental de análise farmacocinética para Dosimetria interna.

O radiofármaco é administrado na região central, denominado de compartimento 1. A eliminação ocorre sempre a partir deste compartimento, mas o radiofármaco também pode ser transferido para outros compartimentos adjacentes, nomeadamente o compartimento 2 e 3, e dependendo do modelo pode ou não retornar ao compartimento 1. A velocidade de transferência entre compartimentos é denominada pelas letra k, sendo que estas descrevem a transferência entre compartimentos e a eliminação dos produtos radioativos provenientes do radiofármaco. Por convenção, estas transferências são consideradas de primeira ordem, isto é, a taxa de transferência e eliminação é proporcional à concentração do produto radioativo no compartimento do qual está a ser transferido e/ou eliminado segundo a seguinte expressão (Mattiolo, Stella et al., 1998):

$$\frac{dC}{dt} = \lambda_z C$$

onde $\frac{dC}{dt}$ é a taxa de variação na concentração do radiofármaco num compartimento particular, C a concentração no compartimento e λ_z a constante de proporcionalidade. (Mattiolo, Stella et al., 1998).

O modelo compartimental contempla diferentes compartimentos dependendo do intervalo de tempo em que as concentrações de plasma ou sangue são amostradas e do

número de pontos de dados disponíveis para modelagem. No entanto, é sempre aconselhável representar e analisar o menor número de compartimentos que descrevam adequadamente a farmacocinética do radiofármaco para evitar a sobre-interpretação dos dados. A tabela 4 ilustra a farmacocinética compartimental de vários radiofármacos utilizados em Medicina Nuclear (Mattiolo, Stella et al., 1998).

Tabela 4. Modelo compartimental de diferentes radiofármacos utilizados em Medicina Nuclear.

Modelo Compartimental farmacocinético para os radiofármacos mais comuns							
Radiofármacos	Modelo	${}^aT_{1/2}\lambda_1$ (h)	$T_{1/2}\lambda_2$ (h)	$T_{1/2}\lambda_3$ (h)	V_1 (L)	V_{ss} (L)	CL_s (mL/min)
${}^{99m}\text{Tc-DTPA}$	1	1.4	-	-	17.0	-	^b 40
${}^{99m}\text{Tc-MAG}_3$	2	0.04	0.4	-	3.7	7.0	265
${}^{99m}\text{Tc- red blood cells}$	2	1.0	20.4	-	7.5	11.4	6
${}^{201}\text{Tl thalious chloride}$	2	0.06	38.7	-	18.2	297	91
${}^{99m}\text{Tc Sestamibi}$	2	0.06	3.0	-	51.4	289	1252
${}^{99m}\text{Tc Exametazine}$	3	0.02	0.8	19.3	19.2	74.6	46
${}^{99m}\text{Tc Medronate}$	3	0.40	2.2	30.1	12.3	124	70

Nota: $T_{1/2}\lambda_1$ (tempo de semi-vida na primeira fase); $T_{1/2}\lambda_2$ (tempo de semi-vida na segunda fase); V_1 (volume da distribuição); V_{ss} (volume de distribuição em estado estacionário); CL_s (depuração sistêmica). ^b Num paciente com insuficiência renal.

Outra abordagem de modelo compartimental é o modelo biocinético com análise compartimental com a utilização de três diferentes sistemas de compartimentos, o mamilar, catenário ou catenulado e o misto.

O sistema mamilar é um sistema compartimentado contendo um compartimento central envolvido por n-1 compartimentos periféricos conectados exclusivamente com o compartimento central. O sistema catenário ou catenulado é um sistema na qual os compartimentos formam uma cadeia ou corrente. A sua característica principal é que cada compartimento somente se comunica com o anterior e o posterior. O sistema misto, como o nome indica, é uma mistura das duas metodologias dos sistemas anteriores. A figura

seguinte (figura 10) ilustra os diferentes sistemas de compartimentos (Mattiolo, Stella et al., 1998),

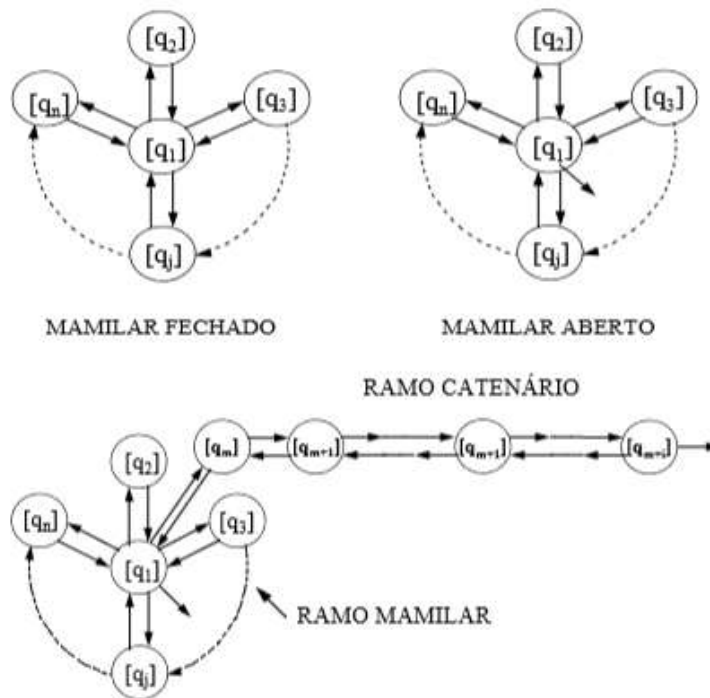


Figura 10. Diferentes sistemas de compartimentos – Modelos Biocinéticos de Dosimetria interna.

De um modo geral, um modelo compartimental é descrito por um sistema de equações diferenciais de primeira ordem, conforme a seguinte equação (Stabin MG, 2005),

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = \sum_{j=1, \dots, n} (k_{j,i} C_j(t) - k_{i,j} C_i(t))$$

Onde i e j representam a identificação dos compartimentos, N o número total de compartimentos no modelo, C_j e C_i compartimentos do modelo adotado, $k_{i,j}$ a fração do conteúdo do compartimento C_i que se transfere por unidade de tempo para o compartimento C_j e $k_{j,i}$ a fração do conteúdo do compartimento C_j que retorna por unidade de tempo para o compartimento C_i (Stabin MG, 2005) (Mattiolo, Stella et al., 1998).

Capítulo 4 - Material e Métodos

4.1 Desenvolvimento do *software* e aplicação prática

Neste capítulo são apresentadas as diferentes etapas de desenvolvimento do *software* para estimar a dose absorvida pelos pacientes em exames de Medicina Nuclear. Na secção 4.2 são definidos os requisitos estabelecidos à priori para o desenvolvimento do *software* e na secção 4.3 são definidas as etapas do método de Dosimetria escolhido. Na secção 4.4 são apresentados os exames de Medicina Nuclear que servem de base ao *software* e por último na secção 4.5 é apresentado um fluxograma que ilustra as interações entre os diferentes submenus do *software*, assim como, as ações/decisões que o utilizador deverá tomar de modo a executar uma tarefa.

4.2 Pré-requisitos do *software*

Um dos requisitos estabelecido para o *software* é a capacidade de armazenar numa base de dados não só os dados relativos ao paciente, mas também valores de constantes previamente definidos para o cálculo da estimativa da dose absorvida pelo paciente. Para chegar ao *output* desejado, a dose absorvida pelo paciente, é necessário escolher uma das metodologias de modelos biocinéticos apresentados na secção 3.2 (Capítulo 3).

Os órgãos mais suscetíveis à radiação, definidos como principais para o cálculo da Dosimetria, foram o fígado, os rins, a bexiga, tiroide, suprarrenais e de um modo geral o corpo como um todo. Para além disso seria interessante e bastante vantajoso estudar e delinear uma metodologia que permitisse simular como a radiação ionizante afeta a mulher numa fase de gravidez, nomeadamente ao nível do útero e consequentemente no feto.

Em suma o *software* deverá responder aos seguintes requisitos:

- ✓ Criação de uma interface *software*-utilizador de fácil compreensão e utilização;
- ✓ Guardar os dados dos pacientes numa base de dados;
- ✓ Criação de uma plataforma de segurança com acesso restrito com utilização de credenciais de acesso;
- ✓ Cálculo da dose absorvida pelos pacientes em órgãos específicos;
- ✓ Cálculo da dose absorvida pelo corpo dos pacientes (Dose geral no corpo);
- ✓ Simulação da dose absorvida no útero de uma mulher gestante no útero/feto;

4.3 Metodologia escolhida para satisfazer os pré-requisitos

Apesar de terem sido desenvolvidas com propósitos diferentes, verificou-se que as metodologias ICRP e MIRD, referidas na secção 3.2 (Capítulo 3), permitem obter resultados equivalentes sendo que a maior diferença se traduz no limite superior de integração, isto é, no caso do MIRD o $t = \infty$ e para o ICRP o $t = 50$ anos.

A análise compartimental apresenta-se como a mais completa e complexa das três metodologias referidas. A metodologia MIRD é a mais utilizada atualmente e a que será utilizada no presente trabalho de mestrado.

A metodologia MIRD divide-se em 5 partes essenciais (Bouchet LG, 1999),

- (1) Cálculo do tempo de semi-vida de acordo com os diferentes modelos de atividade acumulada;
- (2) Cálculo do tempo de residência, com conseqüente cálculo da fração do radiofármaco (F_s) que ilustra a taxa de captação biológica e eliminação no órgão fonte(S);
- (3) Cálculo da dose acumulada;
- (4) Consultar a tabela MIRD com os valores do fator S;
- (5) Cálculo da dose absorvida;

Na primeira parte deste modelo correspondente a (1) escolheu-se o modelo de captação que melhor se adequa aos diferentes radionuclídeos, radiofármacos e tecido(s)/órgão(s) em questão. Este modelo assume que o tempo de semi-vida biológico é zero, isto é, a captação é instantânea sem eliminação (Lawson, R., 2011). De modo a simplificar o código e elaboração do *software* não se procedeu ao cálculo do modelo de atividade acumulada, assumindo que todos os diferentes radioisótopos poderiam se adequar ao modelo 1, referido na secção 3.3.2 (capítulo 3). Após obtenção do tempo de semi-vida foi necessário calcular o tempo de residência expresso em horas (h) e para isso recorreu-se as seguintes equações (Bouchet LG, 1999),

$$T_s = T_S * 1.44 * T_{1/2, fisica} \Leftrightarrow T_s = T_S * \frac{1}{\ln 2} * T_{1/2, fisica} \quad (4.1.1)$$

$$T_s = \frac{\bar{A}_s}{A_o} \quad (4.1.2)$$

$$A = A_o \cdot e^{-\lambda t} \quad (4.1.3)$$

$$T_{1/2} = \frac{0,693}{\lambda} \quad (4.1.4)$$

Na fase (3), calculou-se a atividade acumulada expressa em $\mu\text{Ci.h}$ com recurso a seguinte equação (Bouchet LG, 1999),

$$\hat{A}_S = A_o * T_S \quad (4.1.5)$$

Na fase (4) foi necessário recorrer à tabela MIRD que contempla valores do fator S para os diferentes órgãos considerados como fonte e/ou alvo. A tabela com os valores de S para os diferentes radioisótopos utilizados nos exames de Medicina Nuclear presentes no *software* encontra-se presente no anexo I (Snyder W et al., 1975).

De modo a tornar os valores tabelados de S mais aproximados do paciente exposto à radiação foi efetuado o seguinte cálculo considerando a massa *standart* 70 kg (utilizada nos fantasmas em Medicina Nuclear):

$$S = S * \frac{\text{massa standart}}{\text{massa doente}} \quad (4.1.6)$$

Na eventualidade de não ser possível obter a massa do paciente utilizou-se o valor de 70 kg (Loevinger, R., 1991) (Bouchet LG, 1999).

Por fim, na fase (5), calculou-se uma estimativa da dose absorvida no(s) órgão(s) pretendido(s) expressa em mSv ou mGy e foi comparada com os dados bibliográficos de modo a verificar os resultados obtidos.

Para se obter a estimativa da dose absorvida definiu-se *a priori* o radioisótopo, o tipo de exame, o tempo de semi-vida física do radioisótopo e a atividade inicial administrada ao paciente em mCi ou MBq, para que todos estes passos fossem resolvidos.

Na presente dissertação aglomerou-se as referidas 5 fases em apenas duas fases, uma vez que, após pesquisa bibliográfica, foi possível aferir os tempos de residência para os diferentes tipos de exames de diagnóstico em Medicina Nuclear, que ilustram a razão entre a atividade acumulada (o número total de desintegrações) e a atividade inicial. Deste modo os cálculos necessários e contemplados no *software* foram os seguintes,

$$\hat{A}_S = A_o * T_S \quad (4.1.7)$$

$$\text{Dose absorvida} = \hat{A}_S * S * \frac{\text{massa standart}}{\text{massa doente}} \quad (4.1.8)$$

Para o cálculo, a utilização do fator S pressupôs classificar os órgãos como alvo e/ou fonte. Por exemplo, para o cálculo da dose absorvida no rim, considerou-se interação com o fígado, rins, bexiga, tireoide e suprarrenais. Deste modo, definiu-se o fígado, bexiga

e suprarrenais como fontes e o rim simultaneamente como fonte e alvo. Esta metodologia foi definida também para os restantes órgãos em estudo, sendo que não se calculou a dose diretamente nas suprarrenais por falta de bibliografia associada a Dosimetria neste órgão.

A metodologia estabelecida para simulação da dose absorvida no útero de uma mulher gestante, e conseqüentemente ter uma ideia da dose no feto, seguiu a mesma metodologia que para os restantes órgãos. Isto é, considerou-se o útero como alvo sendo as fontes de irradiação do útero os rins, a bexiga, o osso cortical, o osso esponjoso e o corpo como um todo (ICRP,2008) (Henkin et al, 1996).

4.4 Exames de Medicina Nuclear contidos no *software*

A elaboração do *software* pressupõe uma pesquisa bibliográfica do tipo de exames mais utilizados em Medicina Nuclear, para que o *software* possuísse a maior aplicabilidade nos diferentes hospitais e/ou clínicas de prestação de saúde. Para além disso, esta escolha pressupõe contacto direto com serviços de Medicina Nuclear, nomeadamente no HPP-Medicina Molecular, SA e a Lenitudes Medical Center & Research, de modo a entender quais os exames mais realizados em ambas as instituições e quais seriam os mais relevantes para estimar a dose absorvida pelos pacientes.

Os exames selecionados para serem contidos no *software* são os apresentados na tabela seguinte (tabela 5), com o respetivo fármaco e órgão/função em estudo.

Tabela 5. Exames de Medicina Nuclear do *software*

Radioisótopo	Fármaco	Órgão/Função em estudo
^{111}In	Octreotide	Sistema digestivo e pulmões
^{123}I	IMPY	Cérebro – doença de alzheimer
^{131}I	-	Diversas aplicações
	OIH	Renal
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Pertechnetate	Tiroide
	MDP	Ósseo
	MDP - Grávidas	Útero/Feto
	MIBI	Cardíaco
	Tetrofosmin/Sesta MIBI	Cardíaco
	DMSA	Renal
	DTPA	Renal
	MAG3	Renal
	Technegas	Ventilação pulmonar
	HMPAO	Cerebral

4.5 Fluxograma das etapas do *software*

Numa primeira fase de desenvolvimento do *software* foi necessário realizar um levantamento de todos os dados, variáveis e valores tabelados e armazená-los numa base de dados para posterior utilização no cálculo da dose absorvida pelos pacientes em Medicina Nuclear. Procedeu-se então à criação de uma base de dados em Access® que funciona como um banco de dados da Microsoft Office®, com diferentes tabelas referentes aos dados dos pacientes (a serem inseridos ao longo da criação de novos registos), ao Login dos utilizadores do *software* (novos logins só podem ser criados por pessoal autorizado), aos tempos de residência dos diferentes radioisótopos e radiofármacos associados, valores tabelados de S, tempos de semi-vida e a atividade administrada aos pacientes (todas estas tabelas contemplam dados essenciais para o cálculo da dose absorvida pelo paciente).

Numa segunda fase e antes de se desenvolver o algoritmo foi necessário estruturar as etapas chave do *software*, isto é, os diferentes submenus que constituem o *software* como um todo, nomeadamente:

- Layout de abertura do *software*
- Login
- Menu Principal (com acesso a três submenus)
- Registos dos dados dos pacientes
- Cálculo da Dose absorvida

O seguinte fluxograma (figura 11) ilustra de uma maneira geral todas as etapas de desenvolvimento do *software* criado em linguagem de MatLab®, que se caracteriza por um ambiente de desenvolvimento de *software* em linguagem de simulação. De salientar que, todos os submenus foram desenvolvidos em consonância com a base de dados criada, de modo a que todos os registos e doses calculadas fossem guardadas para posterior consulta. No que diz respeito a estimativa das doses absorvidas obtidas, estas não só indicam a dose absorvida em órgãos de interesse, definidos pelo médico e técnico de Medicina Nuclear, como também indicam a dose geral no paciente, em alguns dos exames contemplados no *software*.

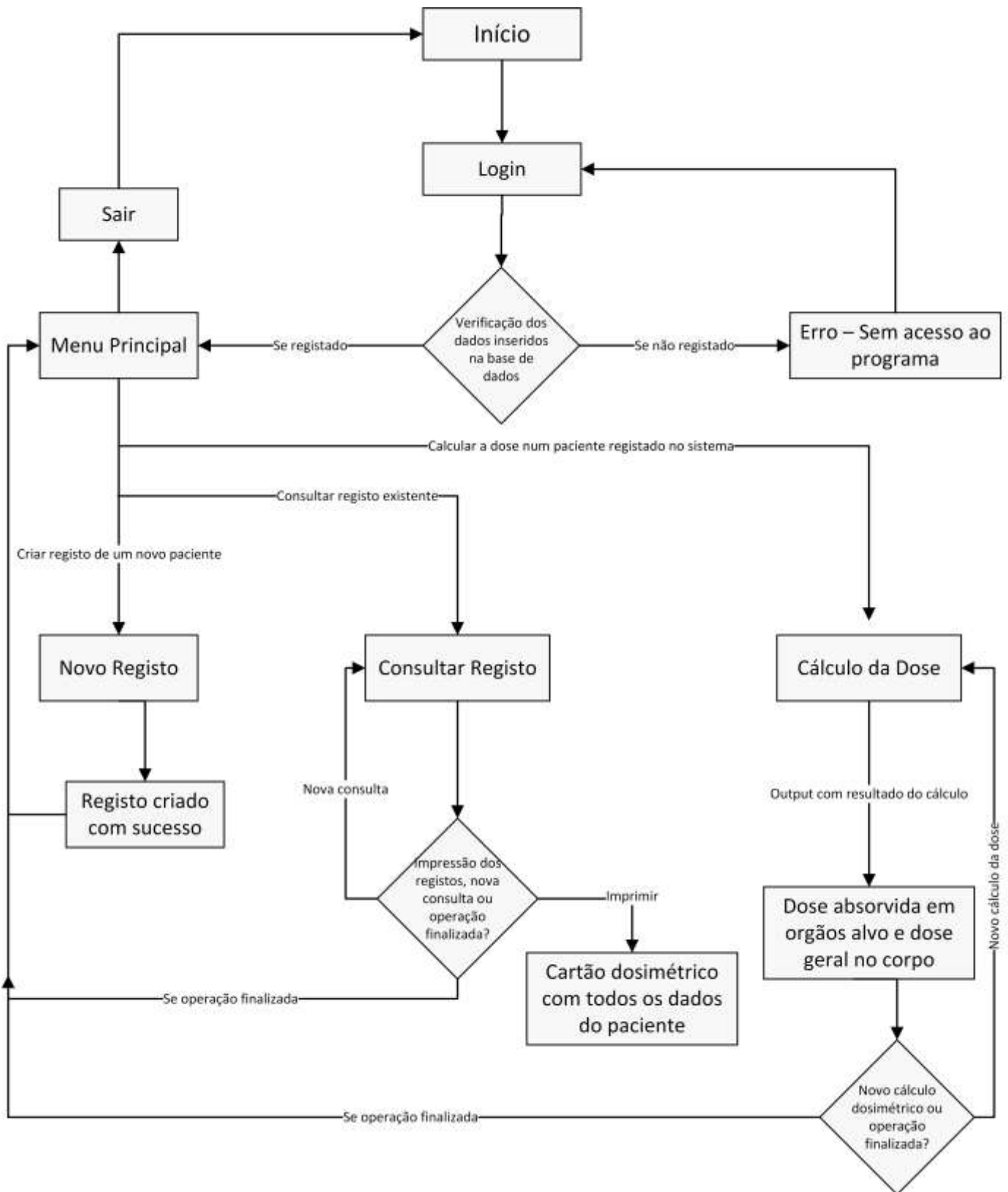


Figura 11. Fluxograma do software DoseCard

Capítulo 5 – Resultados e Discussão

Neste capítulo são apresentados e discutidos todos os resultados obtidos na presente dissertação, encontrando-se dividido em seis secções. Na secção 5.1 são mostrados todos os layouts do *software* com as respetivas funcionalidades de cada um. Na secção 5.2 são exibidos os dados bibliográficos consultados da dose absorvida nos diferentes exames com a respetiva síntese de cada uma das fontes consultadas. Na secção 5.3 são expostos os resultados obtidos pelo *software*. Na secção 5.4 foi feita uma comparação entre a estimativa obtida pelo *software* e os dados bibliográficos. A secção 5.5 ilustra uma forma de avaliar a viabilidade do *software* através de inquéritos que podem ser aplicados a profissionais da área sobre a estrutura/funcionamento do mesmo. Na secção 5.6 são apresentados parâmetros referentes a viabilidade económica do *software* e por fim na secção 5.7 são discutidas as limitações do *software* criado.

5.1 Submenus do programa

O *software* para estimativa da dose absorvida em pacientes submetidos a exames de tratamento ou diagnóstico em Medicina Nuclear, foi intitulado de DoseCard e apresenta cinco diferentes submenus/layouts que permitem diversas ações e realização de tarefas.

A base de dados estruturada em Access[®] apresentou quatro tabelas diferentes nomeadas de exames, Log_in, Registos e Tab_S. Todas estas tabelas possuem propósitos diferentes de utilização e são preenchidas em diferentes momentos da utilização do *software*. A tabela exames e a tabela Tab_S contempla os dados necessários para o cálculo da dose absorvida, respetivamente os tempos de residência para os diferentes exames e os valores tabelados de S para os diferentes radioisótopos. Tal como as duas tabelas referidas anteriormente, a tabela Log_in contempla o nome dos utilizadores e password associada que permitem aceder ao *software*. Logo, na necessidade de adicionar mais utilizadores ao *software* é necessário preencher esta tabela com os dados de acesso para um novo utilizador.

Na base de dados, a tabela Registos não foi preenchida manualmente (apenas foi criada a estrutura) uma vez que, no decorrer da utilização do *software*, com a criação de novos registos e cálculo de doses absorvidas, o *software* preenche automaticamente a tabela criada em Access[®]. A figura seguinte (figura 12) ilustra a tabela Registos criada na base de dados sem qualquer dado, a ser preenchida e atualizada ao longo da utilização do *software*. De salientar, que as colunas correspondentes às doses são constantemente

atualizadas quando novos cálculos são efetuados, funcionando como um valor de dose acumulada dos diversos cálculos.

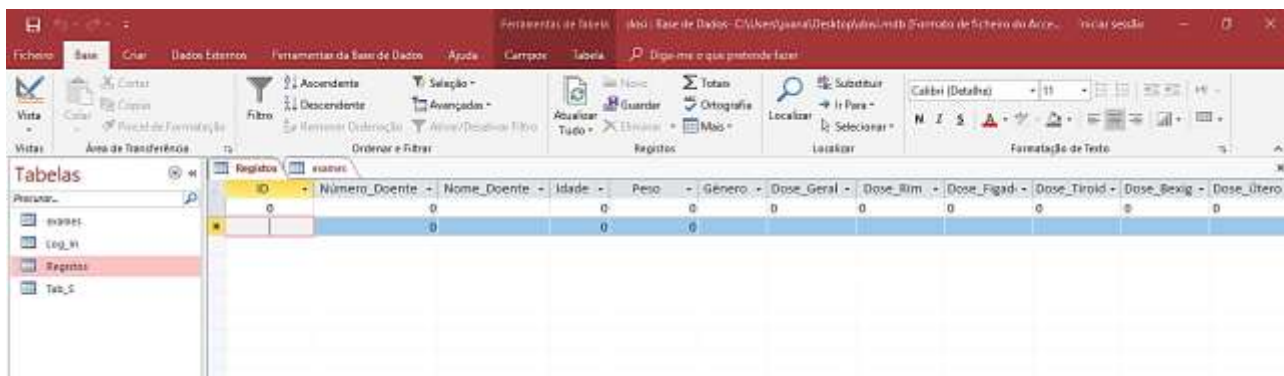


Figura 12. Tabela de registos criada em Access®.

5.1.1 Login – Iniciar software

O primeiro submenu do *software* corresponde ao Login, figura 13, em que é necessário que o utilizador forneça as suas credenciais de acesso, o nome de utilizador e a password. Deve ter-se em conta que, muito embora tenha sido criado apenas um acesso à base de dados, o *software* permite a criação de novos acessos onde o nome do utilizador deve conter cinco caracteres e a password seis caracteres (*software* sensível a caracteres maiúsculos ou minúsculos).

Após inserir as credenciais de acesso o *software* conecta-se a base de dados e procura os dados inseridos na base de dados. Se estiver registado abrirá o segundo submenu, se não, imprimirá uma mensagem de erro no ecrã e não entra no *software*.

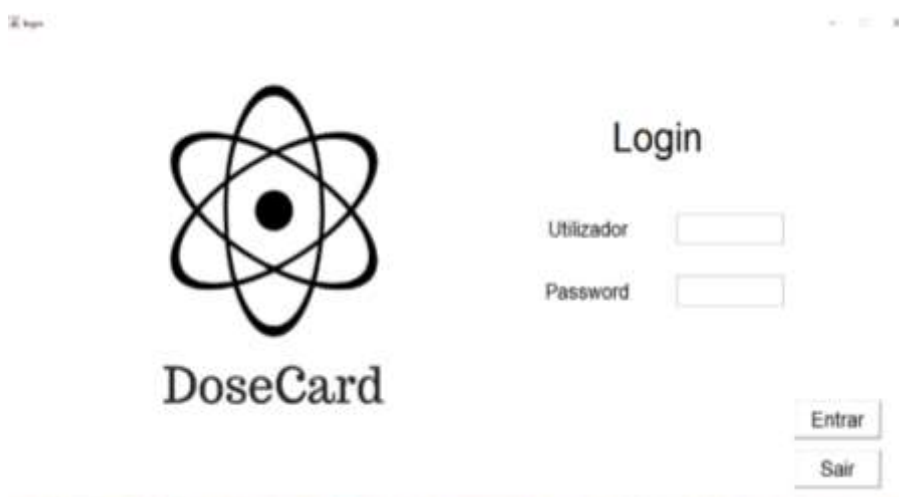


Figura 13. Submenu de login do software

5.1.2 Menu Principal

O segundo submenu do *software* corresponde ao menu principal, figura 14, que ilustra o ponto central de todo o *software*, visto ser a origem para qualquer uma das ações/tarefas que este é capaz de realizar.

No menu principal existem três botões que mostram as opções que o utilizador pode realizar com o *software*, isto é, criar um novo registo (“Novo Registo”), consultar o registo dos pacientes com os dados pessoais e da estimativa da dose absorvida (“Consultar Registos”) e calcular a dose absorvida pelo paciente (“Cálculo da Dose”).



Figura 14. Submenu menu principal do software.

5.1.3 Novo Registo

O terceiro submenu do *software* corresponde ao novo registo, figura 15, em que é possível criar o registo dos pacientes sendo necessário fornecer dados pessoais dos mesmos, nomeadamente, número, nome, idade e género. Este registo é guardado na base de dados e é constantemente atualizado consoante a inserção de novos dados para cálculos dosimétricos.

Registo

Número do paciente:

Nome do paciente:

Idade:

Género:


DoseCard

Figura 15. Submenu criar registo do software.

5.1.4 Consultar Registos

O quarto submenu do *software* corresponde à consulta de registos, figura 16, em que é possível consultar os registos anteriormente criados, com acesso aos dados pessoais e à estimativa da dose absorvida nos rins, fígado, bexiga, tiroide, útero ou uma dose geral nos referidos órgãos em mSv. Por defeito, na eventualidade de não existirem dados da dose estimada o *software* apresenta o valor de zero nos diferentes órgãos/corpo.

O *software* permite guardar esta consulta em formato pdf ao clicar no botão “Imprimir”, sendo que guarda o documento no ambiente de trabalho do computador. Esta valência do *software* permite posterior impressão e armazenamento por tempo indefinido, aproximando assim este *software* a uma espécie de cartão dosimétrico.

Consulta de Registos

Número do paciente:

Nome do paciente:

Idade:

Peso:

Género:

D o s e A b s o r v i d a	Geral	mSv
	Rim	mSv
	Fígado	mSv
	Bexiga	mSv
	Tiróide	mSv
	Útero	mSv


DoseCard

Figura 16. Submenu consulta de registo do software.

5.1.5 Cálculo da Dose

O quinto submenu do *software*, figura 17, corresponde ao cálculo da dose absorvida, em que é possível obter uma estimativa da dose absorvida nos pacientes, sendo necessário introduzir o número do paciente, a dose administrada com as unidades respetivas, o peso do paciente e selecionar o tipo de exame a que foi submetido.

Figura 17. Submenu cálculo da dose do *software*

5.2 Dados bibliográficos da dose absorvida nos diferentes exames

Os dados bibliográficos apresentados de seguida foram todos consultados em artigos relevantes sobre os diferentes tipos de exames realizados em Medicina Nuclear, como meio de obter os tempos de residência para os diferentes radiofármacos utilizados nos exames e como meio de comparação para os valores de dose absorvida obtidos pelo *software* desenvolvido.

Michael G. Stabin estimou a dose de radiação absorvida dos agentes renais, ^{131}I OIH, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DTPA e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MAG3 a partir de dados de biodistribuição de um grupo de voluntários humanos sem qualquer patologia, através da metodologia MIRD. Os tempos médios de residência na bexiga, rim e resto do corpo (exceto os órgãos anteriores) foram utilizados para estimar as doses de radiação para os três radiofármacos. Deste modo, através desta fonte foi possível obter os tempos de residência e estimativa das doses absorvidas para os três radiofármacos em diferentes órgãos, nomeadamente, nos rins, bexiga e corpo (exceto os órgãos anteriores) (Stabin, M. et al, 1992).

Nadia Helal avaliou dois tipos de risco associados a administração de radiofármacos, nomeadamente, o risco para o paciente e o risco para grupos críticos expostos ao paciente. Para a avaliação de risco determinou-se a dose de radiação interna para órgãos e tecidos

específicos dos pacientes através da metodologia MIRD, para três diferentes radiofármacos nomeadamente, o ^{99m}Tc MDP (administrado por via intravenosa), o ^{99m}Tc MIBI e o ^{111}In Ibritumomab Tiuxetan. Já para a avaliação de risco para grupos críticos expostos ao paciente após absorção de radiação ionizante, consideraram-se distâncias específicas ao paciente em diferentes intervalos de tempo. Posteriormente, através do *software* RADAR foi possível obter a taxa de dose numa equipa de trabalhadores de Medicina nuclear para os três radiofármacos referidos anteriormente. Deste modo, através desta fonte foi possível obter os tempos de residência nos rins e bexiga assim como as doses absorvidas nos referidos órgãos para os três radiofármacos (Helal, N.,2012).

Michael G. Stabin num dos seus artigos comparou duas versões diferentes do *software* MIRDOSE, a versão 2.0 e 3.0, que foi utilizado durante vários anos para a estimativa de doses internas de radiação para diferentes radiofármacos utilizados em Medicina Nuclear. De salientar que este *software* permite a estimativa em indivíduos de diferentes idades e em mulheres em diferentes períodos da gravidez. Embora o *software* tenha sido utilizado em todo o mundo, a literatura referente à sua utilização é bastante limitada pelo que condicionou a sua implementação. Deste modo, através desta fonte foi possível obter os tempos de residência para o radiofármaco ^{99m}Tc MIBI nos rins, no fígado, na bexiga e corpo (exceto os órgãos anteriores) assim como as doses absorvidas nos referidos órgãos e em outros de interesse (Stabin, M.,1996).

Na publicação 53 do ICRP, posteriormente atualizada na publicação 80, são apresentados modelos biocinéticos e as estimativas de dados bioquímicos para cerca de 120 radiofármacos individuais, fornecendo doses absorvidas estimadas, incluindo a taxa de variação esperada em estados patológicos, para adultos, crianças e no feto. Nesta publicação foi possível obter os tempos de residência para o radiofármaco ^{99m}Tc Tetrofosmin Sesta MIBI em órgãos de interesse, fígado, rim, bexiga e tireoide assim como as doses absorvidas nos referidos órgãos e em outros de interesse (ICRP,2008) (ICRP,2009).

Nesta mesma publicação do ICRP foi possível obter os tempos de residência para o ^{99m}Tc Pertechnetate, para o ^{99m}Tc Technegas e para o ^{111}In -Octreotide com recurso a uma equivalência de expressões de cálculo do método MIRD. Isto é, segundo esta publicação são fornecidos os dados do quociente da atividade acumulada sobre a atividade inicial injetada no paciente (\tilde{A}_s/A_o) e sabendo que a atividade acumulada é calculada pela multiplicação do tempo de residência pela atividade inicial é possível obter o tempo de residência segundo a seguinte expressão,

$$\frac{\tilde{A}s}{A_o} - \text{fornecido pelo publicação ICRP}$$

$$T_s * A_o = \tilde{A}s \Leftrightarrow T_s = \frac{\tilde{A}s}{A_o}$$

Deste modo, foi possível obter os tempos de residência para o radiofármaco ^{99m}Tc Pertechnetate e para o ^{131}I em órgãos de interesse. Respetivamente, tireoide, bexiga e corpo (exceto os órgãos anteriores) para o Pertechnetate e rim, bexiga e corpo todo (exceto os órgãos anteriores) para o Iodo. Para além disso, obteve-se as doses absorvidas nos referidos órgãos e em outros de interesse (ICRP,2008) (ICRP,2009) (ICRP,1988).

Com a mesma metodologia do radiofármaco anterior foi ainda possível obter os tempos de residência para o radiofármaco ^{99m}Tc Technegas e para o ^{111}In -Octreotide em órgãos de interesse. Respetivamente, tireoide, bexiga e corpo (exceto os órgãos anteriores) para o Technegas e fígado, rins, bexiga, tireoide e corpo (exceto os órgãos anteriores) para o Octreotide. Para além dos tempos de residência obteve-se ainda as doses absorvidas nos referidos órgãos e em outros de interesse (ICRP,2008) (ICRP,2009).

M.B.L. Correia propôs a avaliação da biocinética e dosimetria do radiofármaco ^{99m}Tc DMSA através de uma experiência em animais, nomeadamente pequenos roedores. Os resultados foram avaliados com base na atividade por grama de peso dos animais e a dose absorvida foi estimada por extrapolação com dados de animal para humano, usando o tempo de residência para cada órgão no *software* MIRDose versão 3.0. Deste modo, através desta fonte foi possível obter os tempos de residência para o radiofármaco ^{99m}Tc DMSA nos rins e no fígado assim como as doses absorvidas nos referidos órgãos (Correia, M. et al, 2010).

Roelof J. Bennink avaliou a biodistribuição e a dosimetria da radiação de monócitos marcados com ^{99m}Tc HMPAO em oito pacientes adultos com artrite reumatoide, uma doença reumática sistémica. Neste estudo injetou-se monócitos marcados com ^{99m}Tc HMPAO e avaliou-se a fração de atividade administrada em sete órgãos fonte em homens e mulheres. Deste modo, através desta fonte foi possível obter os tempos de residência para o radiofármaco ^{99m}Tc HMPAO nos rins, fígado, bexiga, tireoide e corpo (exceto os órgãos anteriores) assim como as doses absorvidas nos referidos órgãos e em outros de interesse. De salientar que as doses absorvidas foram obtidas para homens e para mulheres, e para efeitos de comparação foi feita uma média desses valores para os diferentes órgãos e utilizou-se esse valor como a dose absorvida estimada (Correia, M. et al, 2010).

No caso do exame com ^{99m}Tc MDP em grávidas foi possível encontrar um valor estimativo da dose absorvida no útero através de uma metodologia MIRD, que considera quatro fontes de irradiação (osso cortical, osso esponjoso, rins e bexiga) e ainda o corpo todo. Nesta fonte, *Michael G. Stabin*, aferiu que num estado inicial de gravidez, em que o útero ainda não alterou muito a sua morfologia a estimativa de dose no mesmo seria uma boa aproximação da estimativa de dose no feto. Num estado mais avançado da gravidez, este método teria de ser repensado e ajustado (Stabin, M.,2006).

Michael G. Stabin propôs um caso de uma mulher grávida, com duas semanas de gestação, em que lhe foi administrado uma atividade de 17 mCi (629 MBq). Para o cálculo da estimativa de dose absorvida foi desenvolvida uma teoria que ajustava o valor tabelado de S para o resto do corpo. Isto porque, o valor de S tabelado na publicação MIRD 13 diz respeito ao corpo no geral e não ao corpo no geral exceto as quatro fontes de irradiação consideradas para esta metodologia. Segundo o autor, este ajuste do valor tabelado de S pressupõe um valor de dose absorvida mais próximo da realidade (Stabin, M.,2006).

Nesta mesma publicação, *Michael G. Stabin* concluiu que para a dose administrada de 17 mCi para um peso de 70 kg, a dose absorvida era de 0.30 rad, que correspondem a 3 mGy. Supondo um peso de 57, segundo *Cristy e Eckerman*, o valor estimado de dose absorvida é 3.9 mGy (Stabin, M.,2006) (Cristy M, Eckerman K, 1987).

Segundo o artigo de *Andrew B. Newberg* foi possível obter para o exame ^{123}I – IMPY os tempos de residência para a tiroide, o fígado, os rins, e o corpo (exceto anteriores) em doentes com Alzheimer. No entanto não foi possível obter dados comparativos da dose absorvida nestes doentes (Newberg AB. et al, 2006).

Na seguinte tabela (tabela 6) são apresentados os valores bibliográficos da dose absorvida nos diferentes tipos de exames contido no *software* DoseCard, para efeitos de comparação e validação dos valores obtidos.

Tabela 6. Dose absorvida em órgãos alvo presentes em bibliografia consultada

	Doses absorvida em mGy/MBq (Bibliografia consultada)											
	¹¹¹ In	¹³¹ I		^{99m} Tc								
	Oc. ¹	⁸	OIH ²	MDP ³	MIBI ⁴	Tetro. ¹	DMSA ⁵	DTPA ²	MAG3 ²	Per. ¹	Tec. ^{1,6}	HMPAO ⁷
Fígado	1,00E-01	3,30E-02	-	-	8,19E-03	4,00E-03	1,01E-04	-	-	3,70E-03	5,70E-03	3,37E-02
Bexiga	2,00E-01	6,10E-01	1,30E+00	1,73E-02	1,72E-02	1,70E-02	-	9,40E-02	1,20E-01	1,90E-02	3,20E-04	2,22E-02
Rim	4,10E-01	6,50E-02	1,50E-02	4,59E-03	2,31E-02	1,40E-02	1,88E-03	3,80E-03	4,00E-03	3,90E-03	2,00E-03	1,81E-02
Tiroide	7,60E-02	2,90E-02	-	-	2,22E-03	5,70E-03	-	-	-	1,90E-02	2,90E-03	9,35E-03
Corpo (exceto anteriores)	2,30E-02	3,20E-02	6,30E-03	-	1,07E-02	3,90E-03	-	1,80E-03	1,40E-03	3,30E-03	2,70E-03	4,00E-03

Nota: ¹ (ICRP,2008) (ICRP,2009) ²(Stabin, M. et al, 1992) ³(Helal, N.,2012) ⁴(Stabin, M.,1996) ⁵(Correia, M. et al, 2010) ⁶(ICRP,1999) ⁷(Bennik, RJ. et al,2008) ⁸(ICRP,1988)

5.3 Resultados obtidos pelo *software* DoseCard

Com o intuito de avaliar o *software* desenvolvido, procedeu-se ao teste do mesmo pela introdução dos dados necessários para o cálculo dosimétrico, nomeadamente a atividade administrada, número e peso do doente e o exame escolhido. A tabela seguinte, tabela 7, ilustra os valores obtidos para os diferentes órgãos de interesse definidos na metodologia, capítulo 4, desta dissertação.

Tabela 7. Dose absorvida em órgãos alvo calculada com o *software*

	Doses absorvida em mGy/MBq (DoseCard)												
	¹¹¹ In	¹³¹ I		¹²³ I	^{99m} Tc								
	Oc.		OIH	IMPY	MDP	MIBI	Tetro.	DMSA	DTPA	MAG3	Per.	Tec.	HMPAO
Fígado	1,05E-02	-	-	3,51E-03	-	2,46E-04	1,17E-04	3,34E-05	-	-	-	-	3,60E-03
Bexiga	1,61E-04	1,57E-04	3,64E-04	-	2,75E-05	2,74E-05	1,16E-05	-	8,06E-05	1,02E-04	1,35E-05	1,66E-07	1,48E-05
Rim	2,76E-02	1,11E-03	2,82E-04	2,48E-03	4,40E-04	8,62E-04	6,16E-04	6,94E-05	1,84E-04	2,25E-04	-	-	7,76E-04
Tiroide	7,21E-02	-	-	9,73E-02	-	-	3,99E-03	-	-	-	1,86E-02	3,79E-04	6,84E-03
Dose geral	1,08E+01	6,60E+01	9,90E-01	4,54E+00	1,02E+00	2,40E+00	-	-	9,10E-01	1,43E-01	2,48E+00	4,29E-02	4,33E+00

Para efeitos de cálculo, foi necessário utilizar os valores dos tempos de residência para os diferentes exames presentes em bibliografia de modo a ser possível calcular uma estimativa do valor de dose absorvida. Assim sendo, na tabela 8 podem ser observados os valores dos tempos de residência para os diferentes exames, para aplicação no *software*.

A dose absorvida no corpo todo, definida como dose geral, pretende ilustrar a estimativa de dose nos órgãos de interesse para o estudo, isto é, para o fígado, rins, bexiga e tireoide. Deste modo, o valor obtido como dose geral para os diferentes radiofármacos ilustra uma estimativa da dose pelo conjunto dos quatro órgãos. Para obtenção desta dose geral partiu-se dos tempos de residência referidos em bibliografia que nem sempre ilustravam a mesma metodologia da estimativa da dose geral definida no *software*. Isto porque, em maior parte dos casos o tempo de residência (presente na bibliografia) refere-se ao corpo todo exceto os órgãos estudados individualmente e não, como definido nesta dissertação, o tempo de residência na totalidade dos órgãos estudados.

De uma maneira geral, os resultados obtidos encontram-se ao nível do estado da arte, como apresentado na secção seguinte. Refira-se que, para efeitos de comparação estabeleceu-se que o peso para todos os doentes era de 70 kg.

Os dados obtidos no *software* apresentam-se em mSv, que corresponde a mGy, mas para efeitos de comparação com os dados bibliográficos foi necessário proceder a divisão da dose obtida no *software* pela atividade administrada ao paciente. No entanto, de modo a ser mais fácil e menos suscetível a erros, assumiu-se que a dose administrada a todos os pacientes para os diferentes tipos de exames foi 1 MBq não sendo por isso necessário fazer qualquer divisão pela atividade administrada. Deste modo, o valor obtido no *software* foi diretamente comparado com os dados bibliográficos.

Para além da estimativa nos órgãos e corpo no geral, foi estimado o valor de dose absorvida numa mulher grávida na realização de um exame com o radiofármaco ^{99m}Tc MDP. Nesta estimativa seguiu-se a metodologia estabelecida por *Michael G. Stabin*, em que se considera como fontes de irradiação, os rins, bexiga, corpo no geral, osso cortical e osso esponjoso, sendo que para estes dois tipos de osso definiu-se segundo a bibliografia, que o tempo de residência para ambos seria, $T_s = 1.36 h$ (Stabin, M.,2006).

A dose absorvida obtida no *software* para uma mulher gestante, com atividade inicial injetada de 629 MBq, como na metodologia de *Michael G. Stabin* foi de 3,14 mSv para um peso de 70 kg, e de 3.86 mSv para um peso de 57 kg como sugerido por *Cristy e Eckerman* (Stabin, M.,2006) (Cristy M, Eckerman K, 1987).

Tabela 8. Tempos de residência presentes em bibliografia para aplicação no software

	Tempos de residência (horas)												
	¹¹¹ In	¹³¹ I		¹²³ I	^{99m} Tc								
	Oc.		OIH	IMPY	MDP	MIBI	Tetro.	DMSA	DTPA	MAG3	Per.	Tec.	HMPAO
Fígado	2.59	-	-	1.91	-	-	0.186	0.088	0.0228	-	-	-	-
Bexiga	1.65	1.76	4.09	-	0.782	0.782	0.78	0.328	-	2.29	2.9	0.385	0.00472
Rim	2.76	0.128	0.0326	0.54	0.148	0.148	0.29	0.207	0.0209	0.0618	0.0757	-	-
Tiroide	0.046	-	-	0.09	-	-	-	0.0064	-	-	-	0.03	0.00061
Corpo (exceto anteriores)	6.9	11.1	0.166	4.20	1.64	1.64	3.86	-	-	1.47	0.23	3.99	0.069

Nota: ¹ (ICRP,2008) (ICRP,2009) ²(Stabin, M. et al, 1992) ³(Helal, N.,2012) ⁴(Stabin, M.,1996) ⁵(Correia, M. et al, 2010) ⁶(ICRP,1999) ⁷(Bennik, RJ. et al,2008) ⁸(ICRP,1988)

5.4 Comparação dos resultados obtidos pelo *software* DoseCard com o estado da arte

Para avaliar e validar os resultados obtidos no *software* desenvolvido procedeu-se a uma comparação entre os valores bibliográficos e os valores do *software*. Esta comparação foi feita através de uma diferença normalizada entre ambos, isto é, sendo 100% a maior diferença registada.

Em termos comparativos a estimativa na dose geral não foi avaliada devido ao facto de, como referido anteriormente, os artigos consultados apresentarem uma metodologia diferente da definida no *software*. Para além disso, o radiofármaco ^{123}I IMPY não aparece na tabela de resultados da diferença entre os valores, uma vez que, não foi possível encontrar ao nível do estado da arte nenhum estudo na área.

A tabela seguinte (tabela 9) apresenta os resultados da diferença entre as doses absorvidas presentes em bibliografia e as calculadas pelo *software*, exceto para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDP em grávidas.

Tabela 9. Comparação entre as doses absorvidas presentes em bibliografia e o *software* DoseCard

	Diferença normalizada em % entre as doses absorvidas da bibliografia consultada e do <i>software</i> DoseCard											
	^{111}In	^{131}I		$^{99\text{m}}\text{Tc}$								
	Oc.		OIH	MDP	MIBI	Tetro.	DMSA	DTPA	MAG3	Per.	Tec.	HMPAO
Fígado	6%	-	-	-	1%	0%	0%	-	-	-	-	2%
Bexiga	13%	40%	85%	1%	1%	1%	-	6%	8%	1%	0%	1%
Rim	25%	4%	1%	0%	1%	1%	0%	0%	0%	-	-	1%
Tiroide	0%	-	-	-	-	0%	-	-	-	0%	0%	0%

Legenda: “-” Valores não calculados pelo *software* por falta de dados bibliográficos de tempos de residência; Cor verde - Valor ótimo (até 10 %)

De um modo geral, a metodologia desenvolvida no *software* DoseCard produziu resultados satisfatórios tendo em conta as diferenças obtidas entre as doses bibliográficas e as estimadas no *software*. Para esta comparação, definiu-se que até 10% de diferença eram resultados considerados ótimos, representados a verde na tabela anterior (tabela 9).

As estimativas para a dose absorvida para todos os fármacos acoplados ao radioisótopo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ foram as que produziram melhores resultados, sendo que as diferenças entre as doses se situam entre 0-8%. Para o radioisótopo ^{111}In os resultados não foram tão

satisfatórios, uma vez que, para a bexiga e rins as diferenças registadas foram de 13% e 25%, respetivamente. Estas diferenças podem ser explicadas pelo facto de na bibliografia consultada sobre este radiofármaco o *software* utilizado ter sido o RADAR e ter algumas diferenças metodológicas comparativamente ao *software* desenvolvido.

Para o radioisótopo ^{131}I registaram-se os resultados menos satisfatórios, nomeadamente na bexiga, sendo que para o rim os resultados variaram entre 1-4%. Estas diferenças poderão ser explicadas pela utilização de diferentes valores tabelados de S da bexiga, isto porque, no *software* DoseCard utilizou-se o valor de S da parede da bexiga. Já na bibliografia consultada para este radioisótopo não existia indicação do valor de S utilizado pelo que para efeitos de cálculo poderá ter-se desenvolvido uma metodologia que ajustasse este valor da parede, a um valor geral de S na bexiga.

A seguinte tabela, tabela 10, ilustra os resultados obtidos da estimativa da dose absorvida no útero de uma mulher grávida.

Tabela 10. Doses absorvidas no útero de uma mulher grávida obtidas pelo *software* e presentes em bibliografia.

Doses absorvidas no útero de uma mulher grávida submetida a um exame com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (mGy/MBq)			
	Dados bibliográficos	Dados Dose Card	Diferença em %
Ao=629 MBq; P=70 kg	4.77E-03	4.99E-03	2,2 %
Ao=629 MBq; P=57 kg	6.20E-03	6.14E-03	0,6%

Nota: P – peso do paciente

5.5 Inquéritos

A opinião dos utilizadores acerca de um *software*, revela-se um dos pontos mais importantes na aceitação e implementação do mesmo. Desta forma, a realização de inquéritos aos utilizadores sobre diferentes parâmetros do *software* permite não só identificar os seus pontos fortes e fracos, como também delinear melhorias com base do resultado dos inquéritos.

Por conseguinte, a realização de inquéritos no presente trabalho permite perceber o que os utilizadores acham da estrutura e funcionamento do *software*, por exemplo, se é de fácil utilização, se tem boa apresentação, entre outras características. Muito embora, neste trabalho se tenha realizado uma estrutura de inquérito que pode posteriormente ser aplicada para o efeito, os mesmos não foram implementados (modelo presente no anexo II) uma vez que, os utilizadores serão apenas dois e estiveram presentes ao longo do desenvolvimento do *software*, logo não faria sentido a aplicação dos mesmos. Mas futuramente, ao alargar o *software* para mais utilizadores e para mais funcionalidades, os inquéritos poderão ser interessantes de fazer e avaliar as suas respostas.

5.6 Viabilidade económica

Um dos requisitos da utilização do *software* DoseCard é a instalação local do MatLab® e do Office® para garantir operabilidade do *software*.

De modo a tornar este *software* mais próximo da realidade de venda e compra de *softwares*, seria interessante delinear um pacote com todas as ferramentas necessárias para a sua aplicação e utilização, e o preço associado ao mesmo. Posto isto, definiu-se dois pacotes, um de primeira instalação e um de consequente renovação de licença anual. A tabela seguinte, tabela 11, ilustra os valores definidos dos diferentes pacotes do *software*, assim como os preços de cada parâmetro do pacote.

Tabela 11. Estudo da viabilidade económica do *software*

Estudo da viabilidade económica do <i>software</i> DoseCard				
	Preço por utilizador	Número de utilizadores	Preço Anual	Preço Final
Licença MatLab	-	-	800,00 €	-
Licença Office	126,00 €	2	252,00 €	-
<i>Software</i>	-	-	-	1 000,00 €
Manutenção	-	-	600,00 €	-
Pacote inicial	-	-	2 652,00 €	-
Renovação	-	-	1 652,00 €	-

Nota: O pacote inicial anual inclui licença de MatLab, licença do Office, o *software* com licença vitalícia e a sua manutenção com validade de um ano. A renovação anual aplica-se a todos os itens discriminados na tabela 11 exceto ao *software* que já se encontra instalado.

5.7 Limitações do *Software*

A linguagem utilizada para o desenvolvimento do *software*, linguagem em MatLab[®], criou algumas limitações em termos da criação da estrutura tais como: a impossibilidade de encriptar a password do utilizador a quando da escrita da mesma no *software*, o que poderá criar futuras falhas de segurança. De salientar que, para a utilização deste *software* não é necessário ter o *software* MatLab[®], mas apenas um pacote de bibliotecas necessárias para o *software* funcionar. Deste modo, não obtemos um *software* totalmente autónomo uma vez que são necessárias bibliotecas com as ferramentas essenciais para execução do *software*.

O *software* DoseCard obteve na generalidade valores bastantes satisfatórios, tendo como base de comparação os dados bibliográficos para os diferentes tipos de exames avaliados. De salientar que, para o radiofármaco ^{99m}Tc HMPAO, embora os resultados tenham sido satisfatórios, para se comparar com os valores bibliográficos fez-se uma média das doses dos homens e das mulheres e utilizou-se esse valor como o valor comparativo. Este valor poderá ter enviesado a comparação dos resultados, uma vez que, se fez uma média de dois valores que não se encontram na mesma categoria. Deste modo, o mais correto teria sido comparar separadamente homens e mulheres.

O radiofármaco ^{99m}Tc DMSA obteve os melhores resultados de todos os exames testados, assim como o radiofármaco ^{99m}Tc Technegas, mas no caso do DMSA os valores que serviram de comparação foram obtidos através de uma experiência em animais, o que poderá ter influenciado os valores obtidos, e conseqüentemente a análise comparativa.

Uma das maiores limitações deste programa, foi utilizar os valores de tempo de residência diretamente da bibliografia. Pelo que, idealmente dever-se-ia numa primeira fase calcular o modelo de atividade acumulada ajustado a cada caso, e posteriormente aplicar o método MIRD até obtenção da estimativa da dose absorvida.

Capítulo 6 - Conclusão e trabalhos futuros

Com este trabalho de dissertação de Mestrado foi possível abordar e aprofundar os conhecimentos acerca da Dosimetria clínica em Medicina Nuclear para estimar a dose absorvida em pacientes submetidos a exames desta especialidade médica. Foi também exequível estudar as diversas metodologias de Dosimetria e selecionar para a implementação do *software* a que produziria melhores estimativas da dose. O trabalho permitiu também aprofundar os conhecimentos na área de implementação e desenvolvimento de *software* aliado a uma complexa metodologia de Dosimetria.

O algoritmo desenvolvido no *software* embora com todas as limitações implícitas da própria linguagem em MatLab®, produziu resultados bastante satisfatórios. Pelo que, a aplicação e utilização do *software* DoseCard numa instituição de cuidados de saúde poderá ser uma mais valia como meio de estimar e zelar pela saúde dos pacientes.

No seguimento do trabalho da presente Dissertação, e como perspetiva futura, sugere-se reescrever todo o algoritmo numa outra linguagem de programação, como por exemplo, em C#, o que daria ao *software* uma maior flexibilidade do que o MatLab®. Seria ainda vantajoso alojar o *software* no servidor do hospital e/ou clínica de modo a que qualquer utilizador autorizado pudesse aceder e calcular as doses absorvidas em qualquer um dos computadores ligados ao servidor que contém o *software*.

Como referido no capítulo 4, material e métodos, a metodologia MIRD aplicada no *software* desenvolvido sofreu algumas alterações de modo a solucionar algumas lacunas quanto aos dados bibliográficos encontrados, tais como, a impossibilidade de encontrar a fração do radiofármaco (F_s) que cada órgão absorve. Por conseguinte, sugere-se que num trabalho futuro a metodologia aplicada seja reformulada para ser menos suscetível a erros.

Esta nova metodologia pressupunha a aplicação do método MIRD completo, em que através do F_s se calcularia o tempo de residência. Assim, utilizar-se-ia este valor para os cálculos seguintes até se obter a dose absorvida sendo que a fração do radiofármaco seria adequada a cada órgão. A aplicação desta metodologia, poderia ou não afetar os resultados da dose absorvida, mas a longo prazo seria uma mais valia fazer uma comparação entre a metodologia do DoseCard e esta nova metodologia sugerida, de maneira a perceber se esta inovação seria vantajosa ou não para o *software*.

Futuramente, este modelo pode ser aplicado como forma de estimar a dose absorvida no leite materno de uma mulher a amamentar e sua implicação a longo prazo para o bebé e para a mãe. Em adição, este *software* pode ser alargado a um maior número de exames e radiofármacos.

A criação de um cartão dosimétrico físico, isto é, um cartão com um sensor de infravermelhos que armazenasse os dados do paciente e os valores de dose absorvida seria uma mais valia na diferenciação do *software* perante a concorrência.

Bibliografia

1. Avancini, S. & Marinelli, J. (2009) Tópicos de Física Nuclear e Partículas Elementares. Universidade Federa de Santa Catarina, Florianópolis.
2. Bahn Chair, RS. et al. (2011). Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists.». *Thyroid*. 21 (6): 593–646.)
3. Bailey D, Humm J, Todd-Pokropek A, van Aswegen A (2011). *Nuclear Medicine Physics: A Handbook for Teachers and Students*. IAEA, vol. 38, Austria
4. Bailey, D.L., Townsend, D.W., Valk, P.E., Maisey, M.N. (2005) *Positron Emission Tomography: Basic Sciences*, Springer, London.
5. Bennink RJ, Thurlings RM, van Hemert FJ, Dohmen SE, van Eck-Smit BL, et al. (2008) Biodistribution and Radiation Dosimetry of ^{99m}Tc-HMPAO Labeled Monocytes in RA Patients. *J Nucl Med* 49: 1380–1385.
6. Bevelacqua, J. J. (2005) - Internal dosimetry primer. *Radiation Protection Management*. Vol. 22. No.5
7. Boellaard, R.; O’Doherty, M.; Weber, W.; Mottaghy, F.; Lonsdale, M., Stroobants, S.; et al. (2009) FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumor PET imaging: *Eur J. Nucl. Med. Mol. Imaging*.
8. Bouchet LG, Bolch WE, Weber DA, Atkins HL, Poston JW Sr. (1999) MIRD Pamphlet No. 15: radionuclide S values in a revised dosimetric model of the adult head and brain. *J Nucl Med*.
9. Bushberg, I.T. et al. *The Essential Physics of Medical Imaging*; Baltimore, Williams e Wilkins, 1994. 933p.
10. Cherry, S., Sorenson, J., & Phelps, M. (2012). *Physics in nuclear medicine* (4th ed., p. 85-107). Elsevier Health Sciences.
11. Coleman, R. (2001). Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treatment Reviews*, 27(3), 165-176.
12. Correia, M. B. L., Magnata, S. S. L. P., Silva, I. M. S., Catanho, M. T. J. A. and Lima, F. F. (2010) Biokinetics and dosimetric studies about ^{99m}Tc(V)-DMSA distribution. *Cell. Mol. Biol.*
13. Cristy M, Eckerman K. (1987) *Specific Absorbed Fractions of Energy at Various Ages from Internal Photons Sources*. Oak Ridge, TN: Oak Ridge National Laboratory.

14. Decreto-Lei n.º 165/2002, de 17 de julho e Decreto-Lei n.º 222/2008, de 17 de novembro
15. Entidade Regulador da Saúde - ERS (2013) Acesso, concorrência e qualidade na realização de exames de Tomografia por emissão de Positrões (PETSCAN). PortoBouchet LG, Bolch WE, Weber DA, Atkins HL, Poston JW Sr. (1999) MIRD Pamphlet No. 15: radionuclide S values in a revised dosimetric model of the adult head and brain. J Nucl Med.
16. Fletcher, J. et al. (2017). Recommendations on the use of 18F-FDG PET in Oncology.
17. García, C., & Moral, F. del. (2004). Técnicas de exploración en Medicina Nuclear. Elsevier España.
18. Griffiths, D. (2008) Introduction to Elementary Particles. New York: John Wiley & Sons.
19. Helal N. (2012) Patient organs dose calculations in nuclear medicine. Int J Res Rev Appl Sci.
20. Henkin, et al. (1996) Internal Radiation Dosimetry, Nuclear Medicine, eds., Mosby-Year Book, St. Louis, MO.
21. ICRP (1988). “Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. “ Publication 53. Ann. ICRP 18 (1-4)
22. ICRP (1999): Radiation dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Publication 80. Oxford: Pergamon Press.
23. ICRP (2008) “The 2008 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, ICRP publication 103.
24. ICRP 74 (1996) Conversion Coefficients for use in Radiological protection Against External Radiation, International Commission on Radiological Protection. Pergamon Press, Oxford.
25. ICRP. (1991) “The 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection,” Annals of the ICRP, vol. 21.
26. ICRP. (2007) “The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection,” Annals of the ICRP, vol. 37.
27. J. E. Turner, Atoms, Radiation, and Radiation Protection, 3rd ed. Wiley VCH, 2007.
28. Joiner, M.C., van der Kogel, A.J., Steel, G.G. (2009). Introduction: the significance of radiobiology and radiotherapy for cancer treatment. 1-10. In: Basic Clinical Radiobiology (Joiner, M., van der Kogel, A.), Hodder Arnold, London.

29. Kazuya, Y. et al. (2010) Textbook of Clinico-Radiological Technology. 12th edition, Nankodo, Tokyo, Japan.
30. Kong Y, Pausch G, Roemer K et al. (2010) Towards Design and Optimization of Scintillation-Detector Systems: A Monte Carlo Simulation Framework. IEEE Nuclear Science Symposium.
31. Kuckuck, T. (1993) Física Nuclear, Fundação Caloust Gulbenkian, Lisboa
32. Lawson, R. (2011) Notes Radiation Dosimetry [Lecture Notes], Manchester Royal Infirmary.
33. Lima, J. J. Pedroso de. (2008). Capítulo 1: Introdução. In: Física em Medicina Nuclear. Imprensa da Universidade de Coimbra, Coimbra, pp.15-18
34. Lima, P. L., 2008) “ Sistemas em Medicina Nuclear. Física em Medicina Nuclear.” Imprensa da Universidade de Coimbra. ISBN: 978-989-8074-26-3. Cap.7, p.381-475. 2008.
35. Loevinger, R. Budinger, T. F. Watson, E. E. (1991) MIRD Primer for absorbed dose calculations. Revised ed. Society of Nuclear Medicine.
36. M. I. Prata e A. Abrunhosa. (2008) Radiofármacos: desenvolvimento e principais aplicações,” em Física em Medicina Nuclear- Temas e aplicações, 1^a ed., Coimbra, Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra, p. 561.
37. M. Ljungberg, E. C. Frey, K. Sjogreena, X. W. Liu, Y. K. Dewaraja, and S. E. Strand. (2003) “3-D absorbed dose calculations based on SPECT: Evaluation for 111-in/90-y therapy using Monte Carlo simulations,” Cancer Biotherapy Radiopharmaceuticals, vol. 18, no. 1, pp. 99–107.
38. Mattiolo, Stella & Mesquita, Carlos & I. Lamas Cunha, I. (1998). AnaComp Program application to calculate ¹³⁷CS transfer rates in marine organisms and dose on the man. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 232. 233-236.
39. Newberg AB, Wintering NA, Plossl K, et al. (2006) Safety, biodistribution, and dosimetry of ¹²³I-IMPY: a novel amyloid plaque-imaging agent for the diagnosis of Alzheimer’s disease. *J Nucl Med*.
40. Newberg AB, Wintering NA, Plossl K, et al. (2006) Safety, biodistribution, and dosimetry of ¹²³I-IMPY: a novel amyloid plaque-imaging agent for the diagnosis of Alzheimer’s disease. *J Nucl Med*.
41. Piotr J. et al. 2016 “Recent Advances and Future Progress in PET Instrumentation”

42. R. Oliveira, D. Santos, D. Ferreira, P. Coelho e F. Veiga. (2006) "Preparações Radiofarmacêuticas e suas Aplicações," Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, vol. 42, n.º Radiofarmácia, pp. 151 – 165.
43. Rosana, V. (2012) Pitfalls and Artifacts in PET/CT using 18F-FDG. São Paulo,
44. S. N. Ahmed. (2007) Physics and Engineering of Radiation Detection, 1st ed. Elsevier.
45. Saha, G. B. (2010) Fundamentals of Nuclear Pharmacy. 6 ed., New York: Springer.
46. Santana, P.; Mourão, A.; Oliveira, P.; Mamede, M.; Carvalho, F.; Silva, T. (2013) Dosimetria de pacientes masculinos submetidos ao exame der PET/CT cerebral para diagnóstico de comprometimento cognitivo leve; Scientia Plena; Vol.9.
47. Seltzer, S. et al. (2011) Fundamental quantities and units for ionizing radiation (Revised). Oxford University Press, Journal of the ICRU, volume 11
48. Sharp C. SJA, Bury R.F. (1998) Diagnostic Medical Exposures: Advice on Exposure to Ionising Radiation during Pregnancy. NRPB.
49. Snyder W, Ford M, Warner G, Watson S. (1975) "S": Absorbed Dose per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides and Organs. New York, NY: Society of Nuclear Medicine. MIRD pamphlet no. 11.
50. Stabin M, Taylor A, Eshima D, Wooten W. (1992) Radiation dosimetry for technetium-99m-MAG3, technetium-99m-DTPA and iodine-131-OIH based on human bio-distribution studies. *J Nucl Med*.
51. Stabin M. (1996) MIRDOSE: the personal computer *software* for use in internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med*.
52. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. (2005) OLINDA/EXM: the second-generation personal computer *software* for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med*.
53. Stabin MG. (2006) Internal Radiation Dosimetry. Nuclear Medicine, 2nd Ed., Vol 1, edited by RE Henkin, MA Bales, GL Dillahaay, JR Halema, SM Karesh, RH Wagner, AM Zimmer. Published by Mosby, St. Louis, MO.
54. Stabin, M.G. (2008) Uncertainties in Internal dose calculation for radiopharmaceuticals, *Journal of Nuclear Medicine*, v.49, p.853-860.
55. UNSCEAR (2000) Medical Radiation Exposures; Annex D, 2000
56. Wernick, M. & Aarsvold, J. (2004). Emission tomography: the fundamentals of PET and SPECT. Amsterdam Boston: Elsevier Academic Press.

57. WHO - World health organization. (2004) Radiopharmaceutical products. In: Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Good Manufacturing practices and inspection. Geneva, v.2, p. 130-153.
58. Williams PM, Fletcher S. Health effects of prenatal radiation exposure. American family physician. 2010 Sep 1;82(5):488-93. PubMed PMID: 20822083.
59. Wouters, B.G., Begg, A.C. (2009). Irradiation-induced damage and the DNA damage response. 11-26. In: Basic Clinical Radiobiology (Joiner, M., van der Kogel, A.), Hodder Arnold, London
60. Zaidi H, Sgouros G. (2003) Therapeutical applications of Monte Carlo calculations in Nuclear Medicine. IOP Publishing Ltd.
61. Ziessman, H. O'Malley, J. Thrall, J. Fahey, Frederic. (2015) Medicina Nuclear. Elsevier Editora Ltda

Anexos

I. Tabela de valores de S para os diferentes radioisótopos utilizados nos exames em Medicina Nuclear

Valores de S em rad/ μ Ci.h ¹						
Órgão	Alvo	Fonte	^{99m} Tc	¹³¹ I	¹²³ I	¹¹¹ I
Rim	Rim	Rim	1.9e-4	1.5e-3	3.4e-4	5.2e-4
	Rim	Fígado	3.9e-6	1.1e-5	5.1e-6	1.2e-5
	Rim	Bexiga	2.6e-7	9.6e-7	3.2e-7	8.5e-7
	Rim	Suprarenais	1.1e-5	3.2e-5	1.7e-5	3.7e-5
Fígado	Fígado	Fígado	4.6e-5	3.0e-4	7.9e-5	1.3e-4
	Fígado	Rim	3.9e-6	1.1e-5	5.1e-6	1.2e-5
	Fígado	Bexiga	1.7e-7	7.2e-7	2.2e-7	6.3e-7
	Fígado	Suprarenais	4.9e-6	1.4e-5	6.8e-6	1.5e-5
Bexiga	Bexiga	Bexiga	1.6e-4	1.2e-3	2.8e-4	4.5e-4
	Bexiga	Fígado	1.6e-7	7.4e-7	1.9e-7	5.2e-7
	Bexiga	Rim	2.8e-7	1.0e-6	3.4e-7	9.3e-7
	Bexiga	Suprarenais	1.3e-7	3.3e-7	1.5e-7	3.6e-7
Tiroide	Tiroide	Tiroide	2.3e-7	2.2e-2	4.0e-3	5.8e-3
Feto/Útero	Útero	Rim	9.4e-7	2.6e-6	1.1e-6	3.1e-6
	Útero	Bexiga	1.6e-5	4.3e-5	2.3e-5	4.9e-5
	Útero	Osso cortical	5.7e-7	1.7e-6	7.2e-7	1.8e-6
	Útero	Osso esponjoso	5.7e-7	1.7e-6	7.2e-7	1.8e-6
Útero	Corpo todo	2.6e-6	1.1e-5	3.9e-6	7.8e-6	

Nota: ¹(Snyder W et al., 1975)

II. Inquéritos

Inquérito de utilização do *software* DoseCard

1. Como foi a experiência ao utilizar o *software*?

- Fácil utilização e sem falhas ao executar.
- Fácil utilização, mas com falhas ao executar.
- Difícil utilização e sem falhas ao executar.
- Difícil utilização, mas com falhas ao executar.

2. De uma forma geral como avalia a apresentação do *software*?

*SO - Sem opinião

	1	2	3	4	5	SO
Nome						
Logo						
Estrutura das diferentes janelas do <i>software</i>						
<i>Software</i> no geral						

3. Acha importante este *software* para um hospital/clínica?

- Sim, bastante relevante.
- Não, os cálculos MIRD são de fácil execução manual sem ser necessário um *software*.
- Não, existem outros *softwares* que fazem o mesmo.

4. Existem *softwares* similares no seu local de trabalho?

- Não.
- Não por não ser relevante para o meu local de trabalho.
- Sim. Qual?

5. Quais os pontos negativos do *software*?

6. Quais os pontos positivos do *software*?

7. Há alguma recomendação em relação a estrutura do *software* que queira referir?