



CNEN/SP

ipen Instituto de Pesquisas
Energéticas e Nucleares

AUTARQUIA ASSOCIADA A UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

ESTUDO DE CONTAMINAÇÕES TIREOIDEANAS COM ¹²⁵I E DE SEU BLOQUEIO

MARIA TERESA DE CARVALHO PINTO RIBELA

**Tese apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Doutor em Ciências na Área de
Tecnologia Nuclear.**

**Orientador:
Dr. Paolo Bartolini**

**São Paulo
1996**

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES

Autarquia associada à Universidade de São Paulo

ESTUDO DE CONTAMINAÇÕES TIREOIDEANAS COM ^{125}I

E DE SEU BLOQUEIO.

MARIA TERESA DE CARVALHO PINTO RIBELA



Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutor em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear.

**Orientador:
Dr. Paolo Bartolini**

SÃO PAULO

1996

Aos meus filhos,

Leandro e Andrea

AGRADECIMENTOS

A todos aqueles que colaboraram na realização deste trabalho expresso minha gratidão. Em particular :

Ao Dr. Paolo Bartolini pelo exemplo de determinação e luta que tem me dado ao longo de minha vida profissional, em particular pela orientação cuidadosa e efetiva deste trabalho e pelo constante estímulo e apoio.

Aos colegas da TBM pelo apoio, companheirismo e carinho sempre demonstrados.

À Dra. Irene Schwarz pela correção deste trabalho, pelo incentivo e auxílios constantes e principalmente pela amizade que compartilhamos.

À Rute Marlene Batista pela paciência e ajuda na digitação deste trabalho.

Ao Manuel Calixto Lopes da Silva pela ajuda na manipulação com o cachorro.

À Dra. Marília Martins Silveira Marone pela inestimável ajuda na parte referente aos dados em humanos, colocando à nossa disposição as instalações do Serviço de Medicina Nuclear Nuclimagem, bem como os pacientes aí examinados.

ESTUDO DE CONTAMINAÇÕES TIREOIDEANAS COM ^{125}I E DE SEU BLOQUEIO

Maria Teresa de Carvalho Pinto Ribela

RESUMO

Um método sensível para detectar contaminações tireoideanas com ^{125}I foi padronizado, as captações sendo determinadas por comparação com uma curva padrão obtida colocando várias fontes calibradas de ^{125}I num simulador de pescoço. A eficiência do detector foi da ordem de 0,25% com uma estabilidade ao longo de seis meses de $\pm 0,011\%$ (CV=4,4%). A exatidão foi comprovada enquanto estudos de precisão mostraram um coeficiente de variação inter-medidas de 2–6 % quando as atividades medidas eram acima de 1 kBq. A sensibilidade, determinada de acordo com duas definições diferentes variou entre 30 e 80 Bq.

Trinta trabalhadores que realizam marcação rotineira em vários laboratórios da cidade de São Paulo (Brasil) foram monitorados, 25 dos quais (83%) apresentaram contaminações significativas na tireóide, o máximo sendo 24 kBq (650 nCi) no momento da primeira detecção. A meia vida efetiva do

^{125}I pôde também ser calculada com precisão aceitável em 5 indivíduos, resultando num valor de $39,4 \pm 6,1\text{d}$.

Com base nestes achados e metodologia foi realizado um estudo em modelo animal (cão) a fim de achar uma correlação útil entre captação máxima da tireóide e iodo na urina de um certo tempo após a contaminação, que ainda permitisse a intervenção com um agente bloqueador apropriado. A melhor correlação foi achada considerando a captação tireoideana de ^{125}I (kBq) nas 48 horas (T_{-48}) e a radioatividade na urina (kBq) 4-6 horas (U_{-4}, U_{-5}, U_{-6}) após a contaminação ($r = 0,974$, com nível de significância $p < 0,001$, para U_{-4}) de acordo com a equação : $Y_{T-48} = 0,790 X_{U-4} + 2,973$.

Um estudo análogo realizado em humanos aos quais foi administrado ^{131}I apresentou uma correlação e nível de significância semelhantes : $Y_{T-24} = 1,162 X_{U-4} + 3,263$ ($r = 0,9265$; $p < 0,001$). A validade dessa correlação foi confirmada em 4 voluntários que receberam doses pequenas de ^{125}I ou de ^{131}I , mostrando um bom acordo entre a captação tireoideana medida e extrapolada, com uma diferença média inferior a 10%.

Três agentes bloqueadores diferentes foram testados no cão: iodeto e perclorato de potássio e tapazol. Os dois primeiros compostos apresentaram uma ação bloqueadora de cerca de 90%, enquanto o terceiro de apenas 24%. Iodeto de potássio foi escolhido por apresentar efeitos colaterais limitados e um estudo final realizado com doses diferentes indicou que 25 mg de KI poderia ser a quantidade ideal para ser administrada ao cachorro. Isto corresponde a uma quantidade extrapolada de aproximadamente 100 mg para um homem de 70 kg, a mesma recomendada por diversos autores.

**A STUDY OF THYROID CONTAMINATIONS WITH ^{125}I
AND OF THEIR BLOCKING.**

Maria Teresa de Carvalho Pinto Ribela

ABSTRACT

A sensitive method for the detection of ^{125}I contaminations of the thyroid was set up, the uptakes being determined by comparison with a standard curve, obtained by placing various calibrated sources of ^{125}I in a neck phantom. The detector efficiency was of the order of 0.25% with a stability of $\pm 0.011\%$ (CV=4.4%) over a six month period. Accuracy was also confirmed, while precision studies showed an inter measurement coefficient of variation of 2 - 6 % when the measured activities were above 1 kBq. Sensitivity determined according to two different definitions ranged between 30 and 80 Bq.

Thirty workers, performing routine ^{125}I labeling in several laboratories of the city of São Paulo (Brazil), were monitored, 25 of which (83%) presented significant thyroid contaminations, the maximum being 24 kBq (650 nCi) at the moment of first detection. In five individuals the effective half-

life of ^{125}I could also be calculated, with enough precision, resulting in a value of 39.4 ± 6.1 d.

With basis on these findings and methodology a study was carried out in an animal model (dog) in order to find an useful correlation between maximum thyroid uptake and radioiodine urinalysis at a certain time after contamination, that still could allow the intervention with an adequate blocking agent. The best correlation was found considering ^{125}I thyroid uptake 48 hours (T-48) and urine radioactivity 4 to 6 hours (U-4, U-5, U-6) after contamination ($r = 0.974$ with a level of significance $p < 0.001$ for U-4), according to the equation : $Y_{T-48} = 0.790 X_{U-4} + 2.973$.

An analogous study, carried out in humans to which ^{131}I was administred, presented a similar correlation and level of significance : $Y_{T-24} = 1.162 X_{U-4} + 3.263$ ($r = 0.9265$; $p < 0.001$). The validity of such correlation was confirmed in 4 volunteers, receiving small doses of either ^{125}I or ^{131}I , showing a good agreement between measured and extrapolated thyroid uptake, with a mean difference of less than 10%.

Three different blocking agents were tested : potassium iodide and perchlorate and tapazol. The first two compounds presented a blocking action of about 90% while the third of 24% only. Potassium iodide was chosen due to its limited side effects and a final study, carried out with different doses, indicated that 25 mg of KI should be the ideal amount to be administred to the dog. This corresponds to an extrapolated amount of approximately 100 mg for a 70 kg human, the same being recommended by various authors.

SUMÁRIO

	Página
1. Introdução	1
2. Materiais e Métodos	
2.1. Padronização da técnica de detecção de ^{125}I na tireóide	22
2.1.1. Curva de calibração	22
2.1.2. Estabilidade do sistema	28
2.1.3. Precisão	28
2.1.4. Exatidão	29
2.1.5. Sensibilidade	29
2.2. Medidas realizadas em trabalhadores de São Paulo expostos ao ^{125}I , cálculo da dose e da meia vida efetiva	30
2.3. Análise da correlação entre a atividade máxima retida na tireóide e a atividade existente na urina após a contaminação	32
2.4. Estudo da ação de diferentes drogas na captação do ^{125}I pela tireóide	34
3. Resultados	
3.1. Padronização da técnica de detecção de ^{125}I na tireóide	36
3.2. Triagem de trabalhadores de São Paulo expostos ao ^{125}I	41
3.3. Análise da correlação entre atividade máxima na tireóide e	
atividade na urina algumas horas após a contaminação	48
3.3.1. Dados relativos ao modelo animal	48

3.3.2. Dados obtidos em seres humanos	54
3.4. Estudo da ação de diferentes bloqueadores na captação do ¹²⁵ I pela tireóide	62
4. <i>Discussão</i>	67
5. <i>Conclusão</i>	79
<i>Referências Bibliográficas</i>	

1. INTRODUÇÃO

Freqüentemente encontram-se na literatura relatos sobre contaminações tireoideanas (humanas ou de animais) decorrentes da inalação ou ingestão de iodo radioativo liberado principalmente em acidentes e testes nucleares (8,61,74,75,88,89,118), em consequência do uso médico (diagnóstico e terapêutico) deste elemento (5,16,40,54,95,125) e em consequência de acidentes ocupacionais (14,62,65,127,139).

O metabolismo do radioiodo no organismo é idêntico ao do iodo estável uma vez que isótopos de um mesmo elemento apresentam idênticas propriedades químicas e biológicas, não sendo portanto discriminados pelo organismo. As vias metabólicas do iodo são em geral descritas mediante modelos multicompartimentais. Um modelo clássico e muito aplicado é aquele de 3 compartimentos originalmente descrito por Riggs (17,21,138). Estes compartimentos se referem ao iodo distribuído no organismo em diferentes formas (Fig. 1) :

- compartimento A: iodo inorgânico no corpo inteiro
- compartimento B: iodo orgânico na tireóide
- compartimento C: iodo orgânico nos tecidos extra-tireoideanos.

Lembramos que se define como iodo orgânico todo o iodo ligado à tireoglobulina, formando os hormônios tireoideanos, seus precursores e metabólitos.

Na tireóide está armazenada a maior quantidade de iodo do organismo, aproximadamente 8000 μg em condições normais, enquanto que o conteúdo do compartimento de iodo inorgânico (compartimento A) é de aproximadamente 75 μg . O conteúdo de iodo no compartimento C é por volta de 1200 μg (17,29).

A cinética do iodo, ou seja, sua velocidade de transferência (passagem de iodo de um compartimento para outro através de uma certa via, por unidade de tempo) (17,21) é dada pelos seguintes parâmetros :

captação de iodo pela tireóide (α)	$\alpha = 0,9336 \text{ dia}^{-1}$
secreção de iodo hormonal pela tireóide (β)	$\beta = 0,0087 \text{ dia}^{-1}$
desiodação dos hormônios tireoideanos nos tecidos (c)	$c = 0,0533 \text{ dia}^{-1}$
excreção urinária do iodo inorgânico (γ)	$\gamma = 1,92 \text{ dia}^{-1}$
excreção urinária do iodo orgânico (d)	$d = 0,0050 \text{ dia}^{-1}$
excreção fecal do iodo orgânico (e)	$e \cong \text{desprezível}$
ingestão média diária do iodo (I_n) ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	$I_n = \text{variável}$

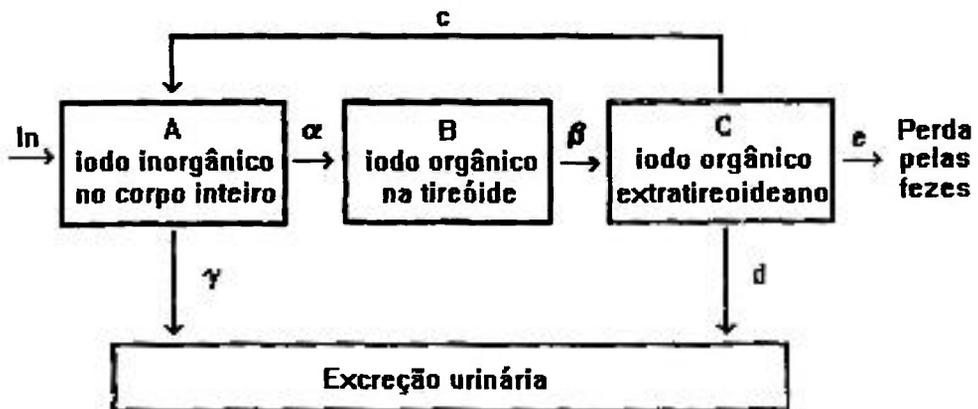


Figura 1: Distribuição compartimental do iodo no organismo.

De acordo com o modelo proposto por Riggs, as condições de equilíbrio para os compartimentos podem ser descritas mediante 3 equações :

$$\alpha A = \beta B$$

$$\beta B = (c+d+e) C \quad (1)$$

$$(\alpha + \gamma) A = cC + In$$

A partir dessas equações chega-se à conclusão que a ingestão de iodo é dada por:

$$\beta B \left(\frac{\alpha + \gamma}{\alpha} - \frac{c}{c+d+e} \right) = In \quad (2)$$

Sendo que a perda do iodo orgânico pelo trato gastro-intestinal e via urinária é mínima, por aproximação na equação acima $c/(c+d+e)$ é praticamente igual a 1. A razão $\alpha/(\alpha+\gamma)$ caracteriza a fração de iodo que é captado pela tireóide (f_2). Substituindo na equação 2 tem-se :

$$f_2 = \frac{\beta B}{\beta B + In} \quad (3)$$

Sendo a alimentação a principal fonte de iodo para o organismo, embora este elemento possa entrar no organismo também via medicamentos e agentes diagnósticos, a ingestão diária de iodo (In) varia muito com os hábitos alimentares e com a suplementação de iodo na dieta normal. Consequentemente também é bastante variável a fração do iodo ingerido que se acumula na tireóide (f_2) em diferentes regiões geográficas e em diferentes pessoas. De fato, uma fração considerável do iodo ingerido (20 a 35%) é captado pela tireóide, que assim se torna um alvo muito sensível às contaminações por radioiodo. A necessidade fisiológica de iodo para uma pessoa adulta é de 150 $\mu\text{g}/\text{dia}$. Tem sido uma preocupação de organizações

mundiais como a WHO, UNICEF, FAO e IAEA a suplementação do iodo em regiões deficientes através da iodação do sal consumido por pessoas e animais. Além da importância em problemas relacionados com hipotireoidismo a correção da deficiência de iodo tem sido também considerada (33) uma medida bastante importante na prevenção da irradiação da tireóide no caso de acidentes nucleares.

O acúmulo de iodeto na glândula tireóide se dá por um mecanismo de transporte ativo que requer a utilização de energia. Esse iodeto é rapidamente convertido em iodo orgânico pela ação da peroxidase e H_2O_2 , através de um processo de iodação enzimática. O iodo orgânico é distribuído para os tecidos e é retido no espaço extratireoideano com uma meia vida biológica de 12 dias (58,59). Na tireóide o iodo permanece ligado a resíduos de tirosina da molécula de tireoglobulina contida nos folículos desta glândula, formando as iodotirosinas. As iodotirosinas são hormonalmente inativas e podem conter um átomo (moniodotirosina-MIT) ou dois átomos (diiodotirosina-DIT) de iodo. Uma fração das iodotirosinas se acopla enzimaticamente dando origem aos hormônios ativos triiodotironina (T_3) e tiroxina (T_4). Após a hidrólise da tireoglobulina por enzimas proteolíticas, o T_3 e o T_4 são liberados para o plasma na taxa de 1% ao dia. Na corrente sanguínea grande parte dos hormônios tireoideanos circula ligada a uma série de proteínas plasmáticas, (proteínas transportadoras) como TBG (“ T_4 - T_3 binding globulin”), TBPA (“ T_4 binding prealbumin”) e albumina, as quais podem diferir largamente na concentração e afinidade pelos hormônios. As desalogenases existentes nos tecidos retiram iodo do T_3 e do T_4 sendo este iodo liberado e reciclado, ou seja, captado novamente pela tireóide ou excretado pelos rins. Em uma tireóide normal aproximadamente 10% do seu conteúdo de iodo está na forma de iodeto e o restante pode ser encontrado como: MIT (17 a 28%), DIT (24 a 42%), T_4 (35%) e T_3 (5 a 8%) (71).

A figura 2 mostra as fórmulas químicas destes compostos.

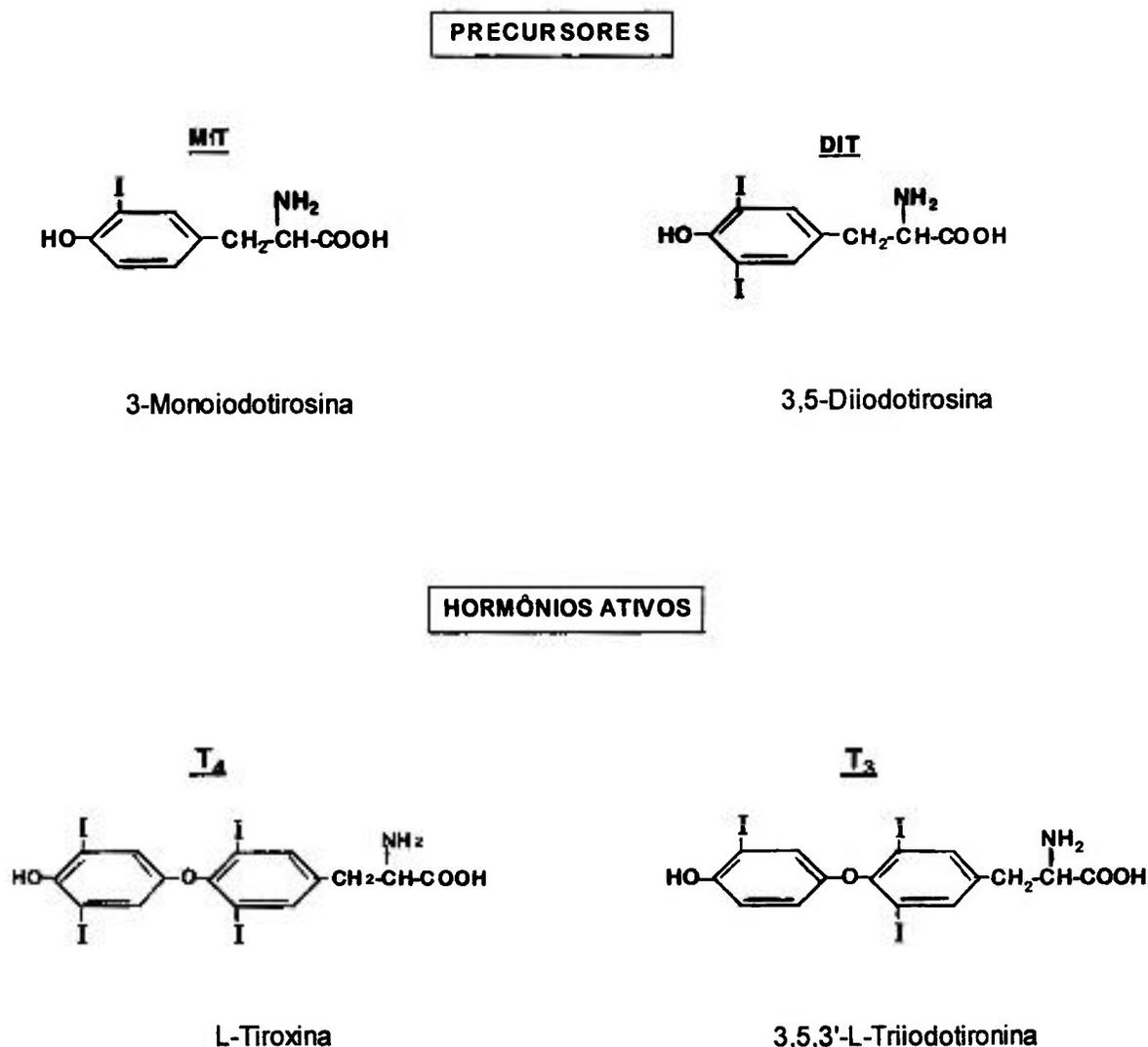


Figura 2: Fórmula química das iodotirosinas (MIT e DIT) e das tironinas iodadas (T₄ e T₃).

Quando há incorporação de iodo radioativo (I*) ao organismo o isótopo é rapidamente distribuído juntamente com o iodo estável no fluido extracelular. Imediatamente após a sua entrada, o I* começa a ser removido do fluido extracelular pelas duas principais vias de depuração : tireóide e rins. A

concentração do I^* no plasma decresce exponencialmente e o conteúdo de I^* na tireóide cresce rapidamente nas primeiras horas até alcançar um patamar em 24 a 48 horas (71). A fração de I^* incorporado na tireóide (RAIU) é função da depuração ocorrida na tireóide (DT) e nos rins (DR).

Por estas razões a tireóide é o principal órgão exposto quando ocorre a incorporação de radioiodo no organismo.

A dose equivalente (em mSv) na tireóide devida à ingestão ou inalação de radioiodo depende do isótopo radioativo incorporado. A Tabela I mostra a dose presente na tireóide humana de homens e mulheres, calculada por Zvonova (138), após incorporação de 1 MBq de cada um dos 10 isótopos radioativos do iodo.

Tabela I: Dose equivalente (mSv) na tireóide após incorporação de 1 MBq de diferentes radioisótopos do iodo.

No. de Massa	123	124	125	126	129	131	132	133	134	135
Mulheres	6	370	520	780	2700	580	8	120	1,7	27
Homens	5	310	450	660	2300	500	7	105	1,4	23

Como se pode observar, a dose devida à incorporação de ^{125}I não é muito inferior àquela derivada do ^{131}I , sendo uma das maiores entre os vários tipos de radioiodo.

O esquema de decaimento do radioiodo é determinante para o resultado desses cálculos.

O ^{125}I , isótopo objeto principal deste trabalho, tem 53 prótons e 72 nêutrons no núcleo e 53 elétrons orbitais e seu decaimento ocorre em 2 etapas:

- a) transmutação por captura eletrônica com uma meia vida de $60 \pm 0,5$ dias para o nível metaestável do telúrio ($^{125}\text{Te}^m$) cuja energia é de 35,5 keV.
- b) transição do $^{125}\text{Te}^m$ para o estado fundamental do telúrio ^{125}Te , com uma meia vida de $1,6 \times 10^{-9}$ s, por conversão interna (93,33%) ou por emissão de radiação gama (6,67%).

Associada à captura eletrônica há a emissão de raios X de 27,5 keV e de elétrons Auger e associada à desexcitação do estado metaestável do ^{125}Te há a emissão de raios γ de 35,5 keV e, com frequência maior, de elétrons de conversão. Os elétrons Auger e elétrons de conversão interna gerados (em média 21,2 por decaimento) (23,24,92,109,110) têm energia muito baixa (menor de 1 keV) e um curto alcance (1,5 a 2 nanômetros) no tecido. Isso gera uma deposição de energia localizada e formação de radicais nas vizinhanças imediatas do sítio de decaimento. Foi calculado (12,18) que cerca de 335 eV de energia poderia ser depositada num raio de 10 Å ao redor do sítio de decaimento do ^{125}I . Essa alta energia localizada tem o potencial de produzir severas lesões. O mecanismo de deposição de energia localizada oferece aplicações interessantes para o uso de radionuclídeos emissores de elétrons Auger. Recente literatura(26,27,30,32,39,63,96,128) tem mostrado a utilização do ^{125}I como radioterápico no tratamento de tumores malignos, especialmente no câncer de próstata e cerebral.

É bem documentado (13,25,28,47,53,72,77,81,92,97,108,111) que a toxicidade do ^{125}I é muito maior quando ele está localizado no núcleo da célula do que quando está confinado na região extracelular ou no citoplasma. Sua radiotoxicidade é extremamente alta, o valor de efetividade biológica

relativa à morte celular (“Relative Biological Effectiveness”, RBE) sendo igual a 4, se ele estiver localizado no núcleo da célula mas não ligado ao DNA ou ligado ao DNA por uma ligação não covalente. Essa toxicidade é porém maior quando o ^{125}I está ligado covalentemente ao DNA (RBE=7-9). Estudos recentes (42,48,52,86,112,116,129) mostram que a intensa cascata de elétrons Auger resultante do decaimento do ^{125}I , quando esse decaimento ocorre no DNA, provoca grande morte celular semelhantemente ao que ocorre em consequência de partículas α ou outras radiações com alta transferência linear de energia (LET). Estes estudos mostraram que os elétrons Auger produzidos no decaimento do ^{125}I são tão letais quanto partículas α de 5.33 MeV resultantes do decaimento do ^{210}Po . Quando o radionuclídeo emissor de elétrons Auger está fora da célula ou no citoplasma da célula, os efeitos observados são parecidos com aqueles que ocorrem com radiações de baixa LET (48,98). Nessa situação o valor de RBE é igual a 1.

A alta letalidade que ocorre quando o átomo de ^{125}I é covalentemente ligado ao DNA se deve às quebras irreparáveis da dupla hélice que ocorrem em consequência de efeitos diretos e indiretos da radiação tais como transmutação, recuo nuclear e efeitos coulombianos do átomo filho altamente carregado ou ainda à intensa irradiação local gerada pela cascata dos elétrons Auger. Entretanto, no caso em que o ^{125}I não estiver ligado ao DNA, o efeito radiotóxico é atribuído somente aos elétrons Auger cujo alcance pode atingir o DNA. Os danos devidos à transmutação, recuo nuclear e à alta concentração de carga são desprezíveis, uma vez que estes efeitos acontecem muito próximo ao local do decaimento e não atingem o DNA.

A glândula tireóide humana consiste de folículos esféricos de diâmetro variando de 50 a 400 μm , com diâmetro médio aproximado de 150 a 200 μm , e de tecido interfolicular (12,41). Os folículos são preenchidos por

uma massa de glicoproteína, o gel colóide. O colóide ocupa pelo menos 50% do volume total da glândula e possivelmente até 75% ,dependendo da idade, raça e dieta. O iodo é estocado no gel colóide principalmente na forma de tireoglobulina.

Os folículos são formados por uma camada de células (chatas ou cúbicas) de altura aproximada de 5 a 10 μm . Essa camada de células mantém o alto gradiente de iodo entre o colóide e os vasos sanguíneos no tecido interfolicular e é responsável pelo metabolismo do iodo nas duas direções. O núcleo dessas células têm diâmetro de aproximadamente 4 μm , ocupa uma porção significativa do volume da célula estando aproximadamente a 3 μm da interface célula-colóide e é o alvo radiosensível. Em glândulas tireoideanas normais de mamíferos apenas uma fração pequena de iodo (menor que 10%) está localizada nestas células sendo o iodo restante estocado no gel colóide. A fração de ^{125}I incorporada ao DNA, em caso de contaminações, será portanto muito baixa.

Estudos encontrados na literatura (20,31,34,46,80,84,87,94, 105,106,137) mostram que tanto a irradiação externa da tireóide (com raio X por exemplo) como a irradiação interna (com ^{131}I por exemplo) podem produzir danos à tireóide. Os principais danos à tireoide causados pela radiação são a formação de nódulos (malignos ou não) e a necrose do tecido celular tireoideano, com diminuição da função tireoideana (indução de hipotireoidismo). A indução dessas patologias tireoideanas pode ser estimada pelos coeficientes de dose-risco estabelecidos pela "USA National Academy of Sciences" (45). A estimativa de risco (para todas as idades) de carcinomas de tireóide serem induzidos pela radiação é de aproximadamente 4 carcinomas de tireóide por 10^4 pessoas-ano por Gy. Adenomas de tireóide benignos são induzidos por radiação com um risco de 12 adenomas por 10^4 pessoas-ano por Gy. Assim sendo, uma pessoa sobrevivendo 40 anos após receber uma dose de

5 Gy na tireóide teria cerca de 8% de probabilidade adicional de desenvolver câncer de tireóide, e cerca de 24% de chances adicionais de desenvolver nódulos tireoideanos benignos. No caso da dose recebida ser de 0,25 Gy, limite estabelecido pela FDA, as probabilidades correspondentes seriam de 0,4% para tumor maligno e 1,2% para tumor benigno .

Vários estudos têm mostrado (45,84,106,130) que a indução de câncer da tireóide pela radiação aumenta linearmente com a dose, para doses baixas e médias. Para doses altas os resultados são conflitantes. Alguns estudos sugerem (78,84,130) que no caso de doses altas o risco decresce o que poderia ser explicado pela morte de células (células mortas não produzem carcinomas), enquanto em outros estudos (126) não há evidências de que o risco diminua para doses acima de 50 Gy. O fato que o largo uso, há décadas, de altas doses de radioiodo para terapia de hipertireoidismo, cujo objetivo é reduzir a atividade tireoideana, não acarretou um acréscimo significativo na ocorrência de câncer de tireóide, parece corroborar a hipótese de falta de linearidade em doses altas (78,84,130).

Em geral, os tipos de câncer induzidos pela radiação são os menos agressivos, tipo papilar e folicular (31,78,83). O carcinoma anaplásico, que é altamente maligno, não é induzido pela radiação. Mais ainda, os tumores papilares induzidos pela radiação são potencialmente menos malignos do que aqueles desenvolvidos espontaneamente. Há quem acredite que a radiação, embora aumente a incidência de câncer, não faça crescer a mortalidade (31). Entretanto é extremamente importante reduzir a contaminação da tireóide, particularmente quando esta é devida ao ^{125}I , dada sua característica de emissor de elétrons Auger. Isto é obtido mediante agentes bloqueadores como o iodeto de potássio (KI) ou drogas antitireoideanas, compostos que interferem no mecanismo de incorporação do iodo inorgânico e na formação dos precursores orgânicos dos hormônios tireoideanos. A escolha de um ou outro

agente bloqueador deve levar em conta a eficiência de bloqueio, o tempo necessário para que o bloqueio aconteça, a duração desse efeito e a toxicidade do agente bloqueador.

Há controvérsia na literatura quanto ao limiar de dose de radiação a ser considerado para que seja indicado o uso de bloqueadores. A "American Thyroid Association" (ATA) estabelece um limiar de 5 Sv de dose na tireóide para que seja recomendado o uso de bloqueadores (45). Já a "Food and Drug Administration" (FDA) aconselha o uso de bloqueadores a partir de doses 20 vezes menores (0,25 Sv) (44).

Quando ocorre uma contaminação radioativa da tireóide, a ingestão de um excesso de iodo, em geral na forma de iodeto de potássio (KI) ou iodato de potássio (KIO_3), leva a uma diminuição na eficiência de depuração do iodo pela tireóide o que resulta numa menor captação tireoideana do iodo radioativo. Sendo alta a concentração de iodeto no plasma, ocorrerá uma diluição do iodo radioativo pelo iodo estável e conseqüentemente um menor acúmulo de iodo radioativo na tireóide. Além disso, ocorre uma inibição auto-regulatória do mecanismo de concentração de iodeto resultante do aumento do estoque de iodo orgânico na tireóide. O radioiodo portanto, entrará na tireóide apenas em quantidades mínimas.

A depuração renal do iodo radioativo tal qual a do iodeto "frio" não é afetada por drogas que alteram o transporte de iodo na tireóide. Dessa forma, a administração de KI não acelera a eliminação do radioiodo do corpo (31,49,71). Entretanto a meia-vida efetiva do radioiodo é reduzida devido à ausência de recirculação do radioiodo orgânico. A maior parte do radioiodo não captado pela tireóide é excretado na urina dentro de 48 horas. Lembramos de fato que, enquanto a meia vida biológica do iodo no compartimento tireoideano é da ordem de 100 dias, a mesma meia vida no compartimento inorgânico é de 0,35 dias (17).

A efetividade do bloqueio devido ao iodeto é dependente da dose e do tempo. Dados experimentais de vários autores sugerem que a dose mínima de KI para o máximo bloqueio é de 100 mg de iodeto (130 mg de iodeto de potássio) quando este é administrado antes ou no momento da contaminação (22,31,64,83,107). Com essa quantidade de KI o bloqueio da tireóide é conseguido meia hora após sua administração e se mantém por cerca de 24-30 horas (31,64,83). Em casos de acidentes nucleares é recomendado que a administração seja contínua por 10 a 14 dias (3,117). Uma administração de KI muito inferior a 130 mg bloqueia a captação de iodo pela tireóide como é mostrado na Tabela II, mas demora cerca de 1 a 4 semanas para ser totalmente efetiva (31,134), o que não é conveniente no caso em que uma contaminação por radioiodo tenha ocorrido.

Tabela II: Efeito de diferentes doses de iodeto no bloqueio da captação de iodo radioativo pela tireóide.

Dose de iodeto (mg)	% bloqueio
2	50
8	80
24	90
48	94
96	96

Quando o KI é tomado algumas horas após a contaminação, a quantidade de radioiodo já acumulada na tireóide não será afetada, sendo o

efeito do bloqueio só para o radioiodo presente no sangue ou seja para aquele que ainda não foi captado pela tireóide. Vários estudos encontrados na literatura mostram que a eficiência de bloqueio do KI decresce rapidamente com o tempo decorrido após a contaminação pela radiação. A Tabela III mostra a porcentagem de bloqueio obtida por diferentes autores quando KI é administrado em tempos diferentes após a contaminação.

Tabela III: Bloqueio da captação tireoideana (%) obtido por diferentes autores quando o KI é administrado em tempos diferentes após a contaminação.

Tempo após a contaminação (Horas)	Referência e dose de KI usada						
	Blum (11) 100 mg	Ramsden (115) 130 mg	Meck (83) 130 mg	Miller (91) 130 mg	Adams (1) 100 mg	Ill' (55) 80-130 mg	Pahuja (107) 140mg
	Porcentagem de Bloqueio						
-2	—	—	—	96	—	—	98
0	98	98	94	—	90	97	98
1	91	—	83	—	—	—	—
2	84	67	73	—	—	69	77
3	60	—	64	—	—	—	—
4	—	—	56	64	—	—	68
6	—	—	—	—	—	—	44
8	—	—	33	—	—	2	14

Portanto, com base nestes dados, para que ocorra uma proteção efetiva da tireóide, o KI deve ser administrado até no máximo 4 horas após a contaminação, período este também sugerido por Broga (17).

Pahuja (107) mostrou em seu estudo que, administrando uma dose 2 vezes maior de KI (280 mg) na 6^a-8^a hora após a contaminação, ocorre um bloqueio tão efetivo quanto o provocado por uma dose simples administrada na 2^a-4^a hora. Entretanto se esta dose de KI for utilizada 2-4 horas após a contaminação, o bloqueio será equivalente àquele obtido quando é administrada uma dose de 140 mg. Segundo ele isso se deve ao efeito Wolff-Chaikoff pelo qual a um grande excesso de iodo estável não corresponde uma diminuição equivalente na captação tireoideana de radioiodo. A utilização dessa alta dose de KI nos parece uma alternativa interessante para os casos em que uma contaminação seja descoberta tardiamente.

Existem na literatura dados conflitantes com relação ao uso e benefícios associados à administração de KI. Em pessoas idosas e pessoas com problemas cardíacos o dano associado à administração do KI pode ser maior que o dano derivado da radiação. O principal perigo é a indução de hipertireoidismo em pacientes cardiopatas (31,98,134,135). Todos parecem concordar que reações adversas provocadas pela utilização do KI são diretamente proporcionais à dose e duração de seu emprego sendo a maior toxicidade relacionada à administração crônica deste agente. Meck e col. (83) calcularam que 130 mg de KI administrados em dose única oferecem um risco de morte menor que 0,1 num total de 10⁶ indivíduos, enquanto essa mesma dose dividida em 10 doses diárias aumenta o risco : 1 morte em um total de 10⁶. Efeitos adversos produzidos pelo KI, relacionados com a tireóide, incluem hipertireoidismo e hipotireoidismo, bócio e bócio fetal provocado pelo iodo. Outros efeitos adversos não relacionados com a tireóide incluem erupções cutâneas, inchaço das glândulas parótidas, gosto metálico, hipersensibilidade

na boca, garganta e gengivas, desconforto gástrico, diarreia e reações sistêmicas de hipersensibilidade. Em geral estes efeitos adversos estão associados a doses de KI da ordem de 500 a 1000 mg por dia.

As drogas antitireoideanas são outra alternativa para prevenir o acúmulo de radioiodo na tireóide no caso de uma contaminação. As tionamidas como 6n-propiltiouracil (PTU) e 1 metil-2 mercaptoimidazol (metimazol e tapazol) inibem a atividade da tireoperoxidase e dessa forma previnem a oxidação do iodeto na glândula tireóide. Esta reação é essencial no primeiro estágio de ligação orgânica do iodo para formar os hormônios tireoideanos. A tireóide continua a utilizar o iodo orgânico já presente e conseqüentemente haverá um retardo para que a interferência dessas drogas na função normal tireoideana se torne evidente. A inibição do mecanismo de concentração do iodo pela tireóide ocorre de meia a uma hora após a administração desses agentes (1) e cessa duas a três horas após a administração (14). Estas drogas não provocam um bloqueio completo da captação de iodo pela tireóide (2,10,31). Não encontramos dados na literatura sobre a efetividade do bloqueio dessas drogas se tomadas algumas horas após a contaminação. Encontramos um único estudo que faz referência ao uso do PTU algumas horas após a contaminação (14), no qual são utilizados simultaneamente KI e PTU. Este estudo é pouco conclusivo quanto à atuação do PTU, primeiro porque não era conhecido o momento em que havia ocorrido a contaminação e portanto não se podia saber sobre a potencial efetividade das drogas e segundo porque a associação das duas drogas impediu a análise individual da sua ação.

Um segundo grupo de agentes químicos que interferem com o mecanismo de captação do iodo pela tireóide são ânions monovalentes como o tiocianato (SCN^-) e perclorato (ClO_4^-). Este último parece agir como inibidor competitivo do mecanismo de transporte do iodeto (uma propriedade que pode estar relacionada com a similaridade entre o seu volume molecular específico

parcial e aquele do I⁻), reduzindo portanto, a concentração de iodeto na tireóide com conseqüente decréscimo na síntese de hormônios. Esta inibição torna-se inefetiva na presença de altos níveis de iodo inorgânico no sangue. Como efeito adverso, estes agentes tendem a suprimir a função da medula óssea, levando à leucopenia, sendo o tiocianato mais tóxico do que o perclorato. O perclorato é uma alternativa de bloqueio aceitável se dado em doses de 400 mg por dia por um período curto de tempo (37).

As normas ditadas pelos órgãos competentes com relação à utilização desses agentes bloqueadores referem-se em geral a grupos grandes de população no caso de acidentes com alta liberação de iodo radioativo (37,44,64). Para os trabalhadores com exposições frequentes ao iodo radioativo a observância dessas normas deve ser cuidadosa dado o caráter crônico do emprego de tais agentes. Ao nosso ver, no caso de contaminações individuais de trabalhadores expostos ao ^{125}I , o uso de bloqueadores deve ser melhor estudado e definido. Sendo que a eficácia desses agentes bloqueadores depende do tempo em que são administrados após a contaminação, a contaminação tireoideana deve ser detectada o mais precocemente possível.

Uma contaminação tireoideana pode ser identificada por bioensaios *in vivo* ou *in vitro* (99,100,101). Bioensaios *in vivo* correspondem a medidas realizadas diretamente na tireóide. É possível também detectar indiretamente uma contaminação tireoideana a partir da análise de amostra de urina ou de saliva *in vitro*.

Basicamente dois métodos são referenciados na literatura para medidas *in vivo* da atividade de ^{125}I na tireóide. Um deles utiliza um único detector e consiste na comparação das contagens presentes na tireóide com uma curva padrão pré estabelecida em geometria análoga, com fontes de atividades calibradas (4,14,38,66,104,139). Este método necessita da

utilização de simuladores que devem ter geometria e composição as mais próximas possíveis do órgão a ser medido, neste caso a glândula tireóide (67,68,104).

Outro método utilizado é o das coincidências (14,19,103,132,133) que não necessita da comparação com curva padrão. Este método baseia-se na determinação de picos de radioatividade devidos aos eventos simples (N_s) e aos eventos em coincidência (N_c), resultantes do decaimento do ^{125}I . Estes relacionam-se diretamente com a atividade absoluta da amostra (50,51,79,123,124).

Bordell e colaboradores (14) mostraram que as estimativas feitas pelo método comparativo ou pelo método das coincidências são equivalentes quando as atividades de ^{125}I são de até 8,23 MBq (1,5 μCi). Para atividades maiores, o método das coincidências subestima o valor da atividade real. Segundo Nishizawa (104) para fontes de ^{125}I fracas, as contagens do pico de coincidências decrescem rapidamente a níveis de radiação de fundo conforme a distância fonte-detector aumenta. Nas geometrias usuais de contagem, para tais fontes, o pico de coincidências apenas aumenta a radiação de fundo e os limites de detecção. Já Widmam e colaboradores (133) apontam o método das coincidências como mais preciso e com sensibilidade 10 vezes maior do que o método comparativo.

Seja qual for o método escolhido para medir ^{125}I na tireóide, para se obter medidas *in vivo* exatas, precisas e estatisticamente controláveis o sistema de medida deve ser altamente sensível, propriamente calibrado e as medidas devem ser realizadas em geometria adequada .

Uma alternativa aos ensaios *in vivo* para a avaliação de uma contaminação interna, embora menos precisa, é a medida da radioatividade na urina (17,62,113) ou na saliva (102). A monitoração da atividade na saliva,

embora mais pratica do que na urina, especialmente quanto à coleta da amostra, é cerca de 6 vezes menos sensível do que a monitoração na urina, sendo utilizada, portanto, apenas para estimativas grosseiras.

É clássica a utilização de medidas da radioatividade de iodo na urina para detecção de contaminações internas. Entretanto, a análise da eficácia da monitoração da radioatividade na urina para prever a incorporação na tireóide, foi pouco estudada na literatura. Ponto e colaboradores (113) mostraram que a atividade de ^{131}I retida no corpo após terapia para cancer de tireóide é equivalente quando estimada por medidas externas de corpo inteiro ou por medidas na urina. A comparação entre 25 medidas realizadas por estes 2 métodos forneceu um coeficiente de correlação significativo igual a 0,812. O conhecimento da atividade retida no corpo neste estudo visava a liberação do paciente do hospital após a terapia com ^{131}I . A principal vantagem apontada pelos autores para a substituição das medidas de urina pelas medidas de corpo inteiro é a diminuição das dificuldades de manipulação e coleta completa das amostras de urina. Broga (17) demonstrou pela primeira vez a eficácia da análise da atividade presente na urina para prever a incorporação do radiodo na tireóide. Fez isso mediante cálculos de análise compartimental considerando dois modelos teóricos (de 2 e 3 compartimentos) e parâmetros do homem padrão (57) e de um homem padrão ajustado. A aplicabilidade de cada um desses modelos foi testada usando dados obtidos para um grupo de 5 pessoas eutireoideas. Os resultados desses estudos mostraram que há pouco acordo entre a atividade calculada para a tireóide e aquela realmente encontrada quando esta é estimada em função da urina colhida durante 24 horas. Bom acordo foi conseguido quando a extrapolação foi feita em função da urina colhida durante as primeiras 12 horas após a contaminação. Nestas condições o melhor acordo entre os dados experimentais e os extrapolados foi aquele gerado pelo modelo de 3 compartimentos. Broga propõe aplicações práticas

para os seus estudos, como por exemplo a partir de uma simples amostra de urina ter a previsão de uma grande incorporação de radioiodo na tireóide antes que esta ocorra realmente, no caso de acidentes nucleares ou utilizar a mesma amostra urinária para a detecção de possíveis contaminações de trabalhadores que efetuam marcação de proteínas com ^{125}I .

Considerando que, em geral contaminações tireoideanas com ^{125}I ocorrem em laboratórios que não dispõem de equipamentos que possam medir a tireóide diretamente, à luz também do trabalho de Broga, julgamos de grande interesse estabelecer uma metodologia que permita detectar na prática uma contaminação pouco tempo após de ocorrida, medindo-se uma amostra de urina. Sendo que o máximo acúmulo do iodo radioativo incorporado na tireóide ocorrerá aproximadamente após 48 horas, embora imediatamente após a contaminação já ocorra um certo nível de acúmulo, a detecção precoce da contaminação permitirá uma intervenção no processo de acúmulo de iodo na tireóide mediante o uso de drogas bloqueadoras. Isto evitará também o uso sistemático e indiscriminado de bloqueadores antes de cada operação de risco (por ex.: marcação), desaconselhado clinicamente.

São então objetivos deste trabalho:

1 - Padronizar um sistema de detecção do ^{125}I na tireóide que seja sensível, preciso e exato e mostrar sua aplicabilidade prática à detecção de contaminações em trabalhadores expostos.

2 - Estudar a correlação entre a atividade existente na urina após um tempo mínimo útil subsequente à contaminação, e o máximo que a tireóide acumulará depois de 24-48 horas.

3 - Estudar a ação de bloqueio de drogas que atuam diferentemente na tireóide : (tapazol, perclorato de potássio, iodeto de potássio), escolhendo o bloqueador e a dose mais viável para um bloqueio prático e efetivo.

Pretende-se com este trabalho contribuir para a proteção do trabalhador que manipula ^{125}I , estabelecendo-se uma maneira simples e precoce de detectar uma contaminação em tempo hábil para intervir e diminuir a incorporação de iodo na tireóide, mediante substâncias bloqueadoras que serão assim usadas da maneira mais limitada e controlada possível.

Grande parte dos experimentos do presente trabalho foram realizados em um cão, modelo experimental adequado para este tipo de estudo devido à relativa facilidade de monitoração da tireóide e por sua analogia com seres humanos no que se refere ao acúmulo de iodo na tireóide (6). Isso permitiu que fossem administradas várias doses de ^{125}I necessárias para uma análise completa que abrangesse um amplo intervalo. Foi também possível

administrar-se, no mesmo animal, diferentes agentes bloqueadores, em doses diversas, eliminando-se com isso a variabilidade inter-indivíduos, o que facilitou as conclusões sobre a ação comparativa das drogas.

Alguns dos dados conclusivos do presente trabalho foram obtidos em seres humanos a partir de voluntários e de pacientes submetidos a testes de captação tireoideana que apresentaram função normal.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 - PADRONIZAÇÃO DA TÉCNICA DE DETECÇÃO DE ^{125}I NA TIREÓIDE

A medida do ^{125}I na tireóide foi viabilizada em nosso laboratório efetuando-se algumas modificações eletrônicas em um antigo detector disponível. Utilizou-se um sistema de detecção colimado modelo Nucleopan 4K (Siemens, Erlangen, Alemanha), com cristal de NaI(Tl) de 5 x 5 cm e colimador com abertura circular (7cm de diâmetro). Neste sistema, a distância entre a superfície do cristal e o fim do colimador é de 17 cm. A eficiência de detecção deste sistema para os raios X e γ de baixa energia emitidos pelo ^{125}I é muito pequena. Aumentando-se a amplificação da fotomultiplicadora ao máximo para essa baixa energia e introduzindo-se filtros com o intuito de diminuir a radiação de fundo, foi possível medir o ^{125}I com eficiência aceitável.

A determinação *in vivo* da atividade de ^{125}I na tireóide foi feita encostando-se o detector colimado no pescoço e comparando as medidas assim obtidas com aquelas de uma curva padrão previamente construída com o uso de um simulador de tireóide e de fontes calibradas.

2.1.1 - CURVA DE CALIBRAÇÃO

Seis padrões (B-1 a B-6) variando de 0,18 a 18 kBq (5 a 500 nCi), foram preparados em pequenos tubos de ensaio (polietileno). Procedeu-se conforme o seguinte protocolo:

Na^{125}I livre de carregadores e redutores, fornecido pela Nordion Europe S. A. (Fleurus, Bélgica) foi retirado do frasco selado com uma seringa Hamilton e diluído em 1ml de NaOH 0,1 M contendo 1mg do carregador NaI,

obtendo assim uma solução estoque de 3700 kBq/ml (solução A). 100 µl da solução A foram adicionados a 900 µl de NaOH 0,1 M com 0,1% de NaI, originando uma solução de 370 kBq/ml (solução B). A partir da solução B foram preparadas as seis fontes de calibração:

SOLUÇÃO INICIAL	DILUIÇÃO	VOLUME FINAL (ml)	SOLUÇÃO FINAL	ATIVIDADE ABSOLUTA (kBq)
50 µL sol B	1: 20	1,0	sol B-1	18,5
25 µL sol B	1: 40	1,0	sol B-2	9,3
20 µL sol B	1: 100	2,0	sol B-3	3,7
5 µL sol B	1: 200	1,0	sol B-4	1,41
100 µL sol B-3	1: 10	1,0	sol B-5	0,46
50 µL sol B-3	1: 20	1,0	sol B-6	0,185

As fontes de B₁ a B₆ consideradas puntiformes foram contadas no detector de tireóide usando um simulador de pescoço (Amersham). Este simulador deve reproduzir a estrutura de interesse e seus tecidos adjacentes quanto a forma e tamanho, posição e densidade. O simulador de pescoço utilizado neste trabalho foi um cilindro de lucite (cuja densidade é aproximadamente igual àquela do tecido humano) de 12 cm de diâmetro e 13 cm de altura, que contém um orifício distante 2,5 cm do centro onde são colocadas as fontes que simulam a tireóide. Mediram-se as fontes 3 vezes por 10 minutos. Uma contagem de 10 minutos da radiação de fundo foi feita no início e no final das 3 medidas. A média das contagens referentes à radiação de fundo foi subtraída da média obtida para as fontes.

A determinação da atividade absoluta de cada fonte foi realizada num contador de NaI (Tl) tipo poço, Beckman-Gamma 4000, pelo método das coincidências descrito por Horrocks. Este método baseia-se no esquema de

As radiações emitidas e a energia liberada nos possíveis caminhos do decaimento do ^{125}I podem ser separadas em 3 grupos:

7% dos decaimentos dão origem a radiação não mensurável

40% dos decaimentos dão origem a radiações únicas: raios X de 27,5 keV e raios γ de 35,5 keV. O raio X e a radiação γ não são resolvidos por um cristal de NaI (Tl), aparecendo como uma única emissão (pico simples), cuja energia será entre 27,5 e 35 keV.

53% dos decaimentos dão origem a duas radiações coincidentes : dois raios X (55 keV) ou um raio X e um raio γ (63 keV). Essas diferentes emissões não são discriminadas por um detector de NaI (Tl), aparecendo como uma única emissão (pico de coincidência) com energia de aproximadamente 60 keV.

Com base no espectro do ^{125}I obtido para cada fonte, a atividade absoluta (A) foi calculada pela fórmula proposta por Horrocks (51) :

$$A(dpm) = \frac{(Ns + 2Nc)^2}{4Nc} \quad \text{onde:}$$

Ns: número das contagens simples

Nc: número das contagens em coincidência.

Os dados da Tabela IV exemplificam a calibração de uma fonte e o cálculo da atividade absoluta. A base foi fixada em 10 keV e a janela foi sendo aberta em intervalos de 5 keV, obtendo o espectro do ^{125}I com os picos simples e de coincidência (Fig. 4).

Tabela IV Variação da eficiência de contagem no intervalo de 10 a 80 keV para o ^{125}I , obtida mediante varredura manual.

ENERGIA (keV)	ABERTURA DA JANELA (%)	CONTAGENS ACUMULADAS (cpm)	CONTAGENS RELATIVAS A CADA CANAL (cpm)
10	0	0	
15	5	27	27
20	10	61	34
25	15	455	394
30	20	3068	2613
35	25	10177	7109
40	30	17188	6941
45	35	20502	3384
50	40	21610	1108
55	45	22187	577
60	50	23028	847
65	55	26134	3106
70	60	30280	4146
75	65	32360	2080
80	70	32898	598
85	75	32923	25

PARÂMETRO	VALOR CALCULADO
Número de contagens simples (Ns)	Ns = 22187 cpm
Número de contagens em coincidência (Nc)	Nc = 10802 cpm
Atividade absoluta em dpm (A)	A = 44382 dpm
Atividade absoluta em kBq (A')	A' = 0,74 kBq

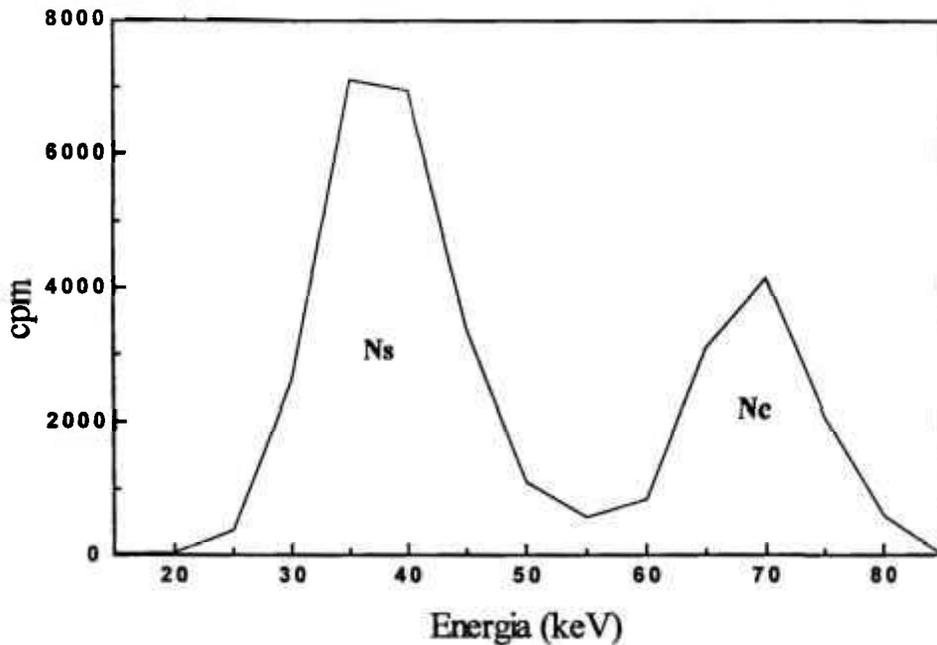


Figura 4: Espectro energético do ^{125}I mostrando os picos simples (Ns) e de coincidências (Nc).

Identifica-se o ponto de inflexão, isto é, o ponto em que abrindo-se a janela não há aumento das contagens. Este ponto separa o pico simples do pico de coincidências. No caso do exemplo, o ponto de inflexão ocorreu em correspondência a 55 keV.

Uma curva de calibração foi construída relacionando-se as contagens obtidas no detector de tireóide com a atividade absoluta determinada para cada uma das fontes assim calibradas. No período de um ano, a cada 4 meses a curva de calibração foi repetida com novas fontes calibradas, assim testando a reprodutibilidade entre diferentes calibrações.

É bem conhecido que variações na forma e tamanho da tireóide comprometem a medida da atividade de ^{125}I . Para verificar o efeito da geometria da tireóide na eficiência de contagem prepararam-se cinco fontes em recipientes de plástico contendo 30 ml de solução de Na^{125}I , simulando assim as dimensões reais da tireóide. Procedeu-se como anteriormente descrito para as fontes puntiformes e as curvas de calibração obtidas foram comparadas.

Analisou-se o sistema de detecção de ^{125}I assim padronizado quanto à precisão, exatidão, sensibilidade e estabilidade durante um período longo de tempo.

2.1.2 -ESTABILIDADE DO SISTEMA

A reprodutibilidade e a estabilidade do sistema de detecção foram analisadas medindo-se 11 vezes durante um período de seis meses uma mesma fonte calibrada (15,85 kBq) e calculando-se a eficiência (ϵ) do sistema pela fórmula:

$$\epsilon = \frac{\text{numero de contagens} \times 100}{\text{numero de desintegrações}}$$

2.1.3 PRECISÃO

A precisão do sistema, definida como o grau de reprodutibilidade de medidas repetidas, foi determinada para 7 fontes calibradas, com atividades variando de 0,05 a 11,5 kBq, medindo-se cada fonte 10 vezes, por 10 minutos.

2.1.4. EXATIDÃO

A exatidão das medidas, definida como quão próximo a medida experimental está do valor real, foi confirmada comparando-se na mesma amostra a atividade medida no simulador de tireóide através da curva padrão com a atividade determinada diretamente pelo método das coincidências.

2.1.5. SENSIBILIDADE

A sensibilidade do sistema de medida, ou seja, a menor atividade detectável, foi calculada para 3 curvas de calibração, segundo duas definições bem aceitas na literatura : a de Rodbard (119) e a de Quimby (114). A definição de Rodbard é baseada em um teste t não pareado ($p=0,05$) realizado comparando-se as medidas no ponto zero que correspondem à radiação de fundo (r_f) e as medidas da fonte mais baixa que sejam significativamente diferentes do ponto zero. Segundo Rodbard a dose mínima detectável (DMD) é dada por :

$$DMD = \frac{Y_{min} - Y_0}{tg\alpha}$$

onde:

$$Y_{min} = Y_0 + t \ sp \sqrt{\frac{1}{N_0} + \frac{1}{N_1}}$$

$$sp = \sqrt{\frac{s_0^2(N_0 - 1) + s_1^2(N_1 - 1)}{N_0 + N_1 - 2}}$$

N_0 = numero de medidas do ponto zero (r_f)

s_0 = desvio padrão relativo às medidas do ponto zero

Y_0 = resposta do ponto zero

N_1 = numero de medidas da dose experimental mais baixa

s_1 = desvio padrão relativo às medidas da dose experimental mais

baixa

$t = "t"$ de Student no nível de significância 95% e $N_0 + N_1 - 2$ graus de liberdade

α = inclinação da curva em correspondência ao ponto zero

Segundo a definição de Quimby, a atividade mínima detectável é aquela resposta que difere da radiação de fundo de acordo com a seguinte relação :

$$DMD = \frac{0,24x\sqrt{RB}}{f} (Bq)$$

onde:

RB = medida da radiação de fundo em cps

f (fator de calibração) = cps / Bq

2.2. MEDIDAS REALIZADAS EM TRABALHADORES DE SÃO PAULO EXPOSTOS AO ^{125}I , CÁLCULO DA DOSE E DA MEIA VIDA EFETIVA.

Uma importante aplicação da técnica padronizada foi a monitoração da tireóide de trabalhadores (n=30) de seis laboratórios de São Paulo (A-F) que realizam marcação rotineira de proteínas com ^{125}I e, portanto, com alto risco de contaminação com este radioisótopo. Os trabalhadores foram monitorados pelo menos uma vez cada 3 meses, utilizando o mesmo esquema de medida usado para a construção da curva padrão e contando sempre a radiação de fundo antes e depois de cada medida. Também foi monitorado um grupo controle de 10 trabalhadores do nosso departamento que sabidamente não manipulavam materiais radioativos. A atividade na tireóide desses trabalhadores foi calculada pelo método comparativo.

Quando são possíveis medidas diretas da atividade de um radionuclídeo presente num órgão costuma-se utilizar como limite de exposição interna o conteúdo presente naquele órgão. Para exposições ocupacionais, o ICRP-publicação 60 (60) recomenda um limite da dose efetiva¹ de 0,1 Sv no período de 5 anos com uma média de 0,02 Sv por ano, não devendo ultrapassar o limite de 0,05 Sv no caso dessa dose ocorrer em um único ano. Nesta publicação é recomendado um fator de ponderação para o tecido da tireóide igual a 0,05. Portanto o limite da dose equivalente² anual na tireóide para não ultrapassar 0,05 Sv foi considerada de 1 Sv.

A dose equivalente devido ao ¹²⁵I para cada um dos trabalhadores analisados, assumindo que a atividade na tireóide permanecesse constante durante um ano, foi calculada pela seguinte fórmula (139) :

$$D = Kq t \text{ SEE}$$

onde:

D = dose equivalente na tireóide durante o tempo t (mSv)

K(coeficiente do sistema) = 13,8 mSv.g.dia⁻¹.kBq⁻¹.MeV⁻¹

q= medida da atividade de ¹²⁵I na tireóide no tempo t (kBq)

t = tempo em que as medidas de ¹²⁵I foram consideradas (dias)

SEE (energia efetiva específica) = 0,0014 MeV.g⁻¹

Para cinco trabalhadores que apresentaram atividade de ¹²⁵I na tireóide relativamente alta e que puderam ficar um período de tempo sem

¹ Dose efetiva (E) é a soma das doses equivalentes ponderadas em todos os tecidos e órgãos do corpo. $E = \sum w H$ onde: H é a dose equivalente no tecido ou órgão e w é o fator de ponderação (35,73,85,120).

² Dose equivalente é a quantidade dosimétrica que prediz os efeitos deletérios mais importantes devidos a exposição à radiação (136).

trabalhar com este radioisótopo, foi calculada a meia vida efetiva³ (t_{eff}) do ^{125}I na tireóide.

Utilizou-se para o cálculo da meia vida efetiva a função

$$T(t) = A e^{-Bt} \text{ como descrito por Johnson (62),}$$

onde:

T = atividade de ^{125}I na tireóide (Bq)

t = tempo de retenção de uma certa radioatividade na tireóide (dias)

A = valor inicial extrapolado de radioatividade na tireóide (kBq)

B = inclinação da curva (dia^{-1})

O cálculo foi feito usando análise dos mínimos quadrados pelo programa SAS (121). Nesses casos foram calculados os parâmetros A e B da curva, a meia vida efetiva e o desvio padrão com limites de confiança de 95%.

2.3. ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE A ATIVIDADE MÁXIMA RETIDA NA TIREÓIDE E A ATIVIDADE EXISTENTE NA URINA APÓS A CONTAMINAÇÃO.

Utilizou-se para essa análise um modelo animal. O animal utilizado neste estudo foi um cachorro macho de porte médio cuja massa era de 16 kg e cujas dimensões do pescoço eram da mesma ordem daquelas do homem, o que facilitou a contagem na tireóide. Antes do início dos experimentos foi feita uma avaliação clínica e laboratorial (hemograma, exame de urina e de fezes) desse animal tendo sido considerado em condições normais de saúde. A alimentação foi baseada em ração canina padrão (marca Nuvita) cuja composição de vitaminas, proteínas, sais minerais e aditivos

³ Meia vida efetiva é o tempo necessário para que o radioisótopo perca metade de sua atividade levando em consideração o decaimento físico (meia vida física, t_f) e a eliminação biológica (meia vida biológica, t_b) $t_{\text{eff}} = t_b \cdot t_f / t_b + t_f$

garantiu uma nutrição equilibrada. Esta ração tinha uma suplementação de iodo declarada de 1,05 mg por kg de ração. O consumo médio foi de aproximadamente 500g de ração por dia.

Foram realizados 6 experimentos, administrando-se ao animal, por via oral, diferentes doses de Na^{125}I : 142, 184, 254, 263, 431 e 612 kBq. Em cada experimento, a cada hora durante as 10 primeiras horas, na 24^a hora e na 48^a hora foi feita uma medida da atividade na tireóide, durante 10 minutos, na geometria já descrita. Também foi colhida urina nas primeiras 10 horas, de hora em hora e uma alíquota de 3ml foi contada num contador gama tipo poço, modelo Cobra Auto-Gamma da Packard Instrument Company (Illinois, EUA) com cristal de NaI (TI). Durante esse período confirmou-se que cada vez toda a urina fosse coletada completamente e a atividade medida foi reportada ao volume total de urina. Antes de administrar a dose garantiu-se que a bexiga fosse esvaziada. Entre cada experimento respeitou-se o intervalo de tempo necessário para que a radioatividade incorporada chegasse a valores próximos de zero. A atividade máxima encontrada na tireóide e a atividade encontrada na urina após diferentes períodos de tempo foram correlacionadas, seja considerando a atividade relativa a cada coleta de urina (parcial) ou aquela acumulada considerando também as coletas anteriores (integral).

Existe uma certa variabilidade inter-indivíduos quanto à captação da tireóide. Por isso, julgamos que a correlação estabelecida para um único animal, embora mais precisa em si, levaria a uma maior imprecisão quando extrapolada para diferentes indivíduos. Não foi possível, por razões práticas, avaliar esta variabilidade em vários cães. Sendo que nosso estudo é dirigido à aplicação em seres humanos, a dispersão devida a esta variabilidade individual foi avaliada em um estudo paralelo a este, desenvolvido em colaboração com o Serviço de Medicina Nuclear do Instituto do Cancer "Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho". Foram analisados 24 pacientes de idades que variaram de 20 a 50

anos, com exames laboratoriais referentes à tireóide que resultaram normais. A esses foram administradas oralmente doses de ^{131}I variando de 370 a 3700 kBq (10 a 100 μCi). A captação da tireóide desses pacientes foi medida em um sistema colimado de NaI (TI) modelo XL-1502 (Philips), 2, 4 e 24 horas após a administração da dose. A urina foi colhida 4 horas após administrada a dose e uma alíquota de 3ml contada num contador tipo poço. Antes da administração do ^{131}I , foi solicitado ao paciente esvaziar a bexiga. A atividade encontrada na tireóide nas 24 horas (que deve se aproximar da atividade máxima para seres humanos) foi correlacionada com a atividade da urina colhida na 4ª hora.

Uma vez que nosso estudo está especialmente voltado às contaminações com ^{125}I , analisamos dois voluntários aos quais foram administradas oralmente doses de ^{125}I de 25,4 kBq e 38,4 kBq. A tireóide destes voluntários foi medida cada hora após a administração até a 10ª hora e também após 24 horas, a urina sendo colhida a cada hora nas 10 primeiras horas após administração da dose. A atividade presente na urina na 4ª hora após a contaminação foi utilizada para extrapolar a atividade máxima presente na tireóide a partir da correlação previamente estabelecida. O valor assim estimado foi então comparado com o valor experimental obtido após 24 horas. A validade da correlação estabelecida foi também verificada em 2 outros voluntários aos quais administrou-se oralmente doses de ^{131}I de 370 kBq e 740 kBq.

2.4. ESTUDO DA AÇÃO DE DIFERENTES DROGAS NA CAPTAÇÃO DO ^{125}I PELA TIREÓIDE

Em diferentes experimentos foram administradas ao cão, via oral, 4 horas após a administração de aproximadamente 260 kBq de ^{125}I , várias doses de iodeto de potássio (KI), 5 mg de tapazol e 1 g de perclorato de

potássio, sendo analisada a captação tireoideana. A tireóide do cão foi monitorada a cada hora durante as 10 primeiras horas, na 24^a hora, 48^a hora e 72^a hora. Os dados obtidos nessas experiências foram comparados àqueles obtidos em experiências análogas realizadas sem a utilização de qualquer droga quando se administrou aproximadamente a mesma dose de ^{125}I . O efeito do KI foi estudado com diferentes doses (1, 10, 25 e 100 mg) administradas na 4^a hora após a ingestão do ^{125}I . A reprodutibilidade da resposta do animal foi confirmada repetindo-se a experiência após 2 anos com aproximadamente a mesma dose de ^{125}I , sem bloqueador e com 25 mg de iodeto de potássio.

3. RESULTADOS

3.1. PADRONIZAÇÃO DA TÉCNICA DE DETECÇÃO DE ^{125}I NA TIREÓIDE

A Figura 5 mostra um exemplo de uma das curvas de calibração obtidas contando-se seis fontes calibradas no simulador de pescoço. Na mesma figura são representados também os resultados obtidos para as fontes cuja geometria aproxima-se daquela da tireóide, sendo evidente que mudanças na geometria de contagem, devidas às dimensões da tireóide, não alteram significativamente a eficiência do detector.

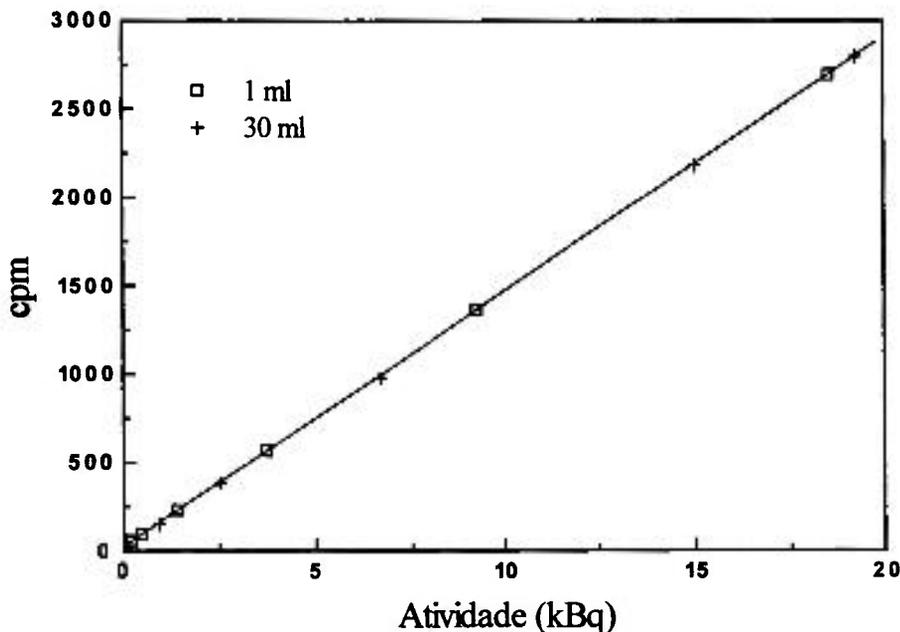


Figura 5: Exemplo de curva de calibração do detector de tireóide construída com fontes calibradas de ^{125}I contendo 0,18 a 18 kBq

- 1 ml de solução (geometria considerada puntiforme)
- + 30 ml de solução (geometria simulando a tireóide)

A Tabela V mostra a reprodutibilidade dos parâmetros que definem as equações relativas às 3 curvas de calibração construídas ao longo de um ano.

Tabela V: Curvas de calibração do detector de tireóide relacionando a atividade absoluta da fonte com a contagem obtida

Curva	Coefficiente de correlação	Inclinação (cpm/Bq)	Intersecção c/ eixo y (cpm)
1	0,99990	0,151	32,52
2	0,99989	0,144	30,68
3	0,99993	0,129	39,01

A Tabela VI mostra a estabilidade do sistema de detecção ao longo de 186 dias. A eficiência de contagem nesse período, definida como a razão entre as contagens por segundo obtidas no detector de tireóide para uma certa fonte e sua atividade absoluta, apresentou um coeficiente de variação de apenas 4,4%.

Tabela VI: Estabilidade do detetor de tireóide ao longo de 6 meses

DIA	Atividade absoluta (Bq)	Atividade medida (cps)	Eficiência de contagem (cps/Bq x 100)
0	15800	40,55	0,257
4	15090	40,00	0,265
10	14080	33,87	0,240
25	11840	29,87	0,252
42	9730	24,22	0,249
45	9400	21,60	0,230
53	8570	21,73	0,254
74	6720	17,47	0,260
85	5920	15,20	0,257
183	1910	4,42	0,231
186	1840	4,55	0,247
			$x = 0,249$
			$s = 0,011$
			$CV = 4,4\%$

A Tabela VII mostra a precisão das medidas obtidas no contador de tireóide no intervalo de atividade de 0,05 a 11,5 kBq. Nesse intervalo o coeficiente de variação apresentou valores de 2,2% a 33,3%. Também nessa tabela é apresentada a razão entre a atividade absoluta determinada em contador tipo poço e aquela medida no detector de tireóide, cuja média foi de $1,04 \pm 0,12$, mostrando haver exatidão ao longo do intervalo de atividade estudado.

TabelaVII: Avaliação da precisão e exatidão das medidas feitas no detector de tireóide.

Atividade absoluta (kBq)	Média da atividade medida (kBq)	Desvio padrão (kBq)	Coefficiente de variação (%)	<u>Atividade absoluta</u> <u>Atividade medida</u>
11,50	11,50	0,25	2,2	1,00
6,81	6,14	0,11	1,8	1,11
2,89	2,90	0,13	4,5	1,00
0,83	0,77	0,06	7,8	1,08
0,41	0,34	0,04	11,8	1,21
0,14	0,13	0,03	23,1	1,08
0,05	0,06	0,02	33,3	0,83

A Tabela VIII mostra as sensibilidades obtidas para 3 curvas de calibração determinadas ao longo de um ano, calculadas segundo as definições de Rodbard e de Quimby, já descritas em Materiais e Métodos.

Tabela VIII. Avaliação da sensibilidade do sistema de detecção de tireóide segundo as definições de Rodbard e de Quimby.

CURVA	ATIVIDADE MÍNIMA DETECTÁVEL (Bq)	
	Rodbard	Quimby
1	30	80
2	52	71
3	63	78

De acordo com as definições adotadas para calcular a sensibilidade, nossa técnica de monitoração apresentou uma sensibilidade da ordem de 30-80 Bq (0,8 a 2,2 nCi) que resultou ser perfeitamente adequada para o nosso estudo.

3.2 TRIAGEM RELATIVA A TRABALHADORES DE SÃO PAULO EXPOSTOS AO ^{125}I

A Tabela IX mostra o resultado obtido na monitoração da tireóide de trabalhadores de diferentes laboratórios da cidade de São Paulo.

A atividade de ^{125}I encontrada na tireóide dos trabalhadores monitorados variou de 0,063 a 24,1 kBq. O maior nível de contaminação foi encontrado no trabalhador nº 5 do laboratório F : 24050 Bq (661 nCi).

Nesta triagem encontramos 3 trabalhadores que deveriam ter algum acompanhamento, segundo as normas da “US Nuclear Regulatory Commission” (131) : os trabalhadores 1 e 2 do laboratório D e o trabalhador 5 do laboratório F. De acordo com essas normas, trabalhadores que ultrapassem os limites de 4,4 kBq na tireóide (1ª intervenção) devem repetir a medida após duas semanas e suas condições de trabalho devem ser avaliadas. No caso de trabalhadores que apresentarem níveis de contaminação superiores a 18,5 kBq (2ª intervenção), além das medidas já mencionadas é indicado também o encaminhamento a um médico para aconselhamento com relação aos procedimentos de remoção do iodo radioativo do organismo.

Na Tabela IX acham-se também relacionadas as doses equivalentes anuais calculadas para a tireóide. Elas variaram, para os 30 trabalhadores monitorados, de 0,4 a 170 mSv.

A frequência de distribuição das doses anuais individuais na tireóide dos trabalhadores analisados pode ser vista na figura 6. Os dados mostram que cerca de 96% das pessoas monitoradas (24 pessoas) receberam doses menores do

Tabela IX Atividade de ^{125}I encontrada na tireóide de diferentes trabalhadores e doses equivalentes anuais correspondentes.

Laboratório	Trabalhador	Atividade Máxima na tireóide (Bq)	Dose Anual (mSv)
A	1	148	1,0
	2	270	1,9
	3	196	1,4
	4	170	1,2
	5	n.s.*	
	6	n.s.*	
	7	n.s.*	
B	1	440	3,1
	2	126	0,9
	3	n.s.*	
C	1	67	0,5
	2	63	0,4
	3	n.s.*	
D	1	7560	53,3
	2	11980	84,5
	3	1114	7,9
	4	289	2,0
E	1	63	0,4
	2	85	0,6
	3	115	0,8
	4	176	1,3
	5	122	0,9
	6	100	0,7
	7	851	6,0
F	1	566	4,0
	2	647	4,6
	3	1243	8,8
	4	4140	29,2
	5	24050	169,6
	6	525	3,7
Grupo controle	n = 10	n.s.*	

* Não significativo quando $A < 63$ Bq

que um décimo do limite de dose equivalente anual (LDA) na tireóide e apenas uma delas recebeu dose maior do que 0,1 LDA.

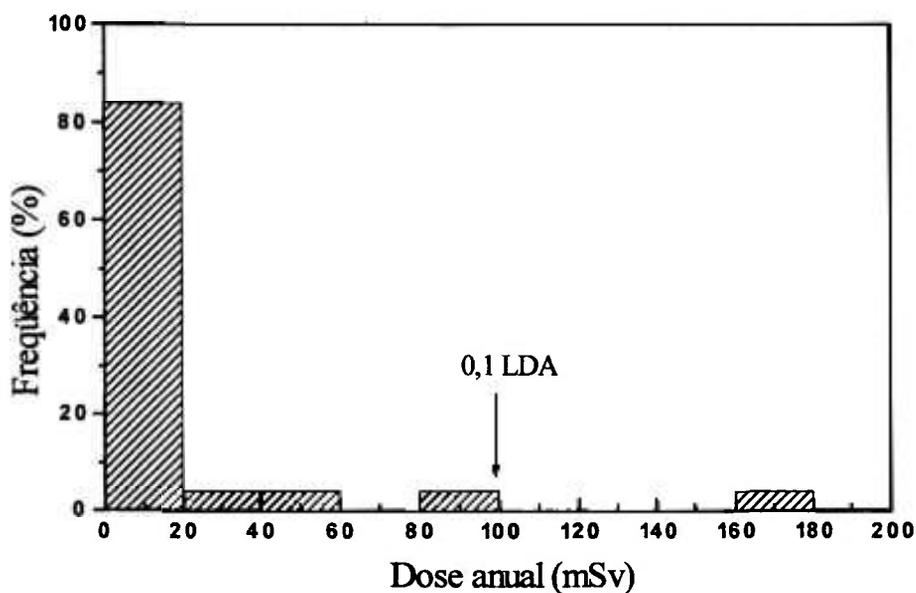


Figura 6: Frequência da distribuição de doses equivalentes anuais na tireóide de diferentes trabalhadores.

A Tabela X mostra os parâmetros resultantes da análise realizada mediante ajuste por mínimos quadrados dos dados relativos à atividade retida em função do tempo na tireóide de cinco dos trabalhadores analisados anteriormente.

A meia vida efetiva média ($n=5$) foi de $39,4 \pm 6,1$ dias, o que resulta numa meia vida biológica do ^{125}I na tireóide de 115 dias. Na mesma tabela foram colocados os valores de t_{eff} encontrados na literatura, com os quais podemos comparar nossos resultados. Podemos observar que enquanto a média de todos estes dados da literatura é de $t_{\text{eff}} = 35,3 \pm 8,0$ dias, a média obtida excluindo os tres dados mais antigos, anteriores a 1970, é de $t_{\text{eff}} = 38,2 \pm 3,4$ dias o que confirma com boa aproximação a nossa determinação.

Tabela X Análise por mínimos quadrados da atividade de ^{125}I na tireóide de 5 trabalhadores e cálculo da meia vida efetiva do ^{125}I .

TRABA- LHADOR	NÚMERO DE MEDIDAS	ATIVIDADE INICIAL EXTRAPOLADA	INCLINAÇÃO DA CURVA AJUSTADA	MEIA-VIDA EFETIVA	LIMITES DE CONFIANÇA
		$A^* \pm \text{SD}$ (kBq)	$B^* \pm \text{SD}$ (dias ⁻¹)	$T_{\text{eff}} \pm \text{SD}$ (dias)	95% (dias)
A-2	16	$0,25 \pm 0,02$	$0,0147 \pm 0,0022$	$47,0 \pm 7,1$	31,8 - 62,2
B-1	6	$0,44 \pm 0,02$	$0,0218 \pm 0,0037$	$31,7 \pm 5,5$	16,4 - 47,0
D-1	12	$7,66 \pm 0,10$	$0,0185 \pm 0,0007$	$37,4 \pm 1,4$	34,3 - 40,5
F-1	9	$0,56 \pm 0,02$	$0,0188 \pm 0,0028$	$36,8 \pm 5,5$	23,8 - 49,8
F-5	15	$24,20 \pm 0,28$	$0,0157 \pm 0,0006$	$44,2 \pm 1,6$	40,7 - 47,7

* Da equação $T(t) = Ae^{-Bt}$

Valores da literatura para t_{eff} (dias):

(56) ICRP 2	(1960)	41,8 (calculado a partir de $t_{1/2}$ biológico = 138 dias)
(43) Harper, P.V.	(1963)	27
(7) Benporath, M.	(1966)	17
(14) Bordell, F.	(1972)	$40,6 \pm 3,2$
(62) Johnson, J.R.	(1978)	43,6
(70) Lambert, J.P.	(1981)	36,0
(16) Broga, D.W.	(1983)	$40,1 \pm 5,82$
(59) ICRP 54	(1988)	34,3 (calculado a partir de $t_{1/2}$ biológico=80 dias)
(104) Nishizawa, K	(1990)	35,5
(139) Zvonova, I.A.	(1994)	37 ± 5

As Figuras 7 e 8 mostram a atividade presente na tireóide desses trabalhadores em função do tempo.

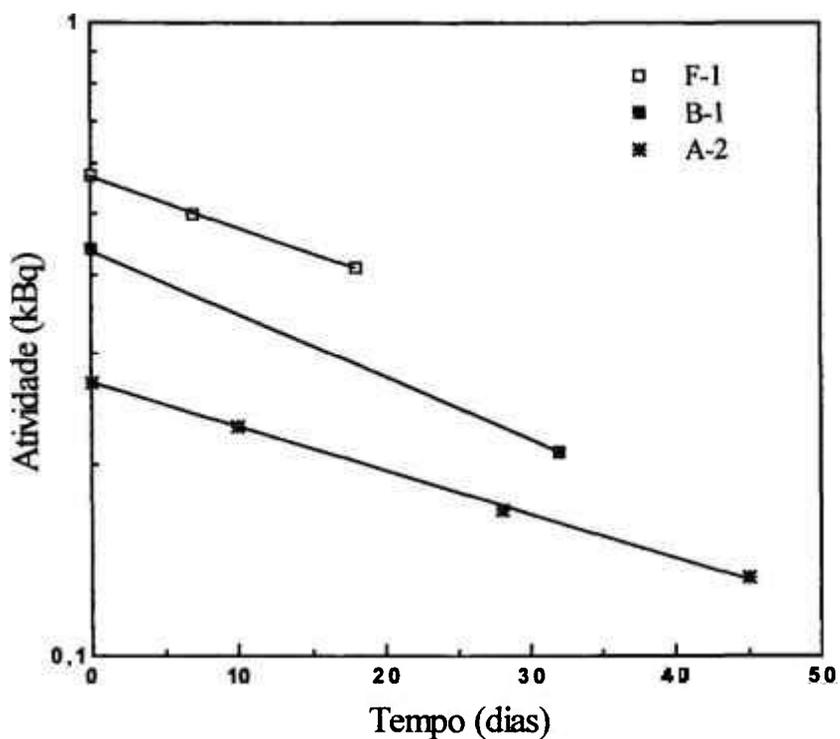


Figura 7: Atividade na tireóide de três trabalhadores contaminados com ^{125}I , com atividade inicial inferior a 1 kBq.

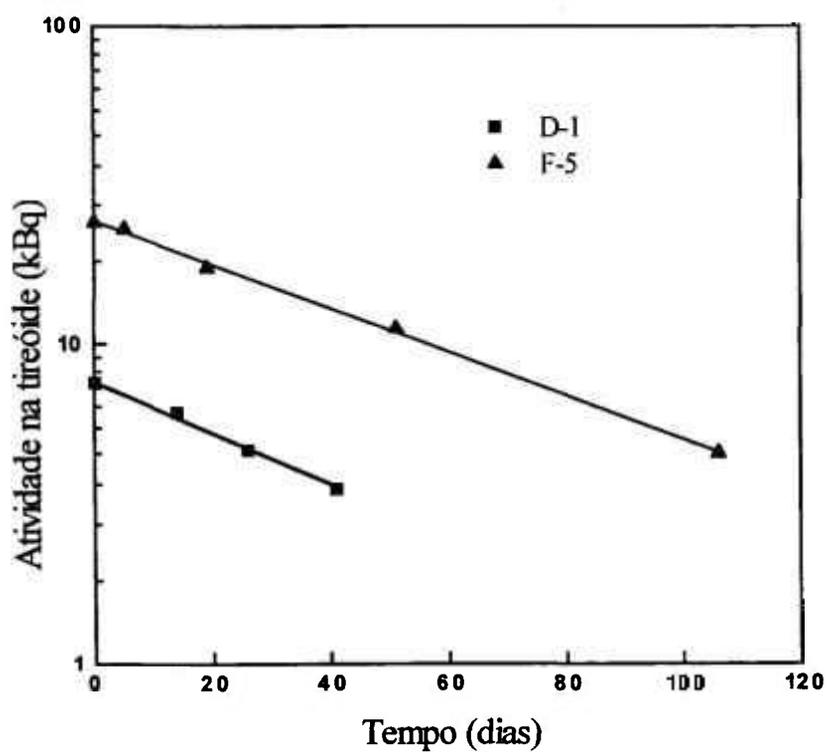


Figura 8: Atividade na tireóide de dois trabalhadores contaminados com ^{125}I , com atividade inicial acima de 4 kBq.

3.3. ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE ATIVIDADE MÁXIMA NA TIREÓIDE E ATIVIDADE NA URINA ALGUMAS HORAS APÓS A CONTAMINAÇÃO

3.3.1. DADOS RELATIVOS AO MODELO ANIMAL

A cinética de acúmulo do ^{125}I na tireóide do cão durante 48 horas para 6 doses administradas é mostrada na Figura 9, os dados experimentais sendo apresentados na Tabela XI. Um dos níveis de radioatividade foi administrado em duplicata (254 kBq e 263 kBq) para testar a reprodutibilidade da resposta. No caso do cão a atividade máxima ocorre na 48^a hora embora na 24^a hora já se observe que cerca de 90% do total é incorporado.

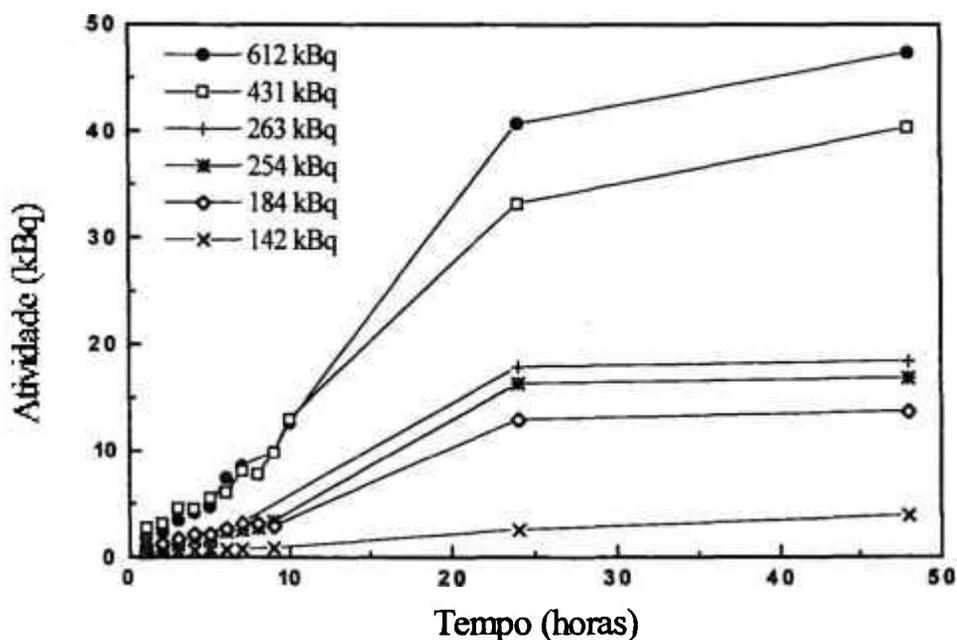


Figura 9: Atividade na tireóide do cão nas 48 horas que se seguem à administração de diversas doses de ^{125}I .

TABELA XI: Atividade na tireóide várias horas após a administração de ^{125}I .

Parâmetro Medido	ATIVIDADE (kBq)					
	^{125}I administrado					
	142	184	254	263	431	612
T-1	0,440	0,480	0,729	0,60	2,77	1,82
T-2	0,474	0,592	0,977	1,29	3,16	2,34
T-3	0,601	0,769	1,24	1,77	4,60	3,51
T-4	0,851	1,638	1,78	2,23	4,63	4,96
T-5	0,879	2,098	1,62	-	5,56	4,22
T-6	-	-	2,46	2,72	6,09	7,47
T-7	0,779	2,123	2,59	3,21	8,08	8,58
T-8	-	-	2,79	-	7,81	-
T-9	0,903	2,953	3,38	-	9,82	9,88
T-10	-	-	-	-	12,95	12,65
T-24	2,61	12,96	16,36	17,90	33,19	40,71
T-48	3,92	13,67	16,84	18,42	40,33	47,36

A partir dos dados apresentados nesta tabela foi possível calcular a porcentagem média de captação tireoideana do cão em várias horas, sendo T-4 = 0,83%, T-24 = 6,9% e T-48 = 7,6%. A variação da porcentagem de captação com o tempo se dá de acordo com a equação : $Y_{\% \text{ captação}} = 0,15 X_{\text{horas}} + 1,32$ ($r = 0,886$).

Na urina, a atividade encontrada nas 10 horas que se seguem à administração das 6 doses de ^{125}I pode ser vista na Fig.10. Até a 5^a- 6^a hora a atividade de ^{125}I eliminado na urina vai aumentando sofrendo um decréscimo nas horas seguintes.

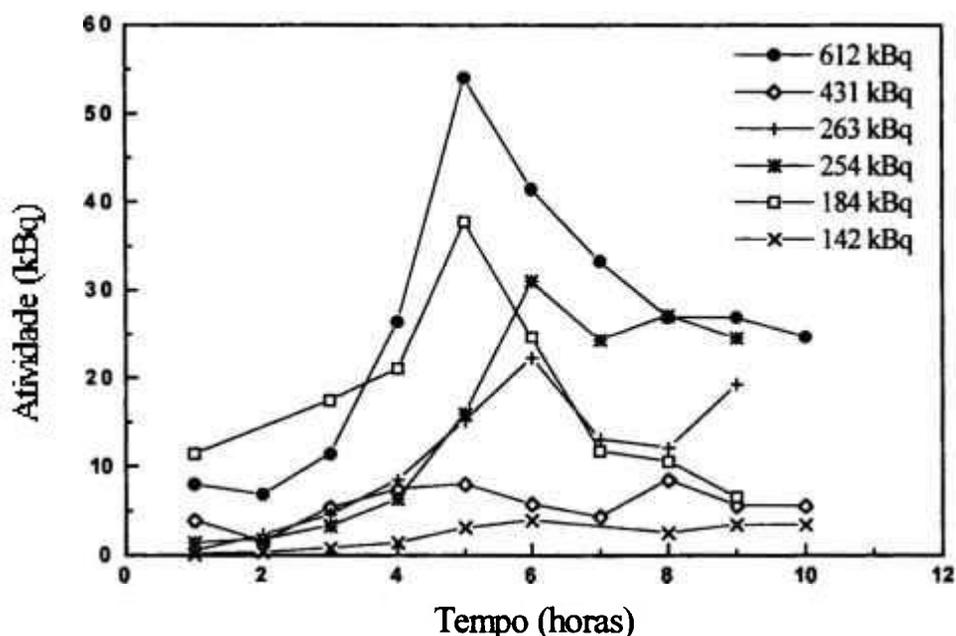


Figura 10: Atividade de ^{125}I presente na urina do cão nas 10 horas que se seguem à administração de diversas doses de ^{125}I .

A análise da correlação existente entre a atividade de ^{125}I (parcial e integrada) presente na urina nas primeiras 6 horas após a administração deste radioisótopo e a atividade na tireóide na 48^a hora (atividade máxima) é mostrada na Tabela XII, onde também foi calculada a captação tireoideana (porcentagem de radioiodo incorporado sobre o total administrado) relativa a 48 horas.

TABELA XII : Relação entre atividade máxima na tireóide após 48 horas da administração de ^{125}I e atividade na urina em várias horas .

Parâmetro Medido	ATIVIDADE PARCIAL(kBq)						Análise estatística	
	^{125}I administrado						r	p
	142	184	254	263	431	612		
U-1	0,135	3,93	1,41	0,49	11,46	8,0	0,865	< 0,05
U-2	0,330	4,35	1,79	2,3	-	6,85	0,887	< 0,02
U-3	0,805	5,39	3,31	4,6	17,45	11,43	0,885	< 0,02
U-4	1,45	7,44	6,31	8,5	21,07	26,44	0,993	< 0,001
U-5	3,16	8,02	15,96	15,2	37,78	54,02	0,985	< 0,001
U-6	3,95	5,8	31,04	22,3	24,65	41,5	0,789	< 0,1
T-48	3,92	13,67	16,84	18,42	40,33	47,36	0,975*	< 0,001*
% captação tireoideana	2,8	7,4	6,6	7,0	9,4	7,7		

* correlação entre atividade de ^{125}I administrado e T-48

Parâmetro Medido	ATIVIDADE INTEGRADA (kBq)						Análise estatística	
	^{125}I administrado						r	p
	142	184	254	263	431	612		
U-1	0,135	3,93	1,41	0,49	11,46	8,0	0,865	< 0,05
U-2	0,465	8,28	3,20	2,79		14,85	0,883	< 0,02
U-3	1,27	13,67	6,51	7,39	28,91	26,28	0,932	< 0,01
U-4	2,72	21,11	12,82	15,89	49,98	52,72	0,974	< 0,001
U-5	5,88	29,13	28,78	31,09	87,76	106,74	0,995	< 0,001
U-6	9,83	34,93	59,82	53,39	112,41	148,24	0,990	< 0,001
T-48	3,92	13,67	16,84	18,42	40,33	47,36	-	-

Existe uma correlação altamente significativa ($p < 0,001$) entre a atividade administrada e aquela encontrada na tireóide após 48 horas. Enquanto a análise das atividades urinárias parciais pode ser interessante para estudar a cinética da distribuição do ^{125}I em si, consideramos as atividades integradas aquelas realmente de interesse para a nossa finalidade. A mais alta correlação entre esses dois tipos de medida foi encontrada a partir das 4 horas após a administração de ^{125}I . Nestes tempos a correlação foi altamente significativa ($p < 0,001$).

Com base nisso optamos por fazer nosso estudo relacionando a atividade máxima na tireóide (T-48) com a atividade presente na urina na 4ª hora (U-4), sendo este último tempo também perfeitamente adequado para monitorar o pessoal que está utilizando ^{125}I no caso, por exemplo, de uma marcação.

A Figura 11 mostra a reta resultante da análise de regressão referente a esses dois parâmetros (T-48 e U-4) e relativa equação.

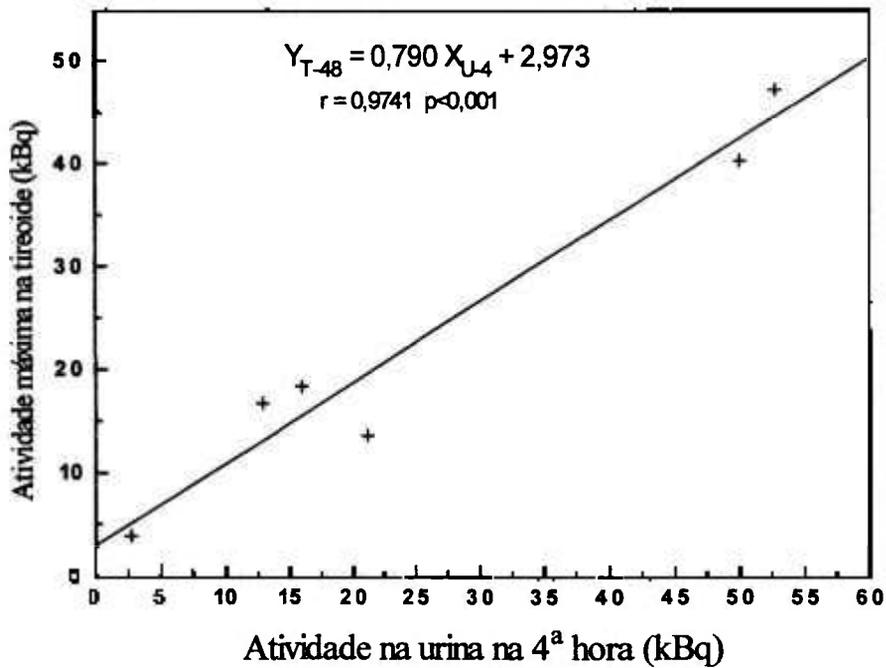


Figura 11: Correlação entre a atividade máxima de ^{125}I presente na tireóide do cão após 48 horas e a atividade presente na urina após 4 horas da contaminação.

Ressaltamos a importância da utilização do modelo animal na realização deste estudo sendo que teria resultado praticamente impossível e anti-ética a realização de um estudo similar em seres humanos.

3.3.2. DADOS OBTIDOS EM SERES HUMANOS

A variabilidade inter-indivíduos de captação tireoideana é apresentada na Tabela XIII onde são relacionadas as captações tireoideanas de 2, 4 e 24 horas e as atividades na urina de 2 e 4 horas após a administração de ^{131}I ou de ^{125}I em 20 pacientes e 4 voluntários, sendo que estes últimos receberam doses muito mais baixas daquelas administradas anteriormente ao cão.

Nas 24 pessoas analisadas a captação tireoideana após 4 horas, calculada a partir dos dados apresentados na Tabela XIII, variou de 4,8% a 10,6% com uma média de 7,4% (DP = $\pm 2,1\%$). Embora para o estudo da correlação entre as atividades de iodo na urina 4 horas após a contaminação e a incorporação máxima na tireóide de seres humanos utilize-se apenas a porcentagem de captação após 24 horas, o dado de captação na 4^a hora é interessante para o estudo referente à utilização de bloqueadores. Neste momento já há uma grande incorporação de iodo na tireóide (cerca de 35% do total que incorpora em 24 horas). A captação tireoideana após 24 horas da administração variou na população analisada de 14,7 a 35,2% com uma média de 21,2% (DP = $\pm 6,0\%$), valor este de grande interesse para comparação com dados da literatura. O mesmo parâmetro, após 2 horas, resultou ser 4,6% (DP = $\pm 1,7\%$). Utilizando estes dados foi possível obter a seguinte relação entre captação e tempo : $Y_{\% \text{ captação}} = 0,73 X_{\text{horas}} + 3,77$ (r = 0,9972). A atividade máxima da tireóide no caso de humanos foi considerada aquela da 24^a hora, por ser esta a medida que se faz nos testes rotineiros de captação tireoideana. Trata-se de uma aproximação, uma vez que se sabe que a atividade máxima incorporada ocorre em 48 horas, sendo em geral, 10 a 15% maior do que aquela encontrada nas 24 horas. Os experimentos em pacientes foram realizados com ^{131}I pois este é o radioisótopo utilizado em

geral nos testes clínicos de captação tireoideana. Considerando que 1 MBq de ^{125}I corresponde a 1,54 ng de ^{125}I (0,01232 átomo-nanogramas), enquanto 1 MBq de ^{131}I corresponde a 0,217 ng do mesmo radioisótopo (0,001657 átomo-nanogramas), para poder representar as duas atividades no mesmo gráfico, dividimos o valor da radioatividade medida para o ^{131}I pelo fator $0,01232/0,001657 = 7,4$. Mediante esta normalização pudemos expressar os dados devidos ao ^{131}I , como se fossem devidos ao mesmo número de átomos de ^{125}I e representar todos os dados no mesmo gráfico, seja usando modelo animal ou humano, ^{125}I ou ^{131}I .

Tabela XIII: Captação tireoideana 2, 4 e 24 horas após a administração de ^{131}I ou ^{125}I e atividades urinárias de 2 e 4 horas.

Número do paciente	^{131}I *	^{125}I **	T-2	U-2	T-4	U-4	T-24
	(kBq)	(kBq)	(kBq)	(kBq)	(kBq)	(kBq)	(kBq)
1	370	50	1,6	2,3	2,6	5,5	8,2
2	370	50	3,5	5,6	5,1	9,3	10,7
3	370	50	2,2	3,6	4,4	9,2	17,6
4	370	50	3,0	2,1	4,0	5,5	17,0
5	370	50	3,4	6,9	4,8	11,1	10,6
6	740	100	3,9	-	6,4	23,1	15,1
7	740	100	4,1	8,7	5,9	15,8	25,8
8	740	100	3,7	-	7,2	9,6	18,1
9	740	100	3,0	7,2	9,1	30,2	25,1
10	1480	200	8,2	23,8	12,2	60,3	34,8
11	2220	300	18,9	23,6	28,2	40,4	91,8
12	2960	400	15,2	49,5	22,4	74,8	90,8
13	3145	425	14,9	21,0	25,5	59,6	82,0
14	3645	493	42,4	-	59,7	100,9	136,3
15	3700	500	37,5	-	53,0	86,9	101,0
16	3700	500	34,5	-	38,0	88,4	98,5
17	3700	500	15,0	23,0	25,5	66,5	74,5
18	3700	500	17,5	43,2	24,0	67,5	80,0
19	3700	500	19,0	-	30,5	59,1	77,0
20	3700	500	14,0	-	24,0	61,5	80,0
Voluntário 1	370	50	1,90	2,07	2,6	6,3	10,4
Voluntário 2	740	100	3,10	-	6,8	9,6	16,0
Voluntário 3		***25,4	1,30	1,11	2,6	3,3	6,1
Voluntário 4		***38,4	1,20	1,07	2,3	3,6	5,7

* Atividade de ^{131}I administrada

** Atividade equivalente à incorporação de um mesmo número de átomos de ^{125}I

*** Atividade de ^{125}I administrada diretamente

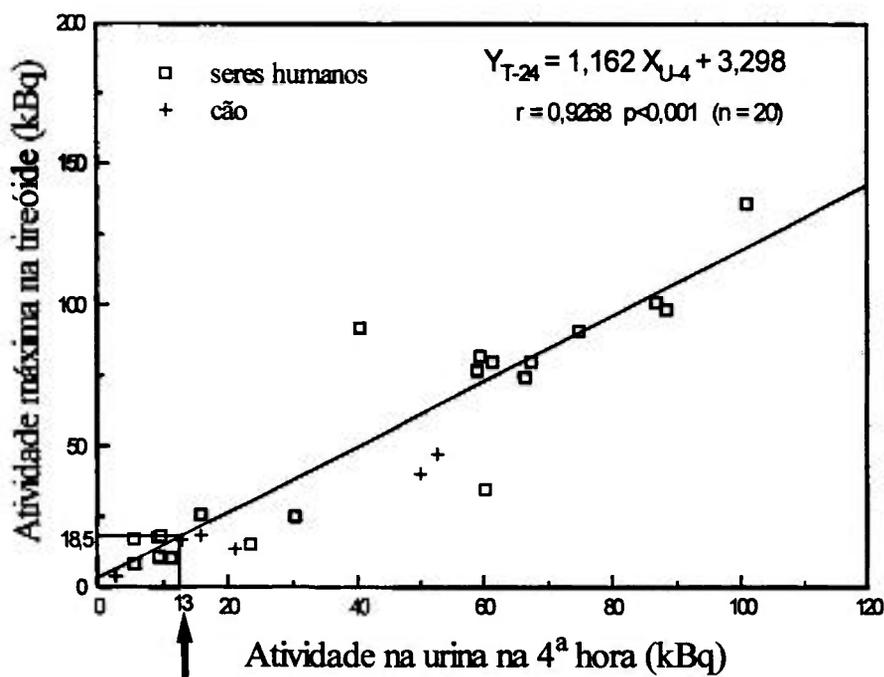


Figura 12: Correlação entre a atividade máxima de ^{125}I presente na tireóide de seres humanos (□) e a atividade presente na urina 4 horas após ocorrida a contaminação. Na figura foram plotados também os dados obtidos para o cão (+). A seta indica o valor de U-4 correspondente à 2ª intervenção de acordo com a USNRC.

A Figura 12 mostra a correlação obtida entre a atividade máxima na tireóide e a atividade na urina 4 horas após a administração da dose em seres humanos e no modelo animal. Colocamos na Figura 12 para finalidade exclusiva de comparação, os dados obtidos para o cachorro que porém não foram considerados para o cálculo da equação de regressão. A inclinação da curva

encontrada para seres humanos resultou 47% maior indicando, a paridade de atividade na urina, uma maior captação tireoideana. O coeficiente de correlação foi pouco inferior àquele apresentado no caso do modelo animal, apresentando também níveis de significancia comparáveis. Isto ao nosso ver indica que a variabilidade inter-individual não é tal que possa invalidar a aplicação do estudo a seres humanos. A mesma análise realizada correlacionando T-24 com U-2 (n = 13), resultou na seguinte equação : $Y_{T-24} = 1,859 X_{U-2} + 12,23$ ($r = 0,8503$, $p < 0,001$).

A Tabela XIV mostra as atividades de ^{125}I e ^{131}I na tireóide de quatro voluntários, obtidas experimentalmente e extrapoladas através da curva de correlação apresentada na Figura 12.

TABELA XIV: Comparação entre as atividades máximas de ^{125}I e ^{131}I medidas na tireóide de quatro voluntários e as mesmas atividades calculadas pela equação de regressão da Figura 12.

Voluntário	Atividade na urina na 4ª hora U-4 (kBq)	Atividade experimental T-24 (kBq)	Atividade extrapolada T-24 (kBq)	Razão atividades exper/extrap
1 (^{131}I)	7,10	10,40	11,51	0,90
2 (^{131}I)	9,58	15,98	14,40	1,11
3 (^{125}I)	3,28	6,10	7,07	0,86
4 (^{125}I)	3,58	5,65	7,42	0,76
				$M=0,91 \pm 16,2\%$

No caso dos voluntários 1, 3 e 4 a equação superestimou as atividades na tireóide de 10%, 14% e 24% respectivamente. No caso do voluntário 2 houve uma subestimação de 11%. Considerando os quatro casos a correlação entre as atividades experimentais e extrapoladas foi porém claramente significativa ($r = 0,986$, $p < 0,02$), a razão entre as duas apresentando um erro (CV) da ordem de 16%.

A comparação entre a cinética de acúmulo do ^{125}I na tireóide de um voluntário e do cão ao longo de 48 horas é mostrada na figura 13 e não parece apresentar diferenças relevantes em seu andamento, apesar do cão apresentar, como já observado, uma captação bem inferior, da ordem de 7 % após 48 horas da administração.

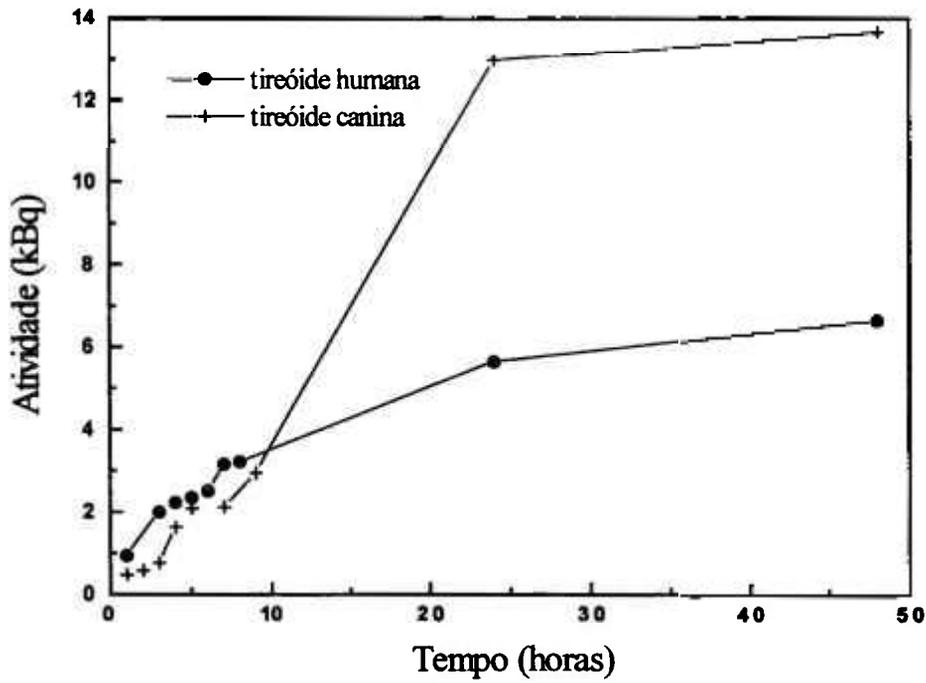


Figura 13: Curva de acúmulo de ^{125}I na tireóide de um cão (+) e de um ser humano(●) nas 48 horas que seguem a uma contaminação com 184 e 38,4 kBq de ^{125}I respectivamente.

A Figura 14 mostra a atividade de ^{125}I na urina do cão e do mesmo voluntário nas 8 primeiras horas após a ingestão do iodo : foi confirmada, também para o ser humano, a presença de um pico de radioatividade na 4^a hora.:

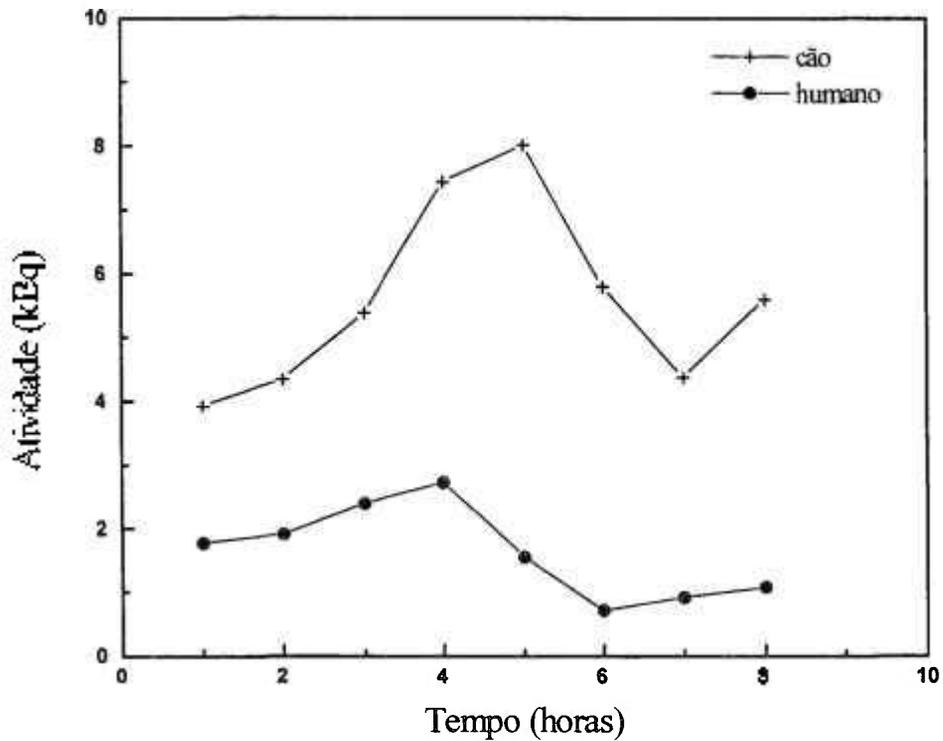


Figura 14: Atividade de ^{125}I presente na urina de um cão (+) e de um ser humano (●) nas 8 horas que seguem a uma contaminação com 184 e 38,4 kBq de ^{125}I respectivamente.

Com base nestes dados e similaridade de comportamento, o modelo canino passou a ser usado para a análise comparativa do efeito de diferentes bloqueadores.

3.4 ESTUDO DA AÇÃO DE DIFERENTES BLOQUEADORES NA CAPTAÇÃO DO ^{125}I PELA TIREÓIDE

A figura 15 mostra a cinética de captação tireoideana, ao longo de 72 horas, observada quando 5 mg de tapazol, 1 g de perclorato de potássio e 100 mg de iodeto de potássio são administrados no cão 4 horas após a ingestão do ^{125}I , bem como aquela ocorrida quando nenhuma droga é administrada. Ressaltamos que os dois experimentos sem bloqueador foram realizados com um intervalo de 2 anos para avaliar a reprodutibilidade intra-indivíduo.

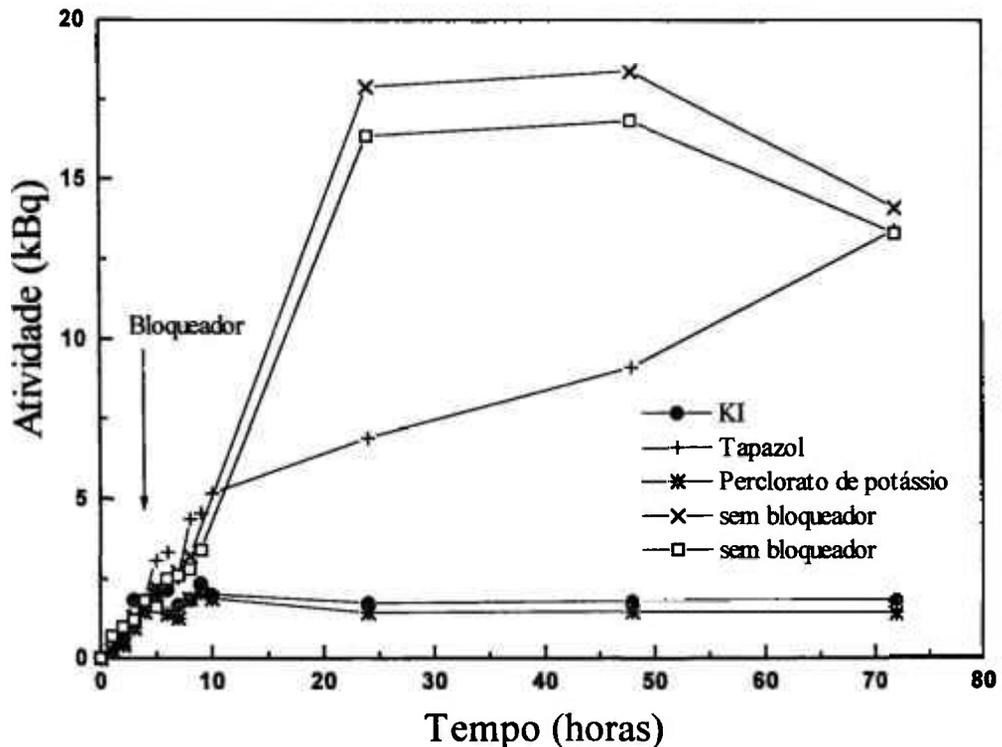


Figura 15: Atividade na tireóide de um cão durante as 72 horas que seguem uma contaminação, quando diferentes drogas são administradas 4 horas após a contaminação.

Tanto o iodeto quanto o perclorato de potássio têm uma ação efetiva de bloqueio. O tapazol, entretanto, embora se saiba que interfere na organificação, parece não reduzir, mas somente retardar a incorporação total de iodo.

A Tabela XV mostra a atividade já presente na tireóide do cão no momento da introdução desses bloqueadores (atividade na 4^a hora), e as atividades na 24^a hora, na 48^a hora e na 72^a hora, bem como a porcentagem de bloqueio conseguida com estes agentes, calculada utilizando os máximos de incorporação obtidos sem e com bloqueador.

Tabela XV : Efeito de diferentes bloqueadores na captação tireoideana de ¹²⁵I do cão.

Agente bloqueador	Atividade administrada (kBq)	T-4 (kBq)	T-24 (kBq)	T-48 (kBq)	T-72 (kBq)	Bloqueio (%)
Sem bloqueador (Exp1)	263	1,8	17,9	18,4	14,1	
Sem bloqueador (Exp2)	254	1,8	16,4	16,8	13,3	
Tapazol	261	1,9	6,9	9,1	13,4	24
Iodeto de potássio	263	1,6	1,7	1,8	1,8	90
Perclorato de potássio	259	1,4	1,4	1,5	1,4	91

Quando o iodeto de potássio e o perclorato de potássio são utilizados, o máximo de incorporação de iodo acontece na 48^a hora, analogamente

ao que ocorre quando não é utilizada qualquer droga bloqueadora. No caso do tapazol a atividade máxima ocorre na 72^a hora.

Sendo que as ações do perclorato e do iodeto foram análogas, para estudar a dose ideal para um bloqueio efetivo escolhemos o iodeto de potássio que apresenta toxicidade menor e é o mais usado, em geral, para este fim.

O bloqueio conseguido com doses diferentes de KI pode ser visualizado na Figura 16. Também neste caso ressaltamos que os dois experimentos que utilizam 25 mg de KI foram realizados com um intervalo de 2 anos para avaliar a reprodutibilidade intra-individual do bloqueio.

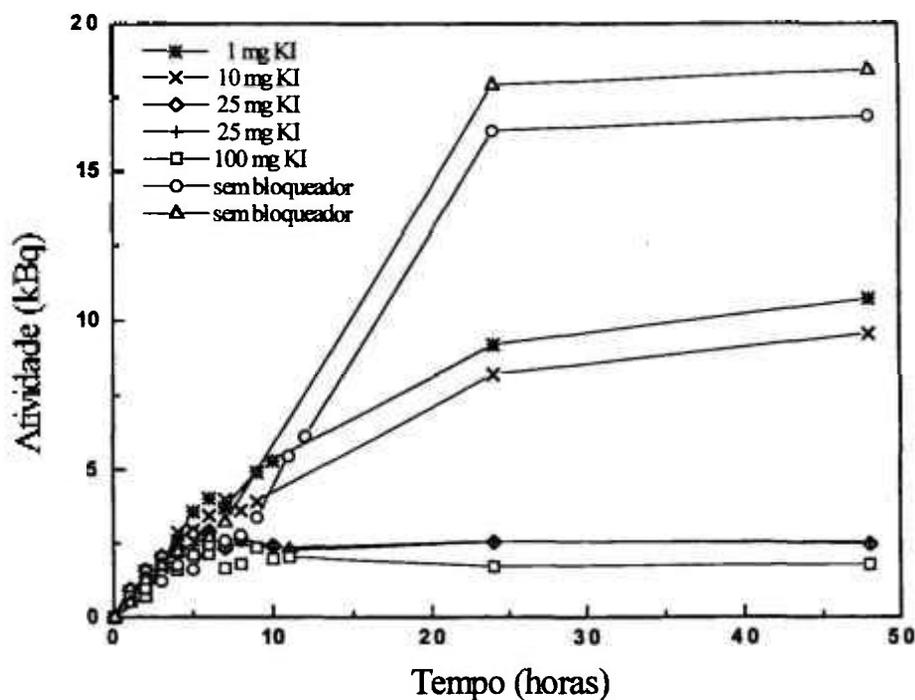


Figura 16: Atividade na tireóide de um cão nas 48 horas que seguem a uma contaminação quando diferentes doses de KI são administradas 4 horas após a mesma contaminação.

A atividade máxima na tireóide e a respectiva porcentagem de bloqueio, quando administradas via oral diferentes doses de KI, podem ser vistas na tabela XVI.

Tabela XVI : Bloqueio alcançado com diferentes doses de iodeto de potássio.

Dose de KI (mg)	Atividade administrada (kBq)	T-4 (kBq)	T-48 (kBq)	Bloqueio (%)
0	259	2,01	17,4	0
1	261	2,61	10,7	39
10	264	2,89	9,6	45
25	279	2,18	2,6	85
100	263	1,62	1,8	90

Sendo que, com base nestes dados, a diferença em bloqueio entre a administração de 25 e 100 mg de KI é de apenas 5 %, para finalidade prática poderá ser utilizada a dose menor que, no caso de um ser humano de 70 kg, resultou ser aproximadamente de 100 mg de KI.

4. DISCUSSÃO

O presente trabalho foi desenvolvido em quatro fases distintas e consequentes.

A primeira fase consistiu na padronização de uma técnica de monitoração de ^{125}I na tireóide testando os principais parâmetros relacionados com a qualidade das mensurações. A segunda fase foi praticamente a aplicação direta desta metodologia numa triagem populacional realizada na cidade de São Paulo, em profissionais expostos a este radioisótopo.

Após a análise dos resultados obtidos veio a preocupação em tentar diminuir a contaminação tireoideana destes trabalhadores, mediante uma ação de bloqueio da incorporação de ^{125}I na tireóide que pudesse ser aplicada poucas horas após a exposição, evitando assim a utilização indiscriminada e às vezes perigosa de agentes bloqueadores, aparentemente não necessária na maioria dos casos. A terceira fase do trabalho, portanto, consistiu num estudo relativo à possível correlação existente entre máxima incorporação de radioiodo na tireóide e o conteúdo urinário do mesmo radioisótopo em tempos diferentes após a exposição. Este estudo foi realizado primeiramente em modelo animal (cão) em comparação com dados obtidos em seres humanos. Finalmente, na quarta fase, foi possível utilizar o modelo animal para realizar um estudo comparativo entre a ação de alguns dos principais bloqueadores existentes e entre diferentes doses do bloqueador escolhido : iodeto de potássio.

Analisaremos os resultados nesta mesma ordem, ressaltando desde já que os resultados obtidos em cada fase foram essenciais para poder passar à fase sucessiva.

Com relação à padronização da técnica de monitoração, lembramos que, como já mencionado em “Métodos”, foram realizadas adaptações eletrônicas num velho equipamento que possibilitaram sua efetiva recuperação e seu uso até o presente momento. Trata-se de um alcance aparentemente de pouca importância mas que, ao nosso ver, adquire uma relevância fundamental na hora que consideramos que enquanto existem inúmeros equipamentos capazes de detectar contaminações tireoideanas por ^{131}I , é difícil encontrar, em nosso país, equipamento e metodologia padronizada para detectar eficientemente contaminações por ^{125}I . Achamos importante ressaltar este fato, especialmente considerando o uso crescente do ^{125}I na marcação e aplicação de anticorpos monoclonais e de outros compostos utilizados no diagnóstico e na terapia de vários tipos de câncer (15,30,32,39,63). Enquanto a maioria dos pesquisadores prefere a aquisição de sistemas modernos, sofisticados e específicos, cada dia mais caros, lembramos que a adaptação de um equipamento inutilizado, praticamente de custo zero, como foi em nosso caso, pode ser às vezes a única alternativa em nossa realidade econômica, chegando a proporcionar uma ferramenta insubstituível no acompanhamento e prevenção destas contaminações.

Além disso, a referida adaptação nos ofereceu um equipamento cuja eficiência de detecção de 0,25% é da mesma ordem daquela apresentada por um sofisticado sistema baseado em detector de Germânio de alta pureza recentemente descrito por Kopp e cols (66) com $\epsilon=0,47\%$. Vale a pena lembrar que, enquanto este último sistema realiza medidas a uma distância de 8 cm entre cristal e simulador de pescoço, no nosso sistema esta distância foi fixada em 17 cm, o que resultou em menor eficiência para permitir maior precisão. Obviamente o sistema baseado em semicondutor como o de Germânio de alta pureza apresenta resolução muito maior, possibilitando uma

razão sinal-ruído superior e conseqüentemente maior sensibilidade, que no caso do trabalho supracitado foi da ordem de 2-11 Bq ou 128-196 Bq, conforme o tipo de cálculo utilizado para obter este parâmetro. A sensibilidade do nosso sistema, que variou entre 30 e 80 Bq também conforme o tipo de definição aplicada, é claramente inferior aos valores limites descritos por Nishizawa e cols (104) em um sistema de NaI (TI) com analisador multicanal e que vão de 1 a 5 Bq de acordo com a variação da distância pescoço-cristal de 0 a 5 cm, distância esta que determina uma variação na eficiência de 8,3 a 2,2%. É bom lembrar, porém, que, sempre de acordo com dados recentes relativos a contaminações por ^{125}I , os limites permissíveis deste radioisótopo na tireóide podem ser considerados entre 7,5 e 68,5 kBq (4,66,139) e portanto a sensibilidade apresentada pelo nosso sistema é mais que suficiente para a finalidade proposta. Lembramos também que trabalhos clássicos neste campo descrevem como perfeitamente adequadas sensibilidades da ordem de 2 kBq, apresentando limites mínimos de detecção da ordem de 300Bq (14,19).

Com relação à precisão ressaltamos a alta reprodutibilidade obtida na mensuração das nossas fontes com atividade superior a 2 kBq ($CV < 5\%$) como também daquelas com atividade muito baixa, com um $CV=33\%$ para a fonte de 50 Bq (Ver tabela VII). Estes valores caracterizam uma precisão que se situa entre as melhores já descritas na literatura (19,66,104).

No presente trabalho sempre existiu também uma preocupação com relação à exatidão das medidas. Dois tipos de experimentos foram realizados para confirmar que os valores por nós determinados fossem os mais próximos do valor real. Os dados apresentados na Fig. 5 mostram como a geometria da amostra, com volume e forma próximas àquelas da própria tireóide, não afetou significativamente o valor das medidas. Também a razão entre atividade absoluta das fontes, medida com exatidão comprovada em contador tipo poço, e a mesma atividade determinada por monitoração em

simulador de pescoço, resultou em um fator sempre próximo de 1, demonstrando que o uso do nosso simulador não introduziu nenhum erro sistemático significativo com relação à determinação absoluta. Neste tipo de medidas há porém várias fontes de erro que afetam diretamente a exatidão. Estes erros são devidos às características específicas do simulador, às características e diferenças anatômicas e fisiológicas dos indivíduos monitorados e a outras possíveis fontes de radiações presentes no organismo, além da tireóide (76). Uma preocupação análoga, especialmente devida à introdução de diferentes fatores de incerteza relacionados com a diversa anatomia individual, foi também levantada por outros autores que construíram simuladores bastante sofisticados, mais realisticamente antropomórficos e com possibilidade de variar a profundidade da tireóide e o ângulo entre o eixo de detecção e o eixo tireóide-centro do pescoço (19,66,69,103,104,132,133). A esse respeito temos que ressaltar que o nosso sistema é relativamente simples e limitado e que não foi realizado nenhum estudo particular relativo a estas fontes de incerteza. É preciso, entretanto, também reconhecer que os trabalhos mencionados ainda não chegaram a nenhuma solução substancial destes problemas, limitando-se especialmente à identificação das possíveis causas que originam as incertezas. Likhtarev e cols. (76) quantificaram as incertezas introduzidas nas medidas de atividade da tireóide pela variação dos parâmetros anatômicos e geométricos e concluíram serem estas aceitáveis, apresentando um CV de 25 a 40 %. Não realizamos, em nosso sistema, nenhum teste que pudesse fornecer uma indicação da magnitude e variabilidade de todos os erros devidos à variação de parâmetros anatômicos e geométricos introduzidos nas medidas individuais seja no modelo animal como em seres humanos e concordamos com a existência desta necessidade. Podemos somente constatar que o acordo encontrado entre as nossas medidas de incorporação tireoideana de ^{125}I e de ^{131}I , como também o acordo entre estas mesmas medidas e os

valores encontrados na literatura sugerem que os erros possivelmente introduzidos pelo nosso sistema de detecção e pela variabilidade individual não afetaram significativamente as conclusões deste estudo.

A triagem populacional realizada entre profissionais sujeitos a contaminações por ^{125}I na cidade de São Paulo, mostrou que 83% dos indivíduos expostos, que foram analisados, apresentaram contaminações significativas na tireóide e que 13% apresentaram valores superiores ao limite de 4 kBq estabelecido pela US NRC, acima do qual algum tipo de providência deve ser tomada. Considerando a dose equivalente anual (LDA) de 1 Sv, para a tireóide, podemos concluir que somente um indivíduo (3%) recebeu uma dose maior que 0,1 LDA (100 mSv). É interessante observar que em estudo análogo realizado por Zvonova e cols. (139) em trabalhadores de uma planta radioquímica de produção de ^{125}I em St. Petersburg (Rússia), uma porcentagem bem próxima (85%) dos trabalhadores foi encontrada significativamente contaminada, 60% apresentaram valores acima de 4 kBq e 10% uma dose maior que 0,1 LDA. Casualmente a máxima contaminação encontrada nos dois estudos foi idêntica, exatamente de 24 kBq. Considerando a quantidade muito maior de ^{125}I processada numa planta de produção podemos certamente afirmar que o nível de contaminação dos nossos profissionais é muito mais preocupante. Um estudo análogo realizado por Kivinity e cols. (65), também mostrou que profissionais realizando rotineiramente marcações com atividades bem maiores daquelas utilizadas em nossa triagem, tiveram em média contaminações tireoideanas menores.

A triagem realizada em São Paulo possibilitou também o cálculo da meia vida efetiva do ^{125}I encontrado na tireóide de 5 trabalhadores, cálculo que proporcionou um valor médio de 39,4 dias com uma alta reprodutibilidade inter-individual (CV=15 %). O valor médio por nós obtido apresentou também uma diferença de somente 3% com relação aos dados mais recentes da literatura (ver Tabela X) três dos quais ainda não eram disponíveis quando foi publicado o nosso primeiro estudo (4).

Como já mencionado, resolvemos alertar os indivíduos contaminados de acordo com as recomendações da US NRC, não existindo em nosso país normas específicas oficiais relativas a atitudes a serem tomadas nestes casos específicos. É interessante observar a existência em outros países de legislações muito mais estritas como na Áustria onde até há pouco tempo, existia um limite de captação anual para inalação de ^{125}I de 111 Bq (66).

Um aspecto que não foi suficientemente ressaltado e considerado nesta triagem é o fato que a nossa monitoração não foi realizada sistematicamente após uma ou um certo número de operações de marcação com ^{125}I e que portanto não é possível saber quando ocorreram as contaminações e conseqüentemente qual foi o máximo de incorporação por indivíduo. Isto é especialmente assustador especialmente se consideramos as contaminações mais graves.

Como conclusão deste estudo podemos afirmar que independentemente do cálculo da LDA, das recomendações da US RNC ou de qualquer outra normativa oficial, estamos convencidos que a nossa meta deve ser a obtenção de contaminação de menor nível possível (zero) para todos os trabalhadores. Neste sentido chegamos à conclusão que, considerando que o máximo de captação tireoideana por radioiodo acontece 24-48 horas após a exposição, o nosso programa de trabalho deveria incluir um controle dentro de sete dias para cada indivíduo que participou de uma reação de marcação e que

deveria existir um outro controle, a cada 2-3 meses, para todos os indivíduos que trabalham com ^{125}I no mesmo laboratório onde são realizadas as marcações (4). Esta programação está basicamente de acordo com as considerações levantadas por Lambert (70). Foram estas mesmas conclusões que nos levaram a realizar as etapas de trabalho já mencionadas e que constituíram a terceira e quarta fase do presente estudo.

A primeira parte do estudo realizado em modelo animal demonstrou que até seis horas após administração de ^{125}I , existe uma correlação significativa entre máxima radioatividade incorporada na tireóide, que para o cão ocorre 48 horas após a administração, e atividade na urina. O nível de significância da correlação mostrou um progressivo incremento de acordo com o tempo de coleta da urina, com valores de $p < 0,001$ a partir da 4ª hora. Houve correlação significativa ($p < 0,05$) também nas primeiras duas horas. Este tipo de estudo tão detalhado, com 6 doses diferentes e observando a reprodutibilidade intra-individual, era obviamente impossível de ser realizado no ser humano. Pudemos também observar que o máximo de radioatividade ocorre na urina de 5 ou 6 horas, com níveis relativamente altos já presentes na urina de 4 horas. A escolha da urina de 4 horas, que depois foi utilizada também para seres humanos, foi portanto devida a razões de maior precisão de trabalho, juntamente com considerações de praticidade e eficiência de bloqueio. Outros dados interessantes relativos à captação do ^{125}I pela tireóide do cão se referem à incorporação de 6,9 % e 7,6 % sobre o total de radioatividade administrada, respectivamente na 24ª e 48ª hora, e a uma incorporação de somente 0,83 % na 4ª hora após contaminação. Na literatura

existem poucos dados relativos a este modelo animal e os únicos por nós encontrados em trabalho de Moody e cols. (93), que utilizou ^{131}I , confirmam com boa aproximação os nossos dados : 5,3 % e 9,1 % de incorporação respectivamente na 24^a e 48^a hora, porém com um máximo de incorporação de 12,5 % na 72^a hora. Estes autores utilizaram dez cães de raça não definida, aproximadamente com o mesmo peso do nosso cão. Os dados fornecidos por estes autores permitem calcular, por extrapolação, uma possível incorporação de 2,4 % na 4^a hora, também relativamente próxima ao valor obtido por nós. Ressaltamos que tanto em nosso estudo quanto no de Moody e cols. (93) os cachorros receberam oralmente a dose de radioiodo. Em estudo anterior realizado por Belshaw e cols. (6), em beagles, sempre com ^{131}I , especificamente para definir um modelo cinético para o iodeto, a via de administração foi parenteral e a porcentagem de incorporação na 24^a hora e 48^a hora foi bem maior, da ordem de 28 %.

O estudo realizado em seres humanos (24 indivíduos normais), administrando ^{131}I ou ^{125}I , foi dirigido especificamente à verificação e estabelecimento do mesmo tipo de correlação já definida no cão : urina de 4 horas versus máximo de incorporação na tireóide (24 horas). Foi obtida uma correlação com o mesmo nível de significância já obtido para o cão e com inclinação maior. Durante este estudo foram também calculadas as captações de radioiodo nas 2, 4 e 24 horas com valores relativamente reprodutíveis para este tipo de determinação, sendo os coeficientes de variação respectivamente de 37 %, 29 % e 28 %.

Com relação à captação de radioiodo em seres humanos, os valores de T-24 por nós obtidos (valor médio de 21,2% para n=24) estão geralmente de acordo com dados análogos de diferentes autores, especialmente se consideramos trabalhos fundamentais como os de Dunning e cols. (36) que analisaram 565 casos, de Bernard e cols. (9) que se referem a 116 indivíduos e

de Blum e cols. (11), relativo a 62 voluntários que obtiveram no cálculo deste parâmetro, valores médios entre 18 e 27 %. Com relação à captação tireoideana nas primeiras horas encontramos na literatura somente 4 dados, dois relativos a T-4 (11,91) e dois relativos a T-6 (1,9). Considerando que a média destes dados resulta em 10,9 % de captação podemos afirmar que também neste caso o nosso valor de 7,4 % apresenta um acordo satisfatório com os estudos existentes.

Outro dado interessante relativo ao nosso estudo em seres humanos é aquele que demonstra como, utilizando a equação derivada da relação entre U-4 e T-24 para os 20 casos mencionados foi possível extrapolar, em 4 voluntários, a partir dos valores de U-4, os valores de captação que teria a tireóide após 24 horas. Medindo realmente T-24 dos quatro voluntários, foram encontrados valores próximos, como podemos verificar na Tabela XIV, os valores medidos e calculados apresentando uma diferença média inferior a 10 %. Este talvez represente o dado mais conclusivo e absolutamente inédito do presente trabalho, demonstrando, na prática, a exatidão alcançada mediante a aplicação da correlação aqui derivada.

A análise relativa à ação dos três diferentes bloqueadores (tapazol, perclorato de potássio e iodeto de potássio) no cão mostrou, pela primeira vez por comparação direta no mesmo animal, a eficiência de bloqueio de cada um deles. Perclorato e iodeto de potássio mostraram uma eficiência equivalente, dado este nunca mencionado na literatura. O iodeto de potássio foi escolhido para o estudo subsequente por ser o bloqueador mais conhecido e

que oferece garantia de toxicidade e efeitos colaterais menores (1,11,14,16,44,80,83,90,107,115,117,122,134).

A eficiência de bloqueio de 85 % com 25 mg de KI, mesmo quando o produto é administrado 4 horas após a ingestão, foi um dado inesperado e é devido à já mencionada menor captação tireoideana que há no cão, nas primeiras horas. De fato, enquanto os nossos dados relativos ao ser humano mostram uma curva de porcentagem de captação/hora com inclinação de 0,73, no caso do cão esta inclinação é da ordem de 0,15. É interessante observar que esta inclinação é idêntica àquela que é possível calcular a partir dos dados de Moody e cols. (93), obtidos no mesmo modelo animal. A diferença fundamental entre os nossos dados e aqueles do trabalho mencionado é que enquanto Moody e cols. obtiveram um bloqueio de 84% já administrando o bloqueador na hora zero, nós conseguimos 85 % de bloqueio, e com boa reprodutibilidade, mesmo administrando o KI na 4ª hora. Temos que lembrar, porém, que os mencionados autores não administraram KI oralmente, mas aplicaram topicamente uma solução de iodo em polivinil pirrolidone (Povidone I) cuja ação pode ser mais lenta e limitada. Uma análise dos dados relativos à incorporação de ^{125}I na tireóide do nosso cão após duas horas de contaminação mostrou um valor de 0,44 % que levaria a uma possibilidade de bloqueio de 94% . Esta possibilidade de utilizar o bloqueador já duas horas após a contaminação apresenta uma aplicação extremamente interessante, como podemos ver a seguir quando aplicamos estas mesmas considerações a seres humanos.

O subsequente estudo, realizado para definir qual seria a dose mais efetiva de KI no mesmo cão, mostrou sem sombra de dúvida ser a dose de 100 mg excessiva, podendo ser alcançado praticamente o mesmo efeito com uma dose de 25 mg. Esta mesma dosagem, reportada aos 70 kg do padrão humano, resultou num valor de 100 mg. Ressaltamos a importância deste fato,

pois 100 mg também é a dosagem determinada por vários autores por outras vias e amplamente usada em seres humanos. Lembramos também que este último estudo no cão mostrou uma excelente reprodutibilidade em suas respostas, as curvas sem bloqueador e com 25 mg de KI tendo resultado praticamente superponíveis após realizar diferentes experimentos com intervalo de aproximadamente 2 anos.

Testes efetivos de bloqueio em seres humanos não foram realizados no presente trabalho mas, após 4 horas do momento da exposição, pudemos calcular que ainda 65 % da radioatividade administrada pode ser bloqueada, valor este muito próximo dos 67 e 60 % de bloqueio obtidos experimentalmente por Ramsden (115) e Blum (11), bloqueando na 3ª hora, e do 68% obtido por Pahuja (107), em ratos, bloqueando na 4ª hora. O nosso valor é também próximo dos dados teóricos de 56 % e 64 %, calculados por Meck (83) e Miller (91), com base na captação das 4 horas, seguindo o mesmo procedimento nosso. Podemos portanto afirmar que o bloqueio que pode ser obtido em seres humanos administrando KI 4 horas após a ingestão de radioiodo está suficientemente comprovado e dificilmente proporcionará um efeito acima de 60-70 %. Os mesmos dados apresentados na Tabela XIII indicam porém que administrando KI na 2ª hora, há possibilidade de alcançar aproximadamente 78 % de bloqueio, confirmando os dados da literatura de acordo com os quais 69 a 84 % do bloqueio pode teoricamente ser obtido administrando KI após 1,5-2 horas (11,55,85,115).

Em conclusão, a partir do trabalho fundamental de Broga e cols. (17), que mediante modelo cinético tri-compartimental mostrou a possível

existência de uma relação direta entre conteúdo de radioiodo na urina e captação tireoideana, derivamos experimentalmente uma correlação altamente significativa entre atividade na urina de 4 horas e captação máxima de radioiodo na tireóide, em modelo animal e em seres humanos. Esta relação permitiu, no cão, ~ 85 % de bloqueio e pode permitir no ser humano aproximadamente 65 % de bloqueio, administrando o bloqueador somente no caso de uma comprovada contaminação tireoideana.

Existem inúmeros autores que relacionaram mais de 90 % de bloqueio quando o bloqueador foi administrado antes ou simultaneamente ao radioiodo (1,11,55,82,83,91,107,115) e além de Broga e cols. (17), outros autores também sugerem ser o período de até 4 horas após exposição, ainda útil para se realizar o bloqueio da tireóide (11,44,82,83,91,107,115). Nenhum autor porém, até o presente momento, se baseou em medidas de urina para realizar ou não o bloqueio desta glândula. Com base em nosso estudo poderia, por exemplo, ser estabelecido que atividades superiores a 18,5 kBq de ^{125}I , que determinam encaminhamento médico de acordo com as normas da "US Nuclear Regulatory Commission" (131), não serão toleradas na tireóide. Portanto, poderíamos derivar mediante a nossa equação um limite urinário de 13 kBq (Fig 12), acima do qual, automaticamente, deveria ser administrado o bloqueador. Existe também a possibilidade de se realizar um controle mais estrito, medindo a radioatividade urinária já na 1^a ou na 2^a hora e permitindo assim um bloqueio mais efetivo que se aproximaria de 80 %. Neste caso deveríamos porém considerar a probabilidade maior de erro devido à utilização de dados menos confiáveis, avaliando sua influência e relativas consequências .

5. CONCLUSÕES

1. A metodologia estabelecida para medir ^{125}I na tireóide mostrou-se precisa, exata e sensível, permitindo detectar contaminações tireoideanas de até 30-80 Bq.

2. Estabeleceu-se para cães e para humanos uma correlação entre a atividade de ^{125}I presente na urina num tempo precoce após ocorrida uma contaminação e a atividade máxima que a tireóide acumula se não houver qualquer intervenção. A melhor correlação entre esses parâmetros ocorreu com as atividades presentes na urina a partir da 4ª hora.

3. A atividade tireoideana extrapolada a partir da correlação estabelecida mostrou bom acordo com a atividade medida experimentalmente na tireóide, com uma diferença média inferior a 10%.

4. Os bloqueadores perclorato de potássio e iodeto de potássio se mostraram efetivos em diminuir a captação tireoideana quando administrados 4 horas após a contaminação, permitindo bloqueio de 85% no caso do cão e possíveis 65% no caso de seres humanos.

5. A partir de um limite urinário de 13 kBq encontrado 4 horas após uma exposição à radiação é aconselhável a utilização de um bloqueador para que sejam evitadas incorporações na tireóide superiores à 18,5 kBq.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ADAMS, C.A. ; BONNEL, J.A. Administration of stable iodide as a mean of reducing thyroid irradiation resulting from inhalation of radioactive iodine. *Health Phys.*, v. 7, p. 127-149, 1962.
- 2 - AHRÉN, B. ; RERUP, C. Kinetics of radioiodine released from prelabelled thyroid gland in vivo : influence of propylthiouracil.. *Pharmacol. Toxicol.*, v. 61, p. 69-71, 1987.
- 3 - ARCHER, V.E. In accidents, give KI promptly. *Health Phys.*, v. 49, n. 6, p. 1311-1312, 1985.
- 4 - BARTOLINI, P. ; RIBELA, M.T.C.P. ; ARAUJO, E.A. Results of a thyroid monitoring survey carried out on workers exposed to ^{125}I in São Paulo, Brazil. *Health Phys.*,v. 55, n. 3, p. 511-515, 1988.
- 5 - BEIERWALTES, W.H ; WIDMAN, J. How harmful to others are ^{131}I treated patients. *J. Nucl. Med.*, v. 33, n. 12, p. 2116-2117, 1992.
- 6 - BELSHAW, B. ; BARANDES, M. ; BECKER, D.D. ; BERMAN, M. A model of iodine kinetics in the dog. *Endocrinology*, v. 95, p. 1078-1093, 1973.
- 7 - BENPORATH, M. ; HOCHMAN, A. ; GROSS, J. A comparison of ^{125}I and ^{131}I as tracers in the diagnosis of thyroid disease. I. Physical aspects. *J. Nucl. Med.*, v. 7, p. 88-98, 1966.

- 8 - BENO, M. ; HIRABOVCOVA, A. ; PIKNOVA, D. ; MIKULECKY, M.; KUBACEK, L. ; VALACHOVA, H. Human postmortem thyroid ^{131}I content and risk estimates in Bratislava, Czechoslovakia following the Chernobyl accident. *Health Phys.*, v. 60, n. 2, p. 203-208, 1991.
- 9 - BERNARD, J.D. ; Mc DONALD, R.A. ; NESMITH, J.A. New normal ranges for the radioiodine uptake study. *J.Nucl. Med.*, v. 11, n. 7, p. 449-451, 1970.
- 10 - BIANCO, J.A. ; BROWN, P.A. ; DURACK, L. ; BADGER, C. ; BERNSTEIN, I. ; EARY, J. ; DURHAN, J. ; FISHER, D. ; SANDMAIER, B. ; SCHUENING, F. ; STORB, R. ; APPELBAUM, F.R. Effects of propylthiouracil on the bio distribution of an ^{131}I labeled anti- myeloid antibody in normal dogs : dosimetry and clinical implications. *J. Nucl. Med.*, v. 31, p. 1384-1389, 1990.
- 11 - BLUM, M. ; EISENBUD, M. Reduction of thyroid irradiation from ^{131}I by potassium iodide. *J. Amer. Med. Assoc.*, v. 200, p.1036-1040, 1967.
- 12 - BOOZ, J. ; SMITH, T. Local distribution of energy deposition in and around the follicles of a ^{125}I contaminated thyroid. *Curr. Top. Radiat. Q.*, v. 12, p. 12-32., 1977.
- 13 - BOOZ, J. ; PARETZKE, H.G. ; POMPLUM, E. ; OLKO, P. Auger-electron cascades, charge potential and microdosimetry of ^{125}I . *Radiat. Environ. Biophys.*, v. 26, p. 151-162, 1987.

- 14 - BORDELL, F.L. ; SAYEG, J.A. ; WALD, N. *In vivo* measured effective half life of ^{125}I in human thyroids. *Phys. Med. Biol.*, v. 17, n. 3, p. 365-373, 1972.
- 15 - BOVEN, E. ; LINDMA, T. ; MITCHELL, J.B. ; BURN, P.A. Selective cytotoxicity of ^{125}I -labelled monoclonal antibody T 101 in human malignant T cell lines. *Blood*, v. 67, n. 2, p. 429-435, 1986.
- 16 - BROGA, D.W. ; GILBERT, M.A. A review of three incidents involving the release of ^{125}I from seeds interstitially implanted within the prostate gland. *Health Phys.*, v. 45, n.3, p.593-597, 1983.
- 17 - BROGA, D.W. ; BERK, W.B. ; SHARPE, A.R.J. Efficacy of radioiodine urinalysis. *Health Phys.*, v. 50, n.5, p. 629-637, 1986.
- 18 - BURKI, H.J. ; KOCH, C. ; WOLFF, S. Molecular suicide studies of ^{125}I and ^3H desintegration in the DNA of Chinese Hamster cells. *Curr. Top. Radiat. Res. Q.*, v. 12, p. 408-425, 1977.
- 19 - BURNS, P.A. ; PEGGIE, J.R. An iodine ^{125}I thyroid measurement method. *Phys. Med. Biol*, v. 25, n. 3, p. 445-452, 1980.
- 20 - BUSHNELL, D.L. ; BOLES, M.A. ; KAUFMAN, G.E. ; WADAS, M.A. ; BARNES, W.E. Complications, sequela and dosimetry of iodine-131 therapy for thyroid carcinoma. *J.Nucl. Med.*, v. 33, n. 12, p. 2214-2220, 1992.
- 21 - CABELLO, A.J. ; FERRERI, J.C. Estimation of parameters in compartmental models of internal contamination. *Radiat. Prot. Dosim.*, v. 49, n. 4, p. 413-420, 1993.

- 22 - CARTER, L.J. Nationwide protection from ^{131}I urged. *Science(Washington, D.C.)*, v. 206, p. 201-206, 1979.
- 23 - CHARLTON, D.E. Fluorescence photon and Auger electron spectra. *Radiat. Res.*, v. 50, p. 455-463, 1972.
- 24 - CHARLTON, D.E. ; BOOZ, J. A Monte Carlo treatment of the decay of ^{125}I . *Radiat. Res.*, v. 87, p. 10-23, 1981.
- 25 - CHARLTON, D.E. ; POMPLUN, E. ; BOOZ, J. Some consequences of the Auger effect : fluorescence yield, charge potential and energy imparted. *Radiat. Res.*, v. 111, p. 553-564, 1987.
- 26 - CHARLTON, D.E. ; HOFER, K.G. ; VANLOON, N. ; SCHNEIDERMAN, M.H. Double- strand breaks from ^{125}I incorporated in the DNA and cell death. *Int. J. Radiat. Biol.*, v. 66, n. 5, p.437-440, 1994.
- 27 - CLERC, J. ; DAGOUSSET, F. ; IZEMBART, M. ; JAIS, J.P. ; HESHNATI, H.M. ; ALCAIS, A. ; CHEVALIER, A. ; LEGER, A.F. ; BARRITAU, L. Radioiodine therapy of the autonomous thyroid module in patients with or without visible extranodular activity. *J. Nucl. Med.*, v. 16, n. 2, p. 217-223, 1995.
- 28 - COMMERFORD, S.L. ; BOND, V.P. ; CRONKITE, E.P. Radiotoxicity of intra nuclear ^{125}I atoms not bound to DNA. *Int. J. Radiat. Biol.*, v. 37, n. 5, p. 547-554, 1980.
- 29 - COULARD, J.F. ; VERLY, W.G. ; HERRY, J.A. ; BOULENGER, R.R. Fate of the iodine radioisotopes in the human and estimation of the radiation exposure. *Health Phys.*, v. 11, p. 23-35, 1965.

- 30 - CRITZ, F.A. ; TARLTON, R.S. ; HOLLADAY, D.A. Prostate specific antigen-monitored combination radiotherapy for patients with prostate cancer : I-125 implant followed by external beam radiation. *Cancer(Philadelphia)*, v. 75, n. 9, p. 2383-2391, 1995.
- 31 - CROCKER, D.G. Nuclear reactor accidents. The use of KI as a blocking agent against radioiodine uptake in the thyroid. A review. *Health Phys.*, v. 46, n. 6, p. 1265-1279, 1984.
- 32 - DELANEY, T.F. ; SHIPLEY, W.U. ; OLEARY, M.P. ; BIGGS, P.J. ; PROUT, G.R. Preoperative irradiation, lymphadenectomy, and ¹²⁵I implantation for patients with localized carcinoma of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 12, p. 1779-1785, 1986.
- 33 - DELANGE, F. Correction of iodine deficiency : benefits and possible side effects. *Eur. J. Endocrinol.*, v. 132, p. 542-543, 1995.
- 34 - DOTTORINI, M.E. ; LOMUSCIO, G. ; MAZZUCHELLI, L. ; VIGNATI, A. ; COLOMBO, L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after ¹³¹I therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J. Nucl. Med.*, v.36, p. 21-27, 1995.
- 35 - DREXLER, G. The dosimetric quantities in the new ICRP recommendations. *Radiat. Prot. Dosim.*, v. 43, n. 1-4, p. 93-98, 1992.
- 36 - DUNNING, D.E. ; SCHWARZ, G. Variability of human thyroid characteristics and estimate of dose from ingested ¹³¹I. *Health Phys.*, v. 40, p. 661-675, 1981.

- 37 - ELLIS, R.E. ; NORDIN, B.E.C. ; TOTHILL., P. ; VEALL, N. The use of thyroid blocking agents. *Br. J. Radiol.*, v. 50, p. 203-204, 1977.
- 38 - ESPINASSE, P. ; CHASTANIER, P. ; LAHNECH, B. Thyroid uptake measurement using iodine-125 and iodine 131. *Phys. Med. Biol.*, v. 14, n. 1, p. 27-37, 1969.
- 39 - FERNANDEZ, P.M. ; ZAMORANO, L. ; YAKAR, D. ; GASPAR, L. ; WARMELINK, O. Permanent iodine 125 implants in the up-front treatment of malignant gliomas. *Neurosurgery*, v. 36, n. 3, p. 467-473, 1995.
- 40 - FTÁČNIKOVÁ, S. ; RAGAN, P. Radiation dose to the population of Slovak Republic from diagnostic nuclear medicine. *Health Phys.*, v. 69, n. 1, p. 16-20, 1995.
- 41 - GAVRON, A. ; FEIGE, V. Dose distribution and maximum permissible burden of ^{125}I in the thyroid gland. *Health Phys.*, v. 23, p. 491-493, 1972.
- 42 - GESELOWITZ, D.A. ; MAMANARWAY, M.E. ; HOFER, K.G. ; NEUMANN, R.D. The cytotoxicity of decays of tritium and iodine 125 incorporated in DNA of mamalian cells. Implications for the low-LET dosimetry of incorporated nuclides. *Radiat. Res.*, v. 142, n. 3, p. 321-326, 1995.
- 43 - HARPER, P.C. ; SIEMENS, W.D. ; LANTHROP, K.A. ; ENDLICH, H. Production and use of ^{125}I . *J. Nucl. Med.*, v. 4, p. 277, 1963.

- 44 - HAYES, A.H. Potassium iodide as a thyroid blocking agent in a radiation emergency : Final recommendations on use. *Fed. Regist.(Wash., D.C.)*, v. 47, n. 125, p. 28158-28159, 1982. (FR Doc 82-17468).
- 45 - HIPPEL, F.V. Potassium iodide policy. *Science(Washington, D.C.)*, v. 218, p. 6-8, 1982.
- 46 - HIPPEL, F.V. Potassium iodide for thyroid protection. *Science(Washington, D.C.)*, v.218, p. 1174-1175, 1982.
- 47 - HOFER, K.G. Biophysical aspects of Auger processes. *Int. J. Radiat. Biol.*, v. 61, n. 3, p. 289-292, 1992.
- 48 - HOFER, K.G. ; BAO, S.P. Low LET and high LET radiation action of ^{125}I decays in DNA : effect of cysteamine on micronucleus formation and cell killing. *Radiat. Res.*, v. 141, p. 183-192, 1995.
- 49 - HOLDEN, C. Potassium iodide and nuclear accidents. *Science(Washington, D.C.)*, v. 215, p. 1485, 1982.
- 50 - HORROCKS, D.L. ; KLEIN, P.R. Theoretical considerations for standardization of ^{125}I by the coincidence method. *Nucl. Instrum. Methods*, v. 124, p. 585-589, 1974.
- 51 - HORROCKS, D.L. Measurements of desintegration rates of ^{125}I sources with a single well type NaI (TL) detector. *Nucl. Instrum. Methods*, v. 125, p. 105-111, 1975.

- 52 - HOWELL, R.W. ; NARRA, V.R. ; SASTRY, K.S.R. ; RAO, D.V. On the equivalent dose for Auger electron emitters. *Radiat. Res.*, v. 134, p. 71-78, 1993.
- 53 - HUDA, W. ; GORDON, K. ; GREENBERG, I.D. Diagnostic thyroid procedures and corresponding radiation doses in Manitoba : 1981-1985. *Health Phys.*, v. 59, n. 3, p.287-293, 1990.
- 54 - IBIS, E. ; WILSON, C.R. ; COLLIER, B.D. ; AKANSEL, G.A. ; YOSS, R.G. ¹³¹I contamination from thyroid cancer patients. *J.Nucl. Med.*, v. 33, n. 1, p. 2110-2115, 1992.
- 55 - ILL' IN, L.A. ; ARKHANGEL, S.K.G.V. ; KONSTANTINOV, Y.O. ; LIKHATAREV, I.A. Radioactive iodine in the problem of radiation safety. (TR - 7536), p. 164-166, 1972.
- 56 - INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION
Report of Committee II on permissible dose for internal radiation. (ICRP - 2), 1960.
- 57 - INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION
Report of the task group on reference man. (ICRP - 23), 1973.
- 58 - INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION
Limits for intakes of radionuclides by workers. (ICRP - 30), 1978.
- 59 - INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION
Individual monitoring for intakes of radionuclides by workers : Design and interpretation. (ICRP - 54), 1988.

- 60 - INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION
1990 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. (*ICRP - 60*), 1991.
- 61 - IONNIDES, K.G. ; PAKOU, A.A. ; PAPADOPOULOU, A.A. Radioiodine retention in ovine thyroids in northwestern Greece following the reactor accident at Chernobyl. *Health Phys*, v. 60, n. 4, p. 517-521, 1991.
- 62 - JOHNSON, J.R. Summary of bioassay and thyroid monitoring results following an accidental exposure to ^{125}I . *Health Phys.*, v. 34, n. 1, p. 106-107, 1978.
- 63 - KAYE, K.W. ; OLSON, D.J. ; PAYNE, J.T. Detailed preliminary analysis of iodine-125 implantation for localized prostate cancer using percutaneous approach. *J. Urol.*, v. 153, n. 3, p. 1020-1025, 1995.
- 64 - KENNEDY, D. Potassium iodide as a thyroid-blocking agent in a radiation emergency. *Fed. Regist.(Wash.,D.C.)*, v. 43, n. 242, p. 58798-58800, 1978. (*FR Doc 78-34843*).
- 65 - KIVINITTY, K. ; NASMAN, P. ; LEPPALUOTO, J. Accumulation of ^{125}I in the thyroid glands of laboratory workers. *Health Phys.*, v. 46, n. 1, p. 234-236, 1984.
- 66 - KOPP, P. ; BERGMANN, H. ; HAVLIK, E. ; AINGINGER, H. ; UNFRIED, E. ; RIEDLMAYER, L. The use of a high purity Germanium detector for routine measurements of ^{125}I in radiation workers. *Health Phys.*, v. 67, n. 6, p. 616-620, 1994.

- 67 - KRAMER, G.H. ; INN, K.G.W. A summary of the proceedings of the workshop on : Standard phantoms for in-vivo radioactivity measurement. *Health Phys.*, v. 61, p. 893-894, 1991.
- 68 - KRAMER, G.H. ; ZAMORA, M.L. The Canadian National Calibration Reference Center for Bioassay and *in-vivo* monitoring : A program summary. *Health Phys.*,v. 67, n. 2, p. 192-196, 1994.
- 69 - LAHAM, A. ; FULÔP, M. ; RAGAN, P. Thyroidal ^{131}I monitoring system using whole- body counter capabilities. *Radiat. Prot. Dosim.*, v. 51, n. 2, p. 131-136,1994.
- 70 - LAMBERT, J.P. Report of a minor ^{125}I exposure in a research laboratory. *Health Phys.*, vol. 40, p. 746, 1981.
- 71 - LARSEN, P.R. ; INGBAR, S.H. The thyroid gland. In : *Williams, R.H.(ed.). Textbook of endocrinology. 8. ed., p. 358-487. Philadelphia, Pa : W.B. Saunders, 1992.*
- 72 - LENTULIS, G.T. ; SCHNEEWEISS, F.H.A. ; FEINENDEGEN, L.E. ^{125}I iodine decay in DNA : a discussion of its effectiveness for the breaking of DNA strands. *Radiat. Environ. Biophys.*, v. 26, p. 189-195, 1987.
- 73 - LESLIE, W.D. Stochastic variability in effective dose tissue weighing factors A Monte Carlo study. *Health Phys.*,v. 67, n. 1, p. 70-75, 1994.
- 74 - LIKHTAREV, I.A. ; SHANDALA, N.K. ; GULKO, G.M. ; KAIRO, I.A.; CHEPURNY, N.I. Ukrainian thyroid doses after the Chernobyl accident. *Health Phys.*, v. 64, n. 6, p. 594-599,1993.

- 75 - LIKHTAREV, I.A. ; GULKO, G.M. ; KAIRO, I.A. ; LOS, I.P. ; HENRICHS, K. ; PARETZKE, H.G. Thyroid doses resulting from the Ukraine Chernobyl accident. Part I : Dose estimates for the population of Kiev. *Health Phys.*, v. 66, n. 2, p. 137-146, 1994.
- 76 - LIKHTAREV, I.A. ; GULKO, G.M. ; SOBOLEV, B.G. ; KAIRO, I.A. ; PROHL, G. ; ROTH, P. ; HENRICHS, K. Evaluation of the ^{131}I thyroid monitoring measurement performed in Ukraine during May and June of 1986. *Health Phys.*, v. 69, n. 1, p. 6-15, 1995.
- 77 - LINZ, V. ; STUCKLIN, G. Chemical and biological consequences of the radioactive decay of iodine-125 in plasmid DNA. *Radiat. Res.*, v. 101, p. 262-278, 1985.
- 78 - LUNDELL, M. ; HAKULINAN, T. ; HOLM, L.E. Thyroid cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. *Radiat. Res.*, v. 140, p. 334-339, 1994.
- 79 - MALCOLME -LAWES, D.J. ; MASSEY, S. The variation of γ counting efficiency for ^{125}I with sample composition. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, v. 31, p. 155-158, 1980.
- 80 - MALONE, J. ; UNGER, J. ; DELANGE, F. ; LAGASSE, R. ; DUMONT, J.E. Thyroid consequences of Chernobyl accident in the countries of the European community. *J. Endocrinol. Invest.*, v. 14, p. 701-717, 1991.

- 81 - MARTIN, R.F. ; HASELTINE, W.A. Range of radiochemical damage to DNA with decay of iodine-125. *Science(Washington, D.C.)*, v.213, p. 896-898, 1981.
- 82 - MARTIN, J.A. Potassium iodide : Predistribution or not ? The real emergency preparedness issue. *Health Phys.*, v. 49, n. 2, p. 287-289, 1985.
- 83 - MECK, R.A. ; CHEN, M.S. Criteria for the administration of KI for thyroid blocking of radioiodine. *Health Phys.*,v. 48, n. 2, p. 141-157, 1985.
- 84 - MECK, R.A. Even small risks should be evaluated. *Health Phys.*, v. 49, n. 6, p. 1312-1313, 1985.
- 85 - MEINHOLD, C.B. New quantities for use in Radiation Protection. *Radiat. Prot. Dosim.*, v. 44, n. 1-4, p. 151-154, 1992.
- 86 - MICHALIK, V. Model of DNA damage induced by radiation of various qualities. *Int. J. Radiat. Biol.*, v. 62, n. 1, p. 1-20, 1992.
- 87 - MIDDLESWORTH, L.V. Effects of radiation on the thyroid gland. *Adv. Intern. Med.*, v. 34, p. 265-284, 1989.
- 88 - MIDDLESWORTH, L.V. ^{129}I and ^{137}Cs fission products in thyroids of animals, 1984-1991. *Health Phys.*, v. 64, n. 1, p. 52-58, 1993.
- 89 - MIDDLESWORTH, L. V. ^{125}I in thyroid glands from England. *Health Phys*, v. 65, p. 216, 1994.

- 90 - MILLER, K.L. ; COEN, P.E. ; WHITE, W.J. ; LANG, C.M. ; WEIDNER, W.A. Skin exposure to I blocks thyroid uptake of ^{131}I . *Health Phys.*, v. **49**, n. 5, p. 791-794, 1985.
- 91 - MILLER, K.L. ; COEN, P.E. ; WHITE, W.J. ; HURST, W.J. ; ACHEY, B.E. ; LANG, C.M. Effectiveness of skin absorption of tincture of I in blocking radioiodine from the human thyroid gland. *Health Phys.*, v. **56**, n. 6, p. 911-914, 1989.
- 92 - MIYAZAKI, N. ; SHINOHARA, K. Cell killing induced by decay of ^{125}I during the cell cycle : comparison of ^{125}I antipyrine with ^{125}I bovine serum albumin. *Radiat. Res.*, v. **133**, p. 182-186, 1993.
- 93 - MOODY, K.D. ; MILLER, K.L. ; WHITE, W.J. ; HURST, W.J. ; LANG, C.M. The effects of topical povidone I solution on serum iodide levels and thyroid uptake of ^{131}I in dogs. *Health Phys.*, v. **55**, n. 1, p. 9-13, 1988.
- 94 - MORIMOTO, I. ; YOSHIMOTO, Y. ; SATO, K. ; HAMILTON, H.B. ; KAWAMOTO, S. ; IZUMI, M. ; NAGATAKI, S. Serum TSH, thyroglobulin and thyroidal disorders in atomic bomb survivors exposed in youth : 30 years follow-up study. *J. Nucl. Med.*, v. **28**, p. 1115-1122, 1987.
- 95 - MOUNTFORD, P.J. ; DOHERTY, M.J. Restrictions following iodine-131 treatment. A time for change or more data required. *Eur. J. Nucl. Med.*, v. **21**, p. 903-905, 1994.

- 96 - NAG, S. Radioactive ^{125}I implantation for cancer of the prostate. *Prostate(N.Y.)*, v. 6, p. 293-301, 1985.
- 97 - NARRA, V.R. ; HOWELL, R.W. ; HARAPANHALLI, R.S. ; SASTRY, K.S.R. ; RAO, D.V. Radiotoxicity of some iodine -123, iodine-125 and iodine-131 labeled compounds in mouse testes : implications for radiopharmaceutical design. *J. Nucl. Med.*, v. 33, n. 12, p. 2196-2201, 1992.
- 98 - NARRA, V.R. ; HARAPANHALLI, R.S. ; GODDU, S.M. ; HOWELL, R.W. ; RAO, D.V. Radioprotection against biological effects of internal radionuclide *in vivo* by S-2 aminoethyl isothiuronium bromide hydrobromide (AET). *J.Nucl. Med.*, v. 36, p. 259-266, 1995.
- 99 - NATIONAL COUNCIL ON RADIATION PROTECTION AND MEASUREMENTS : *Use of bioassay procedures for assessment of internal radionuclide deposition. Bioassay techniques*. Bethesda MD. : *NCRP ; Report n. 87, p. 19-31, 1987.*
- 100- NATIONAL COUNCIL ON RADIATION PROTECTION AND MEASUREMENTS : Use of bioassay procedures for assessment of internal radionuclide deposition. Interpretation of bioassay results. Bethesda MD. : *NCRP ; Report n. 87, p. 32-45, 1987.*
- 101- NATIONAL COUNCIL ON RADIATION PROTECTION AND MEASUREMENTS : Use of bioassay procedures for assessment of internal radionuclide deposition. Perspectives on bioassay. Bethesda M.D. : *NCRP ; Report n. 87, p. 50-53, 1987.*

- 102- NISHIZAWA, K. ; HAMADA, N. *In vitro* monitoring of salivary ^{125}I . ***Health Phys.*, v. 49, n. 2, p. 290-295, 1985.**
- 103- NISHIZAWA, K. Use of a NaI (TI) surveymeter to measure ^{125}I activity. ***Health Phys.*, v. 50, n. 3, p. 415-419, 1986.**
- 104- NISHIZAWA, K. Thyroidal ^{125}I monitoring system using an NaI (TI) surveymeter. ***Health Phys.*, v. 58, n. 2, p. 165-169, 1990.**
- 105- OSTINELLI, A. ; MONTI, A. ; MILAN, M. Internal irradiation from nuclear medicine investigations : a comparison between effective dose equivalent and effective dose. ***Health Phys.*, v. 67, n. 4, p. 399-401, 1994.**
- 106- OVERBEEK, F. ; PAJUWELS, E.K.J. ; BROERSE, J.J. Carcinogenic risk in diagnostic nuclear medicine : biological and epidemiological considerations. ***Eur. J. Nucl. Med.*, v. 21, n. 9, p. 997-1012, 1994.**
- 107- PAHUJA, D.N. ; RAJAN, M.G.R. ; BORKAR, A.V. ; SAMUEL, A.M. Potassium iodate and its comparison to potassium iodide as a blocker of ^{131}I uptake by the thyroid in rats. ***Health Phys.*, v. 65, n. 5, p. 545-549, 1993.**
- 108- PAINTER, R.B. ; YOUNG, R.R. ; BURKI, H.J. Non-repairable strand breaks induced by ^{125}I incorporated into mammalian DNA. ***Proc. Nat. Acad. Sci. US.A.*, v. 71, n. 12, p. 4836-4838, 1974.**
- 109- PERSON, L. The Auger electron effect in radiation dosimetry. ***Health Phys.*, v. 67, n. 5, p. 471-476, 1994.**

- 110- POMPLUN, E. ; BOOZ, J. ; CHARLTON, D.E. A Monte Carlo simulation of Auger cascades. *Radiat. Res.*, v. 111, p. 533-552, 1987.
- 111- POMPLUN, E. ; BOOZ, J. ; DYDEJCZYK, A. ; FERNINDIGEN, L.E. A microdosimetric interpretation of the radiobiological effectiveness of ^{125}I and the problem of quality factor. *Radiat. Environ. Biophys.*, v. 26, p. 181-188, 1987.
- 112- POMPLUN, E. New DNA target model for track structure calculations and the first application in ^{125}I Auger electrons. *Int. J. Radiat Biol.*, v. 59, p. 625-642, 1991.
- 113- PONTO, J.A. ; PONTO, L.L.B. ; BUCKER, J.A. Evaluation of external monitoring versus urine assay for determining post-therapy body retention of ^{131}I . *Health Phys.*, v. 52, n. 6, p. 819-821, 1987.
- 114- QUIMBY, E.H. ; FEITBERG, S. ; GROSS, W. Statistical considerations of radiation counting. In : *Quimby, E.H. Radioactive Nuclides in Medicine and Biology Vol. 2 : Basic Physics and Instrumentation. 3.ed. Philadelphia, Pa. : Lea & Febiger, 1979. p. 221-225.*
- 115- RAMSDEN, D. ; PASSANT, F.H. ; PEABODY, C.O. ; SPEIGHT, R.G. Radioiodine uptakes in the thyroid studies on the blocking and subsequent recovery of the gland following the administration of stable iodine. *Health Phys.*, v. 13, p. 633-646, 1967.
- 116- RAO, D.V. ; NARRA, V.R. ; HOWELL, R.W. ; GOVELITZ, G.F. ; SASTRY, K.S.R. *In vivo* radiotoxicity of DNA incorporated ^{125}I

- compared with that of densely ionising alpha particles. *Lancet*, vol.2, p. 650-653, 1989.
- 117- REGINATTO, M. ; PARTY, E. ; GERSHEY, E.L. Case studies involving ^{125}I thyroid uptake following unblocking. *Health Phys.*, v. 60, n. 6, p. 837-842, 1991.
- 118- ROBKIN, M.A. Experimental release of ^{131}I : The green run. *Health Phys.*, v. 62, n. 6, p. 487-495, 1992.
- 119- RODBARD, D. Statistical estimation of the minimal detectable concentration ("sensitivity") for radioligand assays. *Anal. Biochem.*, v. 90, p. 1-12, 1978.
- 120- ROSSI, H.D. A comment on the 1990 recommendations of the ICRP. *Health Phys.*, v. 63, n. 3, p. 341-342, 1992.
- 121- SAS INSTITUTE. "SAS" users guide : Statistics. Version 5 edition. Cary, N.C., 1985.
- 122- SAXENA, K.M. ; CHAPMAN, E.M. ; PRYLE, C.V. Minimal dosage of iodide required to suppress uptake of iodine-131 by normal thyroid. *Science(Washington, D.C.)*, v. 138, p. 430-431, 1962.
- 123- SCHARADER, H. ; WATZ, K.F. Standardization of ^{125}I by photon-photon coincidence counting and efficiency extrapolation. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, v. 38, n. 10, p. 763-766, 1987.
- 124- SCHARADER, H. Standardization of ^{129}I by a tracer method with photon-photon coincidences from the decay of ^{125}I . *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, v. 41, n. 4, p. 417-421, 1990.

- 125- SHIH-YIN HO ; SHEARER, D.R. Radioactive contamination in hospitals from nuclear medicine patients. *Health Phys.*, v. 62, n. 5, p. 462-466, 1992.
- 126- SHORE, R.E. ; HILDRETH, N. ; DVORATSKY, P. ; PASTERNAK, B.; ANDRESEN, E. Benign thyroid adenomas among persons X-irradiated in infancy for enlarged thymus glands. *Radiat. Res.*, v. 134, p. 217-223, 1993.
- 127- SMITH, T. ; ZANELLI, G.D. Thyroid burdens of ^{125}I in laboratory workers. *Health Phys.*, v. 48, n. 6, p. 813-814, 1985.
- 128- STURM, V. Permanent iodine-125 implants in the up front treatment of malignant gliomas. Comments. *Neurosurgery*, v. 36, n. 3, p. 473, 1995.
- 129- TERRISOL, M. ; POMPLUM, E. Computer simulation of DNA incorporated ^{125}I Auger cascades and of the associated radiation chemistry in aqueous solution. *Radiat. Prot. Dosim.*, v. 52, n. 1-4, p. 177-181, 1994.
- 130- THOMPSON, E. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II : Solid tumors, 1958-1967. *Radiat. Res.*, v. 137, n. 2, p. 517-567, 1994.
- 131- UNITED STATES NUCLEAR REGULATORY COMMISSION. Applications of bioassay for ^{125}I and ^{131}I . *Regulatory Guide 8.20*; September, 1979.
- 132- WHITING, J.S. ; LEE, W.N.P. ; MPANIAS, P.D. ; GREENFIELD, M.A. Determination of spatially distributed iodine thyroidal activity using coincidence counting. *Phys. Med. Biol.*, v. 26, n. 5, p. 921-924, 1981.

- 133- WIDMAN, J.C. ; POWSNER, E.R. Calibration of coincidence counting assay of thyroidal ^{125}I by Monte Carlo simulation. *Phys. Med. Biol.*, v. 28, n. 3, p. 427-430, 1983.
- 134- WOOTTON, R. ; HAMMOND, B.J. A computer simulation study of optimal thyroid radiation protection during investigation involving the administration of radioiodine-labelled pharmaceuticals. *Br. J. Radiol.*, v. 51, p. 265-272, 1978.
- 135- YALOW, R.S. Potassium iodide : Effectiveness after nuclear accidents. *Science(Washington D.C.)*, v. 218, p. 742, 1982.
- 136- ZANKI ,M. ; PETOUSSI, N. ; DREXLER, G. Effective dose and effective dose equivalent. The impact of the new ICRP definition for external photon irradiation. *Health Phys.*, v. 62, n. 5, p. 395-399, 1992.
- 137- ZEIGNAMI, E.A. ; MORRIS, M.D. Thyroid cancer risk in the population around the Nevada test site. *Health Phys.*, v. 50, n. 1, p. 19-32, 1986.
- 138- ZVONOVA, I.A. Dietary intake of stable I and some aspects of radioiodine dosimetry. *Health Phys.*, v. 57, n. 3, p. 471-475, 1989.
- 139- ZVONOVA, I.A. ; SHALATENKO K.N. Personal monitoring in the radiochemical production of ^{125}I . *Radiat. Prot. Dosim.*, v. 53, n. 1-4, p. 103-106, 1994.