

Ana Isabel Andrade Loureiro

Estudo da utilização do iodo radioativo, ^{131}I , no tratamento de distúrbios da tiróide

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Costa Ribeiro Rama e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Isabel Andrade Loureiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009009355, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 18 de Julho de 2014

as)

Como tutora da estudante Ana Isabel Andrade Loureiro, certifico a sua monografia cujo tema é **“Estudo da utilização do iodo radioativo, ^{131}I , no tratamento de distúrbios da tiróide”**.

A tutora: Andreia Cristina Pereira

Data: 17.7.14

A estudante: Ana Isabel Andrade Loureiro

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos profissionais de Medicina Nuclear com quem contactei nas sessões de esclarecimentos, pelas suas generosas explicações, disponibilização de bastante informação e ainda do seu tempo cedido. Destaco por ex. a Dr.^a Adelaide Lima.

Agradeço também à minha tutora da monografia, Dr.^a Ana Cristina Rama, pelos sábios conselhos, dicas e preocupação na elaboração desta mesma monografia.

ÍNDICE

Abreviaturas.....	1
Resumo/ Abstract.....	2
Introdução.....	3
O porquê da escolha do tema da monografia?.....	3
O que é a tiróide?.....	3
Qual a importância do iodo?.....	4
Objetivo.....	4
Métodos.....	4
Resultados.....	4
Distúrbios da tiróide.....	4
Diagnóstico dos distúrbios da tiróide.....	5
Caracterização dos radiofármacos.....	5
Propriedades físico-químicas do ¹³¹ I.....	6
Propriedades farmacocinéticas do ¹³¹ I.....	6
Propriedades radiobiológicas do ¹³¹ I.....	6
Contexto prático.....	7
Opções de tratamento.....	7
Indicações.....	8
Contra-indicações absolutas.....	8

Contra-indicações relativas.....	9
Advertências e precauções especiais de utilização.....	9
Interações medicamentosas.....	10
Avaliação do doente antes da TIR.....	11
Informações ao doente.....	12
Instruções de utilização e administração.....	13
Dosimetria da radiação e atividade de ¹³¹ I em adultos.....	14
TIR em crianças.....	15
Sobredosagem.....	15
Efeitos adversos.....	16
Efeitos adversos precoces.....	16
Efeitos adversos tardios.....	17
Seguimento do doente após a TIR.....	17
Conclusão / Discussão.....	18
Referências Bibliográficas.....	19

ABREVIATURAS

Bq: Becquerel

Ci: Curie

DBT: Doenças benignas da tiróide

EANM: “European Association of Nuclear Medicine” = Associação Europeia de Medicina Nuclear

Gy: Gray

¹³¹I: Iodo com radioatividade; na forma de iodeto de sódio

KeV: quilo electrão-volt

MBq: Mega Becquerel

^{99m}Tc: isótopo Tecnécio meta-estável

T3: Triiodotironina

T4: Tetraiodotironina ou Tiroxina

TIR: Terapia com iodo radioactivo, ¹³¹I

Tg: Tiroglobulina sérica

TPO: Tireoperoxidase

TRH: Hormona libertadora da tireotrofina

TSH: Hormona estimulante da tiróide

¹³¹Xe: isótopo Xénon



RESUMO

A presente monografia descreve a utilização do iodo radioativo, nomeadamente o ^{131}I , no tratamento de doenças da tiróide benignas e malignas, especificando (por exemplo, as atividades ótimas e adequadas do ^{131}I empregues nos diferentes distúrbios da tiróide). Além das indicações, refere-se as contra-indicações, precauções a ter na utilização do radiofármaco e as respetivas instruções na administração. São também fornecidos conselhos ao doente pré e pós terapia com o iodo radioativo, ^{131}I . Destacam-se ainda, os possíveis efeitos adversos da terapia com ^{131}I , exigindo-se por isso, o seguimento do doente após terapia com ^{131}I .

Palavras-chave: cancro da tiróide; distúrbios da tiróide; hipertiroidismo; radiofármaco; tiróide; terapia com iodo radioativo, ^{131}I .

ABSTRACT

This monograph describes the utilization of radioiodine, namely ^{131}I , for treatment of benign and malignant thyroid diseases, specifying it, for example, the optimal and adequate ^{131}I activities employing in different thyroid disorders. Besides indications, contraindications, precautions on utilization of the radiopharmaceutical and respective instructions in the administration are also related. Furthermore, patient counseling pre and post- radioiodine therapy, ^{131}I are provided. Furthermore, potential side effects of radioiodine therapy, ^{131}I , will be pointed out emphasizing the need for patient follow-up after radioiodine therapy, ^{131}I .

Keywords: thyroid cancer; thyroid disorders; hyperthyroidism; radiopharmaceutical; thyroid; radioiodine therapy, ^{131}I .

INTRODUÇÃO

O porquê de escolher este tema da monografia?

Por um lado, por questões pessoais, ou seja, curiosidade pelo tema geral de radiofármacos. Além disso, a escolha do radiofármaco, ^{131}I , motivou-me pelo facto da sua aplicação ser a glândula tiroideia, estando já familiarizada com algumas das doenças relacionadas por experiências familiares.

Por outro lado, penso que a utilização de radiofármacos é uma realidade mais frequente do que aquela que se julga ser. E exemplo disso é a utilização do ^{131}I em distúrbios da tiróide, por ex. no bócio, hipertiroidismo e cancro da tiróide.

De facto, verifica-se que os distúrbios da tiróide estão a ter cada vez mais impacto, mundialmente, nos dias de hoje, ex. destaque para necessidades de suplementação de iodo nas mulheres grávidas.

O que é a tiróide?

A tiróide é uma das maiores glândulas endócrinas formada por dois lóbulos conectados. Situa-se no pescoço abaixo da cartilagem tiroideia. A tiróide controla a rapidez com que o organismo utiliza a energia, a síntese de proteínas e controla a sensibilidade do organismo a outras hormonas, através das hormonas tiroideias: **T3** e **T4**. Estas hormonas regulam o crescimento e taxa de função de muitos sistemas do organismo. A T3 e T4 são sintetizadas a partir de **iodo** e tirosina. A tiróide também produz calcitonina, responsável pela homeostase do cálcio. [1]

A produção hormonal da tiróide é regulada pela **TSH** produzida pela hipófise anterior, que por sua vez é regulada pelo TRH sintetizada no hipotálamo.

Qual a importância do iodo?

O **iodo** é um oligoelemento essencial na síntese das hormonas tiroideias (T4 eT3). Uma vez que não pode ser formado pelo organismo, tem de ser ingerido regularmente na dieta. Caso não haja um aporte adequado de iodo, a produção das hormonas da tiróide será deficiente e pode ter como consequência o bócio, o hipotiroidismo, atraso mental, cretinismo e aumento da mortalidade neonatal e infantil. [2]

OBJETIVO

O objetivo desta monografia é estudar as possíveis utilizações do ^{131}I na terapêutica dos distúrbios da glândula tiroideia.

MÉTODOS

Efetuada pesquisa bibliográfica para suporte teórico através de artigos e *guidelines*, juntamente com o contacto de profissionais farmacêuticos, médicos e físicos da Medicina Nuclear do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

RESULTADOS

DISTÚRBIOS DA TIRÓIDE

As doenças da tiróide podem traduzir-se por alterações funcionais ou morfológicas. [3]

As disfunções tiroideias, numa fase inicial, podem ser subclínicas, ou seja, a hormona reguladora da tiróide, TSH, está alterada mas os níveis sanguíneos das hormonas tiroideias são ainda normais. [3]

Existem 4 tipos principais de distúrbios da tiróide [4]:

 **Hipotiroidismo** - diminuição da função da tiróide;

- 🦋 **Hipertiroidismo** - acréscimo da função da tiróide;
- 🦋 **Doenças benignas da tiróide** - não cancerígenas;
- 🦋 **Cancro da tiróide.**

As **doenças benignas da tiróide (DBT)** incluem [4]:

- 🦋 **Tireoidites**, com maior destaque para a tireoidite de Hashimoto;
- 🦋 **Doença de Graves** ou **bócio difuso tóxico**;
- 🦋 **Bócio**, tóxico ou não tóxico, difuso ou nodular e solitário ou múltiplo;
- 🦋 **Nódulos tiroidianos** (quentes ou frios).

É importante realçar para o facto das disfunções da tiróide poderem ser provocadas por medicamentos, tal como *amiodarona* que é estruturalmente semelhante às hormonas tiroideas, cuja composição inclui cerca de 37% de iodo inorgânico; a sua incidência situa-se entre 14-18%. [5]

🦋 DIAGNÓSTICO DOS DISTÚRBIOS DA TIRÓIDE

É feito através de exames laboratoriais à **TSH, T3, T4** e **cintilografia**. A cintilografia é um método não evasivo que permite avaliar a captação de iodo (^{131}I) ou tecnécio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), pela tiróide. [4]

🦋 CARACTERIZAÇÃO DOS RADIOFÁRMACOS

Um **radiofármaco** é um fármaco que incorpora um ou mais radionuclídeos (isótopos radioativos). São utilizados principalmente 95% para diagnóstico ou também para tratamento terapêutico. A radiação é uma característica inerente a todos os radiofármacos e os doentes acabam sempre inevitavelmente por receber uma dose de radiação. No caso de radiofármacos terapêuticos, a radiação é o que produz o efeito terapêutico. [6]

Normalmente, um radiofármaco contém pelo menos os seguintes componentes principais: um **radionuclídeo**, que fornece as características desejadas de radiação e um componente químico com propriedades estruturais ou químicas que determinam, *in vivo*, a distribuição e o comportamento fisiológico do radiofármaco. [6]

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO ¹³¹I

O ¹³¹I é um radioisótopo artificial, produzido por extração a partir dos produtos de fissão do urânio, ²³⁵U, e por bombardeamento com neutrões do telúrio estável (¹³⁰Te) num reator nuclear. O ¹³¹I tem um período de semidesintegração de aproximadamente 8,04 dias. Decai por emissão de radiação gama de 365 keV (81,2%), 637 keV (7,3%) e 284 keV (6,1%) e radiação beta de energia máxima de 606 keV, para o ¹³¹Xe estável. [7]

O alcance médio das partículas β nos tecidos é de aproximadamente 0,4 mm e o alcance máximo é cerca de 3 mm. [8]

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DO ¹³¹I

Após administração oral, o iodeto de sódio [¹³¹I], na forma farmacêutica de cápsulas, é rapidamente absorvido a partir do trato gastrointestinal superior. A farmacocinética é igual à do iodeto não radioativo: depois de entrar na corrente sanguínea, distribui-se no compartimento extra-tiroideu; a partir daqui é captado predominantemente pela tiróide ou excretado por via renal; pequenas quantidades de iodeto [¹³¹I] são captadas pelas glândulas salivares, mucosa gástrica e podem também ser localizadas no leite materno, na placenta e no plexo coroide. O tempo de semivida efetivo do iodo radioativo no plasma situa-se na ordem das 12 horas, enquanto para o iodo radioativo captado pela glândula tiroideia é de cerca de 6 dias. A excreção urinária é de 37-75%, a excreção fecal ronda os 10% e a excreção pelo suor é praticamente insignificante. [7]

PROPRIEDADES RADIOBIOLÓGICAS DO ¹³¹I

O ¹³¹I usado para o tratamento dos distúrbios da tiróide tem efeitos radiobiológicos nos tecidos, diretos por radiação incorporada no interior do ADN, ou indiretos. Os efeitos indiretos produzem radicais livres que reagem com macromoléculas críticas. [8]

CONTEXTO PRÁTICO

A partir de 1940, a administração oral de ^{131}I tem sido utilizada para tratar doenças benignas da tiróide, tais como doença de Graves (DG), bócio tóxico, bócio não tóxico e nódulos tiroidianos solitários hiperfuncionantes. [8]

Para propósitos práticos definem-se subpopulações:

-  Doentes com hipertiroidismo, que é a consequência da ‘ação excessiva das hormonas tiroideias’. As causas podem ser autoimunes (ex. doença de Graves), nódulo tiroidiano solitário hiperfuncionante, bócio tóxico multinodular (ex. doença de Plummer), entre outros. [8]
-  Doentes com bócio não tóxico volumoso, no qual se incluem doentes eutiroideus, mas que podem beneficiar de uma redução no volume da tiróide. [8]
-  Doentes com carcinoma papilar e folicular da tiróide, incluindo doença metastásica. [9]

OPÇÕES DE TRATAMENTO

Medicação anti-tiroideia (propiltiouracil e metimazol) e terapia com iodo radioactivo, ^{131}I , (TIR) são ambas opções úteis para tratamento do hipertiroidismo. A cirurgia é preferencialmente realizada em doentes com bócio nodular ou DG recorrente, nos quais há suspeita de malignidade e quando existe compressão grave das estruturas vizinhas ou necessidade de efetividade imediata (ex. nos doentes com efeitos adversos graves aos fármacos anti-tiroideus). [8]

De facto, a TIR é na maioria dos casos, a primeira linha de tratamento para nódulos tiroidianos hiperfuncionantes solitários ou pode ser administrado em casos de hipertiroidismo não controlado ou reaparecimento depois da medicação inicial com fármacos anti-tiroideus (ex. na DG), pretendendo-se assim, obter um estado eutiroideu ou hipotiroideu, compensado com o fármaco levotiroxina. [8]

Nos casos de bócio não tóxico, as principais indicações da TIR são a redução do tamanho do bócio, que está a causar incómodos cosméticos para o doente e o alívio de sinais compressivos ou sintomas. A TIR também é considerada primeira escolha em doentes com bócio pós-operatório recorrente. [8]

🦋 INDICAÇÕES

A TIR está indicada em [8]:

- 🦋 Doença de Graves
- 🦋 Bócio tóxico multinodular
- 🦋 Nódulo solitário hiperfuncionante
- 🦋 Bócio não tóxico multinodular
- 🦋 Bócio recorrente
- 🦋 Bócio volumoso
- 🦋 Doentes com sintomas compressivos leves ou moderados
- 🦋 Carcinoma papilar e folicular da tiróide, incluindo doença metastásica [7]
- 🦋 Remoção de tecido residual tiroideo, em caso de oftalmopatia maligna após cirurgia, mas durante um estado inativo de orbitopatia tiroideia
- 🦋 Doentes com contraindicações médicas à cirurgia da tiróide
- 🦋 Doentes que desejam evitar a cirurgia.

🦋 CONTRA-INDICAÇÕES ABSOLUTAS

🦋 **Gravidez**

O ^{131}I está contraindicado durante a gravidez estabelecida, suspeita ou quando a gravidez não foi excluída (ex. quando uma mulher apresenta um atraso na menstruação) devido à significativa dose absorvida pelo útero e pela glândula tiroideia fetal durante o segundo e terceiro trimestres. Assim sendo, devem ser consideradas técnicas alternativas que não envolvam radiações ionizantes.

Em caso de carcinoma diferenciado da tiróide diagnosticado durante a gravidez, o tratamento com iodo radioativo deve ser adiado até ao término da mesma.

As mulheres a receber ^{131}I devem ser avisadas para não engravidar nos quatro meses após a administração. [7]

🦋 **Aleitamento**

Antes de administrar um medicamento radioativo a uma mulher a amamentar, deve ser considerada a possibilidade de atrasar razoavelmente o exame até a mãe cessar o

aleitamento, e também se foi feita a escolha mais adequada do radiofármaco, tendo em conta a secreção de atividade no leite materno.

Deve interromper-se a amamentação indefinidamente após a administração de ^{131}I . [7]

CONTRA-INDICAÇÕES RELATIVAS

-  Hipertiroidismo não controlado ou valores elevados de T_3 livre. [8]
-  Orbitopatia tiroideia ativa (especialmente em fumadores). [8]
-  Para fins de diagnóstico em crianças com menos de 10 anos de idade. [7]
-  Para visualização da tiróide, excepto no seguimento da doença maligna ou quando não está disponível o ^{123}I ou o $^{99\text{m}}\text{Tc}$. [7]
-  Doentes com disfagia, estenose esofágica, gastrite ativa, erosões gástricas e úlcera gastroduodenal. [7]
-  Doentes com suspeita de mobilidade gastrointestinal reduzida. [7]
-  Doentes com metástases pulmonares. [9]
-  Doentes com limitação da função das glândulas salivares. [9]
-  Doentes com depressão da medula óssea (imunocomprometidos). [9]

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

Este radiofármaco só pode ser rececionado, usado e administrado por pessoas autorizadas e qualificadas (em cooperação com um endocrinologista e um físico de medicina nuclear [8]) em ambientes clínicos designados para o efeito (apenas em ambiente hospitalar). A sua receção, conservação, utilização, transporte e eliminação estão sujeitas às normas e/ou licenças apropriadas das organizações locais e oficiais competentes [7], no caso de Portugal pelo Infarmed.

Os radiofármacos destinados a administração a doentes devem ser preparados de uma forma que satisfaça simultaneamente os princípios de segurança contra radiações e as exigências de qualidade farmacêutica. [7] No caso do ^{131}I , dispensa da realização do teste de controlo de qualidade, a nível hospitalar, visto não ser preparado neste, ou seja, já vem pronto da indústria farmacêutica.

A administração de iodo radioativo em doses elevadas pode originar um prejuízo ambiental significativo. Tal deve ser do conhecimento da família dos indivíduos em tratamento ou da população em geral, consoante o nível de atividade administrada. Devem ser tomadas precauções adequadas quanto à atividade eliminada pelos doentes, de modo a evitar quaisquer contaminações acidentais e controlar/limitar a sua propagação. [7]

Os riscos devem ser também ponderados face aos dos outros tratamentos possíveis. No tratamento da doença maligna da tiróide, foi referida uma incidência mais elevada de cancro da bexiga em doentes a receber mais de 3700 MBq de ^{131}I . Relatou-se também leucemia em doentes a fazer doses muito elevadas. Assim, não é recomendada uma atividade total acumulada superior a 26000 MBq. [7]

A administração terapêutica de ^{131}I em doentes com insuficiência renal significativa, em que é necessário um ajuste da atividade, requer especial atenção. [7]

Em doentes com hipersensibilidade conhecida à gelatina ou aos seus metabolitos deve optar-se pelo tratamento com solução de iodeto de sódio, na terapia com iodo radioativo. [7]

Nos doentes com suspeita de doença gastrointestinal, deve ter-se especial cuidado na administração das cápsulas de ^{131}I . As cápsulas devem ser engolidas inteiras com fluido suficiente, de modo a assegurar a passagem direta para o estômago e intestino delgado superior. Aconselha-se o uso concomitante de antagonistas H_2 ou de inibidores da bomba de prótons. [7]

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

São conhecidos muitos fármacos que interagem com o iodo radioativo. Podem fazê-lo através de uma série de mecanismos, afetando a ligação a proteínas, a farmacocinética ou influenciando os efeitos dinâmicos do iodo marcado.

Assim, é necessário considerar todos os fármacos tomados pelo doente e analisar que medicamentos são necessários interromper antes da administração do ^{131}I .

Os fármacos anti-tiroideus, tais como, metimazol, carbimazole e propiltiouracilo, são muitas vezes usados numa fase inicial do tratamento de doentes com hipertiroidismo. Uma vez que o pré-tratamento com estes fármacos esgota as reservas das hormonas tiroideias, isso constitui uma preparação segura do doente para a TIR. Contudo, os fármacos tireostáticos podem diminuir a captação do iodo radioativo bem como o tempo de semivida efetivo e consequentemente o decréscimo da efetividade da TIR. [8]

Outro efeito secundário dos fármacos tireostáticos é o possível efeito radioprotetor sobre a tiróide, não sendo nestes casos pretendido. [8]

O potencial impacto negativo dos fármacos tireostáticos pode ser compensado pela descontinuação da medicação antes de iniciar a TIR. Assim, o carbimazole (*in vivo*, metimazol) deve ser suspenso por pelo menos dois dias antes da administração planeada do iodo radioativo, caso seja tolerado pelo doente. Quanto ao propiltiouracil (derivado do imidazole), que tem uma maior ação radioprotetora, reduzindo ainda mais a efetividade da TIR, deve ser suspenso por pelo menos duas a três semanas (se possível oito semanas) antes da terapia. [8]

Destacam-se ainda os salicilatos, esteroides, nitroprussiato de sódio, sulfobromoftaleína, perclorato, que são retirados durante uma semana. Os anticoagulantes, anti-histamínicos, antiparasitários, penicilinas, sulfonamidas, tolbutamida, tiopentona são também retirados durante uma semana. A fenilbutazona por uma a duas semanas. Os expectorantes, vitaminas por duas semanas. As preparações naturais ou sintéticas da tiróide (ex. tiroxina de sódio, liotironina de sódio, extrato de tiróide) por duas a três semanas. A amiodarona, benzodiazepinas, lítio por quatro semanas. Iodetos tópicos por um a nove meses. E para meios de contraste intravenosos, colecistográficos orais, meios de contraste contendo iodo por períodos até um ano. [7]

Finalmente, após a TIR, os fármacos tireostáticos devem ser reiniciados. [8]

🦋 AVALIAÇÃO DO DOENTE ANTES DA TIR

- 🦋 História do doente com ênfase especial em tratamentos prévios, tais como, utilização de fármacos anti-tiroideus, agentes de contraste, amiodarona, outra medicação contendo iodo e alimentos ricos em iodo. [8]
- 🦋 Testes laboratoriais incluindo as concentrações de T_4 livre, T_3 livre, TSH, TPO (tireoperoxidase) e TSI (imunoglobulina estimulante da tiróide). [8]
- 🦋 Cintilografia da tiróide recorrendo à administração de ^{99m}Tc e ^{131}I em 24 horas; o nível de captação deve ser superior a 20%. Também é recomendado medir o nível de captação ao fim de 4-6 horas após a administração, a fim de identificar doentes com rápida eliminação. [8]
- 🦋 Avaliação do volume da tiróide por ultrassonografia e extensão intratorácica nos doentes com bócio volumoso por ressonância magnética/tomografia computacional. No entanto, a avaliação do volume por tomografia computacional usando agentes

de contraste irá prejudicar a captação do iodo radioativo por semanas a meses, tornando a TIR indisponível durante este período. [8]

- 🦋 Biópsia por aspiração com agulha fina de nódulos (frios) maiores do que 1-1,5 cm, com aparência suspeita sonográfica e cintilograficamente, hipofuncionante. [8]
- 🦋 Nas mulheres em idade fértil, realização de testes de gravidez nas 72 horas antes da administração de ^{131}I . [8]
- 🦋 Nos doentes com oftalmopatia de Graves, estabelecer o estado de atividade da orbitopatia tiroideia. [8]

🦋 INFORMAÇÕES AO DOENTE

Os doentes devem receber tanto informação escrita como verbal acerca do procedimento antes de se submeterem à terapia. É recomendado um consentimento escrito informado por parte do doente. [8]

Aspetos relevantes que devem ser discutidos:

- 🦋 A finalidade do tratamento e a estratégia (atividade calculada vs fixada) que vai ser usada para o alcançar. [8]
 - 🦋 O uso de agentes bloqueantes da tiróide, pré e pós tratamento e suplementação hormonal; o uso concomitante de medicação cujos níveis plasmáticos podem alterar-se após interrupção desses agentes e dos substitutos da T_4 . [8]
- De facto, a terapia de substituição da tiróide deve ser interrompida antes da administração de iodo radioativo para o carcinoma da tiróide, de forma a garantir uma captação adequada. É recomendado um período de 10 dias para a T_3 e de 6 semanas para a T_4 . Devem ser reiniciadas duas semanas após tratamento. Do mesmo modo, o carbimazole e o propiltiouracil devem ser interrompidos alguns dias antes do tratamento do hipertiroidismo e retomados vários dias depois. [7]
- 🦋 O efeito terapêutico só é atingido após vários meses. [7]
 - 🦋 O risco de recorrência da doença e re-tratamento subsequente. [8]
 - 🦋 Os efeitos secundários precoces e tardios, incluindo o risco de hipotiroidismo. [8]
 - 🦋 Aumento da ingestão oral de fluidos (hiperhidratação) por um período de 24 horas, para o esvaziamento frequente da bexiga, reduzindo assim a radiação a nível da bexiga, após utilização de doses elevadas, por ex. para o tratamento do carcinoma da tiróide. [7]

- 🦋 Aconselhamento a tomar doces ou bebidas contendo ácido cítrico, que irá estimular a excreção de saliva, para evitar a sialadenite, que pode complicar a administração de iodo radioativo em doses elevadas. [7]
 - 🦋 No caso de jovens adultos com doença extensiva, considerar um banco de esperma, pois há risco potencial de deficiência transitória da função testicular desencadeada por uma dose terapêutica elevada de iodo radioativo. [7]
 - 🦋 Alimentação pobre em iodo antes da terapêutica irá potenciar a captação pelo tecido funcional da tiróide. [7]
 - 🦋 Precauções de proteção contra a radiação externa ou contaminação por derrame de urina, vômitos, etc., em crianças, membros familiares e público em geral, de acordo com os regulamentos nacionais. [7]
- De facto, os doentes devem manter a maior distância possível entre eles e as outras pessoas, e manter o tempo de contacto o mais curto possível (dependente da dosimetria). [8]

🦋 INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO E ADMINISTRAÇÃO

O ^{131}I é preferencialmente administrado por via oral mas em doentes com dificuldades em engolir, pode ser administrado na forma líquida ou por via intravenosa, no caso de doentes com vômitos frequentes. A forma líquida apresenta vantagens em relação às cápsulas, nomeadamente, mais económica e pode ser armazenada e mais facilmente dispensada aquando da necessidade. Porém o risco de deterioração e contaminação é superior. [8]

A forma farmacêutica usada na administração por via oral é a cápsula; deve ser engolida inteira e ingerida com uma bebida. [7]

A atividade administrada depende da decisão clínica [7] e obriga a estar dentro dos limites aceitáveis de emissão de radiação descritos pela legislação nacional.

A atividade da cápsula contendo como substância ativa o iodeto de sódio, ^{131}I , deve ser verificada antes da administração ao doente. [7]

Aconselha-se a abertura da embalagem numa hote ventilada. [7]

Doentes com risco de complicações graves após administração de ^{131}I , devem ser tratados em regime de internamento, mesmo que a atividade aplicada do iodo radioativo permita o tratamento em ambulatório. [8]

DOSIMETRIA DA RADIAÇÃO E ATIVIDADE DO ¹³¹I EM ADULTOS

O objetivo da TIR é restaurar o eutiroidismo, para o qual se pretende identificar um regime ótimo de iodo radioativo que por um lado, minimize os riscos de desenvolvimento de hipotiroidismo e por outro lado, maximize a taxa de cura de hipertiroidismo [8], a erradicação, retardar a progressão ou alívio sintomático do cancro da tiróide. [9]

A quantidade de ¹³¹I administrada na terapêutica, expressa em Becquerels (Bq) ou Curies (Ci) é referida como uma 'atividade'. A dose absorvida é expressa em Gray (Gy) e descreve a radiação absorvida pelo órgão, tecido, alvos (tiróide) ou outros. A dose de radiação para órgãos específicos, sem ser a tiróide, pode ser significativamente influenciada por alterações fisiopatológicas induzidas pelo processo da doença. [9]

Aconselha-se o cálculo da dose equivalente efetiva, ou seja a dose de radiação absorvida × fator constante, e da dose de radiação provável para a tiróide antes da TIR, como parte da avaliação risco-benefício. A atividade pode então ser ajustada de acordo com a massa tiroideia, tempo de semivida biológico e o fator de "reciclagem", que tem em conta o estado fisiológico do doente (incluindo a depleção em iodo) e a patologia subjacente. [7]

Os métodos para determinar a atividade recomendada para a prática clínica podem ser: por estimativa ou dose fixa versus por cálculo, baseado nas medições da captação de iodo radioativo). [8]

Fórmula para calcular a atividade requerida para atingir a dose na tiróide:

$$A \text{ [MBq]} = \frac{F}{\ln 2} \times \frac{M \text{ [g]} \times D \text{ [Gy]}}{\int_0^{\infty} \text{RIU (t) dt}}$$

A: atividade; F: fator de conversão entre a quantidade de ionização no ar e a dose absorvida na tiróide; M: massa tiroideia; D: dose absorvida pela tiróide; RIU: captação do iodo radioativo. [8]

$$\text{RIU} = \frac{\text{atividade na tiróide}}{\text{atividade administrada}} \times 100 \%$$

A dose fixa é baseada pela estimativa do tamanho da tiróide por palpação ou por medições através de ultrassonografia ou cintilografia. [8]

Atividade no tratamento do hipertiroidismo

A atividade administrada situa-se geralmente no intervalo dos 200-800 MBq, [8] mas pode ser necessário repetir o tratamento. A dose requerida depende do diagnóstico, do tamanho da glândula, da captação pela tiróide e da depuração do iodo. Os doentes devem ser considerados eutiroideus em termos médicos, sempre que possível, antes da TIR para o hipertiroidismo. [7]

Atividade na remoção da tiróide e cancro

As atividades administradas após tiroidectomia total ou parcial, para remover tecido restante da tiróide, situam-se no âmbito dos 1850 - 3700 MBq. Dependem do tamanho do tecido remanescente e da captação do iodo radioativo. Em tratamento subsequente para as metástases, a atividade administrada situa-se entre 370 - 11100 MBq. [7]

Apenas por curiosidade, quando a tiróide excede 80 gramas, as taxas de remissão da TIR são pobres, logo a cirurgia é escolha quando a tiróide já é superior a 60 gramas. [8]

TIR EM CRIANÇAS

Em crianças, a principal causa de hipertiroidismo é a doença de Graves e o risco de recaída neste grupo é muito mais alto em comparação com os adultos. Além disso, está confirmado um risco significativo de desenvolvimento de cancro da tiróide após a exposição ao ¹³¹I. De facto, o tecido tiroideu infantil possui grande sensibilidade em desenvolver malignidade após exposição a radiação. Portanto, deve ser evitada TIR em crianças com idade inferior a 5 anos; para crianças entre os 5 e os 15 anos de idade, a TIR pode ser considerada. [8]

SOBREDOSAGEM

A exposição a radiações ionizantes para cada doente terá que ser justificável, com base num provável benefício clínico. A atividade administrada deverá ser tal que a dose de radiação resultante seja tão reduzida quanto possível, tendo em conta a necessidade de obter o resultado terapêutico pretendido. E portanto o risco de sobredosagem é apenas teórico. [7] Os riscos relacionam-se com a administração inadvertida de radioatividade em excesso. [7]

Uma exposição a radiação elevada por sobredosagem pode ser reduzida pela administração de um bloqueador da tiróide, como o perclorato de potássio, uso de eméticos e promoção da diurese com frequentes micções. [7]

🦋 EFEITOS ADVERSOS

A exposição a radiações ionizantes está associada à indução de neoplasias e a um potencial desenvolvimento de deficiências hereditárias.

De facto, a dose de radiação resultante da exposição terapêutica pode resultar numa incidência superior de neoplasias e mutações. Em todos as situações é necessário assegurar que os riscos da radiação são menores que os da doença em si. [7]

Foram referidos alguns casos de reações adversas a seguir à administração de ¹³¹I: náuseas, vómitos [9] e fenómenos possivelmente alérgicos não especificados (provavelmente, uma hipersensibilidade à gelatina das cápsulas ou seus metabolitos). [7]

As náuseas e vómitos são mais frequentes após administração por via oral tendo que ser considerados os riscos de contaminação depois da ocorrência de vómitos.

🦋 ***Efeitos adversos precoces***

- 🦋 Disfunção das glândulas lacrimais: secura ocular e obstrução do ducto nasolacrimal. [7]
Embora estes sintomas sejam na sua maioria transitórios, podem persistir por um período de tempo mais longo ou aparecer tardiamente em alguns doentes.
- 🦋 Agravamento temporário do hipertireoidismo existente [7]; aumento transitório de T₄ e T₃ livres, 7 - 10 dias após TIR. [8]
- 🦋 Distúrbios gastrointestinais (gastrite [9]), geralmente nas primeiras horas ou dias após administração de níveis elevados de radioatividade; pode ser facilmente evitado ou controlado por meio de tratamento sintomático. [8]
- 🦋 Tiroidite e traqueíte inflamatória transitória, 1-3 dias após administração de doses elevadas de iodo radioativo, com possibilidade de constrição grave da traqueia, especialmente se existir estenose traqueal. [8]
- 🦋 Sialadenite (inflamação das glândulas salivares) com tumefação e dor nas glândulas salivares, perda parcial do sentido do paladar e xerostomia (secura de boca). [9] A

incidência varia entre 10% (com precauções) e 60% (sem precauções) [7]. A sialadenite é de um modo geral reversível espontaneamente ou com tratamento anti-inflamatório, mas foram ocasionalmente descritos casos dependentes da dose, com perda definitiva do paladar e secura de boca, seguidas de perda da dentição [7] (cáries [9]).

- 🦋 Hipospermia, após uma dose elevada de iodo radioativo, ou na presença de metástases pélvicas. [7]
- 🦋 Depressão da medula óssea, transitória, nomeadamente trombocitopenia e leucocitopenia; está dependente da atividade administrada. [9]
- 🦋 Dor local, desconforto e edema nos tecidos com forte captação do radionuclídeo. [7]

🦋 **Efeitos adversos tardios**

- 🦋 Hipotireoidismo, dependente da dose usada na TIR em hipertireoidismo; pode manifestar-se semanas ou anos após a TIR, requerendo monitorização da função tiroideia e devida substituição hormonal. [7]
- 🦋 Restrição da função pulmonar, devido a fibrose pulmonar, em doentes com metástases de cancro da tiróide nos pulmões. [9]
- 🦋 Depressão da medula óssea, transitória, nomeadamente trombocitopenia e leucocitopenia; está dependente da atividade administrada. [9]
- 🦋 Cancros, induzidos pela radiação do ^{131}I , nomeadamente, do estômago, da bexiga, da mama e ainda leucemias, após atividades elevadas usadas na TIR de doenças malignas da tiróide. [7]

🦋 **SEGUIMENTO DO DOENTE APÓS A TIR**

A realização de testes regulares à função tiroideia, em doentes submetidos à terapia com ^{131}I , em distúrbios da tiróide são indispensáveis para avaliar a eficácia do tratamento e detetar atempadamente possíveis complicações, nomeadamente desenvolvimento de hipotireoidismo (facilmente controlável) ou hipertireoidismo imunogénico pós-tratamento, [8] em doentes inicialmente sem cancro da tiróide.

Exames ao TSH e T_4 livre devem ser realizados até 4 - 6 semanas após a TIR. Intervalos mais curtos de cerca de 2-3 semanas estão recomendados nos doentes que têm recebido

fármacos anti-tiroideus ou que têm um risco aumentado de oftalmopatia endócrina devido ao hipotiroidismo. [8]

Nos doentes com hipertiroidismo persistente, a TIR pode ser repetida após 6 -12 meses. [8]

Regra geral, os doentes com cancro da tiróide ficam curados, dispensando repetir uma segunda dose de ¹³¹I.

Finalmente, testes laboratoriais anuais, que incluam pelo menos o TSH, são obrigatórios para todos os doentes após a TIR (mesmo os eutiroideus). [8]

CONCLUSÃO/ DISCUSSÃO

Conseguiu-se alcançar o objetivo inicialmente proposto: conclui-se que o ¹³¹I pode ser usado, genericamente, no tratamento do hipertiroidismo e cancro da tiróide.

A TIR é frequentemente associada a intervenção cirúrgica e a medicação anti-tiroideia e na maioria dos doentes consegue-se controlar o distúrbio, inclusive a cura do cancro da tiróide!

Pessoalmente gostei de realizar esta monografia, e tomei conhecimentos na área de radiofarmácia, ainda um pouco desconhecida por mim, e quem sabe se no futuro virei a trabalhar/contactar mais de perto. E atrevo-me a dizer que se perspetiva um crescimento na área da radiofarmácia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

 Apontamentos tirados de sessões de esclarecimentos por profissionais de Medicina Nuclear, no Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

1. <http://en.wikipedia.org/wiki/Thyroid>; consultado em 4 de Julho de 2014.
2. Santana Lopes, Maria; Jácome de Castro, João; *et al*; “ Iodo e Tiroide: o que o clínico deve saber”; Acta Med Port 2012 May-Jun; 25 (3): 174 - 178.
3. <http://www.atlasdasaude.pt/publico/content/cancro-da-tiroide-tem-vindo-aumentar>; consultado em 4 de Julho de 2014.
4. <http://www.otorrinocruzvermelha.com/resources/Doen%C3%A7as%20Benignas%20de%20Tire%C3%B3ide.pdf>; consultado em 4 de Julho de 2014.
5. Marques, Pedro; Bugalho, Maria João; “Disfunção tiroideia induzida pela amiodarona”; Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo |2011|02; 31- 41.
6. Ballinger, James R; Decristoforo, Clemens; *et al*; “The Radiopharmacy, A Technologist’s Guide”; EANM, Lantheus Medical Imaging; 2008; 6.
7. http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=33617&tipo_doc=fi; consultado em 6 de Julho de 2014.
8. Stokkel, Marcel; Junak, Daria; *et al*; “EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease”; Eur J Nucl Med Mol Imaging (2010); 37: 2218- 2228.
9. Luster, M; Clarke, S.E.; *et al*; “Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer”; Eur J Nucl Med Mol Imaging; 2008.

 **Imagem da capa retirada em:**

http://www.northwestradiologyassociates.com/local/img/I-131_tx.jpg; com posterior manipulação.