

**FRANK SINATRA GOMES DA SILVA**

**APLICAÇÃO DE MÉTODO MONTE CARLO PARA CÁLCULOS DE  
DOSE EM FOLÍCULOS TIROIDEANOS**

**RECIFE-PE – FEVEREIRO/2008.**



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA E ESTATÍSTICA APLICADA**

**APLICAÇÃO DE MÉTODO MONTE CARLO PARA CÁLCULOS DE  
DOSE EM FOLÍCULOS TIROIDEANOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biometria e Estatística Aplicada como exigência parcial à obtenção do título de Mestre.

**Área de Concentração:** Desenvolvimento de Métodos Estatísticos e Computacionais

**Orientadora:** Profa. Dra. Laélia Pumilla Botelho Campos dos Santos

**Co-Orientador:** Prof. Dr. Romildo de Albuquerque Nogueira

**Co-Orientador:** Prof. Dr. Borko Stosic

**RECIFE-PE – FEVEREIRO/2008.**

## FICHA CATALOGRÁFICA

S586a Silva, Frank Sinatra Gomes da  
Aplicação de método Monte Carlo para cálculos de dose  
em folículos tiroideanos / Frank Sinatra Gomes da Silva. --  
2008.  
65 f. : il.

Orientadora : Laélia Pumilla Botelho Campos dos Santos  
Dissertação (Mestrado em Biometria e Estatística Aplica -  
da) – Universidade Federal Rural de Pernambuco. Departa -  
mento de Estatística e Informática..  
Inclui bibliografia.

CDD 519.282

1. Método Monte Carlo
  2. Folículo tiroideano
  3. Dose absorvida
  4. Código MCNP
  5. Análise de agrupamento
- I. Santos, Laélia Pumilla Botelho campos dos  
II. Título

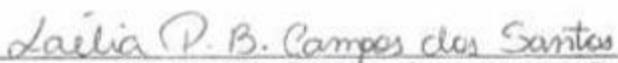
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA E ESTATÍSTICA APLICADA

APLICAÇÃO DE MÉTODO MONTE CARLO PARA CÁLCULOS DE DOSE EM  
FOLÍCULOS TIROIDEANOS

FRANK SINATRA GOMES DA SILVA

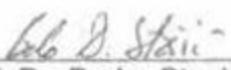
Dissertação julgada adequada para  
obtenção do título de mestre em Biometria  
e Estatística Aplicada, defendida e  
aprovada por unanimidade em 25/02/2008  
pela Comissão Examinadora.

Orientadora:

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Laélia Pumilla Botelho Campos dos Santos  
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Banca Examinadora:

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Viviane Moraes de Oliveira  
Universidade Federal Rural de Pernambuco

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Borko Stosic  
Universidade Federal Rural de Pernambuco

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. José Wilson Vieira  
Universidade de Pernambuco

*Aos meus pais, Esequiel e Josefa.*

## **Agradecimentos**

A Deus, fonte de toda luz e poder, que me deu forças para alcançar a vitória em mais essa etapa da vida. A nossa Mãe Maria pela sua poderosa intercessão.

Aos meus pais, pelo esforço em educar-me, trabalhando e sacrificando-se para dar-me o melhor.

A minha sobrinha Mady, pela sua companhia durante a realização deste trabalho.

À minha irmã Marcia e ao meu irmão André por terem financiado de forma parcial a minha graduação. Obrigado pela incentivo e por ter acreditado em mim.

À minha noiva Ana Carolina, pelas vezes que não pude estar por perto, tendo que dedicar-me aos estudos. Obrigado pela compreensão e carinho.

Ao Sr. Givaldo e Dona Dinha pelas agradáveis noites de finais de semana em seu lar.

A minha orientadora Dra. Laélia Campos pelos momentos de aprendizagem, pela disponibilidade, paciência e compreensão na realização deste trabalho.

A todos os amigos que encontrei na Biometria, por todos os momentos de partilha.

A todos que fazem a comunidade Resgate, da qual tenho o prazer de fazer parte, por ter compreendido as minhas ausências. Obrigado pela força.

Ao coordenador e vice-coordenador do programa de Mestrado em Biometria e Estatística Aplicada Dr. Eufrázio de Souza Santos e Dr. Borko Stosic, pelo comprometimento em fazer com que o curso melhore cada vez mais.

Aos professores do departamento pela dedicação e empenho com que ministravam suas aulas, em especial, ao Dr. Gauss Cordeiro pela sua maestria conduzindo-nos a reflexões sobre a pesquisa e a vida.

Ao professor Dr. Adriano dos Santos e ao professor Dr. Wilson Vieira pelas simulações usando o EGS4, assim como ao Dr. Christophe Champion pelas simulações com o EPOTRAN.

Aos funcionários do DEINFO/UFRPE pela amizade e profissionalismo, em especial a Dona Zuleide França e Marcos dos Santos, secretário do programa de pós-graduação em Biometria e Estatística Aplicada.

## Resumo

O método Monte Carlo é uma poderosa ferramenta para simular a interação de partículas radioativas com a matéria biológica. A principal vantagem do método, quando comparado com métodos determinísticos, tem sido a habilidade de adequar-se de forma precisa a qualquer geometria complexa. Vários códigos computacionais simulam o transporte de partículas via método Monte Carlo, com capacidade para simular o depósito de energia em modelos geométricos que vão desde órgãos e/ou tecidos do corpo, como em modelos de células pertencentes a órgãos do corpo humano. Nesse sentido, o cálculo da dose absorvida pelos folículos tiroideanos (composto de colóide e células foliculares) tem sido de fundamental importância na dosimetria, uma vez que essas células são bastante radiosensíveis à exposição pela radiação ionizante, em particular exposição essa devido aos radioisótopos de iodo, que são resultados de produtos de fissão em casos de acidentes nucleares. Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi o de utilizar o código para transporte de partículas MCNP4C para calcular doses absorvidas em modelos de folículos tiroideanos, devido aos elétrons Auger, elétrons de conversão interna e partículas beta, do iodo-131 e dos isótopos de meia-vida curta (iodos 132, 133, 134 e 135), para folículos com diâmetros que variaram de 30 até 500  $\mu\text{m}$ . Os resultados obtidos pela simulação com o MCNP4C apresentaram um percentual médio de 25% da dose total absorvida pelo colóide para o iodo-131 e de 75% para os iodos de meia-vida curta. Para as células foliculares, esse percentual foi em média de 13% para o iodo-131 e de 87% para os iodos de meia-vida curta, ressaltando assim a importância de simular partículas de baixa energia, como os elétrons Auger e elétrons de conversão interna, para a avaliação da dose absorvida a nível celular. Técnicas hierárquicas de análise de agrupamento foram usadas para comparações entre doses obtidas pelos códigos MCNP4C, EPOTRAN, EGS4 e doses calculadas por métodos determinísticos.

**Palavras-chave:** Método Monte Carlo, folículo tiroideano, dose absorvida, código MCNP, análise de agrupamento.

## **Abstract**

The Monte Carlo method is an important tool to simulate radioactive particles interaction with biologic medium. The principal advantage of the method when compared with deterministic methods is the ability to simulate a complex geometry. Several computational codes use the Monte Carlo method to simulate the particles transport and they have the capacity to simulate energy deposition in models of organs and/or tissues, as well models of cells of human body. Thus, the calculation of the absorbed dose to thyroid's follicles (compound of colloid and follicles' cells) have a fundamental importance to dosimetry, because these cells are radiosensitive due to ionizing radiation exposition, in particular, exposition due to radioisotopes of iodine, because a great amount of radioiodine may be released into the environment in case of a nuclear accidents. In this case, the goal of this work was use the code of particles transport MCNP4C to calculate absorbed doses in models of thyroid's follicles, for Auger electrons, internal conversion electrons and beta particles, by iodine-131 and short-lived iodines (131, 132, 133, 134 e 135), with diameters varying from 30 to 500  $\mu\text{m}$ . The results obtained from simulation with the MCNP4C code shown an average percentage of the 25% of total absorbed dose by colloid to iodine-131 and 75% to short-lived iodine's. For follicular cells, this percentage was of 13% to iodine-131 and 87% to short-lived iodine's. The contributions from particles with low energies, like Auger and internal conversion electrons should not be neglected, to assessment the absorbed dose in cellular level. Agglomerative hierarchical clustering was used to compare doses obtained by codes MCNP4C, EPOTRAN, EGS4 and by deterministic methods.

**Keywords:** Monte Carlo method, thyroid follicle, absorbed dose, MCNP code, agglomerative clustering.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. A glândula tireóide.....	3
Figura 2. Folículos tiroideanos e células foliculares.....	4
Figura 3. Modelo biocinético do iodo para o homem.....	13
Figura 4. Visão da trajetória aleatória de elétrons e fótons.....	19
Figura 5. Modelo uniforme para o colóide e células foliculares.....	26
Figura 6. Dose absorvida pelo colóide devido aos elétrons Auger.....	35
Figura 7. Dose absorvida pelas células foliculares devido aos elétrons Auger.....	35
Figura 8. Dose absorvida pelo colóide devido aos elétrons de conversão interna.....	37
Figura 9. Dose absorvida pelas células foliculares devido aos elétrons de conversão interna.....	37
Figura 10. Dose absorvida pelo colóide devido às partículas beta.....	39
Figura 11. Dose depositada nas células foliculares devido às partículas beta.....	39
Figura 12. Dendogramas obtidos pelos métodos da ligação simples (A e B), ligação completa (C e D) e do centróide (E e F) com base na distância Euclidiana restringindo-os a dois e três grupos, respectivamente.....	46
Figura 13. Dendogramas obtidos pelos métodos da média das distâncias (A e B) e do Ward (C e D) com base na distância Euclidiana restringindo-os a dois e três grupos, respectivamente.....	48

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados biocinéticos do iodo.....	14
Tabela 2. Percentual de atividade remanescente de alguns isótopos de iodo.....	15
Tabela 3. Dose total absorvida pelo colóide .....	41
Tabela 4. Dose total absorvida pelas células foliculares.....	41
Tabela 5. Comparação da dose absorvida pelo colóide entre códigos .....	43
Tabela 6. Comparação da dose absorvida pelo colóide para o iodo-131.....	45
Tabela 7. Correlações cofenéticas obtidas para os métodos de agrupamento.....	49

# SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>3</b>
2.1.	A Glândula Tireóide.....	3
2.2.	Patologias e Doenças da Tireóide .....	6
2.3.	Risco de Câncer Tiroideano após Irradiação Interna e Externa devido aos Radioisótopos de Iodo .....	8
2.4.	Biocinética do Iodo no Organismo.....	12
2.4.1.	Modos de incorporação do Iodo .....	12
2.4.2.	Retenção de Iodo na tireóide .....	14
2.5.	O Método Monte Carlo .....	16
<b>3.</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>24</b>
3.1.	O Código MCNP (Monte Carlo N-Particle) .....	24
3.2.	O Modelo Matemático do Folículo Tiroideano .....	25
3.3.	Simulação de Monte Carlo para o Modelo do Folículo Tiroideano .....	27
3.4.	Estatística Multivariada .....	28
3.4.1.	Análise de agrupamento .....	28
3.4.1.1.	Métodos de agrupamento hierárquicos .....	30
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>34</b>
4.1.	Dose Absorvida pelo Colóide e pelas Células Foliculares .....	34
4.2.	Comparação dos Resultados.....	43
<b>5.</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>50</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>51</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O método Monte Carlo é uma técnica que combina conceitos estatísticos (amostragem aleatória), com a capacidade computacional na geração de números pseudo-aleatórios e automatização de cálculos. A principal vantagem do método, quando comparado com métodos determinísticos, tem sido a habilidade de adequar-se de forma precisa a qualquer geometria complexa (NELSON *et al.*, 1985).

O método Monte Carlo é uma poderosa ferramenta para simular a interação de partículas radioativas com a matéria. Isso vem sendo evidenciado pelo desenvolvimento cada vez mais freqüente de códigos computacionais que utilizam o método, principalmente para a matéria biológica. Como a capacidade de processamento computacional tem sido aumentada ao longo dos anos, o método Monte Carlo tem se tornado uma ferramenta auxiliar potencial para a determinação de parâmetros clínicos no planejamento do tratamento em radioterapia e particularmente para caracterização do fluxo da radiação (SEMPAU *et al.*, 2000).

Na simulação para transporte de partículas são usados diversos tipos de códigos que utilizam o método Monte Carlo, os quais se pode destacar o MCNP (*Monte Carlo N-Particle*), o EGS (*Electron Gamma Shower*), o GEANT (*GEometry ANd Tracking*), o PENELOPE (*PENetration and Energy LOss of Positrons and Electrons*), e o ALGAM (*Monte Carlo Estimation of Internal Dose from Gamma-Ray Sources in a Phantom Man*).

A utilização de códigos de Monte Carlo para cálculos de dose absorvida em órgãos e/ou tecidos do corpo humano tem sido bastante difundida em todo o mundo, atendendo aos profissionais que trabalham com a dosimetria interna ou externa,

usando para tal fim modelos geométricos (ou fantasmas) dos órgãos e/ou tecidos a serem estudados, como também a nível celular.

Neste trabalho, o método Monte Carlo será usado por meio do código MCNP versão 4C para cálculos de dose absorvida devido aos radioisótopos de iodo em folículos tiroideanos, que é a unidade funcional da tireóide. Esses cálculos visam uma contribuição para valores de dose a nível celular, levando em consideração os isótopos de iodo de meia-vida curta, que são produtos de fissão em casos de acidentes nucleares.

Alguns trabalhos mostraram resultados de doses a nível celular devido às partículas beta do iodo-131 usando métodos determinísticos (BARDIES & CHATAL, 1994; GODDU *et al.*, 1994; e LI *et al.* 2001), enquanto outros usaram simulações de Monte Carlo para o iodo-131 (CHAMPION *et al.*, 2008) e para iodios de meia-vida curta (CAMPOS *et al.*, 2006), porém esse último não levou em consideração partículas de baixa energia como elétrons Auger ou elétrons de conversão interna.

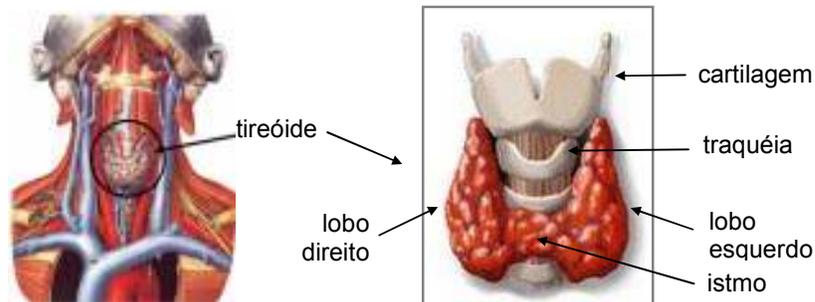
Diante desse contexto, o objetivo do presente trabalho foi o de utilizar o código para transporte de partículas MCNP4C, para calcular doses absorvidas em modelos de folículos tiroideanos, devido aos elétrons Auger, elétrons de conversão interna e partículas beta, do iodo-131 e dos isótopos de meia-vida curta (iodos 132, 133, 134 e 135), considerando todo o espectro de energia e abundância energética das partículas supracitadas, e abrangendo uma grande variação de diâmetros para os folículos, que vão desde 30 até 500  $\mu\text{m}$ .

Para obter uma validação dos resultados de dose obtidos por simulação de Monte Carlo pelo MCNP4C serão realizadas duas comparações: (i) comparação com os códigos EPOTRAN e EGS4, que também utilizam o Monte Carlo, para todos os diâmetros e isótopos de iodo simulados; (ii) comparação das doses obtidas por simulação de Monte Carlo pelos códigos MCNP4C, EPOTRAN e EGS4, com doses calculadas via métodos determinísticos, publicados em BARDIES & CHATAL, 1994; GODDU *et al.*, 1994; e LI *et al.* 2001, para o iodo-131, usando nessa última comparação a estatística multivariada, em particular a análise de agrupamento.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. A Glândula Tireóide

A glândula tireóide está localizada em frente dos anéis da traquéia, entre a base do pescoço e o pomo-de-adão (saliência da laringe no meio anterior do pescoço). A glândula tireóide possui a forma de H ou de um escudo (*thyreos*, em grego significa escudo). Esta glândula consiste num istmo central com um lobo do lado esquerdo e outro do lado direito, conforme figura abaixo (WILSON & FOSTER, 1988) (Figura 1).



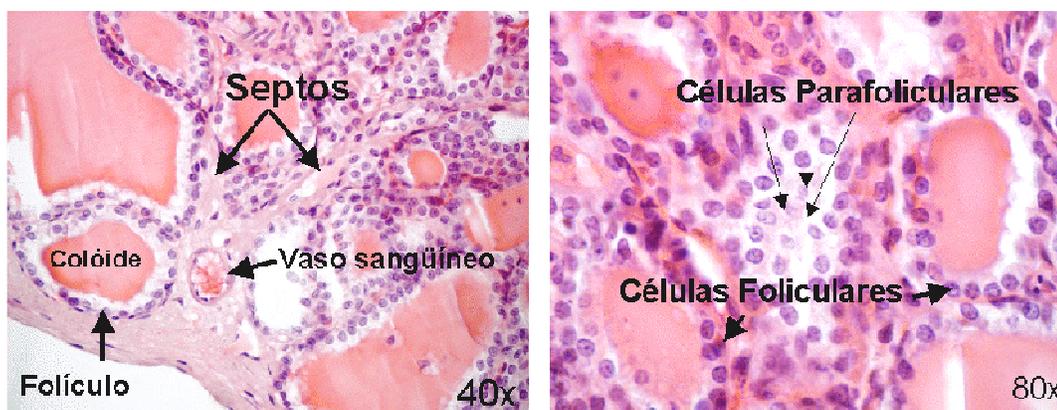
**Figura 1. A glândula tireóide**  
(<http://www.indatir.org.br>, acesso em nov/2007)

O esboço da tireóide humana é inicialmente detectável cerca de um mês após a concepção, quando o embrião tem cerca de 3,5 a 4,0 mm de comprimento (WILSON & FOSTER, 1988). Pesando apenas 1 g no nascimento, a glândula tireóide passa rapidamente para 2 g à idade de 6 meses e 4 g aos 4 anos. Depois, cresce mais lentamente, pesando 10 g aos 10 anos e aproximadamente 20 g na idade adulta (LECLERE *et al.*, 2001).

A unidade funcional da tireóide é o folículo, que são estruturas semelhantes a cistos, contendo um material, denominado colóide, sendo circundado por uma única

camada de epitélio tireóideo (células foliculares) (Figura 2). A maioria das células que constituem o folículo são células foliculares. Um pouco de células C estão localizadas, também, na periferia dos folículos, isoladamente ou em pequenos grupos. Assim, as células que compõem os folículos tiroideanos são:

- Células foliculares, conhecidas também como células vesiculares ou tirócitos, de origem endodérmica, representando 99,9% do parênquima tiroideano total (LECLERE *et al.*, 2001).
- Células C, pertencentes ao sistema neuro-endócrino difuso, são conhecidas também como células parafoliculares, possuem propriedades histoquímicas e funcionais (LECLERE *et al.*, 2001), além de secretarem a calcitonina (GREENSPAN & STREWLER, 2000).



**Figura 2. Folículos tiroideanos e células foliculares**

(<http://www.indatir.org.br>, acesso em nov/2007)

Mesmo numa mesma glândula, o diâmetro dos folículos varia consideravelmente, entretanto com uma média de 200  $\mu\text{m}$  (WILSON & FOSTER, 1988), porém existe uma importante variação de tamanho com respeito a sua atividade funcional. Os folículos em repouso são volumosos com diâmetro variando de 200 a 500  $\mu\text{m}$ , com um epitélio achatado e um colóide abundante. Já os folículos em estado de hiperatividade são menores, com diâmetro variando de 30 a 50  $\mu\text{m}$  (LECLERE *et al.*, 2001).

Cada folículo pode conter, na constituição do colóide, reservas de hormônios para várias semanas. Este colóide, secretado a partir das células foliculares, é composto basicamente por uma glicoproteína iodada, a tireoglobulina. O colóide concentra os iodos circulantes no sangue e incorpora os hormônios tiroideanos. A produção hormonal da tireóide está associada ao aporte de iodo no organismo (LECLERE *et al.*, 2001).

O iodo entra no organismo através do alimento ou da água na forma de iodeto ou íon de iodato, sendo este último convertido em iodeto no estômago (GREENSPAN & STREWLER, 2000). A tireóide aprisiona e concentra o iodeto sintetizando e armazenando hormônios tireóideos na tireoglobulina, o que compensa a escassez de iodo (GREENSPAN & STREWLER, 2000). Isso ocorre devido a um transporte na membrana basal da célula folicular (LECLERE *et al.*, 2001).

A meia-vida biológica\* do iodo na tireóide é de 80 dias para um indivíduo adulto normal (ICRP 60, 1990b). Essa permanência é prolongada na existência de um bócio, mas é significativamente mais curta no caso de numerosas afecções tiroideanas, tais como o hipertireoidismo, a tireoidite e o câncer de tireóide (FRAGU *et al.*, 1982).

Na vida fetal o organismo é dependente dos hormônios tiroideanos da mãe, ou seja, durante a gravidez, a retenção de iodo pela tireóide materna aumenta devido a uma carência relativa do organismo em iodo, bem como pelo aumento da função tiroideana. Havendo contaminação materna com o iodo radioativo, a dose absorvida pelo feto aumenta da 12<sup>a</sup> à 20<sup>a</sup> semana, depois começa a diminuir (DE VISSCHER, 1980).

A determinação dos limites normais quanto à ingestão diária de iodo é geralmente difícil, uma vez que esta é muito variável em todo mundo, dependendo do teor em iodo no solo e na água e das preferências dietéticas culturalmente estabelecidas (WILSON & FOSTER, 1988). Contudo, a ingestão de iodo recomendada é de 150 µg/dia; se a ingestão for menor que 50 µg/dia, a glândula será

---

\* A meia-vida biológica é o tempo necessário para que metade dos átomos incorporados seja eliminada biologicamente, independente se o nuclídeo é radioativo ou não.

incapaz de manter uma secreção hormonal adequada, e haverá a hipertrofia da tireóide (bócio) e hipotireoidismo (GREENSPAN & STREWLER, 2000).

O iodo-131, uma vez acumulado na glândula, é liberado com uma meia-vida biológica maior que sua meia-vida física. Num aporte significativo de iodo, a tireóide capta uma proporção que varia em função de seu conteúdo prévio em iodo, e o restante é eliminado pela urina em 48 horas. O tamanho da glândula e a captação de iodo dependem diretamente do aporte diário de iodo (DOLPHIN, 1971; UNDERWOOD, 1971). Em indivíduos eutiróides (indivíduos normais), o iodo radioativo chega ao lúmen folicular depois de 20 a 30 minutos da sua ingestão, ocorrendo o máximo de captação cerca de 18 horas após a ingestão (AKERMAN *et al.*, 1967).

## **2.2. Patologias e Doenças da Tireóide**

A tireóide é uma importante glândula do organismo e produz hormônios que têm como uma das suas principais funções regular o metabolismo. Quando a tireóide não funciona adequadamente, o organismo responde de diversas maneiras com graus variáveis de severidade, desde sintomas que muitas vezes podem passar despercebidos até formas extremamente graves, como o desencadeamento de um câncer.

Dentre as principais doenças benignas da tireóide os pacientes geralmente se queixam de (1) aumento da tireóide, que pode ser difuso ou nodular; (2) sintomas de deficiência tireóidea, ou hipotireoidismo; (3) sintomas de excesso do hormônio tireóideo, ou hipertireoidismo; (4) complicações de uma forma específica de hipertireoidismo (Doença de Graves), que pode apresentar-se como proeminência dos olhos (exoftalmia) ou, raramente, espessamento da pele sobre as pernas (GREENSPAN & STREWLER, 2000).

A Doença de Graves é uma doença auto-imune caracterizada por apresentar bócio difuso, hipertireoidismo e oftalmopatia. Esta doença tem seu tratamento amplamente direcionado para o controle do hipertireoidismo. Existem três métodos disponíveis de tratamento: farmacoterapia, cirurgia e tratamento com iodo radioativo (GREENSPAN & STREWLER, 2000). O iodo radioativo é uma forma de terapia

efetiva e largamente aceita para a doença de Graves (LEESE *et al.*, 1992). Após a administração de 150-200  $\mu\text{Ci/g}$  de tecido de iodo-131, a taxa de cura do hipertireoidismo em longo prazo é de 90% ou superior (RIVKEES *et al.*, 1998).

Em muitos pacientes sem cardiopatia subjacente, o iodo-131 pode ser administrado em quantidades de atividades que variam de 80-120  $\mu\text{Ci/g}$  de peso da tireóide estimada com base no exame físico e cintilografia retilínea com iodo-123 sódico, sendo a principal complicação desse tratamento o hipotireoidismo que acaba por se desenvolver em 80% dos pacientes tratados adequadamente (GREENSPAN & STREWLER, 2000), consistindo assim a melhor garantia de que o paciente não terá uma recorrência de hipertireoidismo (GREENSPAN & STREWLER, 2000).

Os carcinomas tiroideanos são classificados em diferenciados (papilífero e folicular), não diferenciados (anaplásico) e medulares (MONACO, 2003). Vários estudos epidemiológicos indicam hiperplasia ou bócio nodular como fatores de risco para câncer tiroideano.

Uma tendência de elevação na incidência do câncer de tireóide tem sido reconhecida, em várias partes do mundo (PARKIN *et al.*, 1997) e no Brasil a incidência de câncer de tireóide não é desprezível. O câncer de tireóide é o mais comum dos cânceres do sistema endócrino e ocorre em todas as faixas etárias, com maior prevalência entre mulheres acima de 40 anos. A estimativa é que surjam cerca de 10 mil novos casos por ano no Brasil. Nas últimas duas décadas, São Paulo registrou aumento no número de mulheres portadoras da doença (COELI *et al.*, 2005). Os tratamentos de câncer de tireóide usam, para a maioria das situações, doses elevadas de iodo-131, variando de 30 a 200 milicuries e de doses muito mais elevadas (200 a 800 milicuries) para situações especiais com tumores difusos (AIN & ROSENTHAL, 2005).

### **2.3. Risco de Câncer Tiroideano após Irradiação Interna e Externa devido aos Radioisótopos de Iodo**

A capacidade da glândula tireóide em concentrar iodo, seu supervisionamento e a capacidade de quantificação dos hormônios tiroideanos faz com que este órgão represente um modelo único para estudos experimentais de cânceres radioinduzidos (CHRISTOW & RAICHEV, 1972; MALONE, 1975).

A partir de 1950 o iodo-131 e o iodo-132 foram muito utilizados em hospitais e clínicas para a cintilografia (HALL *et al.*, 1996; HOLM *et al.*, 1991; RON *et al.*, 1998). Schlumberger (2001) nos relata que estudos dosimétricos mostram que após a administração de 37 MBq de iodo-131 (1 mCi) num indivíduo adulto, a tireóide fixa 25% nas primeiras 24 h, e a dose liberada à tireóide é bastante alta, enquanto a dose liberada aos outros órgãos é cerca de 1.000 a 10.000 vezes menor.

Conforme Holm (1992) a radiação ionizante é um fator de iniciação importante para a carcinogênese da tireóide. Alguns estudos que usaram altas doses de irradiação sugerem que os raios-X provocam mais tumores que o iodo-131 (DONIACH, 1963; PAUWELS *et al.*, 1999), provavelmente devido a diferenças de taxa de dose e a distribuição de dose uniforme na tireóide (NCRP, 1985). Em camundongos os raios-X inibem de maneira idêntica o crescimento da tireóide, que é provocado pela estimulação de substâncias associadas ao bócio tiroideano, enquanto que o iodo-131 tem um efeito muito menor (WALINDER *et al.*, 1972).

A irradiação externa da tireóide aumenta o risco de surgimento de tumores tiroideanos (DEGROOT, 1993; LUNDELL *et al.*, 1994; RON *et al.*, 1998, 1995; SCHLUMBERGER *et al.*, 1987; SCHNEIDER *et al.*, 1993). Aproximadamente dois terços desses tumores são adenomas benignos, enquanto que um terço é câncer (THOMAS *et al.*, 1999), cujo prognóstico favorável é idêntico àqueles cânceres que surgiram da ausência da irradiação (SAMAAN *et al.*, 1987; SCHNEIDER *et al.*, 1986). Dessa forma, somente a incidência do câncer de tireóide permite estudar o risco de tumores na tireóide após irradiação externa (SCHLUMBERGER, 1995).

Segundo Schlumberger (1998), os cânceres de tireóide radioinduzidos são na sua grande maioria do tipo carcinomas papilares havendo também em menor quantidade os carcinomas foliculares. O carcinoma papilar forma papilas consistindo em tecido conjuntivo vascularizado e a maioria desses carcinomas possui folículos. O carcinoma folicular é constituído de folículos com tamanho heterogêneo e com conteúdo heterogêneo de colóide. Os carcinomas de tireóide são na sua grande maioria originados nas células foliculares e, como esses dois tipos de cânceres possuem folículos, é de grande importância avaliar a dose absorvida nas células foliculares devido aos isótopos de iodo.

Hancock e colaboradores (1991) relatam que um elevado risco de desenvolver câncer de tireóide foi relatado em pacientes tratados com altas doses de radioterapia para a doença de Hodgkin<sup>†</sup>, e que o risco aumenta se os pacientes receberam a radioterapia quando crianças. Recentemente, um grande aumento no risco de câncer de tireóide foi relatado em pacientes que receberam transplante de medula óssea, tratados com altas doses de radiação de corpo inteiro, especialmente durante a infância (CURTIS *et al.*, 1997).

Galle (1998) diz que as avaliações retrospectivas da dose absorvida pela tireóide irradiada são complexas e geralmente são efetuadas em fantasmas, porém, diferentes anatomias, mudanças de posição durante irradiação, ou erros associados à reconstituição das condições de irradiação, podem modificar significativamente a estimativa da dose recebida pela tireóide.

Em estudos sobre efeitos biológicos da radiação, quando a tireóide é submetida a altas doses de radiação, observa-se que não existe efeito imediato que comprometa o metabolismo de iodo na tireóide. Entretanto, doses da ordem de 0,25 Gy provocam liberação de proteínas iodadas na corrente sanguínea, indicando que a mesma sofreu algum dano (CLIFTON, 1991). Após irradiação, a tireóide leva vários meses ou anos para que apareça um hipotireoidismo acompanhado de lesões histológicas (VEYRE, 1992). O estudo sobre o risco de desenvolver tumores tiroideanos é complexo, devido ao longo tempo de latência (de 5 a 10 anos), de sua

---

<sup>†</sup> Doença de Hodgkin é uma forma de câncer que se origina nos linfonodos (gânglios) do sistema linfático, um conjunto composto por órgãos que produzem células responsáveis pela imunidade e vasos que conduzem estas células através do corpo (HANCOCK *et al.*, 1991).

forte prevalência na ausência de irradiação e de sua característica freqüentemente indolor. Além disso, a maioria das pesquisas realizadas nessa área é com indivíduos irradiados dezenas de anos anteriores (SCHLUMBERGER 1995, 2001).

As mulheres são mais sensíveis que os homens, tanto para o câncer radioinduzido, quanto para o câncer de outras origens. Em comparação a uma população não exposta à radiação ionizante, o excesso de risco começa 5 a 10 anos após exposição e segue até 40 anos. O risco maior é para as crianças que foram expostas à radiação externa antes da idade de 5 anos (HOLM, 1992).

O *National Council on Radiation Protection and Measurements* (NCRP) utiliza para o cálculo de risco de câncer de tireóide devido à contaminação interna pelos radioisótopos de iodo um modelo em função da idade do indivíduo (NCRP, 1985), descrito (Eq. 1) a seguir:

$$Risco = R. F. S. A. Y. L \quad (1)$$

Sendo:

- $R$  – risco absoluto estimado (excesso de casos por  $10^4$  pessoa-ano Gy para ambos os sexos de crianças expostas à radiação X externa e um período de indução mínimo de cinco anos);
- $F$  – fator de redução da dose efetiva (1,0 para radiação X externa e qualquer isótopo de iodo, exceto o iodo-131 e o iodo-125; e 0,33 devido aos iodios 131 e 125);
- $S$  – fator relacionado ao sexo do indivíduo (1,33 para o sexo feminino e 0,67 para o sexo masculino);
- $A$  – fator relacionado com a idade (1,0 para indivíduos com < 18 anos e 0,5 para > 18 anos);
- $Y$  – valor médio de anos de risco;
- $L$  – fator mortalidade (0,1 para mortalidade máxima).

Pode-se observar que o fator  $F$  será maior para os iodios de meia-vida curta, que para o iodo-131. Deve-se também levar em consideração a importância do fator

relacionado à idade do indivíduo na ocasião de uma contaminação e do fator relacionado ao sexo. Todos os fatores devem ser considerados na estimativa do risco de câncer de tireóide, sobretudo em casos de acidentes que envolvem centrais nucleares.

Tendo ocorrido irradiação externa ou contaminação interna é difícil estimar o número de casos de câncer de tireóide ou o risco em desenvolvê-lo. Assim é importante estudar dados epidemiológicos relacionados a grandes acidentes nucleares, onde existiu uma população exposta ou diretamente contaminada pelos radioisótopos de iodo (HOLM, 1992; SCHLUMBERGER 1995, 2001).

Os quatro maiores acidentes nucleares envolvendo contaminação com os radioisótopos de iodo foram: os testes nucleares no Atol de Bikini (1954), o reator de produção de plutônio de Windscale (1957), o reator da usina nuclear de Three Mile Island (1979) e o reator da usina nuclear de Chernobyl (1986).

Em casos de acidentes nucleares, isótopos radioativos de iodo são geralmente liberados em grandes quantidades no meio-ambiente e, por sua alta volatilidade e mobilidade, a exposição a esses radioisótopos demanda uma atenção especial em termos de radioproteção (GALLE, 1998). O acidente de Chernobyl, em 1986, exemplifica algumas das dificuldades encontradas para a estimativa do risco de desenvolver câncer de tireóide com base na avaliação retrospectiva da dose. A quantidade de atividade liberada pelo reator de Chernobyl foi estimada para os isótopos de iodo (em PBq) como sendo 1760 para o iodo-131, 1040 para o iodo-132, 910 para o iodo-133, 25 para o iodo-134 e 250 para o iodo-135 (UNSCEAR, 2000).

A maioria dos estudos dosimétricos realizados dois dias após este acidente considerou apenas o iodo-131 para o cálculo da dose absorvida pela tireóide, desprezando as possíveis contribuições dos isótopos de iodo de meia-vida curta. Entretanto, o contínuo acompanhamento da população mais exposta, tem revelado um número de casos de câncer de tireóide muitas vezes superior às estimativas inicialmente feitas (GOLIKOV *et al.*, 1999; GOULKO *et al.*, 1996; LIKHTAREV *et al.*, 1993, 1994). Vale ressaltar que a população exposta à radiação devido ao acidente

de Chernobyl tinha carência em iodo e quanto à captação deste não faz diferença se é radioativo ou não (HINDIE *et al.*, 2001).

Em trabalhos recentes foi encontrado um considerável percentual na contribuição de dose devido aos iodos de meia-vida curta (da ordem de 73%), sendo as maiores contribuições devido aos isótopos iodo-132 e o iodo-135, cujos percentuais foram de 23% e 19%, respectivamente (CAMPOS *et al.*, 2006; CAMPOS, 2005).

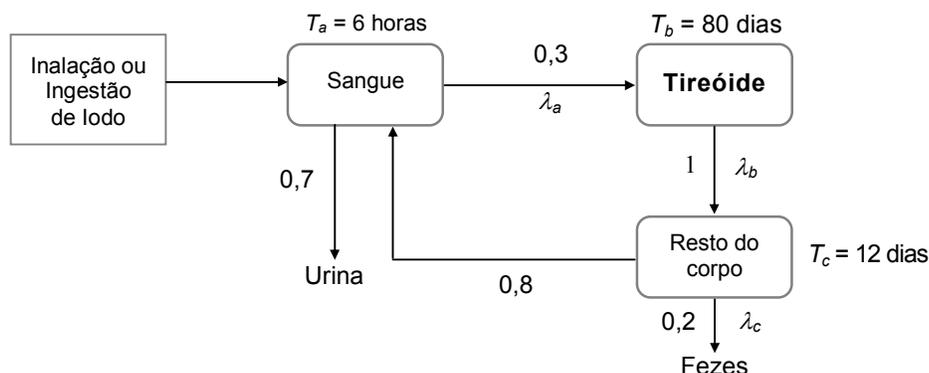
## **2.4. Biocinética do Iodo no Organismo**

A ICRP Publicação 56 (1990a) (*International Commission on Radiological Protection*) define um modelo biocinético compartimental para o metabolismo de iodo no corpo humano. Enquanto a ICRP 60 (1990b) define grandezas dosimétricas que são usadas tanto para a dosimetria externa, como para a dosimetria interna.

### **2.4.1. Modos de incorporação do iodo**

O iodo pela sua volatilidade é capaz de ser incorporado via pulmões, apesar de tanto no homem quanto em mamíferos esta incorporação ser por inalação ou ingestão. No aparelho respiratório toda quantidade de iodo inalado é absorvido em 10 minutos, sendo essa absorção de iodo no aparelho respiratório denominada do tipo *F (Fast)* (ICRP, 1994). A absorção por ingestão do iodo, para todas as idades, é completa quando este é incorporado com gêneros alimentícios (ICRP, 1990a). O sangue e líquidos extracelulares recebem o iodo em sua totalidade através do trânsito no intestino delgado (ICRP, 1979).

O modelo biocinético, base para estimativa de doses em órgãos, é uma descrição matemática da distribuição temporal e da excreção de uma substância no corpo. A biocinética do iodo em adultos via pulmões ou trato gastrointestinal, pode ser modelada em três compartimentos, como apresentada na ICRP Publicação 56 (1990a). Este modelo biocinético está esquematizado na Figura 3, onde os compartimentos possuem uma meia-vida biológica e uma taxa de transferência que lhe são próprios (ICRP, 1979).



**Figura 3. Modelo biocinético do iodo para o homem**  
(ICRP, 1990a)

As constantes de decaimento para cada compartimento são  $\lambda_a$ ,  $\lambda_b$  e  $\lambda_c$ . As meias-vidas biológicas de liberação do iodo no sangue, tireóide e resto do corpo, são respectivamente dadas por  $T_a$ ,  $T_b$  e  $T_c$ . A metabolização dos radioisótopos de iodo pelo organismo ocorre da mesma maneira que o  $^{127}\text{I}$ , que é estável (ICRP, 1990a).

A meia-vida biológica do iodo no sangue é de 6 horas, conforme podemos ver no esquema. Após a entrada do iodo no sangue 30% dessa quantidade é absorvida pela tireóide (70% vai direto para a urina), onde o iodo é retido com uma meia-vida biológica de 80 dias. O iodo na tireóide vai completamente para o compartimento resto do corpo. A meia-vida biológica de 12 dias no compartimento resto do corpo é consistente com a meia-vida do hormônio tiroxina, que é a forma orgânica predominante do iodo liberado pela tireóide. Assim, cerca de 20% do iodo nesse estágio é excretado nas fezes em forma orgânica e 80% voltam ao sangue como iodo inorgânico (ICRP, 1990a). A maior parte do iodo orgânico que chega ao sangue vindo da tireóide é metabolizado nos tecidos, retornando ao plasma como iodo inorgânico pobre.

A captação de iodo pela tireóide varia entre indivíduos e em diferentes países, isto acontece com relação a fatores relacionados às quantidades de iodo ingeridas na dieta, apesar de 30% do iodo ser depositado na tireóide segundo o modelo. A ICRP (1990a) apresenta uma tabela (Tabela 1) com diferentes meias-vidas dos compartimentos do modelo biocinético levando-se em consideração diferentes idades.

**Tabela 1. Dados biocinéticos do iodo**  
(ICRP 78, 1998)

Idade	T <sub>½</sub> biológica nos diversos compartimentos (dias)			Meia-vida de retenção tiroideana (dias)
	T <sub>a</sub> (sangue)	T <sub>b</sub> (tireóide)	T <sub>c</sub> (resto corpo)	
<b>3 meses</b>	0,25	11,2	1,12	15
<b>1 ano</b>	0,25	15	1,5	20
<b>5 anos</b>	0,25	23	2,3	30
<b>10 anos</b>	0,25	58	5,8	70
<b>15 anos</b>	0,25	67	6,7	80
<b>Adulto</b>	0,25	80	12	91

A percentagem da entrada de iodo e da excreção fecal não varia segundo a idade, sendo estes valores constantes e já citados anteriormente (ICRP, 1990a). Na Tabela 1, observa-se que o iodo na tireóide tem uma meia-vida biológica de 80 dias para o adulto. A meia-vida de retenção de iodo na tireóide tem 91 dias para o adulto (ICRP, 1998).

#### 2.4.2. Retenção de iodo na tireóide

A equação de retenção fracionária de iodo na tireóide para o modelo da ICRP 56 (1990a) é a seguinte (Eq. 2):

$$R_{TH}(t) = -0,330 e^{-\frac{0,693 t}{T_a}} + 0,310 e^{-\frac{0,693 t}{T_b}} + 0,020 e^{-\frac{0,693 t}{T_c}} \quad (2)$$

Onde:  $T_a$ ,  $T_b$  e  $T_c$  são as meias-vidas biológicas no compartimento sanguíneo, na tireóide e no resto do corpo, respectivamente. Para o instante inicial  $t = 0$ , tem-se  $R_{TH}(t) = 0$ .

Considerando as meias-vidas dos diferentes isótopos de iodo na Eq. 2, a fração de retenção de iodo na tireóide,  $R_{TH}(t)$ , deverá ser corrigida pelo decaimento do radionuclídeo, usando o tempo  $t_0$  correspondente à incorporação, como mostra a Eq. 3 a seguir (ICRP, 1998).

$$r_{TH}(t) = R_{TH}(t) e^{-\lambda_R(t-t_0)}, \quad t \geq t_0 \quad (3)$$

Assim,  $r_{TH}(t)$  é a retenção efetiva fracionária do compartimento tiroideano, para um dado radioisótopo e  $\lambda_R$  é a constante de decaimento desse radioisótopo. A Tabela 2 apresenta o percentual da atividade remanescente em função do tempo de alguns isótopos de iodo, que corresponde ao fator  $e^{-\lambda_R(t-t_0)}$  da Eq. 3, considerando  $t_0 = 0$ .

**Tabela 2. Percentual de atividade remanescente de alguns isótopos de iodo (ICRP, 1998)**

	<b>iodo-129</b> $T_{1/2} = 1,59 \times 10^7 \text{ a}$ $\lambda = 4,4 \times 10^{-9} \text{ (h}^{-1}\text{)}$	<b>iodo-131</b> $T_{1/2} = 8,04 \text{ d}$ $\lambda = 0,004 \text{ (h}^{-1}\text{)}$	<b>iodo-132</b> $T_{1/2} = 2,38 \text{ h}$ $\lambda = 0,3 \text{ (h}^{-1}\text{)}$	<b>iodo-133</b> $T_{1/2} = 20,8 \text{ h}$ $\lambda = 0,03 \text{ (h}^{-1}\text{)}$	<b>iodo-134</b> $T_{1/2} = 52,5 \text{ min}$ $\lambda = 0,8 \text{ (h}^{-1}\text{)}$	<b>iodo-135</b> $T_{1/2} = 6,7 \text{ h}$ $\lambda = 0,1 \text{ (h}^{-1}\text{)}$
<b>t = 0 h</b>	100	100	100	100	100	100
<b>t = 6 h</b>	100	98	16	84	0,9	55
<b>t = 24 h</b>	100	91	0,7	49	0	9
<b>t = 1 semana</b>	100	51	0	0,6	0	0
<b>t = 2 semanas</b>	100	26	0	0	0	0
<b>t = 1 mês</b>	100	0,6	0	0	0	0
<b>t = 6 meses</b>	100	0	0	0	0	0
<b>t = 1 ano</b>	100	0	0	0	0	0
<b>t = 50 anos</b>	100	0	0	0	0	0

Pode-se observar, com base na Tabela 2, a diferença de impacto dosimétrico entre os diversos isótopos de iodo, pois até a primeira semana de incorporação, existe contribuição de dose dos isótopos de iodo de meia-vida curta, além da contribuição do iodo-131. Bowlt (1986) mostrou que em certos indivíduos a quantidade de iodo incorporado pela tireóide pode aumentar em 60%. Entretanto, a partir da primeira semana, existe apenas contribuição de dose devido ao iodo-131. Em relação ao iodo-129, o mesmo é considerado estável em termos de radioproteção, uma vez que sua meia-vida física é muito longa (ICRP, 1998).

No caso particular de uma inalação, os cálculos são baseados nas recomendações da ICRP 78 (1998), que calcula o valor médio do volume de ar inalado para um adulto, ou seja,  $22.000 \text{ L.dia}^{-1}$  ( $22 \text{ m}^3.\text{dia}^{-1}$ ). Entretanto, esse valor

varia muito de um indivíduo a outro; variações do ritmo respiratório e do volume respirado podem levar a incertezas da ordem de 40%. A variação de iodo existe também em função do sexo. Para a mulher, a retenção de iodo no organismo é maior que para o homem (fator multiplicativo de  $1,23 \pm 0,05$ ) e essa quantidade aumenta na gestação e na lactação (ICRP, 1998).

Com o conhecimento da via de incorporação e da atividade incorporada de iodo no organismo, o cálculo de dose pode ser efetuado a partir dos coeficientes de dose correspondentes. Esses coeficientes de dose são calculados em função da dose equivalente ao órgão. E no caso de retenção de iodo, a tireóide é, portanto, o principal órgão, como descrito anteriormente. A contribuição dos outros órgãos à dose absorvida pelo organismo é pequena, exceto para os iodos de meia-vida curta, cuja dose aos pulmões interferem ligeiramente (DOLPHIN, 1971). O fator de ponderação da dose efetiva,  $w_T$ , é igual a 0,03 pela ICRP 26 (1977) e 0,05 pela ICRP 60 (1990b). O fator de ponderação  $w_R$ , que leva em consideração o tipo de radiação, é igual a 1 (um) para as radiações emitidas pelos isótopos de iodo (emissão de fótons, partículas betas e elétrons de todas as energias) (ICRP, 1998).

## 2.5. O Método Monte Carlo

O método Monte Carlo é um método numérico capaz de resolver problemas físicos e matemáticos por meio de simulação de variáveis aleatórias (SOBOL, 1994; BIELAJEW, 1998).

O artigo intitulado *The Monte Carlo Method* (O Método Monte Carlo) publicado em 1949 (*Journal of the American Statistical Association*) pelos matemáticos norte-americanos Metropolis e Ulam (1949) marca o nascimento do método Monte Carlo, apesar da base teórica deste método ser conhecida há muito tempo (SOBOL, 1994). A primeira referência do método Monte Carlo é devido ao conde francês Buffon que em 1777 enunciou e resolveu aquele que ficou conhecido como o problema da agulha de Buffon, este problema é um estudo probabilístico do lançamento aleatório de uma agulha num plano com infinitas linhas paralelas, já o estatístico W. S. Gosset em 1908 usou experimentos amostrais para compreender a distribuição aleatória do

coeficiente de correlação e da sua estatística  $t$  (Student) (HAMMERSLEY & HANDSCOMB, 1964).

O nome Monte Carlo é devido à cidade mediterrânea de Mônaco célebre por suas casas de jogos (HAMMERSLEY & HANDSCOMB, 1964). A justificativa reside no fato de que a roleta é um dos aparatos mecânicos mais sensíveis para obter variáveis aleatórias (SOBOL, 1994).

A real utilização do método Monte Carlo se deu como ferramenta de pesquisa no Projeto Manhattan na construção da bomba atômica na segunda guerra mundial, envolvendo simulação direta de problemas probabilísticos, preocupando-se com a difusão aleatória de nêutrons em material físsil (HAMMERSLEY & HANDSCOMB, 1964).

O processo de Monte Carlo pode ser compreendido como um método de geração de números aleatórios (ROBERT & CASELLA, 2004). Um gerador uniforme de números pseudo-aleatórios é um algoritmo que começando com um valor inicial e uma transformação  $D$ , produz uma seqüência de valores em  $(0,1)$  tendo esta seqüência um comportamento de uma variável aleatória uniforme quando comparada com um conjunto de testes, além de ser independente e identicamente distribuída (ROBERT & CASELLA, 2004).

A primeira idéia para produzir números pseudo-aleatórios surgiu com os matemáticos Metropolis e Von Neumann sendo conhecida como técnica do quadrado central. Esta técnica reside em que os números pseudo-aleatórios são os dígitos médios do quadrado de seus predecessores, isto é,  $x_{i+1}$  consiste nos dígitos médios de  $x_i^2$  (HAMMERSLEY & HANDSCOMB, 1964).

Existem vários algoritmos para gerar números pseudo-aleatórios, dentre estes tem o proposto por Lehmer (LEHMER 1951 *apud* HAMMERSLEY & HANDSCOMB, 1964). Este algoritmo recebe o nome de gerador congruencial multiplicativo e parte de um valor inicial  $x_0$ , chamado semente, e recorrentemente são calculados os valores subseqüentes  $x_n (n \geq 1)$ , através da Eq.4:

$$x_n \equiv a x_{n-1} \text{ módulo } m \quad (4)$$

Os valores de  $a$  e  $m$  são inteiros positivos conhecidos. O valor de  $x_n$  corresponde ao resto da divisão inteira de  $ax_{n-1}$  por  $m$ . Assim dividindo  $x_n$  por  $m$  tem-se para cada  $n$  e para valores de  $a$  e  $m$  fixos e convenientemente escolhidos, um número (Eq. 5)

$$u_n = \frac{x_n}{m} \quad (5)$$

que é aproximadamente uniforme  $(0,1)$ . O gerador congruencial misto (Eq. 6) é outra maneira de gerar números pseudo-aleatórios onde sua forma de recorrência é:

$$x_n \equiv (a x_{n-1} + c) \text{ módulo } m \quad (6)$$

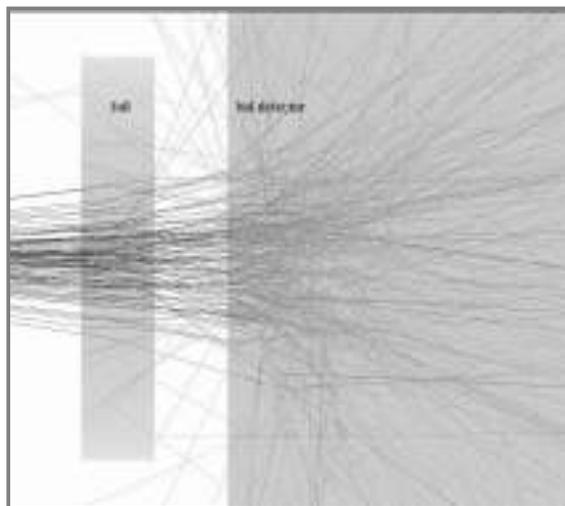
A simulação de Monte Carlo é um processo de amostragem e sua operacionalização requer o uso de métodos matemáticos. O método da transformação inversa diz que se  $U$  é uma variável aleatória com distribuição uniforme no intervalo  $(0,1)$ , qualquer que seja a função de distribuição contínua  $F$ , a variável aleatória definida por  $X$  tem a seguinte distribuição  $F$  (Eq. 7) (ROBERT & CASELLA, 2004).

$$X = F^{-1}(U) \quad (7)$$

A geração de variáveis aleatórias contínuas é dessa forma chave determinante no comportamento de métodos de simulação para outras distribuições de probabilidade, ou seja, estas distribuições podem ser representadas como uma transformação determinística de variáveis aleatórias uniformes (ROBERT & CASELLA, 2004). O método de Aceitação *versus* Rejeição é utilizado quando há dificuldade ou até mesmo impossibilidade na simulação direta por meio da transformação inversa (ROBERT & CASELLA, 2004).

Os principais componentes do método Monte Carlo compreendem os fundamentos de suas aplicações. A única exigência do método Monte Carlo é que o sistema (físico ou matemático) seja descrito por meio de funções de densidade de probabilidade, contudo devemos ter como demais componentes primários: (i) Um gerador de números aleatórios que deve estar disponível para criar números distribuídos no intervalo unitário (0,1); (ii) Uma regra que prove que as funções de densidade de probabilidade assumem aleatoriedade no intervalo da unidade que deve ser dada; (iii) Um marcador que conte as quantidades que devem ser acumuladas de forma global ou faça contagem das quantidades de interesse; (iv) Uma estimativa do erro estatístico (variância) como função do número de provas e outras quantidades que devem ser determinadas; (v) Técnicas para reduzir a variância estimada e o tempo computacional para a simulação do método Monte Carlo; (vi) e Algoritmos que permitam que o método Monte Carlo seja implementado eficientemente sobre arquitetura de computadores avançados (BIELAJEW, 1998).

O experimento de Macpherson, Ross & Rogers, realizado por volta de 1995, mede o poder de freamento de elétrons de 20 MeV provenientes do acelerador linear (LINAC). Os elétrons passam através de uma folha fina de plástico, e que são coletados por meio de um detector de NaI, nos dá uma idéia da trajetória aleatória de elétrons e fótons devido aos vários tipos de interações físicas existentes com a matéria (Figura 4) (BIELAJEW, 1998).



**Figura 4. Visão da trajetória aleatória de elétrons e fótons**  
(BIELAJEW, 1998)

As interações eletromagnéticas de energia de elétrons e fótons são bem conhecidas como técnicas microscópicas verificadas a partir de experimento, neste caso as técnicas de Monte Carlo são utilizadas para prever as trajetórias de partículas de alta energia (BIELAJEW, 1998).

O método Monte Carlo tem sido ao longo do tempo uma ferramenta computacional rotineira para problemas de transporte de partículas tendo maior ênfase para nêutrons e fótons (GENTLE, 2003).

O método Monte Carlo obtém resultados pela amostragem de possíveis caminhos aleatórios e designa uma quantidade  $x_i$  (energia depositada no  $i$ -ésimo caminho aleatório) para cada caminho considerado, sendo que a função densidade de probabilidade  $f(x)$  é a probabilidade de um valor de energia para cada partícula. O valor esperado  $E(x)$  é dado na (Eq. 8) abaixo:

$$E(x) = \int x f(x) dx \quad (8)$$

A estimativa do valor esperado é dada a partir da média amostral  $\bar{x}$  expressada na Eq. 9 a seguir:

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i \quad (9)$$

Neste caso,  $x_i$  é o valor de  $x$  selecionado por  $f(x)$  para a  $i$ -ésima tentativa e  $N$  é o número de tentativas calculadas no problema. A média  $\bar{x}$  de Monte Carlo é o valor médio dos  $x_i$ 's para todas as tentativas. A relação entre  $E(x)$  e  $\bar{x}$  é dada pela lei forte dos grandes números (Eq. 10):

$$P \left[ \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i = E(x) \right] = 1 \quad (10)$$

A variância populacional dos valores de  $x$  é calculada através da Eq. 11:

$$\sigma^2 = \int (x - E(x))^2 f(x) dx \quad (11)$$

Simplificada pela Eq. 12:

$$\sigma^2 = E(x^2) - [E(x)]^2 \quad (12)$$

A raiz quadrada da variância populacional é chamada de desvio padrão populacional. A estimativa da variância populacional é dada pela Eq. 13:

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N-1} = \frac{(\overline{x^2} - \bar{x}^2) N}{N-1} \quad (13)$$

Onde: 
$$\overline{x^2} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i^2 \quad (14)$$

A estimativa da variância da média é calculada através da Eq. 15:

$$S_x^2 = \frac{S^2}{N} \quad (15)$$

As fórmulas não dependem de quaisquer pressupostos sobre a distribuição de  $x$  e  $\bar{x}$  (tais como normalidade), além de requerer que  $E(x)$  e  $\sigma^2$  existam e sejam finitas.

O erro estimado definido na Eq. 16 consiste na precisão estatística como um resultado de uma fração com respeito à média estimada.

$$R = \frac{S_x}{\bar{x}} \quad (16)$$

Importantes observações acerca do erro relativo podem ser feitas por meio da Eq. 17, que é gerada através das Eqs. (9), (13) e (15).

$$R = \left[ \frac{1}{N} \left( \frac{\overline{x^2}}{\overline{x}^2} - 1 \right) \right]^{\frac{1}{2}} = \left[ \frac{\sum_{i=1}^N x_i^2}{\left( \sum_{i=1}^N x_i \right)^2} - \frac{1}{N} \right]^{\frac{1}{2}} \quad (17)$$

A maior precisão dos resultados (menor  $R$ ) está condicionada à  $N$  (número de tentativas independentes), pois quanto maior for  $N$ , menor será a variação dos valores de energia  $S_{\overline{x}}$  ( $S_{\overline{x}}$  é proporcional a  $1/\sqrt{N}$ ) e conseqüentemente  $R$  se torna menor (BIELAJEW, 1998).

O método Monte Carlo pode ser inspirado através de muitos exemplos espalhados nas Ciências Sociais, Fluxo de Tráfego, Crescimento Populacional, Finanças, Genética, Química Quântica, Ciências da Radiação, Radioterapia e Dosimetria (BIELAJEW, 1998).

Para transporte de partículas são usados diversos códigos que utilizam o método Monte Carlo, destacando-se o MCNP (*Monte Carlo N-Particle*), o EGS (*Electron Gamma Shower*), o GEANT (*GEometry ANd Tracking*), o PENELOPE (*PENetration and Energy LOss of Positrons and Electrons*), ALGAM (*Monte Carlo Estimation of Internal Dose from Gamma-Ray Sources in a Phantom Man*).

Para fins de avaliação dosimétrica, o cálculo da dose pelo método Monte Carlo requer a utilização de um modelo geométrico ou fantoma (neologismo da palavra inglesa *phantom*, usada aqui como sinônimo de modelo) do paciente ou do órgão a ser estudado. Essa metodologia pode ser usada para cálculos de dose de corpo inteiro ou de um órgão específico (macrodosimetria), como também para avaliação da dose absorvida por tecidos e células (dosimetria de pequena escala ou microdosimetria) (FISHER, 1994). Os fantasmas matemáticos constituíram um avanço significativo em Dosimetria Numérica, pois representavam o corpo humano, seus órgãos e tecidos radiosensíveis usando superfícies tais como planos, cilindros, esferas, elipsóides, cones, suas intersecções e adições.

O MCNP e o EGS são códigos já bem estabelecidos e usados no mundo inteiro para diferentes finalidades, como, por exemplo, na área de neutrônica, física nuclear, radioproteção, dosimetria, entre outras, permitindo simular o transporte de elétrons, fótons e nêutrons, com capacidade para definir uma geometria complexa para vários tipos de fontes. Dessa forma, os mesmos continuam sendo constantemente aperfeiçoados e novas versões vêm surgindo, o que aumenta a segurança nas intercomparações entre outros códigos e experimentos.

Neste trabalho, será realizada uma intercomparação para os resultados de simulação entre os códigos MCNP4C, EGS4 e EPOTRAN (*Electron and POositron TRANSport*) um novo código desenvolvido por CHAMPION & LE LOIREC (2006), para o modelo matemático desenvolvido para o folículo tiroideano.

Vale salientar que os três códigos utilizam o método Monte Carlo para o transporte das partículas que serão simuladas e cada um possui suas particularidades tanto nos parâmetros físicos e geométricos, quanto na parte estatística em relação ao algoritmo do sorteio aleatório, na técnica de amostragem, redução de variância e no erro relativo, que é resultado da quantidade de histórias simuladas.

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1. O Código MCNP (Monte Carlo N-Particle)

O MCNP foi criado desde a década de 70 nos Estados Unidos sendo desenvolvido por meio do laboratório *Los Alamos National Laboratory*. O MCNP continua até hoje sendo aperfeiçoado tornando-se assim mais confiável e usado por muitos pesquisadores no mundo inteiro.

O MCNP é um código que realiza o transporte de partículas utilizando o método Monte Carlo, com capacidade para simular nêutrons com energias entre  $10^{-11}$  MeV a 20 MeV, enquanto que a faixa de energia para os fótons e elétrons vai de 1 keV a 1000 MeV. (BRIESMEISTER, 2000).

O código MCNP tem a capacidade de simular sistemas com geometrias que vão de superfícies pré-determinadas como esferas, planos, parabolóides de revolução, cilindros, elipsóides, até superfícies bem elaboradas utilizando conjunto de pontos no espaço.

O pesquisador ao utilizar o MCNP constrói um arquivo de entrada no código que pode ser organizado em blocos descrevendo regiões envolvidas no modelo; especificação da geometria por meio de superfícies geométricas e suas intersecções; posição e distribuição energética da fonte, descrição dos materiais e todos os parâmetros físicos agregados juntamente com algumas técnicas de redução de variância para melhorar a eficiência e obter melhores resultados (BRIESMEISTER, 2000).

O erro estimado, descrito na Eq.16 anteriormente, é utilizado para formar intervalos de confiança acerca da média estimada. O teorema do limite central afirma que para um  $N$  (número de tentativas independentes) suficientemente grande existem 68% de chance de que o resultado real esteja no intervalo  $\bar{x} \pm \bar{x}R$  e 95% de chance de que este esteja no intervalo  $\bar{x} \pm 2\bar{x}R$ .

Os intervalos de confiança se referem à precisão dos próprios cálculos Monte Carlo e não à exatidão dos resultados quando comparados com valores físicos verdadeiros. A declaração relativa à exatidão exige uma análise detalhada das incertezas nos dados físicos, modelagem, técnicas de amostragem, aproximações, etc., usadas nos cálculos (BRIESMEISTER, 2000).

A interpretação da qualidade dos intervalos de confiança é feita através dos vários valores de  $R$ . As recomendações do MCNP para o intervalo do erro estimado são as seguintes: (i) valores entre 0,5 e 1,0 são não aceitáveis; (ii) valores entre 0,20 e 0,50 são não recomendáveis; (iii) valores entre 0,10 e 0,20 são questionáveis; (iv) e valores menores que 0,10 são confiáveis (BRIESMEISTER, 2000).

A versatilidade juntamente com o aspecto funcional do código MCNP para diferentes tipos de problemas faz com que este seja bem aceito na comunidade científica que trabalham com transporte de radiações e cálculos de dose.

### **3.2. O Modelo Matemático do Folículo Tiroideano**

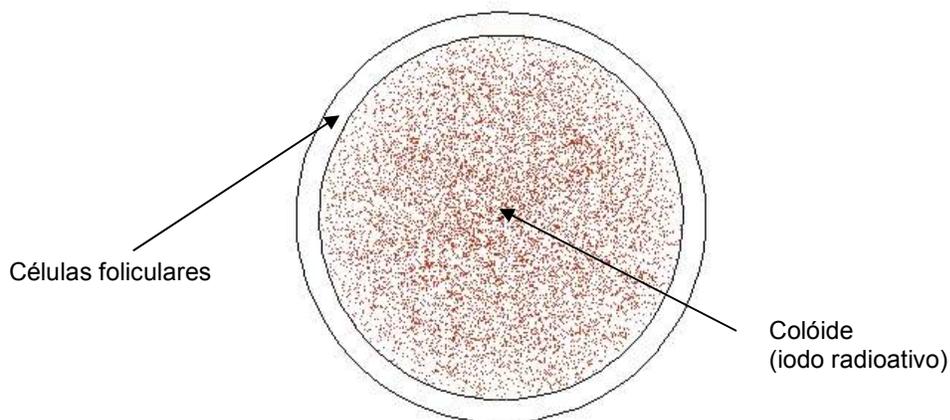
A modelagem da estrutura morfofuncional da tireóide (o folículo) contendo o colóide juntamente com células foliculares foi realizada a partir de duas esferas de mesmo centro, onde a esfera de raio menor (interna) designa o colóide e a região compreendida entre esfera de raio maior (externa) e a de raio menor designa as células foliculares.

Os diâmetros usados para modelar o colóide variaram de 30 a 500  $\mu\text{m}$ . As células foliculares foram modeladas com diâmetro de 10  $\mu\text{m}$ . A justificativa da utilização desses valores, citado na revisão bibliográfica, reside no diâmetro dos

folículos tiroideanos humanos que varia de 30 a 50  $\mu\text{m}$ , quando em estado de hiperatividade, enquanto que em estado de hipoatividade (repouso) essa variação é de 200 a 500  $\mu\text{m}$  (LECLERE *et al.*, 2001). Entretanto, essa variação de diâmetro no folículo tiroideano é principalmente devido ao colóide, pelo fato do mesmo concentrar o iodo. As células foliculares possuem diâmetro que varia de 6 a 20  $\mu\text{m}$  (WICKRAMASINGHE, 1986).

Os iodos 131, 132, 133, 134 e 135 foram simulados de forma individual segundo a variação do diâmetro do modelo. Cada iodo radioativo possui em seu decaimento vários tipos de partículas. Entretanto, para simulações de pequena escala, a nível celular, como é proposto por este trabalho, apenas os elétrons e partículas beta existentes nos espectros dos iodos radioativos irão contribuir para o depósito de energia que será computada na dose absorvida pelo colóide e células foliculares. Dessa forma, são simulados pelo código MCNP, apenas os elétrons Auger, elétrons de conversão interna e partículas beta. As tabelas com estes espectros e abundâncias para as partículas simuladas foram obtidas a partir *Brookhaven National Laboratory's* (BNL) (BNL, 2008).

A densidade utilizada para colóide e células foliculares foi a mesma da água ( $\rho = 1,0 \text{ g/cm}^3$ ) e as fontes constituídas dos iodos 131, 132, 133, 134 e 135 foram simuladas distribuídas de maneira uniforme no interior do colóide. A Figura 5 a seguir apresenta o modelo descrito, preenchido com iodo radioativo juntamente com as células foliculares.



**Figura 5. Modelo uniforme para o colóide e células foliculares**

### 3.3. Simulação de Monte Carlo para o Modelo do Folículo Tiroideano

Neste trabalho, foi usado o código MCNP versão 4C para simular o transporte dos elétrons Auger, elétrons de conversão interna e partículas beta presentes nas tabelas de decaimento dos iodios 131, 132, 133, 134, e 135. Os códigos EGS4 e EPOTRAN foram usados por dois colaboradores com o objetivo de uma intercomparação entre códigos da dose absorvida pelo folículo tiroideano.

Na entrada dos códigos (MCNP4C, EGS4 e EPOTRAN) foram informados os parâmetros físicos, geometria que descreve o modelo estudado, materiais envolvidos na modelagem, posição e distribuição da fonte envolvida. O número de histórias simuladas para o modelo do folículo foi de  $10^6$  para o MCNP4C e EPOTRAN e de  $2,0 \cdot 10^6$  para o EGS4.

As saídas para as doses absorvidas tanto no código EGS4 quanto no EPOTRAN são dadas em unidade de dose absorvida (J/kg no SI, conhecida como gray = Gy) por desintegração. O código MCNP gera essas saídas em unidade de energia por desintegração (MeV/des), sendo necessária uma transformação de unidades (Eq. 18) para a obtenção da dose absorvida em gray por desintegração Gy/des.

$$Dose [Gy/des] = \frac{E [MeV/des] \times 1,6 \times 10^{-13} \left[ \frac{J}{MeV} \right] \times 1 \left[ \frac{Gy \cdot kg}{J} \right]}{\rho \left[ \frac{g}{cm^3} \right] \times \left\{ \frac{4}{3} \times \pi \times (R^3 - r^3) [cm^3] \right\} \times 0,001 \left[ \frac{kg}{g} \right]} \quad (18)$$

Sendo:

- $E$  [MeV/des] a energia depositada em cada região;
- $1,6 \times 10^{-13}$  [J/MeV]  $\times$  1 [Gy.kg/J] a constante resultante da transformação de MeV para Gy;
- $\rho$  [g/cm<sup>3</sup>] a densidade usada para modelar o colóide (água);
- $R$  o raio da esfera externa em cm;
- $r$  o raio da esfera interna em cm;

- $\rho$  [g/cm<sup>3</sup>] x {4/3 x  $\pi$  x (R<sup>3</sup> - r<sup>3</sup>) [cm<sup>3</sup>]} a massa entre as duas esferas (correspondendo à região ocupada pelas células foliculares);
- 0,001 [kg/g] a conversão de g em kg.

Após obtenção dos resultados de dose absorvida pelos códigos de Monte Carlo, os mesmos serão comparados usando a Estatística Multivariada via Análise de Agrupamento.

### **3.4. Estatística Multivariada**

A estatística multivariada é o nome dado ao conjunto de técnicas e métodos que usam de forma simultânea todas as variáveis na interpretação do conjunto de dados. A estatística multivariada divide-se em dois grupos:

- O primeiro, que consiste em técnicas exploratórias que visam sintetizar a estrutura de variabilidade dos dados.
- O segundo, que consiste em técnicas de inferência estatística.

O primeiro grupo tem um apelo prático interessante pelo fato de que, em sua grande maioria, independe da forma matemática da distribuição de probabilidade. Encontram-se neste grupo métodos como análise de componentes principais, análise fatorial, análise de correlações canônicas, análise discriminante, análise de correspondência e análise de agrupamento.

O segundo grupo é constituído de métodos de estimação paramétricos, teste de hipóteses, análise de variância, de covariância e de regressão multivariados (MINGOTI, 2005).

#### **3.4.1. Análise de agrupamento**

As técnicas de análise de agrupamento objetivam separar um conjunto de dados em grupos ou aglomerados. O problema principal que a análise de agrupamento busca solucionar é procurar um esquema de classificação que agrupe

os objetos em  $g$  grupos, sendo para isso fornecida uma amostra de  $n$  objetos, cada um deles medido conforme  $p$  variáveis (EVERITT, 1974).

Segundo Bussab e colaboradores (1990) a estrutura da aplicação das técnicas de análise de agrupamento pode ser listada como segue:

- Definição de objetivos, critérios e escolha de variáveis e objetos.
- Obtenção dos dados.
- Tratamento dos dados.
- Escolha de critérios de similaridade ou dissimilaridade.
- Adoção e execução de um algoritmo de análise de agrupamento.
- Avaliação e interpretação dos resultados.

A inexistência de uma definição formal de agrupamento dificulta bastante a criação de algoritmos para encontrá-los. Duas idéias essenciais à solução deste problema são: coesão interna dos objetos e isolamento externo entre os grupos (BUSSAB *et. al.*, 1990).

O critério utilizado na verificação da semelhança ou não de dois elementos do conjunto de dados é decidido quando se considera medidas que descrevam a similaridade (proximidades) entre os mesmos de acordo com características que neles foram mensuradas. No procedimento do agrupamento de elementos a decisão prévia da medida de similaridade ou dissimilaridade se faz necessário, existindo para isso várias medidas, sendo as mais comuns de caráter quantitativo descritas a seguir.

1. **Distância Euclidiana**: A distância Euclidiana entre dois elementos  $X_l$  e  $X_k$ ,  $l \neq k$ , é definida pela Eq. 19:

$$d(X_l, X_k) = \left[ (X_l - X_k)' (X_l - X_k) \right]^{1/2} \quad (19)$$

2. **Distância generalizada ou ponderada**: A distância generalizada entre dois elementos  $X_l$  e  $X_k$ ,  $l \neq k$ , é dada por (Eq. 20):

$$d(X_l, X_k) = \left[ (X_l - X_k)' A (X_l - X_k) \right]^{1/2} \quad (20)$$

Onde  $A_{pxp}$  é uma matriz de ponderação, positiva definida e quando:

- $A_{pxp}$  é igual a matriz identidade, a distância generalizada é a distância Euclidiana;
- $A_{pxp}$  é igual a  $S_{pxp}^{-1}$  (matriz dos desvios padrão), tem-se a distância de Mahalanobis;
- $A_{pxp} = \text{diag}\left(\frac{1}{p}\right)$  tem-se a distância Euclidiana média.

3. **Distância de Minkowsky**: a distância de Minkowsky entre dois elementos  $X_l$  e  $X_k$ ,  $l \neq k$ , é definida por (Eq. 21):

$$d(X_l, X_k) = \left[ \sum_{i=1}^p w_i |X_{li} - X_{ki}|^\lambda \right]^{1/\lambda} \quad (21)$$

Onde  $w_i$ 's são os pesos para as variáveis e  $\lambda = 1$ , tem-se a distância conhecida como city-block ou Manhattan, e para  $\lambda = 2$  tem-se a distância Euclidiana.

### **3.4.1.1. Métodos de agrupamento hierárquicos**

As técnicas de conglomerados são geralmente classificadas em dois tipos: hierárquicas e não hierárquicas. Por sua vez, as técnicas hierárquicas são divididas em aglomerativas e divisivas. As técnicas hierárquicas aglomerativas partem do princípio de que no início do processo de agrupamento tem-se  $n$  conglomerados e em cada passo os elementos vão sendo agrupados formando novos conglomerados.

Nessas técnicas é possível a construção de gráficos denominados dendrogramas ou dendogramas que tem o intuito de representar a árvore ou história do agrupamento. A escala vertical deste tipo de gráfico representa o nível de similaridade ou dissimilaridade. As técnicas hierárquicas aglomerativas mais comuns encontradas na literatura são:

### 1. Método da ligação simples ou do vizinho mais próximo

A característica principal deste método é que a similaridade entre dois agrupamentos é estabelecida a partir dos dois elementos mais parecidos entre si. Assim, dados dois conjuntos de objetos  $X$  e  $Y$ , a distância entre mesmos será dada por (Eq. 22):

$$d(X, Y) = \min \{ d(i, j) ; i \in X, j \in Y \} \quad (22)$$

### 2. Método da Ligação Completa ou do Vizinho mais Distante

A similaridade entre dois grupos é definida pelos elementos que menos se parecem. Se  $X$  e  $Y$  são dois conjunto de objetos, então a distância entre eles, dada pela Eq. 23 é:

$$d(X, Y) = \max \{ d(i, j) ; i \in X, j \in Y \} \quad (23)$$

### 3. Método das Médias das Distâncias

Calcula-se a média das distâncias entre os elementos de  $X$  e de  $Y$  (Eq. 24):

$$d(X, Y) = \sum_{i \in X} \sum_{k \in Y} \frac{d_{ik}}{xy} \quad (24)$$

Onde,  $x$ ,  $y$  é o número de elementos de  $X$ ,  $Y$ , respectivamente.

#### 4. Método do centróide

No método do centróide, a distância entre dois grupos é definida como a distância dos vetores de médias que são chamados de centróides.

#### 5. Método de Ward

Ward, em 1963, propôs que em qualquer estágio de uma análise a perda de informação que resulta do agrupamento de elementos dentro dos conglomerados pode ser medida por meio da soma do quadrado total dentro desse agrupamento. Vale salientar que no início do processo cada elemento é considerado como um único conglomerado (MINGOTI, 2005; BUSSAB *et. al.*, 1990; EVERITT, 1974).

Nos métodos de agrupamentos hierárquicos, existe uma medida conhecida como Correlação Cofenética que mede o grau de ajuste entre a matriz de dissimilaridade original e a matriz resultante da simplificação proporcionada pelo método de agrupamento. A Correlação Cofenética é equivalente a correlação de Pearson entre as matrizes de dissimilaridade construídas antes e após o dendograma. Portanto, quanto mais próximo for esse coeficiente do valor 1 (um), menor será a distorção provocada pelos agrupamentos dos dados com os métodos. A correlação cofenética  $r$  é dada pela Eq. 25 a seguir.

$$r = \frac{\sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n (c_{ij} - \bar{c})(d_{ij} - \bar{d})}{\sqrt{\sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n (c_{ij} - \bar{c})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n (d_{ij} - \bar{d})^2}} \quad (25)$$

Onde:

- $c_{ij}$  é o valor da dissimilaridade entre os elementos  $i$  e  $j$  oriundos a partir da matriz cofenética;
- $d_{ij}$  é o valor da dissimilaridade entre os elementos  $i$  e  $j$  oriundos a partir da matriz de dissimilaridade;

$$\bar{c} = \frac{2}{n(n-1)} \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n c_{ij} \quad \text{e} \quad \bar{d} = \frac{2}{n(n-1)} \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n d_{ij}$$

Segundo Sokal & Rohlf (1962), o coeficiente de correlação cofenética em torno de 0,8 já pode ser considerado um bom ajuste para análise de agrupamento.

Tendo em vista uma melhor apreciação dos resultados, será realizada neste trabalho uma análise de agrupamento com todos os métodos hierárquicos aglomerativos aqui descritos, utilizando-se para isso a distância euclidiana. Esta análise de agrupamento avaliará a similaridade (parecença) das doses tanto para os resultados de simulação estatística quanto para os resultados por métodos determinísticos aqui considerados. A análise de agrupamento (dendogramas e correlações cofenéticas) será realizada utilizando o software **R** ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)).

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. Dose Absorvida pelo Colóide e pelas Células Foliculares

Os resultados das simulações para o modelo do folículo tiroideano (colóide e células foliculares) estão apresentados nas figuras 6 a 11 a seguir. As figuras 6 e 7 apresentam os resultados para a dose absorvida pelo colóide e pelas células foliculares devido aos elétrons Auger, respectivamente; As figuras 8 e 9 apresentam os resultados para a dose absorvida devido aos elétrons de conversão interna; enquanto que as figuras 10 e 11 apresentam a dose absorvida devido às partículas beta. Os gráficos estão em escala logarítmica e correspondem à dose em gray por desintegração (Gy/des) em função do diâmetro do colóide ( $\mu\text{m}$ ) simulado.

Os pontos traçados nos gráficos foram obtidos independentes uns dos outros por meio de uma única simulação com parâmetros físicos e geométricos específicos. Os erros relativos estimados, gerados pelo código MCNP variaram de 0,06 a 1,7%, estando dessa forma dentro da faixa confiável. Técnicas de Monte Carlo estabelecem não apenas estimativas precisas de deposição de energia local, mas demonstram também variabilidade estocástica em pequenos volumes alvo.

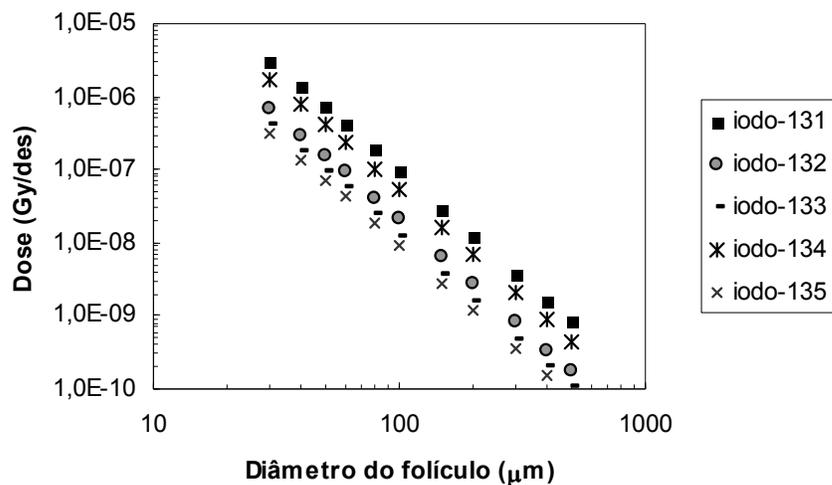


Figura 6. Dose absorvida pelo colóide devido aos elétrons Auger

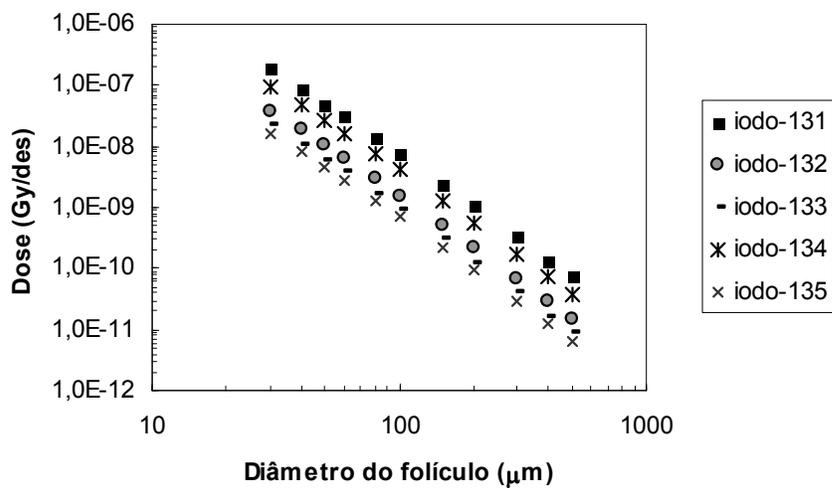


Figura 7. Dose absorvida pelas células foliculares devido aos elétrons Auger

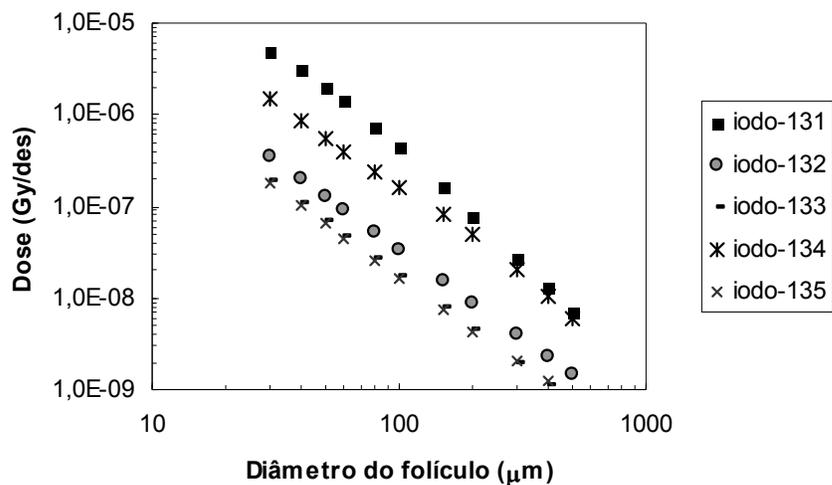
Na Figura 6, pode-se observar que a maior contribuição de dose absorvida pelo colóide devido aos elétrons Auger é proveniente do iodo-131 e em seguida do iodo-134, para todos os diâmetros simulados.

Assim como para o colóide, a dose depositada nas células foliculares devido aos elétrons Auger também tem uma maior contribuição do iodo-131 e em seguida do iodo-134, como pode ser observado na Figura 7.

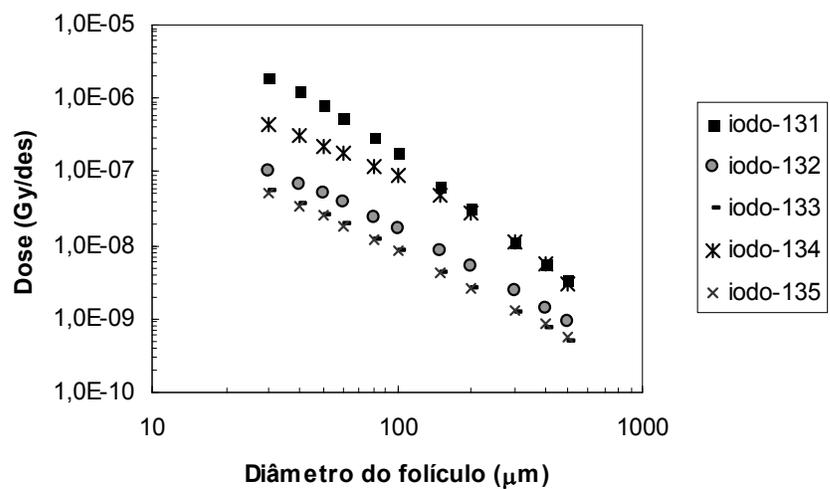
A importância dos elétrons Auger na dosimetria permaneceu negligenciada durante vários anos, em grande parte porque a energia absorvida pelo tecido devido aos elétrons Auger normalmente é insignificante em comparação com o total de energia liberada no decaimento do radionuclídeo (FTACNIKOVA & BOHM, 2000).

Radionuclídeos que emitem elétrons Auger são amplamente usados em medicina nuclear e pesquisas biomédicas. Emissões de elétrons Auger deixam escapar uma cascata de elétrons de baixa energia, onde a maioria desta energia é depositada dentro de alguns nanômetros sendo a dose local muito alta. Os efeitos dos Auger têm sido avaliados usando técnicas de microdosimetria (PERSSON, 1996).

Os elétrons transportam apenas uma pequena fração da energia liberada por decaimento e faz apenas uma menor contribuição para a dose total no órgão, contudo elétrons Auger podem ser crucialmente importantes na determinação da magnitude do dano celular porque os riscos biológicos associados com emissões Auger dependem largamente da precisão local do decaimento dentro da célula. Elétrons Auger extracelulares seriam relativamente inofensivos por causa de seu alcance limitado, mas podem produzir irreparáveis danos a qualquer estrutura radiosensível (FTACNIKOVA & BOHM, 2000).



**Figura 8. Dose absorvida pelo colóide devido aos elétrons de conversão interna**



**Figura 9. Dose absorvida pelas células foliculares devido aos elétrons de conversão interna**

Na Figura 8, a maior contribuição devido aos elétrons de conversão interna é do iodo-131 até o diâmetro de 200  $\mu\text{m}$ . A partir do diâmetro de 300  $\mu\text{m}$ , o percentual de contribuição do iodo-131 vai se igualando ao do iodo-134 até ser praticamente igual para o diâmetro de 500  $\mu\text{m}$ .

Para os elétrons de conversão interna, a maior contribuição de dose nas células foliculares é devido ao iodo-131 até o diâmetro de 150  $\mu\text{m}$  (ver Figura 9). A partir do diâmetro de 200  $\mu\text{m}$ , o percentual de contribuição do iodo-131 é o mesmo que para o iodo-134.

Devido ao seu alcance e deposição de baixa energia, os elétrons são largamente usados no tratamento de tumores superficiais, sendo também apropriados para radioterapia intraoperatória. O mais energético elétron Auger resulta de transições para a camada K (25 a 27 keV), mas a maioria dos elétrons é produzida por transição entre orbitais exteriores e, portanto tem energias menores que 500 eV, com alcances correspondentes menores que 25 nm. A densa chuva de elétrons Auger de curto alcance liberados pelos radionuclídeos, o qual decai através de captura eletrônica ou conversão interna, resulta em danos biológicos que é muito dependente da área local de decaimento da célula (HUMM *et al.*, 1994).

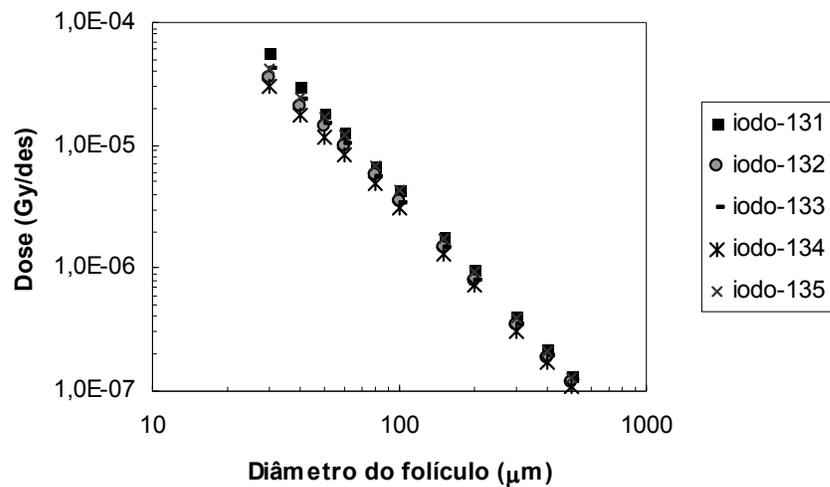


Figura 10. Dose absorvida pelo colóide devido às partículas beta

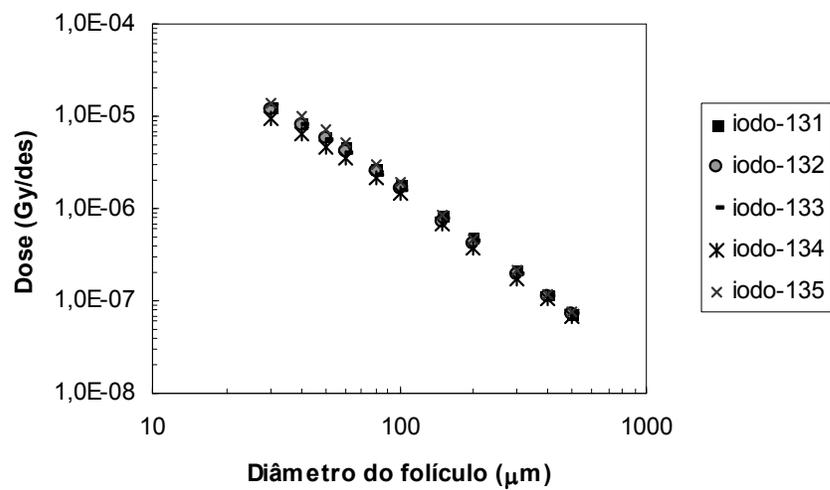


Figura 11. Dose absorvida pelas células foliculares devido às partículas beta

A Figura 10 apresenta a dose absorvida pelo colóide devido às partículas beta dos espectros dos iodios. Pode-se afirmar que a contribuição é quase a mesma para todos os isótopos de iodo, observando apenas que o iodo-131 apresenta um percentual de contribuição um pouco maior que os outros isótopos. Na Figura 11, pode-se afirmar que todos os isótopos de iodo possuem a mesma contribuição para as doses depositadas nas células foliculares devido às partículas beta em todos os diâmetros simulados.

Partículas beta e elétrons, bem como fótons com energias abaixo de 10 keV, podem ser considerados não penetrantes para a maioria dos tecidos humanos usados como órgãos fontes, enquanto fótons de alta energia são geralmente considerados penetrantes (LOEVINGER *et al.*, 1991).

Em radioimunoterapia, o tratamento de tumores profundos por radionuclídeos que emitem partícula beta energética é preferível. Entretanto, para a erradicação de pequenos grupos de células cancerígenas, radionuclídeos que emitem elétrons Auger ou partículas alfa são considerados vantajosos por causa de sua habilidade em depositar energia de radiação localmente (GODDU *et al.*, 1994).

A Tabela 3 a seguir apresenta os valores da dose total absorvida pelo colóide (Gy/des), devido aos elétrons Auger, elétrons de conversão interna e das partículas beta para todos os isótopos de iodo e todos os diâmetros simulados, além de apresentar os percentuais de dose devido ao iodo-131 e devido aos iodios de meia-vida curta. Vale salientar que esse percentual calculado apresenta a contribuição de dose provenientes das partículas para um único folículo simulado, sem levar em consideração a deposição de energia fora dos limites desse folículo.

Em seguida, a Tabela 4 mostra os valores da dose total absorvida pelas células foliculares (Gy/des), devido aos elétrons Auger, elétrons de conversão interna e das partículas beta para todos os isótopos de iodo e todos os diâmetros simulados, além de apresentar os percentuais de dose devido ao iodo-131 e percentuais devido aos iodios de meia-vida curta.

**Tabela 3. Dose total absorvida pelo colóide**

<b>Diâmetro do colóide</b>	<b>iodo-131</b>	<b>iodo-132</b>	<b>iodo-133</b>	<b>iodo-134</b>	<b>iodo-135</b>	<b>(%) de iodo-131</b>	<b>(%) dos iodios de meia-vida curta</b>
<b>30</b>	6,37E-05	3,70E-05	4,23E-05	3,39E-05	4,20E-05	<b>29</b>	<b>71</b>
<b>40</b>	3,40E-05	2,17E-05	2,42E-05	1,93E-05	2,48E-05	<b>27</b>	<b>73</b>
<b>50</b>	2,10E-05	1,44E-05	1,53E-05	1,26E-05	1,67E-05	<b>26</b>	<b>74</b>
<b>60</b>	1,43E-05	1,02E-05	1,04E-05	8,96E-06	1,20E-05	<b>26</b>	<b>74</b>
<b>80</b>	7,77E-06	5,76E-06	5,59E-06	5,15E-06	6,82E-06	<b>25</b>	<b>75</b>
<b>100</b>	4,80E-06	3,60E-06	3,45E-06	3,28E-06	4,25E-06	<b>25</b>	<b>75</b>
<b>150</b>	1,99E-06	1,50E-06	1,47E-06	1,42E-06	1,74E-06	<b>25</b>	<b>75</b>
<b>200</b>	1,07E-06	8,05E-07	8,13E-07	7,70E-07	9,22E-07	<b>24</b>	<b>76</b>
<b>300</b>	4,38E-07	3,45E-07	3,51E-07	3,30E-07	3,87E-07	<b>24</b>	<b>76</b>
<b>400</b>	2,32E-07	1,91E-07	1,94E-07	1,83E-07	2,11E-07	<b>23</b>	<b>77</b>
<b>500</b>	1,40E-07	1,20E-07	1,22E-07	1,16E-07	1,31E-07	<b>22</b>	<b>78</b>

**Tabela 4. Dose total absorvida pelas células foliculares**

<b>Diâmetro do colóide</b>	<b>iodo-131</b>	<b>iodo-132</b>	<b>iodo-133</b>	<b>iodo-134</b>	<b>iodo-135</b>	<b>(%) de iodo-131</b>	<b>(%) dos iodios de meia-vida curta</b>
<b>30</b>	1,45E-05	2,12E-05	2,20E-05	2,40E-05	2,40E-05	<b>14</b>	<b>86</b>
<b>40</b>	9,60E-06	1,40E-05	1,36E-05	1,58E-05	1,61E-05	<b>14</b>	<b>86</b>
<b>50</b>	6,87E-06	9,78E-06	9,16E-06	1,14E-05	1,14E-05	<b>14</b>	<b>86</b>
<b>60</b>	5,10E-06	7,15E-06	6,60E-06	8,59E-06	8,32E-06	<b>14</b>	<b>86</b>
<b>80</b>	3,05E-06	4,25E-06	3,92E-06	5,45E-06	4,91E-06	<b>14</b>	<b>86</b>
<b>100</b>	2,01E-06	2,80E-06	2,61E-06	3,83E-06	3,21E-06	<b>14</b>	<b>86</b>
<b>150</b>	9,25E-07	1,32E-06	1,26E-06	1,97E-06	1,47E-06	<b>13</b>	<b>87</b>
<b>200</b>	5,23E-07	7,65E-07	7,37E-07	1,12E-06	8,58E-07	<b>13</b>	<b>87</b>
<b>300</b>	2,27E-07	3,54E-07	3,42E-07	4,68E-07	4,15E-07	<b>13</b>	<b>87</b>
<b>400</b>	1,23E-07	2,02E-07	1,98E-07	2,45E-07	2,46E-07	<b>12</b>	<b>88</b>
<b>500</b>	7,58E-08	1,31E-07	1,29E-07	1,47E-07	1,60E-07	<b>12</b>	<b>88</b>

Pode-se observar, pela Tabela 3 anteriormente apresentada, que o percentual de contribuição do iodo-131 na dose total absorvida pelo colóide é em média 25%, enquanto que para os iodios de meia-vida curta esse percentual total é em média 75%. Esse resultado confirma o alto percentual de contribuição de dose devido aos iodios de meia-vida curta, além de mostrar que esse percentual encontrado ainda é maior que o existente na literatura (CAMPOS *et al.*, 2006), onde não existiam cálculos com elétrons Auger e elétrons de captura interna.

Para a dose absorvida pelas células foliculares (ver Tabela 4), o percentual de dose devido aos iodios de meia-vida ainda é maior, representando em média 87% da dose total, enquanto que o iodo-131 contribui em média com 13%. Esse resultado ressalta a importância da utilização das partículas de baixa energia em cálculos de dose a nível celular, onde nesse trabalho os elétrons Auger simulados possuem uma faixa de energia de 0,08 a 32 keV.

Para radionuclídeos que emitem partículas de baixa energia a dosimetria convencional, freqüentemente, estabelece dose estimada de forma inadequada, isto é, a dose em células individuais dentro do órgão pode ser muito superior ou muito inferior do que a dose média calculada para o órgão como um todo, isso porque a dosimetria convencional estabelece doses médias de radiação para órgãos específicos ou tecidos, podendo grosseiramente subestimar ou superestimar exposição à radiação para células individuais.

Devido às baixas energias dos elétrons Auger e correspondentemente pequeno alcance (entre 1 nm e 1  $\mu$ m), os efeitos biológicos de emissões Auger são superiormente dependentes de sua distribuição celular e subcelular. A dosimetria convencional usada para um órgão específico não levará em consideração a heterogeneidade célula a célula, onde as emissões Auger se concentrarão no núcleo da célula (HOFER, 1998).

## 4.2. Comparação dos Resultados

Os resultados das simulações para a dose absorvida pelo colóide usando os códigos MCNP4C, EPOTRAN (CHAMPION *et al.*, 2008) e EGS4 foram obtidos para todos os diâmetros propostos (desde 30 até 500  $\mu\text{m}$ ), como para todos os isótopos de iodo. Para efeito de comparação serão apresentados os resultados para os diâmetros de 30 e 100  $\mu\text{m}$ , para os isótopos de iodo, como pode ser observado na Tabela 5.

**Tabela 5. Comparação da dose absorvida pelo colóide entre códigos**

Isótopo	Diâmetro	Dose (Gy/des) absorvida pelo colóide	Percentual de diferença (%) de dose entre o MCNP4C e os códigos
<b>iodo-131</b>	30	6,37E-05 (MCNP4C) 6,39E-05 (EPOTRAN) 3,87E-06 (EGS4)	0,003 ‡ 93,9 §
	100	4,80E-06 (MCNP4C) 4,93E-06 (EPOTRAN) 1,29E-07 (EGS4)	2,63 ‡ 97,3 §
<b>iodo-132</b>	30	3,70E-05 (MCNP4C) 4,11E-05 (EPOTRAN) 1,50E-05 (EGS4)	11,08 ‡ 59,4 §
	100	3,60E-06 (MCNP4C) 3,48E-06 (EPOTRAN) 1,58E-06 (EGS4)	3,3 ‡ 56,1 §
<b>iodo-133</b>	30	4,23E-05 (MCNP4C) 4,17E-05 (EPOTRAN) 1,48E-05 (EGS4)	14,2 ‡ 65 §
	100	3,45E-06 (MCNP4C) 3,54E-06 (EPOTRAN) 1,55E-06 (EGS4)	2,6 ‡ 55 §
<b>iodo-134</b>	30	3,39E-05 (MCNP4C) 3,78E-05 (EPOTRAN) 3,74E-05 (EGS4)	11,5 ‡ 10,3 §
	100	3,28E-06 (MCNP4C) 3,26E-06 (EPOTRAN) 2,37E-06 (EGS4)	0,006 ‡ 27,7 §
<b>iodo-135</b>	30	4,21E-05 (MCNP4C) 4,80E-05 (EPOTRAN) 2,60E-06 (EGS4)	14 ‡ 38,2 §
	100	4,26E-06 (MCNP4C) 3,97E-06 (EPOTRAN) 1,04E-06 (EGS4)	6,8 ‡ 38,2 §

‡ Corresponde ao percentual de diferença entre o MCNP4C e o EPOTRAN.

§ Corresponde ao percentual de diferença entre o MCNP4C e o EGS4.

Pela Tabela 5, pode-se observar uma excelente concordância entre os resultados de dose obtidos pelo MCNP4C e o EPOTRAN para todos os isótopos de iodo, para os diâmetros de 30 e 100  $\mu\text{m}$ . Para os resultados de simulações obtidos pelo EGS4, pode-se constatar que existe uma diferença significativa variando de 10,3 a 97,3% para o MCNP4C, apresentando uma menor diferença para o iodo-134 com o diâmetro de 30  $\mu\text{m}$ , na ordem de 10,3%.

Essa diferença pode ser justificada pela energia de corte do EGS4, que é de 10 keV, ou seja, dez vezes maior que para o MCNP4C e o EPOTRAN, que corresponde a 1 keV. A energia de corte do EGS4 não considera a contribuição das partículas de baixa energia para a dose absorvida, como é o caso dos elétrons Auger e dos elétrons de conversão interna, subestimando assim a totalização dos resultados da dose absorvida por este código.

Os valores de dose obtidos por simulação de Monte Carlo pelos códigos MCNP4C, EPOTRAN e EGS4 serão comparados com doses calculadas por métodos determinísticos (BARDIES & CHATAL, 1994; GODDU *et al.* 1994; LI *et al.*, 2001). Vale salientar que os cálculos de doses obtidos por esses métodos foram realizados apenas para o iodo-131. Além disso, os cálculos não foram feitos para todos os diâmetros simulados pelos códigos.

A Tabela 6, a seguir, mostra os resultados obtidos pelas simulações dos códigos MCNP4C, EPOTRAN e EGS4 para o iodo-131 (para os diâmetros de 30, 100, 200, 300 e 400  $\mu\text{m}$ ), assim como alguns resultados obtidos por métodos determinísticos publicados em Bardiès & Chatal (1994), Goddu *et al.* (1994) e Li *et al.* (2001). Vale salientar que os métodos analíticos para cálculos de dose por meio de resolução numérica de integrais usados pelos artigos supracitados foram realizados apenas para o iodo-131, utilizando um valor médio de energia apenas para as partículas beta.

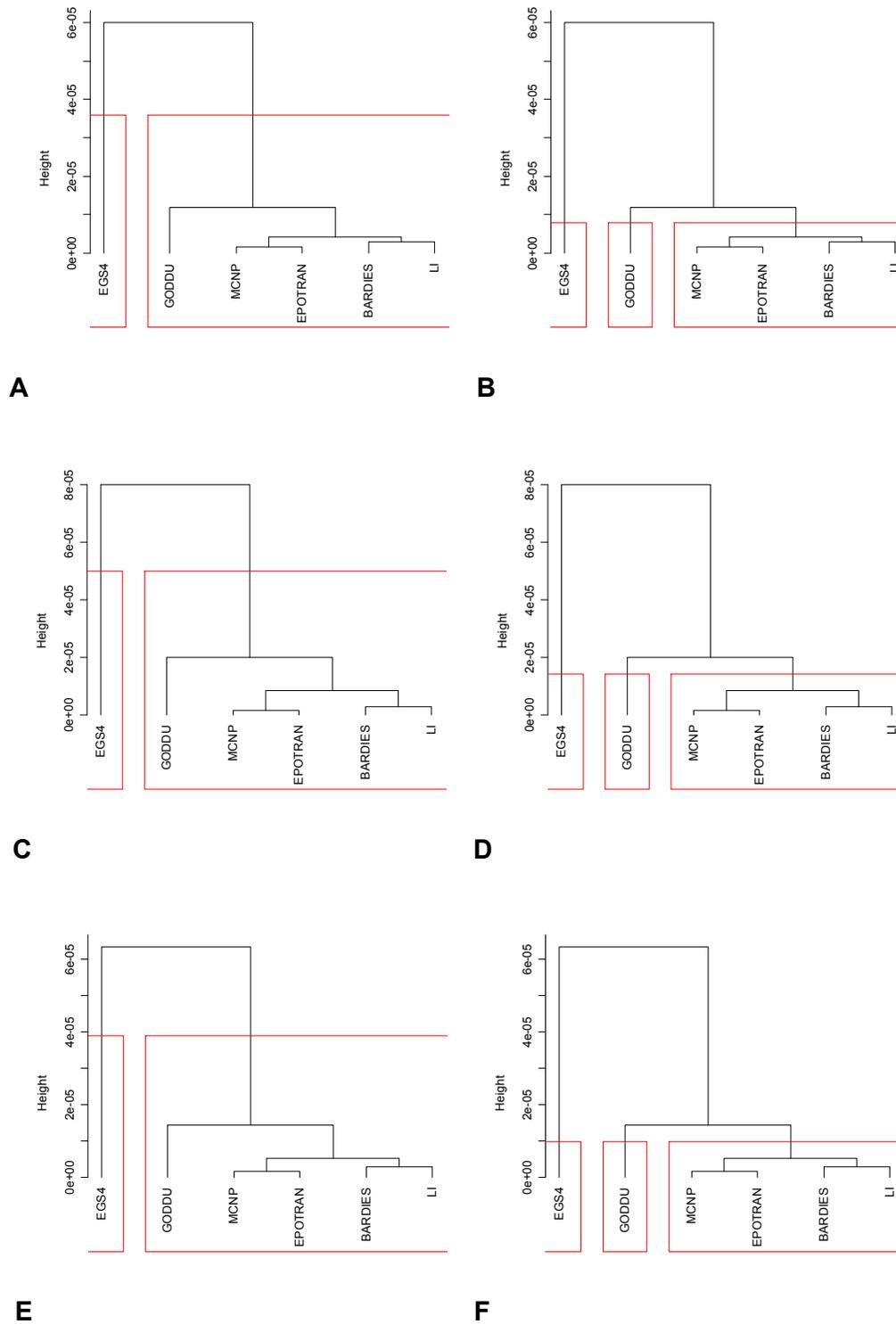
**Tabela 6. Comparação da dose absorvida pelo colóide para o iodo-131**

<b>Diâmetro do colóide</b>	<b>MCNP</b>	<b>EPOTRAN</b>	<b>EGS4</b>	<b>Bardiès &amp; Chatal</b>	<b>Goddu <i>et al.</i></b>	<b>Li <i>et al.</i></b>
<b>30</b>	6,37E-05	6,53E-05	3,87E-06	6,93E-05	8,37E-05	7,20E-05
<b>100</b>	4,80E-06	4,93E-06	1,29E-07	5,38E-06	4,20E-06	5,50E-06
<b>200</b>	1,07E-06	1,12E-06	1,77E-08	1,20E-06	1,03E-06	2,20E-06*
<b>300</b>	4,38E-07	4,55E-07	5,45E-09	4,91E-07	5,41E-07*	4,90E-07
<b>400</b>	2,32E-07	2,39 E-07	2,37E-09	2,59 E-07	2,16 E-07	7,24E-08*

\* Valores obtidos por interpolação logarítmica.

Os valores de dose apresentados na Tabela 6 acima serão comparados usando a análise de agrupamento, como pode ser visto nas figuras a seguir.

As figuras 12 e 13 apresentam os dendogramas tomando por base a matriz de dissimilaridade Euclidiana obtida segundo a matriz de dados da Tabela 6. Foram aplicados para a análise de agrupamento os métodos da ligação simples (*Single Linkage*), da ligação completa (*Complete Linkage*), do centróide (*Centroid Method*), da média das distâncias (*Average Linkage*), e de Ward.

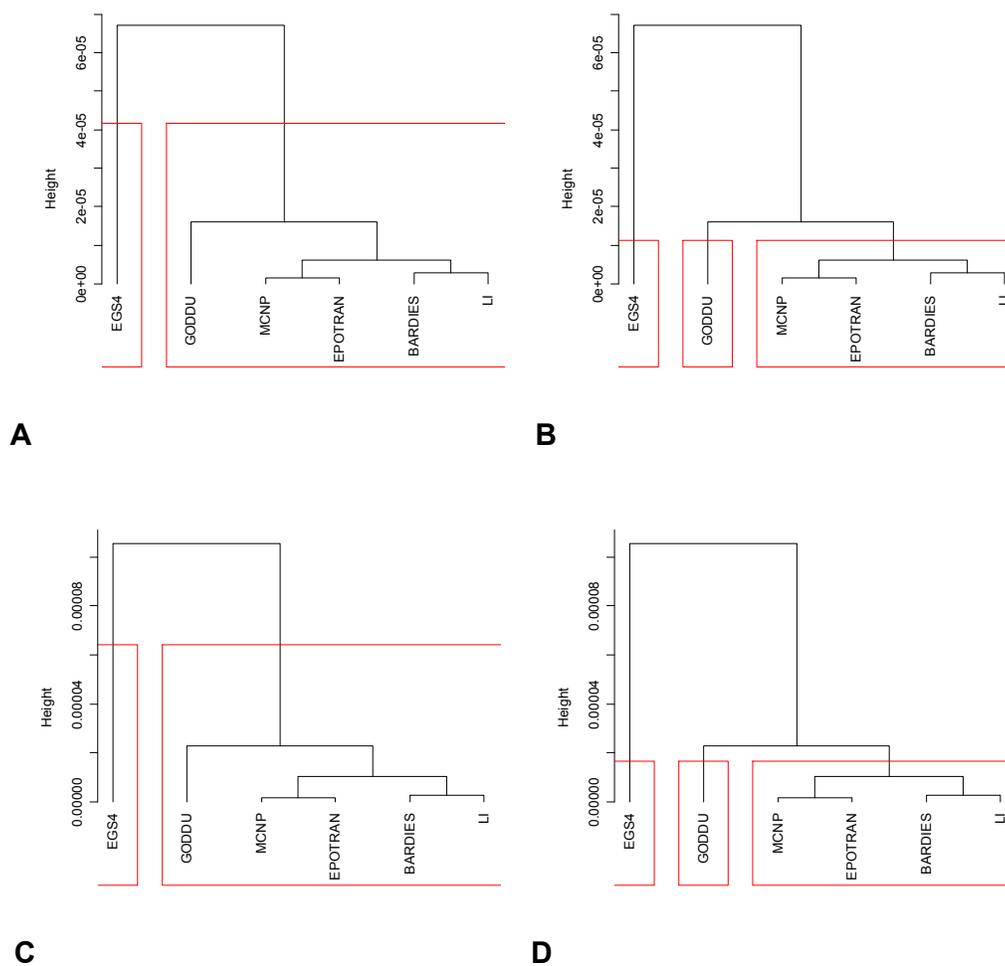


**Figura 12. Dendogramas obtidos pelos métodos da ligação simples (A e B), ligação completa (C e D) e do centróide (E e F) com base na distância Euclidiana restringindo-os a dois e três grupos, respectivamente**

Observa-se que mesmo havendo diferenças nos níveis em que os indivíduos foram agrupados, isso em face à mudança dos métodos de agrupamento, a seqüência das fusões das parcelas foi conservada. Ao restringirem-se os métodos de agrupamentos a dois e três grupos percebe-se o isolamento do EGS4 e a proximidade de Bardiès e Li com os outros códigos computacionais.

O isolamento do EGS4 em relação aos demais códigos ocorreu devido à sua energia de corte, que como foi citado em parágrafo anterior é de 10 keV, sendo dez vezes superior às energias de corte do MCNP e do EPOTRAN.

Na restrição dos métodos a três grupos pode-se perceber, em todos os dendogramas, que o ramo formado pelo MCNP e EPOTRAN e o ramo formado por Bardiès & Chatal (1994) e Li *et al.* (2001) ficaram em um só grupo. Essa diferença ocorre essencialmente devido às distintas formas de espectros das energias coincidentes nos cálculos de dose e das energias não comuns a estes (lembrando que este trabalho utilizou elétrons Auger e elétrons de conversão interna, além das partículas beta, não adotados nos demais).



**Figura 13. Dendogramas obtidos pelos métodos da média das distâncias (A e B) e do Ward (C e D) com base na distância Euclidiana restringindo-os a dois e três grupos, respectivamente**

A Tabela 7, a seguir, mostra as correlações cofenéticas obtidas entre as matrizes cofenéticas e de dissimilaridade conforme os métodos de análise de agrupamento realizados neste trabalho.

**Tabela 7. Correlações cofenéticas obtidas para os métodos de agrupamento**

<b>Métodos de Agrupamento</b>	<b>Correlações Cofenéticas</b>
Ligação simples	0,9863
Ligação completa	0,9870
Centróide	0,9870
Média das distâncias	0,9871
Ward	0,9867

Como é possível observar, as correlações cofenéticas em todos os métodos de agrupamento realizados neste trabalho foram de aproximadamente 0,99, mostrando assim a existência de uma boa representação das matrizes de dissimilaridade na forma de dendogramas, independente do método utilizado, conforme Sokal & Rohlf (1962).

Em todos os dendogramas observa-se que a evolução dos conglomerados quanto à similaridade (eixo vertical, pois quanto menor a distância maior a parecença) ocorre agrupando-se primeiro os códigos MCNP e EPOTRAN, depois as doses obtidas pelos métodos determinísticos encontradas em Bardiès & Chatal (1994) e Li *et al.* (2001), seguindo-se de Goddu *et al.* (método determinístico) e o EGS4 (método estocástico).

## 5. CONCLUSÕES

Tendo em vista os resultados obtidos por simulação de Monte Carlo usando o código para transporte de partículas MCNP4C, pode-se concluir que:

- A partir das comparações realizadas usando os resultados obtidos por simulação neste trabalho, pode-se afirmar que o código para transporte de partícula MCNP versão 4C mostrou-se bastante eficiente, estando os erros relativos estimados (0,06 a 1,7%) dentro da faixa confiável.
- O percentual da dose total absorvida pelo colóide obtida pelo MCNP4C para o iodo-131 foi em média 25% para todos os diâmetros simulados, enquanto que para os iodios de meia-vida curta esse percentual chegou a ser 75%, maior do que o encontrado na literatura, confirmando assim o alto percentual de contribuição devido aos isótopos de meia-vida curta.
- O percentual de dose total absorvida pelas células foliculares devido ao iodo-131 foi em média de 13%, sendo a contribuição para os iodios de meia-vida curta da ordem de 87% da dose total, ressaltando assim a importância da utilização de partículas de baixa energia como os elétrons Auger e de conversão interna, além da contribuição das partículas beta.
- A análise de agrupamento mostrou a similaridade (proximidade) entre as doses obtidas pelos códigos computacionais MCNP4C e EPOTRAN, assim como as doses devido aos métodos determinísticos encontradas por Bardiès e Li.
- As estimativas de dose absorvida tanto para o colóide quanto para as células foliculares obtidas por este trabalho via método Monte Carlo evidencia a existência da contribuição significativa da dose advinda dos radioisótopos de iodo de meia-vida curta e a importância de se considerar partículas de baixa energia nos cálculos de dose a nível celular.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIN, K., ROSENTHAL, M.S. The complete thyroid book. McGraw - Hill Books.

AKERMAN, M., DI PAOLA, R. TUBIANA, M., Estimation of the absolute thyroid uptake of stable  $^{127}\text{I}$  using a simplified method and comparison of the results with two classic methods. J Clin Endocrinol Metab 27: 1309-1320, 1967.

BIELAJEW, A.F. Fundamentals of the Monte Carlo Method for Neutral and Charged Particle Transport, Department of Nuclear Engineering and Radiological Sciences, The University of Michigan, 1998.

BNL, Disponível: <http://www.nndc.bnl.gov>. Acesso em: fevereiro de 2008.

BARDIES, M. & CHATAL, J.F. Absorbed doses for internal radiotherapy from 22 beta-emitting radionuclides: beta dosimetry of small spheres. Phys Med Biol, 39: 961-981, 1994.

BRIESMEISTER, J.F., MCNP<sup>TM</sup> – A general Monte Carlo n-particle transport code version 4C. Manual LA-13709-M, Los Alamos, 2000.

BUSSAB, W.O., MIAZAKI, E.S., ANDRADE, D.F. Introdução à análise de agrupamento. 9º Simpósio Nacional de Probabilidade e Estatística (SINAPE). São Paulo: ABE, 1990.

CAMPOS, L.P.B. Modelagem e Simulação da Dose Absorvida pela Tiróide Devido a Contaminação por Isótopos de Iodo de Meia-Vida Curta em Acidentes Nucleares 2005. Tese (Doutorado em Tecnologias Energéticas Nucleares) - Universidade Federal de Pernambuco.

CAMPOS, L., AMARAL, A., COLAS-LINHART, N., HINDIE, E. Evaluation of absorbed dose in thyroid follicles due to short-lived iodines irradiation using the Monte Carlo method. J Radioanal Nucl Chem, 269: 635-638, 2006.

CHAMPION C., LE LOIREC C. Positron follow-up in liquid water: I. A new Monte Carlo track-structure code, Phys Med Biol 51: 1707-1723, 2006.

CHAMPION, C., ZANOTTI-FREGONARA, P., HINDIE, E. CELLDOSE: a Monte Carlo code to assess electron dose distribution -- S values for  $^{131}\text{I}$  in spheres of various sizes. J Nucl Med, 49(1):151-172, 2008.

CHRISTOW, K., RAICHEV, R. Experimental thyroid carcinogenesis. Curr Top Pathol 59: 79-114, 1972.

CLIFTON, K.H., Aspects of the investigation of radiation carcinogenesis in human cells. Br Inst Radiol 22: 129-133, 1991.

COELI C.M., BRITO A.S., BARBOSA F.S., RIBEIRO M.G., SIEIRO A.P.A.V., VAISMAN M. Incidência e mortalidade por câncer de tireóide no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 49(4): 503-509, 2005.

CURTIS, R.E., ROWLINGS, P.A., DEEG, H.J., SHRINER, D.A., SOCIE, G., TRAVIS, L.B., HOROWITZ, M.M., WITHERSPOON, R.P., HOOVER, R.N., SOBOCINSKI, K.A., FRAUMENI, J.F. JR., BOICE, J.D. JR. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*, 336(13): 897-904, 1997.

DEGROOT, L.J. Effects of irradiation on thyroid gland. *Adolescent Endocrinol* 22(3): 607-615, 1993.

DE VISSCHER, M. The thyroid gland. Raven Press, New York, 1980.

DOLPHIN, G.W. Dietary intakes of iodine and thyroid dosimetry. *Health Phys* 21:711-712, 1971.

DONIACH, I. Effects including carcinogenesis of  $^{131}\text{I}$  and X-rays on the thyroid of experimental animals: a review. *Health Phys* 9: 1357-1362, 1963.

EVERITT, B.S. Cluster analysis. Heinemann Educational Books Ltd. London, 1974.

FISHER, D.R. From "micro" to "macro" internal dosimetry. In: Internal radiation dosimetry, Raabe, O.G. (ed.), Medical Physics publ., Madison, pp. 61-80, 1994.

FRAGU, P., ROUGIER, P., SCHLUMBERGER, M., TUBIANA, M. Evolution of thyroid  $^{127}\text{I}$  stores measured by X-ray fluorescence in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 54(1): 162-166, 1982.

FTACNIKOVA, S. & BOHM, R. Monte Carlo calculations of energy deposition on cellular, multicellular and organ level for auger emitters. *Radiat Prot Dosim* 92(4): 279-288, 2000.

GALLE, P. Toxiques nucléaires. 2nd ed., Masson, Paris, 1998.

GENTLE, J. E. Random Number Generation and Monte Carlo Methods, 2 nd Edition. New York: Springer, 2003.

GODDU, S.M., RAO, D.V., HOWELL, R.W. Multicellular Dosimetry for Micrometastases: Dependence of Self-Dose Versus Cross-Dose to Cell Nuclei on Type and Energy of Radiation and Subcellular Distribution of Radionuclides. *J Nucl Med* 35(3): 521-530, 1994.

GOLIKOV, V., BALONOV, M., ERKIN, V. JACOB, P. Model validation for external doses due to environmental contamination by the Chernobyl accident. *Health Phys* 77(6): 654-661, 1999.

GOULKO, G.M., CHUMAK, V.V., CHEPURNY, N.I., HENRICHS, K., JACOB, P., KAIRO, I.A., LIKHTAREV, I.A., REPIN, V.S., SOBOLEV, B.G., VOIGT, G. Estimation of  $^{131}\text{I}$  thyroid doses for the evacuees from Pripjat Radiat Environ Biophys 35: 81-87, 1996.

GREENSPAN F. S., STREWLER, G. J. Endocrinologia básica & clínica, 5.ed., Rio de Janeiro, 2000, 599 p.

HALL, P., MATTSSON, A. BOICE, J.D. JR. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131. Radiat Res 145: 86-92, 1996.

HAMMERSLEY, J.M., HANDSCOMB, D. C. Monte Carlo Methods, Chapman and Hall, London, 1964.

HANCOCK, S.L., COX, R.S. MCDUGALL, R. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. N Engl J Med 325: 599-605, 1991.

HINDIE, E., WALKER, F., PETIET, A., BOURAHLA, K., GALLE, P. COLAS-LINHART, N. The perinatal thyroid in iodine deficient regions: risks of radioiodines-hazards of stable iodine overload. A study in the newborn rat. Cell Mol Biol 47(3): 411- 416, 2001.

HOFER, K.G. Dosimetry and biological effects of incorporated auger emitters. Radiat Prot Dosim79: 405-410, 1998.

HOLM, L.E. Risque cancérogène après irradiation interne et externe de la thyroïde. EDF 7: 28-34, 1992.

HOLM, L.E., HALL, P., WICKLUND, K., LUNDELL, G., BERG, G., BJELKENGREN, G., CEDERQUIST, E., LIDBERG, M., LINGBERG, S., TENNVALL, J., WICKLUND, H. BOICE, J.D. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. J Natl Cancer Inst 83: 1072-1077, 1991.

HUMM, J.L., HOWELL, R.W., RAO, D.V. Dosimetry of Auger Electron-emitting Radionuclides. Report No 3 of AAPM. Nuclear Medicine Task Group No.6, Med Phys 21(12), 1901-1915, 1994.

ICRP, Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. International Commission on Radiological Protection Publication 26, Pergamon Press, Oxford, 1977.

ICRP, Limits of intakes of radionuclides by workers. International Commission on Radiological Protection Publication 30, Pergamon Press, Oxford, 1979.

ICRP, Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: part 1. International Commission on Radiological Protection Publication 56, Pergamon Press, Oxford, 1990a.

ICRP, Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. International Commission on Radiological Protection Publication 60, Pergamon Press, Oxford, 1990b.

ICRP, Human respiratory tract model for radiological protection. International Commission on Radiological Protection Publication 66, Pergamon Press, Oxford, 1994.

ICRP, Individual monitoring for internal exposure of workers. International Commission on Radiological Protection Publication 78, Pergamon Press, Oxford, 1998.

LECLERE, J., ORGIAZZI, J., ROUSSET, B., SCHLIENGER, J.L., WEMEAU, J.L. La thyroïde : des concepts à la pratique clinique. 2nd ed., Elsevier, Paris, 2001.

LEESE GP, JUNG RT, GUTHRIE C, WAUGH N, BROWNING MCK. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with normal TSH to those with a suppressed TSH. Clin Endocrinol (Oxf) 37: 500-503, 1992.

LI, W.B., FRIEDLAND, W., POMPLUN, E., JACOB, P., PARETZKE, H.G., LASSMANN, M., REINERS, C. Track structures and dose distributions from decays of (131)I and (125)I in and around water spheres simulating micrometastases of differentiated thyroid cancer. Radiat Res 156(4): 419-429, 2001.

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 66 (2): 137-146, 1994.

LIKHTAREV, I.A., SHANDALA, N.K., GULKO, G.M., KAIRO, I.A., CHEPURNY, N.I. Ukrainian thyroid doses after the Chernobyl accident. Health Phys 64 (6): 594-599, 1993.

LOEVINGER, R., BUDINGER, T.F., WATSON, E.E. MIRD Primer for dose calculations – Revised Editions. Society of Nuclear Medicine, New York, 1991.

LUNDELL, M., HAKULINEN, T. HOLM, L-E. Thyroid cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. Radiat Res 140: 334-339, 1994.

MALONE, J.F. The radiation biology of the thyroid. Curr Top Radiat Res 10: 263-368, 1975.

METROPOLIS, N., ULAM, S. The Monte Carlo Method. JASA Washington, 44(247): 335-341, 1949.

MINGOTI, S.A. Análise de Agrupamento Através de métodos de Estatística Multivariada: uma abordagem aplicada. Editora UFMG. 2005.

MONACO F. Classification of thyroid diseases: suggestions for a revision. J Clin Endocrinol Metab 88: 1428-1432, 2003.

NELSON, W.R., HIRAYAMA, H., ROGERS, D.W.O. The EGS4 Code System, Stanford Linear Accelerator Center, Stanford University, Stanford, California, 1985.

NCRP, Induction of thyroid cancer by ionizing radiation. National Council on Radiation Protection and Measurements Report 80, MD, Bethesda, 1985.

PARKIN D, WHWLAN S, FERLAY J, RAYMOND L, YOUNG J. Cancer Incidence in five continents. Volume VII. IARC Sci Publ; 1997.

PAUWELS, E.K.J., THOMSON, W.H., BLOKLAND, J.A.K., SCHMIDT, M.E., BOURGUIGNON, M., E-M, T.A.F., BROERSE, J.J., HARDING, L.K. Aspects of fetal thyroid dose following iodine-131 administration during early stages of pregnancy in patients suffering from benign thyroid disorders. Eur J Nucl Med 26: 1453-1457, 1999.

PERSSON, L. Radiation protection issues of Auger electron emitters. Radiat Prot Dosim 64(3): 189-191, 1996.

RIVKEES S.A., Sklar C., Freemark M. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. J Clin Endocrinol Metab 83: 3767-3776, 1998.

ROBERT, C.P., CASELLA G. Monte Carlo Statistical Methods, 2nd Edition. New York: Springer, 2004.

RON, E., DOODY, M.M., BECKER, D.V., BRILL, A.B., CURTIS, R.E., GOLDMAN, M.B., HARRIS, B.S.H., HOFFMAN, D.A., MC CONAHEY, W.M., MAXON, H.R., PRESTON-MARTIN, S., WARSHAUER, M.E., WONG, F.L. BOICE, J.D. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. JAMA 280: 347-355, 1998.

RON, E., LUBIN, J.H., SHORE, R.E., MABUCHI, K., MODAN, B., POTTERN, L.M., SCHNEIDER, A.B., TUCKER, M.A. and BOICE, J.D. JR., Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat Res 141: 259-277, 1995.

SAMAAN, N.A., SCHULTZ, P.N., ORDONEZ, N.G., HICKEY, R.C., JOHNSTON, D.A. Thyroid carcinoma in those who have and have not had head and neck irradiation in childhood. J. Clin. Endocrinol. Metab. 64: 219-223, 1987.

SCHLUMBERGER, M. Tumeurs de la thyroïde après irradiation. EDF 9: 13-18, 1995.

SCHLUMBERGER, M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl Med 338(5): 297-306, 1998.

SCHLUMBERGER, M. Thyroïde et radiations. Santé et Rayonnements Ionisants 22: 8-10, 2001.

SCHLUMBERGER, M., DE VATHAIRE, F., TRAVAGLI, J.P., VASSAL, G., LEMERLE, J., PARMENTIER, C., TUBIANA, M. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long-term follow-up of 72 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 65: 1088-1094, 1987.

SCHNEIDER, A.B., RECAN, W., PINSKY, S.M., RYO, U.Y., BEKERMAN, C., SHORE-FREEDMAN, E. Radiation-induced thyroid carcinoma: clinical course and results of therapy in 296 patients. *Ann Intern Med* 105: 405-412, 1986.

SCHNEIDER, A.B., RON, E., LUBIN, J., STOVALL, M., GIERLOWSKI, T.C. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 362-369, 1993.

SEMPAU, J., WIDERMAN, S.J., BIELAJEW, A.F. DPM, a Fast, Accurate Monte Carlo Code Optimized for photon and Electron Radiotherapy Treatment Planning Dose. *Phys Med Biol* 45: 2263-2291, 2000.

SOBOL, I. M. A Primer for the Monte Carlo Method. London: CRC Press, 1994.

SOKAL, R.R., ROHLF, F.J. The comparison of dendrograms by objective methods. *Taxon* 11: 33-40, 1962.

THOMAS, G.A., BUNNELL, H., COOK, H.A., WILLIAMS, E.D., NEROVNIA, A., CHERSTVOY, E.D., TRONKO, N.D., BOGDANOVA, T.I., CHIAPPETA, G., VIGLIETTO, G., PENTIMALLI, F., SALVATORE, G., FUSCO, A., SANTORO, M., VECCHIO, G. High prevalence of RET/PTC rearrangements in Ukrainian and Belarussian post-Chernobyl thyroid papillary carcinomas: a strong correlation between RET/PTC3 and the solid-follicular variant. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 4232-4238, 1999.

UNSCEAR, Sources, effects and risks of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Report 2000, New York, 2000.

UNDERWOOD, E.J. Trace elements in human and animal nutrition. Academic Press, 3th ed., London, 1971.

VEYRE, A. Risques d'hypothyroïdie et de thyroïdite après irradiation de la thyroïde. *EDF* 7: 35-37, 1992.

WALINDER, G., JONSSON, C.J., SJODEN, A.M. Dose rate dependence in the goitrogen stimulated mouse thyroid. A comparative investigation of the effects of roentgen, <sup>131</sup>I and <sup>132</sup>I irradiation. *Acta Radiol (Stockholm)* 11: 24-36, 1972.

WICKRAMASINGHE, S.N. Blood and bone marrow: systemic pathology, vol 2, Churchill Livingstone, 3<sup>th</sup> ed., Edinburgh, 1986.

WILSON, J.D., FOSTER, D.W. Williams: tratado de endocrinologia. 7.ed. São Paulo, 1017p. 1988.