Tratamento do Carcinoma Diferenciado da Tireóide Com Iodo-131: Intervenções Para Aumentar a Dose Absorvida de Radiação

revisão

RESUMO

Objetivo: Analisar medidas tomadas para aumentar a dose de radiação absorvida (DOSE) durante o tratamento do carcinoma diferenciado da tireóide (CDT) com iodo-131. **Métodos:** As abordagens para aumentar a DOSE na radioiodoterapia são: redução da competição com iodo não-radioativo, estímulo da captação/retenção celular e aumento da atividade administrada. Revisaram-se os fundamentos e resultados de cada um destes métodos. **Resultados:** Apesar de ser difícil confirmar aumento de sobrevida, existe relação direta entre a DOSE e a resposta no CDT. Diferentes abordagens permitem o aumento da DOSE nos tecidos, inferindo-se uma possível melhora na resposta dos tumores ao tratamento com iodo-131. Apesar do prognóstico relativamente benigno da doença, a melhoria da resposta é importante nos casos de alto risco, em que as alternativas de tratamento são limitadas. **Conclusões:** As intervenções descritas permitem aumentar a DOSE durante o tratamento do CDT, podendo ser empregadas para casos de alto risco. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/3:341-349)

Descritores: Câncer da tireóide; Medicina nuclear; Radionuclídeo; Tirotropina; Dieta; Dosimetria

ABSTRACT

Radioiodine Therapy for Differentiated Thyroid Carcinoma: Methods Used to Increase the Radiation Absorbed Dose.

Objectives: Our aim was to analyze measures taken to increase the radiation absorbed dose (DOSE) during treatment of well-differentiated thyroid cancer (DTC) with iodine-131. **Methods:** An increase in DOSE is achieved by: avoiding competition with non-radioactive iodine, stimulating cellular uptake/retention, increasing the administered activity. Basis and results of each one of these methods were reviewed. **Results:** Although it is difficult to demonstrate an increase in survival, there is a direct relation between DOSE and tumoral response in DTC. Different approaches can be used aiming an increase in DOSE, with a possible improvement in tumoral response for treatment with iodine-131. Although DTC is a relatively benign disease, a better response to treatment is highly desirable in high-risk patients, who have few other options of therapy. **Conclusions:** An increase in DOSE during treatment of DTC can be achieved using the described interventions, which should be used in high-risk cases of DTC. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/3:341-349)

Keywords: Thyroid cancer; Nuclear medicine; Radionuclide; Thyrotropin; Diet; Dosimetry

Marcelo Tatit Sapienza
Irene Shimura Endo
Guilherme C. Campos Neto
Marcia G.M. Tavares
Marília M.S. Marone

UDDO – Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Samaritano, São Paulo, SP.

O TRATAMENTO COM IODO-131 compõe, em conjunto com a terapia supressora com tiroxina, a principal modalidade complementar ao tratamento cirúrgico do carcinoma diferenciado de tireóide (CDT). O esquema mais adotado consiste na administração de 30 a 150mCi para

Recebido em 07/07/04
Revisado em 29/12/04
Aceito em 15/01/05

ablação de remanescentes glandulares e atividades progressivamente maiores para o tratamento de metástases ganglionares, pulmonares ou ósseas (entre 150 e 250mCi, definidos de forma empírica). Não há um consenso quanto à dose administrada, devido em parte à dificuldade de conduzir estudos prospectivos randomizados. Esta dificuldade decorre da própria história natural da doença e do longo período necessário para detectar alterações na sua evolução, além de o tratamento com atividades mais elevadas de iodo-131 ser usualmente indicado para pacientes de alto risco clínico.

Apesar da dificuldade em se definir a atividade ideal de iodo-131, a literatura indica uma relação entre a dose absorvida de radiação nos tecidos e a resposta ao tratamento. Descreve-se boa resposta das metástases com doses acima de 80Gy e reduzida chance de cura para as que recebem dose inferior a 35-50Gy (1,2), recomendando-se doses de até 300Gy para o tratamento de remanescentes tireoideanos (3) e de 100Gy para o tratamento de metástases (4). Também é bem aceito clinicamente, mesmo sem estudos dosimétricos, que lesões com diâmetro acima de 1cm não detectados na cintilografia de corpo inteiro têm baixa chance de resposta (5).

De forma geral, o objetivo do tratamento com iodo-131 é reduzir a recorrência e a mortalidade do carcinoma através da erradicação de focos tumorais micro ou macroscópicos, além de aumentar a acurácia da dosagem de tireoglobulina (TG) e da pesquisa de corpo inteiro com iodo-131 (PCI) no rastreamento de metástases. Grande número de estudos relata aumento de sobrevida após tratamento com iodo-131 dos pacientes com doença residual, metastática ou com alto risco por critérios clínico-patológicos (6-10). O impacto do tratamento com iodo-131 na redução das taxas de recorrência e de sobrevida, apesar de não consensual, também é descrito pela maioria dos estudos em que se avaliaram pacientes com tumor acima de 1-1,5cm, sendo mais questionável nos casos de carcinoma oculto e sem metástases (11-14). Estudo com seguimento pós-operatório de 30 anos confirma a redução nas taxas de recorrência (16 x 38% no seguimento de 30 anos) e mortalidade (3 x 8%) em pacientes com tumor > 1,5cm ou com metástases ganglionares submetidos ao tratamento com iodo-131 quando comparados aos indivíduos mantidos apenas em terapia supressora (15). Extensa revisão sobre o tratamento com iodo-131 para ablação de restos após a tireoidectomia sugere a redução de recorrência loco-regional (risco relativo= 0,31) e de metástases à distância (redução relativa de 55%: de 3,8% para 1,7% nos

casos tratados) em pacientes de baixo risco (16). Porém, a heterogeneidade dos grupos de pacientes tratados e fatores como a dificuldade de seguimento e a sobreposição com outras modalidades terapêuticas (incluindo a hormonioterapia) dificultam o estabelecimento de conclusões claras sobre o impacto clínico da radioiodoterapia. A revisão também não aborda a influência da atividade administrada ou da dose de radiação absorvida, apesar da enorme variação nos trabalhos levantados, com a administração de 28 a 200mCi de iodo-131 (16).

O emprego do iodo-131 é baseado no fato de a maioria das células neoplásicas manter, ao menos parcialmente, a capacidade de concentração do iodo através do sistema de co-transporte sódio-iodo (NIS). A dose de radiação absorvida no tecido depende da concentração e do tempo de permanência do iodo-131 nas células, pois a maior parte de sua irradiação provém das partículas β , e tem um alcance extremamente limitado (90% da energia é absorvida em um raio inferior a 1mm). Além da própria função celular, fatores externos também podem comprometer a captação e, portanto, a irradiação pelo iodo-131, como, por exemplo, a competição com iodo não-radioativo e a supressão dos níveis de TSH devido à terapia com tiroxina. Diversos métodos podem ser empregados para aumentar a captação de iodo-131, com o objetivo de se obter o máximo de efeito do tratamento.

O presente trabalho tem por objetivo descrever as principais técnicas utilizadas para aumentar a captação de iodo-131 e a dose de radiação no tecido-alvo durante o tratamento do carcinoma diferenciado de tireóide.

MÉTODOS PARA AUMENTAR A DOSE ABSORVIDA

A ressecção da tireóide é o passo inicial para o tratamento do CDT, e sempre deve preceder o uso terapêutico do iodo-131. Em pacientes submetidos a tireoidectomia parcial é recomendada a totalização da cirurgia, pois a remoção do tecido tireoideano evita a competição pela captação do iodo-131 e permite maior elevação dos níveis de TSH. Cabe ressaltar que as células do CDT não apresentam a mesma capacidade de concentrar e reter o iodo que as células tireoideanas normais, pois apresentam diversas alterações no sistema de transporte e metabolismo (17,18).

As alterações são em parte decorrentes de uma expressão diminuída do transportador sódio-iodo (NIS – sistema de co-transporte sódio-iodo, responsável pelo transporte na membrana basolateral das

células foliculares para o meio intracelular) (19) e da peroxidase. A pendrina e a tireoglobulina, embora em nível diminuído, são detectáveis na maioria dos tumores, assim como a expressão de receptores de TSH. Porém, os baixos níveis de expressão do NIS nas células tumorais (1/100 a 1/1000 da expressão em células normais) (17,20) reforçam a necessidade de um intenso estímulo de TSH para uma efetiva resposta do sistema de transporte.

Portanto, apesar de a maioria dos tumores manter alguma capacidade de concentrar iodo, a sua captação é diminuída quando comparada à das células tireoideanas normais, chegando a ser indetectável em até um terço dos pacientes (21). Além da menor captação, a retenção do iodo-131 pelo tumor também é menor que no tecido normal, pois existe uma menor capacidade de organificação do iodo e de síntese hormonal. A redução da função dos sistemas de transporte e de organificação do iodo, com a conseqüente redução da captação e retenção tecidual, reduzem a dose de radiação absorvida pelo CDT. Desta forma, mesmo que a dose de radiação indicada para o tratamento de metástases seja menor que a indicada para a ablação de remanescentes tireoideanos (ex: 100 x 300Gy), a atividade de iodo-131 (medida em mCi ou MBq) indicada para o tratamento dos tumores é mais elevada, pois as células tumorais apresentam captação pelo menos uma ordem de grandeza inferior à das células normais.

Os procedimentos empregados para aumentar o grau de captação e retenção celular do iodo-131, visando aumentar a dose de radiação nas células tireoideanas e/ou tumorais durante o tratamento, podem ser agrupados em:

1. Redução da competição com iodo não-radioativo
2. Estímulo para captação e retenção celular
3. Aumento da atividade administrada

Redução da competição com iodo não-radioativo

As propriedades químicas do iodo-131 são idênticas às do iodo estável, participando dos processos metabólicos e síntese dos hormônios tireoideanos nas células foliculares. As características físicas do iodo-131 (emissão de radiação gama e radiação beta, com meia vida de 8,1 dias) permitem seu emprego com finalidade terapêutica, mas é evidente que as formas radioativa e estável do iodo não são distinguíveis pelas células, compartilhando os mesmos sistemas de captação e de metabolismo intracelular. Altas concentrações de iodo estável funcionam, portanto, como uma competição à

captação do iodo-131, e constituem a causa mais freqüente de redução da captação do radioiodo pela tireóide e pelos tumores diferenciados. Reduzir a quantidade de iodo estável presente no organismo é, portanto, parte fundamental do preparo para o tratamento. Os principais contaminantes e o tempo de suspensão de cada um deles estão especificados na tabela 1, que inclui a dieta pobre em iodo desenvolvida pelo nosso grupo e atualmente adotada por diversos serviços. Não costumamos adotar uma restrição específica para alimentos bociogênicos (ex: couve, repolho, nabo, brócolis, soja, babaçu) por considerarmos improvável que sejam ingeridos em quantidades suficientes para interferir na organificação do iodo.

As maiores concentrações de iodo são observadas em medicações (ex: iodeto de potássio, lugol, amiodarona), contrastes radiológicos e, em quantidade variável, em alimentos (ex: frutos do mar) e tinturas cosméticas. A causa mais freqüente de contaminação maciça por iodo é o uso de contrastes radiológicos (22), que contém entre 50 e 380mg de iodo/ml, do qual até 20% se encontra na forma livre após a administração. A amiodarona também é uma fonte importante de iodo, pois uma dose de 300mg de amiodarona contém cerca de 110mg de iodo orgânico, dos quais cerca de 10% estão na forma livre, levando a um aumento de 40 vezes nos níveis plasmático e urinário de iodo inorgânico (23). Outras possíveis fontes de contaminação incluem anti-sépticos aplicados antes e durante a cirurgia.

A quantidade de iodo ingerida em uma dieta normal (100 a 300µg) é seguramente inferior àquela presente nos compostos descritos acima e não costuma levar a um bloqueio completo dos tecidos tireoideanos. Apesar de reduzir o valor absoluto de captação, a dieta livre dificilmente impede a realização de estudos diagnósticos, porém, se a intenção é terapêutica, qualquer redução da captação absoluta deve ser evitada. Apesar da difícil mensuração do impacto clínico da dieta pobre em iodo no tratamento ablativo (24), sabe-se que sua adoção reduz efetivamente o iodo disponível no organismo, com a conseqüente redução da iodúria para cerca de um terço do valor sem preparo (24,25) e com o aumento de até duas vezes na dose de radiação absorvida pelos tumores (25,26). Por este motivo, é recomendável manter baixa ingestão de iodo durante 10 a 20 dias pré-tratamento, se possível abaixo de 50µg/dia ou, no mínimo, suspender a ingestão de peixes e frutos do mar, suplementos vitamínicos e reduzir a ingestão de sal e leite. A dieta pobre em iodo que elaboramos com base nos levantamentos nacionais de composição alimentar (27,28) (tabela 1), pode ser

Tabela 1. Preparo para tratamento do Carcinoma Diferenciado de Tireóide com iodo-131.

SUSPENSÃO DE MEDICAÇÃO

- 5 dias: Drogas anti-tireoideanas: Propiltiouracil, Tapazol
- 30 dias: Hormônios tireoideanos com T4 (15 dias se reposição exclusiva com T3)
- 90 dias: Drogas antiarrítmicas: Amiodarona (sob orientação médica)

EVITAR CONTATO OU INGESTÃO DE SUBSTÂNCIAS CONTENDO IODO

- 30 dias: Base para unha/esmalte, tratamento/canal dentário, tintura de cabelo, bronzeador
- 90 dias: Xarope iodado, estudos radiológicos contrastados, colposcopia com teste de Schiller, anti-sépticos iodados (ex: povidine, mercúrio-cromo, álcool iodado e iodex)

DIETA POBRE EM IODO POR 2 SEMANAS

	Alimentos não permitidos	Alimentos Permitidos
SAL	sal iodado, salgadinhos, batata frita industrializada	sal não iodado
PEIXES	peixes, frutos do mar, camarão, ostras, algas	peixes de água doce (ex: pintado, truta, salmão)
LATICÍNIOS	leite, sorvete, requeijão, iogurte, queijo, leite de soja, tofu	leite em pó desnatado, margarina e manteiga sem sal
CARNES	carne defumada, carne de sol, caldo de carne, presunto, embutidos, bacon, sal-sicha, chucrute	carnes frescas
OVOS MOLHOS	gema de ovo maionese, molho de soja	clara de ovo temperos, óleo, azeite, vinagre
FRUTAS	frutas enlatadas ou em calda, frutas secas salgadas	frutas frescas e sucos, frutas secas sem sal (ex: nozes, amendoim)
VEGETAIS	agrião, aipo, couve de Bruxelas, repolho, enlatados (azeitonas, pickles, cogumelos etc)	alface, batata sem casca, beterraba, brócolis, cebola, cenoura, cogumelo fresco, couve, ervilhas, espinafre, nabo, pepino, tomate, vagem
PÃES MASSAS CEREAIS e GRÃOS	pães industrializados, pizza cereais em caixas (sucrilhos /cornflakes)	pão caseiro, pão francês, bolacha integral ou cream cracker macarrão e massas simples arroz, aveia, cevada, farinha, feijão, milho, trigo
DOCES	doces com gema de ovo, chocolate e leite	açúcar, mel, geléia, balas (exceto balas vermelhas)
BEBIDAS	café instantâneo / solúvel, chá preto, chá verde e chá mate	café de filtro, sucos, refrigerantes

OUTROS CUIDADOS

- Evitar banhos de mar
- Não usar medicamentos e suplementos alimentares que contenham iodo (obs: alimentos e bebidas com corante vermelho podem conter iodo, exemplo: balas, whisky)
- Informar ao médico o uso de comprimidos, cápsulas ou remédios de cor vermelha

complementada pelo uso de diuréticos tiazídicos, que aumentam a excreção urinária de iodo (29). Em nosso serviço orientamos a administração de hidroclortiazida (2mg/kg/dia) por três dias antes do tratamento em casos selecionados.

A contaminação com iodo não-radiativo pode ser estimada pela iodúria, porém as técnicas quantitativas são pouco disponíveis em nosso país, havendo interferência por reações cruzadas nos ensaios colorimétricos habituais. A melhor forma de evitar a competição com o iodo não-radioativo no tratamento com iodo-131 é, portanto, o seguimento de um preparo

adequado, com a suspensão de alimentos e medicamento ricos em iodo. Os cuidados relacionados à ingestão de iodo não-radioativo podem ser suspensos no dia seguinte à administração do iodo-131, após sua concentração tecidual, momento no qual também pode ser retomada a reposição de tiroxina (30).

Estímulo para captação e retenção celular

TSH endógeno e recombinante

Sob condições fisiológicas, o transporte e a concentração do iodo-131 é vinculado à expressão do NIS,

por sua vez dependente do estímulo pelo TSH (17). Com o objetivo de se alcançar níveis de TSH acima de 30µU/mL, recomenda-se que os pacientes tireoidectomizados suspendam a utilização do T4 por 4 a 6 semanas (ou do T3 por 2 a 3 semanas) (2,31). O período de seis semanas sem reposição hormonal após a cirurgia é adotado por alguns grupos, porém não seguimos esta conduta por considerar como desvantagens a maior probabilidade de contaminação por anti-sépticos iodados e a sobreposição do estado de hipotireoidismo com a recuperação pós-operatória.

Ocasionalmente, entretanto, não há um incremento adequado dos níveis de TSH endógeno após a suspensão dos hormônios tireoideanos, situação mais freqüente em idosos e após a supressão por tempo prolongado. Nestes casos, pode-se aguardar a elevação do TSH pelo período adicional de duas semanas ou optar pelo estímulo adicional com TSH humano recombinante (TSHr 0,9mg por via intramuscular nos dois dias anteriores à administração do iodo-131) (32). Atualmente o emprego do TSHr é indicado para estudos diagnósticos, havendo apenas limitada experiência no seu uso pré-tratamento. É possível que existam benefícios no uso do TSHr associado ao estímulo endógeno para aumentar ao máximo a captação tumoral nos pacientes com tumores hipocaptantes ou de alto risco, ou mesmo na utilização apenas de TSHr nos indivíduos em que o estímulo endógeno prolongado é potencialmente perigoso (ex: metástases cerebrais ou contra-indicação do hipotireoidismo por estado clínico crítico). A literatura mostra resultados inferiores com uso de TSHr quando comparado ao estímulo pelo TSH endógeno na ablação de restos com iodo-131 com doses baixas, de 30mCi (33), não havendo diferenças significativas de resposta quando se empregam atividades acima de 100mCi (32). Os estudos com TSHr no tratamento de doença avançada são, em sua maioria, de pequena casuística e com curto seguimento (34-36), sendo encontrado um estudo de maior casuística (n= 54), de difícil análise por ser realizado de forma não randomizada e com curto período de seguimento (37).

Neste momento, portanto, deve-se considerar que o estímulo com TSHr para tratamento com iodo-131 encontra-se em fase de pesquisa, não havendo consenso sobre sua efetividade e qual a atividade ideal de iodo-131 a ser administrada nestes casos. O uso do TSHr, particularmente quando realizado sem a concomitante estimulação endógena pela suspensão dos hormônios tireoideanos, apresenta várias limitações teóricas no tratamento do CDT. Ao se analisar os estudos prospectivos, observamos que a sensibilidade da

PCI com TSHr é de 80 a 85% do estudo convencional, com discordância principalmente nos pacientes com metástases (38,39).

Nossa experiência inicial com 53 pacientes mostrou uma concordância de 79% entre a PCI e a dosagem de TG sob estímulo com TSHr (70% ambos negativos e 9% ambos positivos), com 15% de casos positivos apenas pela PCI e 5% apenas pela TG (40). A sensibilidade pode chegar próxima a 100% nos estudos diagnósticos, quando a PCI é aliada às dosagens de TG. Porém os dados obtidos no diagnóstico não são extensíveis para o tratamento, situação em que o objetivo primário da estimulação é aumentar a captação de iodo-131. Outros fatores que podem reduzir a dose absorvida no tumor de pacientes que mantêm a reposição hormonal e empregam de forma isolada o estímulo com TSHr são a menor biodisponibilidade do iodo-131 (excretado mais rapidamente na urina dos pacientes eutireóideos) (41) e a expansão do *pool* iodeto (considerando que 200µg de T4 e 50µg de T3 contêm, respectivamente, 126 e 28µg de iodeto).

Ácido retinóico

O TSH estimula a captação do iodo-131 através do NIS, porém o próprio sistema de transporte pode ter sua expressão comprometida nos tumores pouco diferenciados da tireóide. Os tumores pouco diferenciados apresentam baixa captação de iodo-131 e reduzida chance de resposta ao tratamento com iodo-131, limitando ainda mais o prognóstico quando se considera que modalidades terapêuticas como a quimio e radioterapia têm um papel extremamente limitado nestes casos (42). Pacientes com captação de iodo-131 baixa ou ausente e com evidência clínico-laboratorial de doença em progressão podem ser medicados com análogos do ácido retinóico, utilizados na tentativa de reduzir a taxa de crescimento e promover uma rediferenciação celular no tumor. Outros agentes capazes de aumentar a expressão e grau de atividade do NIS são pesquisados, tais como os inibidores da DNA metiltransferase ou da deacetilase, com resultados animadores em culturas de células (43).

A rediferenciação celular induzida pelo ácido retinóico pode levar a uma maior concentração de iodo, relacionada a uma maior expressão do NIS em modelos animais (44) e a um aumento de até quatro vezes na concentração de iodo-125 em estudos de cultura celular (45). O aumento de captação do iodo-131 é descrito em até 40% dos pacientes após administração de 1,5mg/kg de ácido retinóico durante 5-6 semanas (46,47), apesar de estudos mais recentes e a experiência de nosso grupo indicarem uma taxa mais

baixa de resposta, próxima a 20% (37,48). Empregamos a dose de 1-1,5mg/kg/dia de ácido retinóico, administrado por via oral três vezes ao dia durante dois meses antes do tratamento, sendo descrito na literatura a possibilidade de uso prolongado por até seis a nove meses (49). Ao se utilizar o ácido retinóico, deve ser ressaltada a possibilidade de reações adversas, com a contra-indicação absoluta e formal da medicação durante a gravidez ou amamentação (por seu potencial teratogênico). Outras reações adversas incluem alterações de pele e mucosas, distúrbios psiquiátricos, hepatotoxicidade, dislipidemia e alterações ósseas.

Carbonato de lítio

Outra característica que pode ser modificada por drogas é o tempo de permanência do iodo-131 nas células. As modificações do metabolismo reduzem a meia-vida efetiva do iodo-131 nas células tumorais, consequentemente reduzindo a irradiação aos tecidos e a resposta ao tratamento. Observa-se que lesões com boa resposta ao iodo-131 apresentam meia-vida efetiva significativamente maior que as lesões sem resposta (3,3 x 1,9 dia) (3).

Uma das formas de se aumentar a retenção celular de iodo-131 no CDT consiste na administração de carbonato de lítio, com efeitos mais pronunciados sobre as células tumorais do que sobre o tecido tireoideano normal (50). Com esta finalidade, o carbonato de lítio é administrado na dose de 300mg a cada 8 horas na semana anterior ao tratamento (em nosso serviço administramos a medicação por 3 dias antes e 5 dias após o tratamento). O aumento de captação e retardo na eliminação do iodo-131 foi observado em 77% das metástases (24/31) e 86% (6/7) dos remanescentes glandulares quando comparadas PCIs com e sem lítio em 15 pacientes (51), com aumento de 2,3 vezes na estimativa de dose absorvida. Porém, mais uma vez, é difícil estabelecer uma relação direta entre o aumento de captação e o efeito final do tratamento em termos de controle da doença e sobrevida. Outro fator que precisa ser observado com cautela é a proximidade entre os níveis terapêuticos e tóxicos, devendo se monitorar os níveis séricos de lítio. A toxicidade leve é o quadro mais comum, ocorrendo mesmo com concentrações de lítio abaixo de <1,5mEq/l, e cursa principalmente com tremores finos e alterações do trato gastrointestinal, porém pode haver toxicidade grave, com manifestações neurológicas, distúrbios renais e respiratórios.

Aumento da atividade administrada

Considerando-se que os critérios básicos para tratamento já estejam cumpridos (incluindo a tireoidecto-

mia total ou quase total, a ausência de competição com iodo não-radiativo e a estimulação do tecido pelo TSH), a dose de radiação absorvida pode ser aumentada de forma direta pela administração de maior atividade de iodo-131. Na maioria das instituições, o tratamento é baseado na administração de atividades fixas de iodo-131, determinadas de forma empírica de acordo com os sítios de acometimento, conforme proposto por Beierwaltes na Universidade de Michigan: 100-150mCi para remanescentes, 150-175mCi para linfonodos, 175-200mCi para metástases pulmonares e 200-250mCi para metástases ósseas (52). As vantagens desta técnica são a sua simplicidade e a grande experiência em seu uso, porém, em casos de alto risco, deve ser avaliada a necessidade de um aumento da atividade, baseado na relação entre a dose de radiação absorvida e o efeito terapêutico (1-4).

Além da irradiação de metástases conhecidas, o aumento da dose administrada para os pacientes de alto risco tem por objetivo irradiar pequenas lesões, ainda não detectáveis. Por este raciocínio, apesar de não haver a comprovação de um aumento da sobrevida após administração de altas doses, o limite para a atividade administrada passa a ser definido não pela dosimetria das lesões, mas sim pela tolerância do paciente. Diferentes métodos são empregados para calcular a atividade máxima que pode ser administrada com segurança a pacientes de alto risco (1,4,53), em geral baseados nos dados de distribuição e captação obtidos em um estudo prévio com pequena dose de iodo-131. O método mais empregado para cálculo de dose máxima com iodo-131 foi desenvolvido por Benua, no *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (54,55). Critérios clínico-laboratoriais também auxiliam a estimar a atividade a ser administrada, sabendo-se, por exemplo, que pacientes nefropatas apresentam maior retenção de iodo-131 e que níveis elevados de T4 livre após suspensão hormonal indicam organificação do iodo e consequente aumento de sua meia-vida plasmática (5,56).

É evidente que, ao elevarmos a atividade administrada, aumentaremos de forma proporcional a irradiação ao tumor e aos demais órgãos do paciente (57). Mesmo não sendo o órgão mais irradiado (tabela 2), a medula óssea é o órgão crítico na determinação da dose máxima a ser administrada, devido à sua maior radio-sensibilidade, considerando-se maior risco de depressão medular para doses acima de 200 a 300cGy. Respeitados estes limites, a depressão medular é extremamente rara, mesmo com a administração de atividade superior a 300mCi (4). Uma restrição adicional ao limite de irradiação medular consiste em

Tabela 2. Dose absorvida após administração de iodo-131.

Órgão	mGy por MBq	rad por mCi
Bexiga	0,610	2,30
Cólon	0,043	0,16
Estômago	0,034	0,13
Rins	0,065	0,24
Medula óssea	0,035	0,13
Ovário	0,042	0,16
Testículo	0,037	0,14

Dose de radiação absorvida por órgão em indivíduos tireoidectomizados (fonte: ICRP 53) (61).

restringir a menos de 80mCi a retenção pulmonar dois dias após o tratamento com iodo-131, para evitar pneumonite actínica ou fibrose pulmonar. Esta situação não é observada na prática clínica, pois uma captação pulmonar tão elevada é extremamente rara. Outras reações adversas, tais como náuseas/vômitos, epigastralgia e sialoadenite, apesar de mais frequentes após o uso de altas doses de iodo-131, não constituem impedimento clínico para sua administração nos pacientes de alto risco (57). Assim como no emprego de doses convencionais, o tratamento é contra-indicado durante a gestação, havendo a recomendação empírica para se evitar a gestação durante o período de um ano após o tratamento. Descreve-se aumento na incidência de leucemia para cerca de 2% com doses cumulativas acima de 1.000mCi de iodo-131 (58), assim como o aumento da incidência de depressão medular de 1,3 para 28% (59); porém deve-se recordar que as altas doses cumulativas resultam da necessidade de tratamento em pacientes nos quais o iodo-131 é muitas vezes a única modalidade disponível.

Em nosso serviço utilizamos o cálculo de dose medular (54,60) para estimar a atividade máxima que pode ser administrada para pacientes de alto risco. A atividade média de iodo-131 administrada em mais de 40 pacientes submetidos a este protocolo foi de 400mCi (dados não publicados). Para os cálculos dosimétricos, o paciente inicialmente recebe uma atividade traçadora de 2mCi de iodo-131, em condições similares àquelas do tratamento, incluindo a suspensão de medicação e preparo alimentar, estabelecendo-se como limite a dose de radiação medular inferior a 200cGy. A dose medular é calculada por seus dois componentes principais: 1) dose decorrente da radiação *beta*, que tem penetração de poucos milímetros. Esta dose é recebida a partir do iodo-131 que se encontra na circulação e irriga diretamente a medula, sendo calculada a partir de amostras seriadas de sangue por quatro dias. 2) dose decorrente da radiação *gama*, que é capaz de atravessar maiores espessuras de tecido.

Esta dose é proveniente do iodo-131 retido nos vários órgãos. Para o cálculo da dose gama é construída a curva de retenção do iodo-131 no corpo durante quatro dias. Além do emprego em pacientes considerados de alto risco, a determinação dosimétrica da atividade máxima de iodo-131 a ser administrada tem-se mostrado extremamente útil para evitar a toxicidade medular em indivíduos com retardo de eliminação do iodo-131, particularmente em casos de insuficiência renal dialítica.

CONCLUSÃO

Os tópicos discutidos neste artigo estão todos relacionados ao aumento da eficiência da captação e retenção do iodo-131 na tireóide e células do CDT, com conseqüente aumento da dose absorvida. O aumento da dose absorvida não é conseguido apenas pela administração de altas atividades de iodo-131, podendo ser alcançado por meio da otimização das condições dos pacientes durante o tratamento.

O aumento da dose de radiação absorvida no tumor em relação aos demais tecidos deve ser encarado como uma das metas do tratamento com radioisótopos, visando o máximo de efeito com o mínimo de reações adversas. Este conceito reforça a importância das medidas abordadas nesta revisão, mesmo considerando que ainda não exista um consenso sobre a atividade ideal de iodo-131 a ser administrada no CDT ou sobre a relação entre dose absorvida e sobrevida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Maxon III HR, Smith HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:685-718.
2. Hurley JR. Thyroid disease in the elderly. *Med Clin North Am* 1983;67:497-516.
3. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med* 1983;309:937-41.
4. Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll RG, Gulec SA. Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. *J Nucl Med* 2003;44:451-6.
5. Sisson JC. Practical dosimetry of ¹³¹I in patients with thyroid carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2002;17:101-5.

6. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. **Cancer** 1998;82:375-88.
7. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. **Cancer** 1985;55:794-804.
8. Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1988;14:1063-75.
9. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;75:714-20.
10. Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K, et al. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hurthle-cell follicular thyroid carcinoma. **Ann Intern Med** 1998;129:622-7.
11. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;71:414-24.
12. Wartofsky L, Sherman SI, Gopal J, Schlumberger M, Hay ID. The use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:4195-203.
13. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. **Cancer** 1998;83:553-9.
14. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. **Surgery** 1992;112:1139-46.
15. Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy. **Endocr Pract** 2000;6:469-76.
16. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:3668-76.
17. Filetti S, Bidart JM, Arturi F, Caillou B, Russo D, Schlumberger M. Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. **Eur J Endocrinol** 1999;141:443-57.
18. Gerard AC, Daumerie C, Mestdagh C, Gohy S, De Burbure C, Costagliola S, et al. Correlation between the loss of thyroglobulin iodination and the expression of thyroid-specific proteins involved in iodine metabolism in thyroid carcinomas. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:4977-83.
19. Chung JK. Sodium iodide symporter: its role in nuclear medicine. **J Nucl Med** 2002;43:1188-200.
20. Caillou B, Troalen F, Baudin E, Talbot M, Filetti S, Schlumberger M, et al. Na⁺/I⁻ symporter distribution in human thyroid tissues: an immunohistochemical study. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:4102-6.
21. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. **J Nucl Med** 1996;37:598-605.
22. Hehrmann R, Klein D, Mayer D, Ploner O. Risk of hyperthyroidism in examinations with contrast media. **Aktuelle Radiol** 1996;6:243-8.
23. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. **Ann Intern Med** 1997;126:63-73.
24. Morris LF, Wilder MS, Waxman AD, Braunstein GD. Reevaluation of the impact of a stringent low-iodine diet on ablation rates in radioiodine treatment of thyroid carcinoma. **Thyroid** 2001;11:749-55.
25. Maxon HR, Thomas SR, Boehringer A, Drilling J, Sperling MI, Sparks JC, et al. Low iodine diet in I-131 ablation of thyroid remnants. **Clin Nucl Med** 1983;8:123-6.
26. Goslings BM. Proceedings: effect of a low-iodine diet on I-131 therapy in follicular thyroid carcinomata. **J Endocrinol** 1975;64:30P (abstract).
27. Wolff H. Dietas com Restrição de Iodo (DRI). **Arq Bras Endocrinol Metab** 1998;42:461-77.
28. Franco G. **Tabela e composição química dos alimentos**. 9 ed. Atheneu, 1999.
29. Maruca J, Santner S, Miller K, Santen RJ. Prolonged iodine clearance with a depletion regimen for thyroid carcinoma: concise communication. **J Nucl Med** 1984;25:1089-93.
30. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. **N Engl J Med** 1998;338:297-6.
31. Beierwaltes WH. The treatment of thyroid carcinoma with radioactive iodine. **Semin Nucl Med** 1978;8:79-94.
32. Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, Shaha A, Divgi C, Pentlow KS, et al. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. **J Nucl Med** 2002;43:1482-8.
33. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, et al. Ablation of thyroid residues with 30mCi (131I): a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:4063-8.
34. Luster M, Lassmann M, Haenscheid H, Michalowski U, Incerti C, Reiners C. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:3640-5.
35. Berg G, Lindstedt G, Suurkula M, Jansson S. Radioiodine ablation and therapy in differentiated thyroid cancer under stimulation with recombinant human thyroid-stimulating hormone. **J Endocrinol Invest** 2002;25:44-52.
36. de Keizer B, Brans B, Hoekstra A, Zelissen PM, Koppeschaar HP, Lips CJ, et al. Tumour dosimetry and response in patients with metastatic differentiated thyroid cancer using recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2003;30:367-73.
37. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Puch Z, Wygoda Z, Kukulska A, et al. Recombinant human TSH-aided radioiodine treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma: a single-centre study of 54 patients. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2003;30:1077-86.

38. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. **N Engl J Med** 1997;337:888-96.
39. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:3877-85.
40. Santos RRM, Camiá RP, Endo IS, Osawa A, Sapienza MT, Marone MMS. Evaluation of recombinant human TSH in patients with differentiated thyroid carcinoma. **Alasbimn J** 2003;20:3 (Electronic Citation).
41. Menzel C, Kranert WT, Dobert N, Diehl M, Fietz T, Hamscho N, et al. rhTSH stimulation before radioiodine therapy in thyroid cancer reduces the effective half-life of (131)I. **J Nucl Med** 2003;44:1065-8.
42. Kim JH, Leeper RD. Treatment of anaplastic giant and spindle cell carcinoma of the thyroid gland with combination Adriamycin and radiation therapy. A new approach. **Cancer** 1983;52:954-7.
43. Zarnegar R, Brunaud L, Kanauchi H, Wong M, Fung M, Ginzinger D, et al. Increasing the effectiveness of radioactive iodine therapy in the treatment of thyroid cancer using Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor. **Surgery** 2002;132:984-90.
44. Schmutzler C, Schmitt TL, Glaser F, Loos U, Kohrle J. The promoter of the human sodium/iodide-symporter gene responds to retinoic acid. **Mol Cell Endocrinol** 2002;189:145-55.
45. Van Herle AJ, Agatep ML, Padua III DN, Totanes TL, Canlapan DV, Van Herle HM, et al. Effects of 13 cis-retinoic acid on growth and differentiation of human follicular carcinoma cells (UCLA R0 82 W-1) *in vitro*. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;71:755-63.
46. Simon D, Korber C, Krausch M, Segering J, Groth P, Gorges R, et al. Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2002;29:775-82.
47. Schmutzler C. Regulation of the sodium/iodide symporter by retinoids – a review. **Exp Clin Endocrinol Diabetes** 2001;109:41-4.
48. Gruning T, Tiepolt C, Zophel K, Bredow J, Kropp J, Franke WG. Retinoic acid for redifferentiation of thyroid cancer – does it hold its promise? **Eur J Endocrinol** 2003;148:395-402.
49. Boerner AR, Petrich T, Weckesser E, Fricke H, Hofmann M, Otto D, et al. Monitoring isotretinoin therapy in thyroid cancer using 18F-FDG PET. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2002;29:231-6.
50. Pons F, Carrio I, Estorch M, Ginjaume M, Pons J, Milian R. Lithium as an adjuvant of iodine-131 uptake when treating patients with well-differentiated thyroid carcinoma. **Clin Nucl Med** 1987;12:644-7.
51. Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, Keenan AM, Ain KB, Lakshmanan MC, et al. Lithium as a potential adjuvant to ¹³¹I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:912-6.
52. Beierwaltes WH, Nishiyama RH, Thompson NW, Copp JE, Kubo A. Survival time and "cure" in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: statistics following University of Michigan therapy. **J Nucl Med** 1982;23:561-8.
53. Maxon HR. Quantitative radioiodine therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. **Q J Nucl Med** 1999;43:313-23.
54. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. **Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med** 1962;87:171-82.
55. Thomas SR, Samaratunga RC, Sperling M, Maxon III HR. Predictive estimate of blood dose from external counting data preceding radioiodine therapy for thyroid cancer. **Nucl Med Biol** 1993;20:157-62.
56. Sisson JC, Carey JE. Thyroid carcinoma with high levels of function: treatment with (131)I. **J Nucl Med** 2001;42:975-83.
57. Van Nostrand D, Neutze J, Atkins F. Side effects of "rational dose" iodine-131 therapy for metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. **J Nucl Med** 1986;27:1519-27.
58. De Vathaire F, Schlumberger M, Delisle MJ, Francesc C, Challeton C, de la GE, et al. Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. **Br J Cancer** 1997;75:734-9.
59. Grunwald F, Schomburg A, Menzel C, Steinecker S, Spath G, Bockisch A, et al. Changes in the blood picture after radioiodine therapy of thyroid cancer. **Med Klin (Munich)** 1994;89:522-8.
60. Maxon HR, Thomas SR, Samaratunga RC. Dosimetric considerations in the radioiodine treatment of macrometastases and micrometastases from differentiated thyroid cancer. **Thyroid** 1997;7:183-7.
61. International Committee on Radiation Protection. **ICRP Publication 53**. New York: Pergamon Press, 1987.p. 275-78.

Endereço para correspondência:

Marcelo Tatit Sapienza
Rua Barão de Melgaço 230/24
05684-030 São Paulo, SP
E-mail: mtsapienza@hotmail.com