

Efeito do Resíduo de Sangue nos Órgãos e sua Repercussão na Estimativa de Dose

M. F. Lima, E. B. Araújo, C. H. Mesquita

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Comissão Nacional de Energia Nuclear, Av. Prof. Lineu Prestes, 2242, São Paulo, SP, Brasil

Resumo. O modelo biocinético do Lutécio conforme descrito na ICRP30 e o código computacional AnaComp^{MR} foram usados para conhecer as curvas cinéticas de transporte entre os diversos tecidos (osso mineral, fígado e rins) e o protocolo MIRD para os procedimentos de cálculo das doses nos diversos órgãos do corpo humano, adotando os parâmetros definidos para o homem referência. Infere-se das curvas cinéticas teóricas geradas que o tecido ósseo é capaz de concentrar 60% do lutécio incorporado enquanto o fígado alcança valores de até 2% e os rins de 0,5%. Os autores utilizam a Teoria da Análise Compartmental para mostrar o efeito do sangue residual nos órgãos, o que implicaria em doses sobrestimadas. Para isto, foram gerados valores hipotéticos de resíduo de sangue nos órgãos citados nos seguintes níveis: 0%, 5% e 10% da volemia corpórea. Em seguida, com procedimentos de interpolação polinomial, se projetou o conteúdo de sangue em cada órgão, assumindo os valores do percentual da volemia que cada tecido contém, conforme descrito na ICRP89: Osso mineral (4%), fígado (10%) e rins (2%). Assim, considerando as doses absorvidas em cada tecido, se a quantidade de sangue de cada tecido não for desconsiderada, a dose absorvida será sobreestimada em 0.08% ($27.87 \rightarrow 27.89\text{mGy/MBq}$), 17.2% ($0.36 \rightarrow 0.43\text{mGy/MBq}$) e 22.6% ($0.23 \rightarrow 0.29\text{mGy/MBq}$), para o osso mineral, fígado e rins, respectivamente. Estes valores superestimados podem ser ainda maiores se a metodologia de amostragem não considerar o sangue circulante adjacente ao órgão. Como conclusão, os autores sugerem que a metodologia da Análise Compartmental é capaz de subtrair de cada órgão a contribuição tanto do sangue contido internamente no órgão como aquele circulante adjacente.

1. Introdução

Os exames para fins diagnósticos e radioterapêuticos têm sido continuamente utilizados e atualizados. Nesse sentido, novos radiofármacos principalmente aqueles baseados em peptídeos marcados com lantanídeos têm sido recentemente propostos.

A Publicação no. 80 da ICRP (International Commission on Radiological Protection), *Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals*, ainda não apresenta dados biocinéticos para vários radionuclídeos que começam a ser utilizados em medicina nuclear e terapia com radionuclídeos.[1]

A maior parte dos dados biocinéticos dos lantanídeos para fins de cálculos de dose encontram-se na Publicação no. 30 da ICRP, *Limits for Intakes of Radionuclides by Workers, Part 3*. [2]

Mas os dados disponíveis nessa publicação estão restritos aos elementos químicos e não descrevem a biocinética dos radiofármacos, isto é, os compostos marcados com radioisótopos.

A moderna metodologia para obter os parâmetros de biodistribuição e sua cinética utiliza equipamentos de alta tecnologia como o PET (tomografia de emissão realizada com emissores de pósitrons), SPECT (tomografia computadorizada tipo emissão com isótopos emissores gama) e a gama-câmara planar. Entretanto, nenhum desses instrumentos é capaz de subtrair a fração de sangue contida internamente no órgão e em suas adjacências. Como alternativa, os dados biocinéticos podem ser obtidos por medida direta da radioatividade do órgão, isoladamente, no estado “post-mortis”. Entretanto, este tipo de ensaio só pode ser realizado em animais de experimentação e mesmo assim nem sempre é viável extrair eficientemente todo o sangue contido no órgão. O uso da Análise Compartmental pode auxiliar na estimativa da contribuição da fração de dose devida ao sangue residual presente após o preparo das amostras “post-mortis”.

2. Materiais e Métodos

2.1.O Modelo do ICRP 30

Os dados biocinéticos para o Lutécio, considerados para o cálculo de dose devida à ingestão, conforme o modelo da ICRP 30 (3) apresenta tempos de retenção genéricos ($0,25 \text{ dias} = 2,772\text{d}^{-1}$). Apenas as frações transferidas para o compartimento de destino são especificadas. [2]

A constante de transferência é dada por:

$$k_{i,j} = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}^{biol}} R_j \quad [1]$$

Onde;

- $k_{i,j}$ constante de transferência do compartimento de origem(*i*) para o compartimento de destino (*j*);
 $t_{1/2}^{biol}$ meia-vida biológica do elemento químico (Lu) para o homem;
 R_j Fração da injeção inicial transferida para o compartimento de destino (*j*).

Para melhor visualização do modelo usamos o esquema de análise compartimental apresentado na Figura 1, complementado pelos dados relacionados na Tabela I.

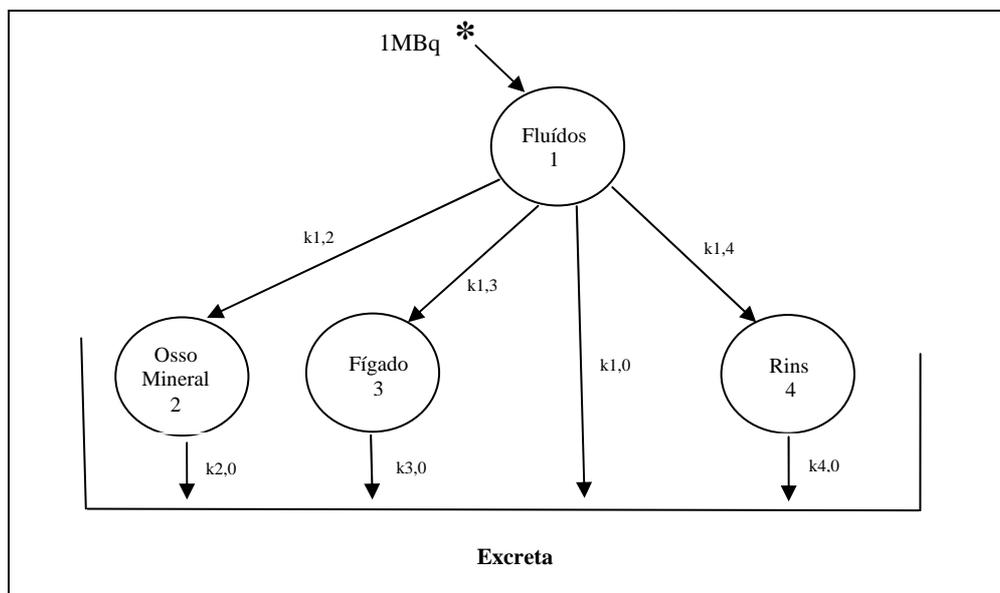


Fig. 1- Esquema de Análise Compartimental para o Lutécio baseado no ICRP 30.

* - Injeção de 1MBq de ^{177}Lu no sangue (tempo=0).

k1,2- Constante de transferência do sangue para o osso mineral.

k1,3- Constante de transferência do sangue para o fígado.

k1,4- Constante de transferência do sangue para os rins.

k1,0- Constante de remoção do sangue para excreta.

k2,0- Constante de remoção do osso para excreta .

k3,0- Constante de remoção do fígado para excreta.

K4,0- Constante de remoção dos rins para excreta.

2.2. Alimentação dos dados no programa AnaComp^{MR}

O Programa de análise compartimental **AnaComp** [3] pode ser empregado em diferentes tipos de estudos, mas foi desenhado inicialmente para estudos metabólicos com o uso de traçadores radioativos.

Para a estimativa da dose depositada nos órgãos e tecidos, o **AnaComp** utiliza o banco de dados de radionuclídeos do protocolo MIRD e sete modelos de fantom.

Os dados da Tabela I são os dados de entrada para o programa de Análise Compartimental **AnaComp** para a estimativa da dose depositada nos órgãos e tecidos.

Tab I. Parâmetros inferidos do modelo do Lutécio descrito no ICRP30.

Constante de Transferência entre Compartimentos (Origem→Destino) (dias-1)	Fração Transferida ^a	Fração Transferida na Unidade de Tempo (dias-1)
2,772	0,6	k _{1,2} =1,6632
2,772	0,02	k _{1,3} =0,05544
2,772	0,05	k _{1,4} =0,01386

^a Dados do ICRP 30 (Parte 3).

Além desses dados, foram introduzidas na segunda fase de alimentação do programa, a hipótese de presença de sangue residual no preparo de amostras “post-mortis”.

2.2. Modelagem com valores hipotéticos de sangue residual nos órgãos

Os valores hipotéticos de resíduo de sangue após lavagem dos órgãos e tecidos usados nessa modelagem (osso mineral, fígado e rins) foram fixados em 0%, 5% e 10% da volemia corpórea.

Em seguida, com procedimentos de interpolação polinomial, se projetou o conteúdo de sangue em cada órgão, assumindo os valores do percentual da volemia que cada tecido contém, conforme descrito na ICRP89: Osso (4%), fígado (10 %) e rins (2%). [4]

As equações que descrevem a contribuição da dose absorvida em função da fração residual de sangue nos órgãos são:

$$y_{Osso} = 0,27873 + 0,0115x + 1,071E^{-3}x^2 \quad [2]$$

$$y_{Fígado} = 0,36282 + 0,0614x + 1,14E^{-5}x^2 \quad [3]$$

$$y_{Rins} = 0,23425 + 0,02641x + 8,8E^{-6}x^2 \quad [4]$$

3. Resultados

Na Tabela II são apresentados os dados gerados pelo código **AnaComp** da concentração de Lutécio nos órgãos e tecido em função do tempo decorrido após a injeção 1MBq de Lutécio na corrente sanguínea, segundo o modelo da ICRP30. Com esses dados se construiu o gráfico da Figura 1 com as curvas de retenção/eliminação do Lutécio pelos fluidos corporais, osso mineral, fígado e rins.

A Tabela III apresenta os dados gerados pelo código **AnaComp** da concentração de Lutécio em função do tempo decorrido após a sua injeção na corrente sanguínea, segundo o modelo do ICRP30 considerando os valores hipotéticos de resíduo de sangue de 0%, 5% e 10% da volemia corpórea no osso mineral.

Com esses dados foram construídas as curvas de dose no corpo todo e nos ossos em função do volume residual de sangue nos ossos, apresentadas na Figura 2.

Tab. II. Concentração de Lutécio nos órgãos e tecido em função do tempo segundo o modelo do ICRP30.

Tempo (dias)	Concentração Percentual de Lutécio nos Órgãos e Tecidos			
	Fluidos Corporais	Osso Mineral	Fígado	Rins
0	100	0	0	0
0,01	97,2660674	1,64036	0,05468	0,01366
0,02	94,6068786	3,23587	0,10786	0,02695
0,03	92,0203903	4,78775	0,15959	0,03986
0,04	89,5046148	6,29721	0,20991	0,0524
0,05	87,0576189	7,76539	0,25885	0,0646
0,1	75,7902901	14,5257	0,48419	0,12061
0,2	57,4416808	25,5344	0,85115	0,21119
0,3	43,5352165	33,8777	1,12926	0,27901
0,4	32,9954669	40,2008	1,34003	0,32959
0,5	25,0073601	44,9929	1,49976	0,36711
0,6	18,9531508	48,6245	1,62082	0,39474
0,7	14,364648	51,3766	1,71255	0,41487
0,8	10,8870084	53,4621	1,78207	0,42933
0,9	8,2512952	55,0425	1,83475	0,4395
1	6,2536806	56,2399	1,87466	0,44642
2	0,3910852	59,7458	1,99153	0,44444
3	0,0244572	59,9539	1,99846	0,41643
4	0,0015295	59,9558	1,99853	0,38866
7	0,0000004	59,9211	1,99737	0,31571
20	0	59,7669	1,99223	0,12824
40	0	59,5305	1,98435	0,03207
60	0	59,295	1,9765	0,00802
80	0	59,0604	1,96868	0,002
100	0	58,8267	1,96089	0,0005

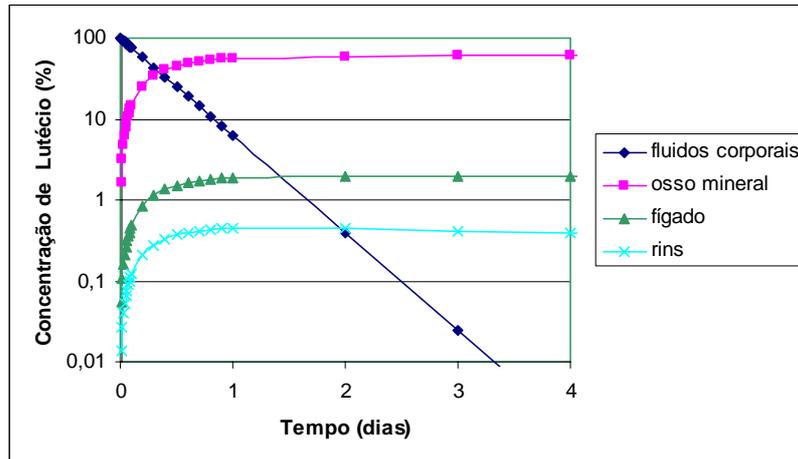
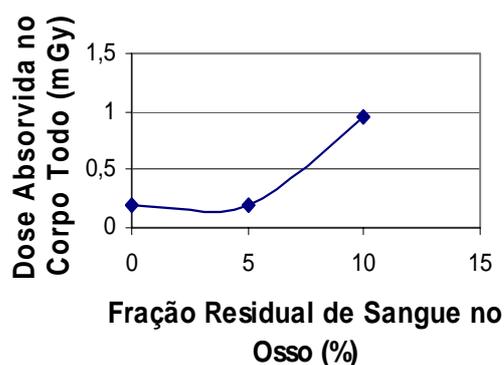


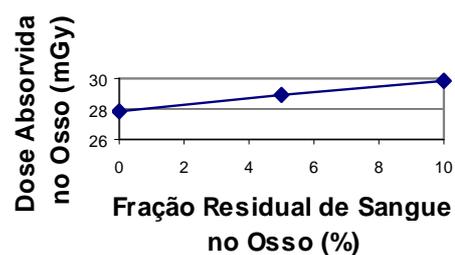
Fig 1. Curvas de concentrado Lutécio pelos fluidos corporais, fígado e rins geradas pelo AnaComp^{MR}.

Tab. III. Estimativa de dose considerando a presença de sangue residual no osso mineral após a injeção de Lutécio na corrente sanguínea segundo o modelo do ICRP30.

Órgão/Tecido	Dose Absorvida no Tecido (mGy)	Dose Efetiva (mSv)	Dose Absorvida no Tecido (mGy)	Dose Efetiva (mSv)	Dose Absorvida no Tecido (mGy)	Dose Efetiva (mSv)
Fração de Sangue Residual	0	0	0,05	0,05	0,1	0,1
Adrenais	0,02752	0,00165	0,02739	0,00164	0,02726	0,00164
Baço	0,01787		0,01754		0,01721	
Bexiga	0,01599		0,01564		0,01529	
Cérebro	0,01928		0,01897		0,01866	
Coração	0,02645	0,00159	0,02652	0,00159	0,02659	0,0016
Estômago	0,01669		0,01631		0,01593	
Fígado	0,36282	0,02177	0,34523	0,02071	0,32765	0,01966
Intestino Delgado	0,01896		0,01867		0,01837	
Intestino Grosso Inferior	0,02057		0,02038		0,02019	
Intestino Grosso Superior	0,01835		0,01801			
Mamas	0,01477	0,00222	0,0144	0,00216		
Medula Óssea	0,04159	0,00499	0,04197	0,00504	0,01767	
Músculos	0,0208		0,02062		0,01403	0,0021
Osso Cortical	0,01968	0,00492	0,01945	0,00486	0,02045	
Ovários	27,87293	0,83619	28,8876	0,86663	0,04234	0,00508
Pâncreas	0,02141	0,00128	0,02108	0,00126	29,90227	0,89707
Pele	0,01685		0,01658		0,01921	0,0048
Pulmões	0,02033	0,00244	0,02008	0,00241	0,02075	0,00125
Rins	0,23425	0,01405	0,22326	0,0134	0,01631	
Testículo	0,01582	0,00396	0,0155	0,00388	0,01984	0,00238
Timo	0,01724		0,01693		0,21226	0,01274
Tireóide	0,0207	0,00062	0,02054	0,00062	0,01518	0,00379
Útero	0,01753		0,01722		0,01663	
Vesícula Biliar	0,18526	0,89568	0,19054	0,9242	0,19582	0,95271



(a)



(b)

Fig. 2. Dose absorvida em função da fração de sangue residual nos ossos. a) para o corpo todo e b) para os ossos

A Tabela IV apresenta os dados gerados pelo código **AnaComp** da concentração de Lutécio em função do tempo decorrido após sua injeção na corrente sanguínea, segundo o modelo do ICRP30 e considerando os valores hipotéticos de resíduo de sangue 0%, 5% e 10% da volemia corpórea no fígado.

Com esses dados foram construídas as curvas de dose absorvida no corpo todo e no fígado em função do volume residual de sangue nos ossos, apresentadas na Figura 3.

A Tabela V apresenta os dados gerados pelo código **AnaComp** da concentração de Lutécio em função do tempo decorrido após sua injeção na corrente sanguínea, segundo o modelo do ICRP30 e considerando os valores hipotéticos de resíduo de sangue 0%, 5% e 10% da volemia corpórea nos rins.

Com esses dados foram construídas as curvas de dose absorvida no corpo todo e nos ossos em função do volume residual de sangue nos ossos, apresentadas nas Figura 4.

Tab. IV. Estimativa de dose considerando a presença de sangue residual no fígado após a injeção de Lutécio na corrente sanguínea segundo o modelo do ICRP30.

Orgão/Tecido	Dose Absorvida no Tecido (mGy)	Dose Efetiva (mSv)	Dose Absorvida no Tecido (mGy)	Dose Efetiva (mSv)	Dose Absorvida no Tecido (mGy)	Dose Efetiva (mSv)
Fração de Sangue Residual	0	0	0,05	0,05	0,1	0,1
Adrenais	0,02752	0,00165	0,02739	0,00164	0,02726	0,00164
Baço	0,01787		0,01754		0,01721	
Bexiga	0,01599		0,01564		0,01529	
Coração	0,01928		0,01897		0,01866	
Cérebro	0,02659	0,0016	0,02659	0,0016	0,02659	0,0016
Estômago	0,01669		0,01631		0,01593	
Fígado	0,36282	0,02177	0,34523	0,02071	0,32765	0,01966
Intestino Delgado	0,01896		0,01867		0,01837	
Intestino Grosso Inferior	0,02057		0,02038		0,0201	
Intestino Grosso Superior	0,01835		0,01801		0,01767	
Mamas	0,01477	0,00222	0,0144	0,00216	0,01403	0,0021
Medula Óssea						
Músculos	0,0208		0,02062		0,02043	
Ossos Corticais	27,87293	0,83619	28,8876	0,86663	29,90227	0,89707
Ovários	0,01968	0,00492	0,01945	0,00486	0,01921	0,0048
Pâncreas	0,02141	0,00128	0,02108	0,00126	0,02075	0,00125
Pele	0,01685		0,01658		0,01631	
Pulmões	0,02033	0,00244	0,02008	0,00241	0,01984	0,00238
Rins	0,23425	0,01405	0,22326	0,0134	0,21226	0,01274
Testículo	0,01582	0,00396	0,0155	0,00388	0,01508	0,00379
Timo	0,01724		0,01693		0,01663	
Tireóide	0,0207	0,00062	0,02054	0,00062	0,02038	0,00061
Útero	0,01753		0,01722		0,01691	
Vesícula Biliar	0,02069		0,02016		0,01963	
Corpo Todo	0,18526	0,89568	0,19054	0,9242	0,19582	0,95271

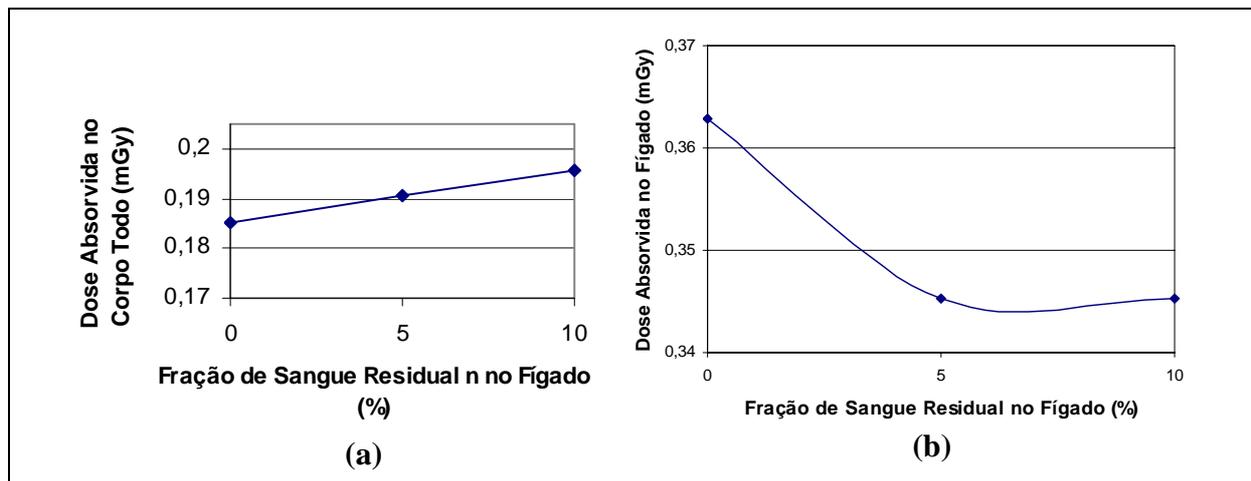


Fig.3. Dose absorvida em função da fração de sangue residual no fígado. a) para o corpo todo e b) para o fígado.

Tab. V. Estimativa de dose considerando a presença de sangue residual nos rins após a injeção de Lutécio na corrente sanguínea segundo o modelo do ICRP30.

Órgão/Tecido	Dose Absorvida	Dose	Dose Absorvida	Dose	Dose Absorvida	Dose
	no Tecido (mGy)	Efetiva (mSv)	no Tecido (mGy)	Efetiva (mSv)	no Tecido (mGy)	Efetiva (mSv)
Fração de Sangue Residual	0	0	0,05	0,05	0,1	0,1
Adrenais	0,02752	0,00165	0,02726	0,00164	0,02702	0,00162
Baço	0,01787		0,00176		0,01735	
Bexiga	0,01599		0,015545		0,01493	
Coração	0,02645	0,00159	0,025	0,00155	0,02538	0,00152
Cérebro	0,01928		0,01877		0,01827	
Estômago	0,01669		0,01625		0,01582	
Fígado	0,36282	0,02177	0,36173	0,0217	0,36132	0,02168
Intestino Delgado	0,01896		0,0185		0,01804	
Intestino Grosso Inferior	0,02057		0,02003		0,01952	
Intestino Grosso Superior	0,01835		0,01788		0,01743	
Mamas	0,01477	0,00222	0,01426	0,00214	0,01376	0,00206
Medula Óssea	0,04159	0,00499	0,04097	0,00492	0,04041	0,00485
Músculos	0,0208		0,0203		0,01982	
Osso Cortical	27,87293	0,83619	27,81883	0,83456	27,81835	0,83455
Ovários	0,01968	0,00492	0,01915	0,00479	0,01864	0,00466
Pâncreas	0,02141	0,00128	0,02105	0,00126	0,02072	0,00124
Pele	0,01685		0,00164		0,01587	
Pulmões	0,02033	0,00244	0,01982	0,0238	0,01932	0,0232
Rins	0,23425	0,01405	0,36654	0,02199	0,49927	0,02996
Testículo	0,01582	0,00396	0,00153	0,00382	0,01478	0,00369
Timo	0,01724		0,01671		0,01619	
Tireóide	0,0207	0,00062	0,02016	0,0006	0,01963	0,00059
Útero	0,01753		0,01701		0,016649	
Vesícula Biliar	0,02069		0,0203		0,01992	
Corpo Todo	0,18526	0,89568	0,18493	0,90136	0,18494	0,90875

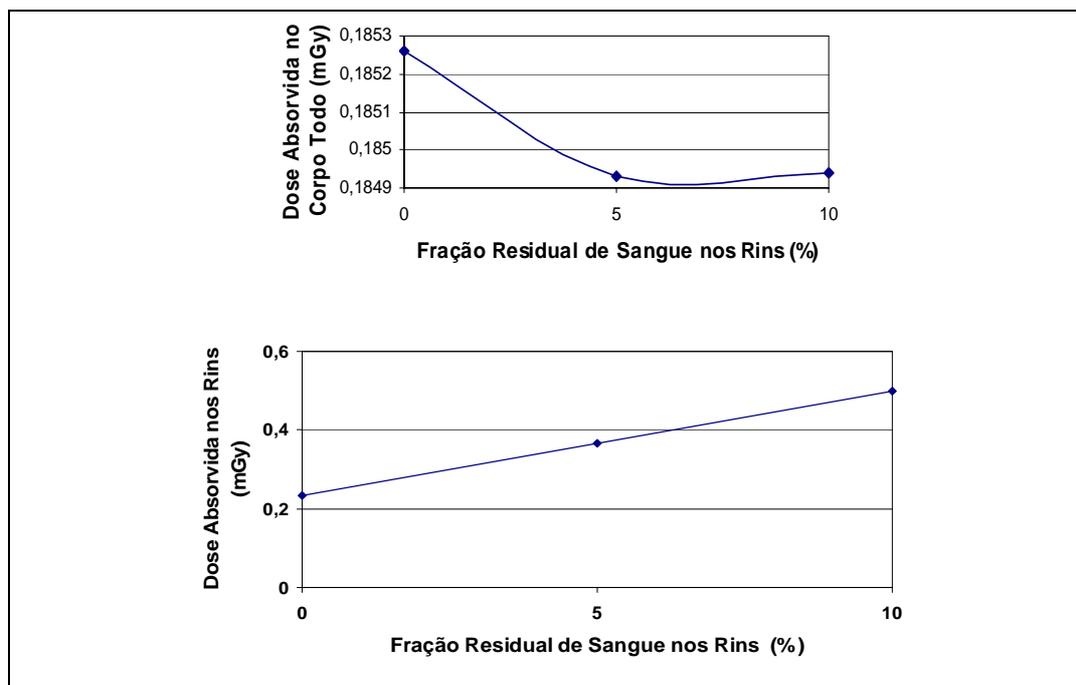


Fig. 4. Dose absorvida em função da fração de sangue residual nos rins. a) para o corpo todo e b) para os rins.

(b)

5. Conclusões

A projeção de um modelo biocinético para o Lutécio com o uso do programa **AnaComp** e utilizando os dados fornecidos pelo ICRP 30 mostra que os estudos realizados em amostra “post-mortis” podem ser comprometidos caso não seja desconsiderada a presença de sangue residual no órgão de interesse.

A dose absorvida poderá ser sobreestimada em até 0.08% (27.87 → 27.89 mGy/MBq) no osso, 17.2% (0.36 → 0.43 mGy/MBq) no fígado e 22.6% (0.23 → 0.29 mGy/MBq) nos rins.

Com base nesses resultados, se observa a utilidade do uso da Análise Compartmental sempre que sejam realizados estudos “post-mortis” para melhor estimativa das doses absorvidas nos órgãos e tecidos.

5. Referências Bibliográficas

- [1] International Commission on Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Publication 80, Pergamon, Oxford (1999). Addendum 2 to ICRP Publication 53.
- [2] International Commission on Radiological Protection, Limits for Intakes of Radionuclides by Workers, Publication 30, Part 3. Pergamon, New York (1989).
- [3] **AnaComp^{MR}**, Manual do Programa AnaComp, versão 4.0, 1996.
- [4] International Commission on Radiological Protection, Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection, Publication 89. Annals of the ICRP, 32, No. 3-4, Pergamon, Oxford (2002).