Julia Armiliato Gonzalez

**Desenvolvimento de cálculos dosimétricos para pacientes com
câncer diferenciado de tireoide com terapia com ^{131}I (NaI)
precedida de rec-hTSH e correlação entre dose absorvida e
efeitos deletérios da radiação
no organismo humano**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel

São Paulo

2013

Julia Armiliato Gonzalez

**Desenvolvimento de cálculos dosimétricos para pacientes com
câncer diferenciado de tireoide com terapia com ^{131}I (NaI)
precedida de rec-hTSH e correlação entre dose absorvida e
efeitos deletérios da radiação
no organismo humano**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gonzalez, Julia Armiliato

Desenvolvimento de cálculos dosimétricos para pacientes com câncer diferenciado de tireoide com terapia com ^{131}I (Nal) precedida de rec-hTSH e correlação entre dose absorvida e efeitos deletérios da radiação no organismo humano / Julia Armiliato Gonzalez. -- São Paulo, 2013.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Oncologia.

Orientador: Carlos Alberto Buchpiguel.

Descritores: 1.Dosimetria 2.Proteção radiológica 3.Iodeto de sódio/efeitos de radiação 4.Neoplasias da glândula tireoide/radioterapia 5.Radioisótopos do iodo/urina 6.Radioisótopos do iodo/sangue 7.Aberrações cromossômicas/ efeitos de radiação

USP/FM/DBD-374/13

**Aos meus pais e minha irmã: vocês são
tudo para mim.**

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel**, meu orientador, pela oportunidade, apoio, sugestões e ensinamentos.

À **Prof. Dra. Maria Inês Calil Cury Guimarães**, minha sempre “chefe” e amiga, com a qual muitas oportunidades e trabalhos foram bem aproveitados.

Aos meus pais **Jorge e Adriana**, e à minha irmã, **Veronica**, pelo apoio e amor incondicionais e pela compreensão dos meus momentos de (muito) stress, sem nunca me deixarem perder o caminho e o foco.

Ao “meu” **Bruno Fiorini**, que com seu amor e bom humor nunca me deixou desanimar.

Ao grupo do IPEN (**Dra. Kayo Okazaki, Dr. Hélio Yoryiaz e Dr. Paolo Bartolini**) pela parceria neste trabalho, mas em especial à **Dra. Márcia Augusta da Silva** pelas risadas nos momentos de “delivery de amostra de sangue”.

À **Dra. Tomoco Watanabe**, sem a qual a seleção e agendamento dos pacientes não teriam acontecido, além do apoio e ajuda imensos.

À **Alyne E. Lafratta**, que se tornou uma grande amiga, suportando e contornando comigo fases difíceis (e boas), dentro e fora do trabalho.

Ao **Bruno M. Pássaro**, amigo desde a faculdade, que me apoiou e ajudou em diversos momentos, além das intermináveis conversas.

À **Dra. Carla R. Ono e ao Dr. Marcelo T. Sapienza**, pelas sugestões.

À **Dra. Josefina da Silva Santos**, pelo apoio, amizade e cobertura no serviço em momentos de necessidade.

Aos residentes (agora ex-residentes) **Carol, Wilson, Lucas, Harry e Priscila**, que foram internar os pacientes comigo, e me ajudaram a tratá-los com bom humor e paciência.

Ao pessoal da Enfermagem, em especial os do CMN (**Sueli, Elaine, Edyr e Leandro**), pelas coletas e risadas.

Às minhas parceiras na jornada do mestrado desde antes da matrícula até a defesa, **Carol Portela e Monick Evangelista**, pelas conversas e amizade.

À todas as secretárias (em particular **Rosi, Sônia e Ana Lúcia**), que foram de extrema ajuda, sempre cooperando com a parte burocrática.

Ao pessoal da Biblioteca da FMUSP (em especial à **Suely**) pela ajuda.

À **CAPES** e à **FAPESP** pelo apoio financeiro.

À todos que colaboraram direta ou indiretamente, o meu muito obrigada.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in IndexMedicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE UNIDADES

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	3
3 REVISÃO DA LITERATURA	4
3.1 TIREOIDE	4
3.2 CÂNCER	5
3.2.1 Definição de câncer	5
3.2.2 Câncer de Tireoide	7
3.2.2.1 Diagnóstico e tratamento	8
3.3 RADIOATIVIDADE	10
3.3.1 Decaimento radioativo	10
3.3.2 Meia-vida física	11
3.3.3 Meia-vida biológica	12
3.3.4 Meia-vida efetiva	12
3.3.5 Atividade	12
3.4 IODO-131	13
3.4.1 Características do iodo	13
3.4.2 Iodoterapia	15
3.4.2.1 Efeitos adversos da Iodoterapia	17
3.4.3 Preparo para Iodoterapia	17
3.4.3.1 Suspensão do hormônio tireoidiano	17
3.4.3.2 TSH Humano Recombinante (rec-hTSH ou rhTSH)	18
3.4.3.3 Suspensão do hormônio tireoidiano vs. rec-hTSH	20
3.5 QUARTO DE IODO E RADIOPROTEÇÃO	21
3.6 DOSIMETRIA INTERNA	23
3.6.1 Definições	23

3.6.1.1 Atividade Acumulada.....	23
3.6.1.2 Tempo de Residência	24
3.6.1.3 Fator S	24
3.6.1.4 Dose absorvida	25
3.6.3 Sobre a dosimetria interna	25
3.7 CITOGENÉTICA	27
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	29
4.1 Casuística	29
4.1.1 Desenho do estudo	29
4.1.2 Critérios de seleção e características dos pacientes	29
4.2 MÉTODOS	31
4.2.1 Comitê de Ética em Pesquisa	31
4.2.2 Preparo dos pacientes	31
4.2.3 Amostras sanguíneas e dados citogenéticos	32
4.2.3.1 Análise e tratamento das amostras sanguíneas	33
4.2.4 Quarto de internação e amostras de urina	34
4.2.5 Cálculos de dosimetria	35
4.2.6 Monitoração do paciente (taxa de exposição e meia-vida efetiva)	38
4.2.7 Análise estatística	39
5 RESULTADOS	40
6 DISCUSSÃO	46
7 CONCLUSÕES	53
8 ANEXOS	54
ANEXO A – Carta de aprovação da CAPPesq	54
ANEXO B - Termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pela CAPPesq	55
ANEXO C – Orientações para a internação	61
ANEXO D – Orientações após a alta hospitalar	62
ANEXO E - Ficha	63
ANEXO F – Check list	64
ANEXO G – Dados dos pacientes	65
9 REFERÊNCIAS	66

LISTA DE UNIDADES

Bq	becquerel
Bq s	becquerel-segundo
Ci	curie
Ci h	curie-hora
Gy	gray
GBq	gigabecquerel (10^9 Bq)
Gy/Bq s	gray por becquerel-segundo
h	horas
keV	kiloelétronVolt
kg	quilograma (10^3 g)
m	metro
MBq	megabecquerel (10^6 Bq)
mCi	milicurie (10^{-3} Ci)
mg	miligramma (10^{-3} g)
mL	mililitro (10^{-3} L)
mR/h	miliRoentgen (10^{-3} R) por hora
mSv/MBq	milisievert por megabecquerel
R	roentgen
rad	radiation absorbed dose
rad/C h	rad por curie-hora
rem	roentgen equivalent man
s	segundo

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALARA	<i>As Low As Reasonably Achievable</i>
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDT	Câncer diferenciado de tireoide
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
EMA	<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>
FAPESP	Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
ICRP	<i>International Commission on Radiation Protection</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MIRD	<i>Medical Internal Radiation Dose</i>
NE	Norma Experimental
NIS	Sistema de co-transporte sódio-iodo (<i>sodium iodide symporter</i>)
NN	Norma Nuclear
OLINDA/EXM	<i>Organ Level Internal Dose Assessment/ Exponential Modelling</i>
rhTSH ou rec-hTSH	TSH humano recombinante
SI	Sistema Internacional de Unidades
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
Tg	Tireoglobulina
USP	Universidade de São Paulo
¹³¹ I	Iodo radioativo de massa 131

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores de atividade acumulada ($\tilde{A}$) e tempo de residência (τ) para o grupo A (hipo+ ^{131}I) e grupo B (rec-hTSH+ ^{131}I).....	41
Tabela 2 – Valores de dose absorvida para o grupo A (hipo+ ^{131}I) e grupo B (rec-hTSH+ ^{131}I), para a região da tireoide e para o corpo inteiro..	41
Tabela 3 – Valores de dose equivalente e dose efetiva para o grupo A (hipo+ ^{131}I) e grupo B (rec-hTSH+ ^{131}I).....	42
Tabela 4 – Valores de meia-vida efetiva para o grupo A (hipo+ ^{131}I) e grupo B (rec-hTSH+ ^{131}I), para as distâncias de 1 m e 2 m do paciente.....	43
Tabela 5 – Respostas da análise citogenética para o grupo A (hipo+ ^{131}I) e o grupo B (rec-hTSH+ ^{131}I).....	45

RESUMO

GONZALEZ, J. A. **Desenvolvimento de cálculos dosimétricos para pacientes com câncer diferenciado de tireóide com terapia com ^{131}I (NaI) precedida de rec-hTSH e correlação entre dose absorvida e efeitos deletérios da radiação no organismo humano** [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Pacientes com câncer diferenciado de tireoide (CDT) são submetidos à tireoidectomia e usualmente necessitam de tratamento adjuvante para ablação do tecido tireoidiano remanescente. Para ocorrer uma captação de radioiodo adequada, é necessário elevar os níveis de TSH através da suspensão da reposição do hormônio tireoidiano (T3 ou T4), o que gera um quadro clínico de hipotireoidismo. Como alternativa, o TSH humano recombinante (rec-hTSH) foi desenvolvido e com seu uso, não é necessário suspender a reposição do hormônio, impedindo, assim, os sintomas observados quando da suspensão deste. O objetivo deste trabalho foi calcular a dosimetria para os restos tireoidianos e demais órgãos de 22 indivíduos com CDT, dos quais 11 pacientes receberam a terapia com ^{131}I (grupo A) sob estímulo endógeno com supressão da reposição hormonal, e os outros 11, receberam o radioiodo precedido de rec-hTSH (grupo B), na vigência de hormonioterapia substitutiva; e comparar os resultados dosimétricos com os possíveis efeitos deletérios da radiação. A partir da metodologia do MIRD e dos softwares MIRDOSE-3 e OLINDA, foram calculadas as doses absorvidas para a região da tireoide e para o corpo inteiro. Com um detector Geiger-Müller foram realizadas medidas de taxa de exposição durante a internação para cálculos de meia-vida efetiva (T_{eff}) e foram coletadas amostras sanguíneas para verificação de aberrações cromossômicas. As doses absorvidas médias para o corpo inteiro obtidas foram de $0,96 \pm 0,23$ Gy para o grupo A e $0,44 \pm 0,21$ Gy para o grupo B. Os valores de T_{eff} também foram menores para o grupo B ($11,2 \pm 1,9$ h) quando comparados aos do grupo A ($13,9 \pm 2,4$ h). A análise citogenética mostrou a presença de vários tipos de aberrações cromossômicas estruturais. O cromossomo dicêntrico foi o mais frequentemente encontrado e pode ser considerado o melhor indicador de dano por radiação ionizante. As diferenças entre os valores de aberrações encontradas para os dois grupos não foram significativas, com o número de células afetadas relativamente pequeno, não causando danos severos durante o tratamento. A obtenção de doses e T_{eff} menores para os pacientes do grupo B está de acordo com o descrito na literatura. O clareamento renal do radioiodo é mais rápido com o rec-hTSH (conforme observado com a dosimetria interna), mas a captação e consequente ablação ocorrem em taxas similares (como se observa pela análise citogenética). Portanto, com os resultados obtidos, o rec-hTSH se mostrou uma ferramenta útil ao dispensar a suspensão do hormônio tireoidiano, mantendo a qualidade de vida dos pacientes e auxiliando para uma menor irradiação dos tecidos extratireoidianos.

Palavras-chave: Dosimetria; Proteção radiológica; Iodeto de sódio/efeitos de radiação; Neoplasias da glândula tireoide/radioterapia; Radioisótopos do iodo/urina; Radioisótopos do iodo/sangue; Aberrações cromossômicas/efeitos de radiação.

SUMMARY

GONZALEZ, J. A. **Radioiodine dosimetry in patients with differentiated thyroid cancer in therapy using ^{131}I (NaI) preceded by rec-hTSH and correlation between absorbed dose and deleterious effects of radiation on the human body** [Dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Patients with differentiated thyroid cancer (DTC) are submitted to a thyroidectomy and usually require adjuvant therapy to ablate the remaining thyroid tissue. In order to have an adequate uptake of radioiodine, it is necessary to increase TSH levels by thyroid hormone withdrawal, which leads to a hypothyroidism state. As an alternative, the use of recombinant human thyroid stimulating hormone (rec-hTSH) may prevent the hormonal therapy withdrawal; therefore avoiding the hypothyroidism symptoms. The aim of this study was to calculate the dosimetry for thyroid remnants and total body of 22 individuals with DTC, of which 11 patients received ^{131}I (group A) under endogenous stimulus, and the other 11 received ^{131}I preceded by rec-hTSH (group B), and compare the dosimetric results with the potential harmful effects of radiation. Using the MIRD methodology and softwares MIRDose-3 and OLINDA, the absorbed doses were calculated for thyroid region and total body. Measurements of the exposure rates were made with a Geiger-Müller detector during the hospital stay, in order to calculate the effective half-lives (T_{eff}), and blood samples were collected to verify chromosome aberrations. The average absorbed doses to the whole body obtained were 0.96 ± 0.23 Gy for group A and 0.44 ± 0.21 Gy for group B. T_{eff} values were also lower for group B (11.2 ± 1.9 h) when compared to the results of group A (13.9 ± 2.4 h). The cytogenetic analysis showed the presence of various types of structural chromosome aberrations. The dicentric chromosome was the cytogenetic abnormality most frequently found and is considered to be the best indicator of ionizing radiation damage. The differences between the values of aberrations found in both groups were not significant, being the number of affected cells relatively small, causing no severe damage during treatment. The smaller doses and T_{eff} obtained from the patients in group B are in agreement with the literature. The renal clearance of radioiodine is faster with rec-hTSH (as seen with the internal dosimetry), but the uptake and subsequent ablation occur at similar rates (as observed by cytogenetic analysis). Therefore, according to the above mentioned results, it is possible to observe that rec-hTSH is a useful alternative to the endogenous stimuli, while maintaining the patients' quality of life and helping to reduce irradiation of extrathyroidal tissues.

Descriptors: Dosimetry; Radiation protection; Sodium iodide/radiation effects; Thyroid neoplasms/radiotherapy; Iodine radioisotopes/urine; Iodine radioisotopes/blood; Chromosome aberrations/radiation effects.

1 INTRODUÇÃO

O câncer da tireoide é o mais comum da região da cabeça e pescoço, e de acordo com as estimativas para o biênio 2012/2013 corresponde a cerca de 6% de todos os casos de câncer no Brasil (INCA, 2011).

O tipo de tratamento usual para o carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) consiste em passar por uma tireoidectomia total ou quase total e subsequentemente à administração de radioiodo para ablação do tecido remanescente, quando o perfil de risco do paciente assim o indicar.

Quando a radiação ionizante é absorvida em tecidos vivos, pode causar danos celulares como resultado da energia que é depositada. Tipos de células diferentes responderão de forma distinta a uma mesma quantidade de radiação absorvida. Ainda assim, um dos parâmetros mais importantes utilizados na avaliação dos efeitos da radiação em um órgão é a dose absorvida por ele, ou seja, a quantidade de energia que foi depositada pelo radionuclídeo naquele órgão (Stabin, 2008).

Uma das maiores preocupações quando são introduzidos materiais radioativos no organismo humano para terapia, se refere à dose absorvida nos órgãos sãos dos pacientes (Stabin, 2010) e aos consequentes efeitos que podem ocorrer. Assim, os cálculos de dosimetria interna foram desenvolvidos para se obter conhecimento de qual foi a dose absorvida e, assim, auxiliar na conduta a ser seguida e avaliar a resposta do paciente ao tratamento.

A terminologia “dosimetria”, em relação à terapia do câncer de tireoide com radionuclídeos, é utilizada em dois contextos: o cálculo da dose máxima segura de ^{131}I que pode ser administrada ao paciente que não excederia algum limite empírico de dose; e o cálculo da dose que foi dada ao tecido tireoidiano, restos tireoidianos e órgãos normais que possam ter sido irradiados ou

contaminados. Neste trabalho o interesse está voltado para o cálculo da dose que foi dada aos tecidos remanescentes tireoidianos.

Para a realização da ablação com radioiodo o paciente é submetido a um preparo que envolve a suspensão da reposição do hormônio tireoidiano por 4 a 6 semanas para que os níveis de TSH (*Thyroid Stimulating Hormone* ou Hormônio Estimulante da Tireoide) atinjam valores adequados para a terapia ($> 30 \text{ mU/L}$) (Cooper et al., 2009). Entretanto, a suspensão do hormônio tireoidiano geralmente acarreta um quadro clínico de hipotireoidismo, no qual são observados sintomas que causam queda na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares.

Como alternativa à suspensão do hormônio tireoidiano, foi desenvolvido o TSH humano recombinante (rec-hTSH, rhTSH ou Thyrogen®), que age elevando os níveis séricos de TSH, sem causar o quadro de hipotireoidismo nos pacientes. Inclusive, doses absorvidas mais baixas tem sido verificadas nos tecidos extratireoidianos com o uso de rec-hTSH (Pacini; Castagna, 2008; De Keizer et al., 2004).

No entanto, não há uma dosimetria bem estabelecida, um conhecimento claro sobre os efeitos deletérios e danos citogenéticos que esta mudança no tratamento pode causar e, conseqüentemente, sobre uma correlação entre estes.

2 OBJETIVOS

Considerando a relativa escassez de trabalhos avaliando os efeitos citogenéticos e avaliação dosimétrica após administração de dose terapêutica sob estímulo com TSH humano recombinante, os objetivos do presente trabalho foram:

- Calcular a dosimetria de corpo inteiro e para os restos tireoidianos de 22 indivíduos com CDT, onde 11 pacientes receberam ^{131}I precedido de rec-hTSH e os outros 11 realizaram o tratamento padrão com ^{131}I sob estímulo endógeno;
- Comparar os resultados dosimétricos com os efeitos deletérios (dano citogenético) causados pela radiação no organismo humano, seja sob estímulo endógeno ou por estímulo com rec-hTSH.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 TIREOIDE

A tireoide (figura 1) é uma glândula de secreção endócrina, composta basicamente por folículos e células que permeiam tais folículos, chamada células parafoliculares. Deste modo, a tireoide tem dois tipos principais de células:

- As dos folículos tireoidianos, onde ocorrem os processos de biossíntese, armazenamento e secreção de hormônios e uma proteína chamada tireoglobulina (Tg);
- As células C ou parafoliculares tireoidianas, que são responsáveis pela produção de calcitonina, que é um dos hormônios que regula o metabolismo de cálcio no organismo.

Figura 1 – Ilustração de glândula tireoide. Adaptado de: <http://www.webmd.com/a-to-z-guides/thyroid-and-parathyroid-glands>

A produção dos hormônios da tireoide é regulada por outra glândula, a hipófise (ou pituitária), que fica no cérebro e sintetiza o TSH (Hormônio Estimulante da Tireoide).

A tireoide produz dois hormônios que contêm iodo, a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3), que controlam a velocidade do metabolismo, influenciam o desenvolvimento do corpo e a atividade do sistema nervoso. Assim, sua principal função consiste na síntese dos hormônios T3 e T4. O iodo é um oligoelemento e componente essencial da estrutura do hormônio tireoidiano. As células foliculares da tireoide concentram seletivamente o iodeto através do sistema de co-transporte sódio-iodo (*sodium iodide symporter* – NIS).

O T4 possui meia-vida no plasma de cerca de seis dias, enquanto a meia-vida da T3 plasmática é de apenas um dia. Devido à meia-vida longa do T4, as alterações nas funções reguladas pelos hormônios tireoidianos (causadas por intervenção farmacológica), são geralmente observadas apenas depois de um período de 1 a 2 semanas (Armstrong et al., 2011).

3.2 CÂNCER

3.2.1 Definição de câncer

A palavra câncer vem do grego *karkinos* (caranguejo). Este termo foi utilizado pela primeira vez por Hipócrates (460 a.C. - 377 a.C.) e é o nome geral dado a um conjunto de mais de cem doenças, que possuem em comum o crescimento desordenado de células.

A proliferação anormal do tecido é conhecida como neoplasia e esta pode ser benigna ou maligna. As neoplasias benignas apresentam limites bem nítidos, crescendo de forma organizada e geralmente lenta, sem invadir tecidos vizinhos, e raramente constituem um risco para a vida do indivíduo. Já as neoplasias malignas (como o câncer) possuem maior autonomia e são capazes de invadir tecidos vizinhos (provocando metástases).

De forma simplificada, todos os cânceres se iniciam nas células. Estas são constituídas, basicamente, por três partes: a membrana celular, que é a parte mais externa da célula; o citoplasma, que constitui o corpo da célula; e o núcleo, que contém os cromossomos que são compostos de genes. Os genes guardam e fornecem instruções para a organização das estruturas, formas e atividades das células no organismo. Toda a informação genética encontra-se inscrita nos genes, no ácido desoxirribonucléico (DNA). É através do DNA que os cromossomos passam as informações para o funcionamento da célula.

O material genético (DNA) de uma célula pode sofrer alterações ou ser danificado. Esse processo pode acabar desenvolvendo mutações que afetam o crescimento normal das estruturas celulares e conseqüentemente a sua divisão. As células cujo material genético foi alterado passam a receber instruções equivocadas para as suas atividades e assim, com os mecanismos de controle da divisão inoperantes, as células se multiplicam independentemente das necessidades do organismo, comportando-se de maneira anormal e podendo invadir o tecido à sua volta.

Somente tumores malignos podem ser designados como câncer. O tumor maligno sofre um processo de vascularização, chamada de angiogênese, que promove acelerado crescimento e maior probabilidade de invadir outras partes do organismo. Inicialmente, isto ocorre nos tecidos vizinhos, podendo chegar ao interior de um vaso sanguíneo ou linfático e, através desses, disseminar-se, chegando a órgãos distantes do local onde o tumor se iniciou, formando as metástases. Alguns tumores têm o aparecimento de metástases mais precocemente, enquanto que outros o fazem bem lentamente ou até não o fazem.

3.2.2 Câncer de Tireoide

O câncer de tireoide representa entre 2% e 5% do total de cânceres em mulheres e menos de 2% em homens na população mundial (INCA, 2011), com a maioria dos casos ocorrendo na faixa dos 25 aos 65 anos de idade (INCA, 2002).

Na maioria dos países, as taxas de incidência vem mostrando um padrão de crescimento lento, porém contínuo (cerca de 1% ao ano) durante as últimas décadas (INCA, 2011). Esta tendência de aumento nas taxas de incidência pode estar relacionada ao aumento do uso de ultrassom e biópsia guiada por imagem para detecção de doença subclínica. As taxas de mortalidade apresentam queda continuada na maioria das populações, o que provavelmente se deve à melhoria do tratamento. Entretanto, observou-se também um aumento no diagnóstico de neoplasias com tamanhos acima de 4 cm e com metástases a distância, o que sugere um aumento real na incidência da doença devido a outros fatores, incluindo os ambientais, os genéticos e os de dieta (INCA, 2011).

De modo geral, o câncer de tireoide pode ser diferenciado ou indiferenciado. Os tumores que retêm as características básicas de tecido sadio tireoidiano são conhecidos como carcinoma diferenciado da tireoide (CDT), ou seja, suas células se assemelham às do tecido tireoidiano normal e têm a capacidade de concentrar o iodo, representando mais de 80% de todos os cânceres da tireoide (Borget et al., 2007). Como um grupo, os CDT são as malignidades endócrinas mais comuns (Bhattacharyya, 2003). Já o carcinoma anaplásico ou carcinoma indiferenciado de tireoide é uma das neoplasias humanas mais agressivas, que perdeu a maioria ou todas as características do tecido de origem, apresentando desorganização tecidual intensa (de Carvalho, Graf, 2005).

O câncer pode se originar em ambos os componentes celulares glandulares e, assim, há os cânceres conhecidos como carcinomas papilíferos e carcinomas foliculares, que também são chamados de tumores bem diferenciados da tireoide. Tal denominação demonstra que o componente de células foliculares ativas é o predominante nesses tumores, podendo haver inclusive produção hormonal, além de produção da tireoglobulina (Tg). A dosagem da Tg sérica como marcador tumoral constitui uma base sólida não somente no acompanhamento pós-tratamento do câncer diferenciado de tireoide, como para o diagnóstico e acompanhamento pós-operatório.

Os cânceres originados nas células parafoliculares recebem o nome de carcinoma medular da tireoide. São classificados como de diferenciação intermediária e produtores de calcitonina, que também é um marcador sérico e funciona de forma análoga ao caso da tireoglobulina.

Dentre os tumores bem diferenciados, o carcinoma papilífero é a forma mais frequente de manifestação do câncer da tireoide, correspondendo a cerca de 70% dos casos. O segundo tumor tireoidiano bem diferenciado é o carcinoma folicular, correspondendo a cerca de 15% deles. O carcinoma medular de tireoide corresponde a cerca de 10% dos cânceres da glândula e pode se manifestar de forma ocasional ou esporádica (70% dos casos) ou familiar (30%). O carcinoma indiferenciado da tireoide corresponde a cerca de 3% dos tumores glandulares (dos Santos, 2005).

3.2.2.1 Diagnóstico e tratamento

Devido à característica histopatológica dos CDT, estudos de imagem com iodo radioativo são amplamente empregados para a avaliação de remanescentetecidual e disseminação para outros órgãos e tecidos.

A manifestação clínica do câncer de tireoide varia muito, podendo se apresentar de modo assintomático, como nódulo tireoidiano pequeno e discreto (carcinoma papilífero), até com insuficiência respiratória rapidamente progressiva, por compressão e invasão de vias aéreas (carcinoma indiferenciado). A primeira forma de apresentação é a mais observada, sendo os nódulos pequenos e não palpáveis, descobertos através da realização de ultrassonografia.

A ultrassonografia e a punção aspirativa com agulha fina são exames fundamentais para a confirmação diagnóstica do câncer de tireoide, de modo que a capacidade de colocar precisamente uma agulha fina, guiada por ultrassom, permite a confirmação diagnóstica citológica em número considerável de pacientes (dos Santos, 2005).

O tratamento do câncer de tireoide é principalmente cirúrgico. Para o carcinoma diferenciado, o tratamento usual é a tireoidectomia total ou quase total seguida da administração de radioiodo para a ablação do tecido remanescente, isto é, para a aniquilação dos tecidos tireoidianos cervicais residuais (dose “ablativa”).

A tireoidectomia total apresenta algumas vantagens se comparada à tireoidectomia parcial, como: a eliminação da possibilidade de recidiva no lobo contralateral remanescente; uma maior concentração de iodo radioativo em áreas suspeitas; um melhor controle pós-operatório de recidivas, através da dosagem de tireoglobulina sérica; e um menor índice de metástases pulmonares (dos Santos, 2005).

A maioria dos serviços de Medicina Nuclear utiliza o recurso da pesquisa de corpo inteiro com radioiodo (2 a 5 mCi), após a tireoidectomia, para verificar possíveis focos macroscópicos de câncer, metástases ou apenas restos tireoidianos normais, para verificar a necessidade de indicação de radioiodoterapia.

Para o carcinoma indiferenciado não há um protocolo padrão a ser seguido, mas evidências sugerem que pacientes com tumor ressecável podem

ser submetidos a um tratamento que combine cirurgia, radioterapia e quimioterapia (de Carvalho, Graf, 2005).

3.3 RADIOATIVIDADE

3.3.1 Decaimento radioativo

Reações e desintegrações nucleares são importantes fontes de informações sobre a estrutura nuclear, pois são processos nos quais há um rearranjo da configuração dos nucleons no núcleo. O decaimento radioativo é a desintegração de um núcleo através da emissão de energia em forma de radiação. Basicamente, esta radiação pode ser partículas alfa (α), beta (β) ou raios gama (γ). Deste modo, elementos radioativos são elementos com núcleo instável que tendem a emitir radiações de modo a atingir a estabilidade.

Geralmente, após a emissão de uma partícula alfa (α) ou beta (β), o núcleo resultante desse processo, que ainda está com excesso de energia, procura se estabilizar, emitindo esse excedente em forma de radiação gama.

As partículas alfa são partículas constituídas por dois prótons e dois nêutrons ligados entre si, e são idênticas ao núcleo do átomo de Hélio. Por serem pesadas, interagem muito intensamente com a matéria. Seu poder de ionização é muito alto, perdendo toda a energia em uma trajetória de curto alcance, o que significa que o poder de penetração das partículas alfa é muito pequeno e uma folha de papel é o suficiente para blindá-las.

As partículas beta são essencialmente elétrons. A emissão beta pode ser negativa (emissão de elétrons), quando o núcleo está com excesso de nêutrons, ou positiva (emissão de pósitrons, partículas com massa igual à do

elétron, mas com carga positiva), quando o núcleo está com excesso de prótons. A partícula beta negativa possui as mesmas características dos elétrons atômicos, porém tem origem no núcleo. Por possuírem massa muito menor do que a das partículas alfa e uma carga menor, as partículas beta apresentam poder de ionização mais baixo. Seu alcance é um pouco maior do que o das partículas alfa e sua blindagem envolve materiais como acrílico, teflon e PVC.

A radiação gama é uma radiação eletromagnética com alta energia e pequeno comprimento de onda. A radiação gama tem características similares aos raios-X, mas é mais energética e de origem nuclear. É extremamente penetrante, podendo atravessar o corpo humano. Seu alcance é o maior dentre as outras emissões e sua blindagem envolve, geralmente, materiais como o chumbo ou a barita.

3.3.2 Meia-vida física

Meia-vida física, $T_{1/2f}$, é o intervalo de tempo, contado a partir de certo instante, necessário para que metade dos átomos radioativos decaia. A meia-vida física é característica para cada nuclídeo. Esta grandeza se relaciona com a constante de decaimento λ e é dada por:

$$T_{1/2f} = \frac{\ln 2}{\lambda} \quad (1)$$

3.3.3 Meia-vida biológica

Meia-vida biológica, $T_{1/2b}$, é o intervalo de tempo, contado a partir de certo instante, para que o elemento ingerido pelo organismo seja eliminado pelas vias de excreção metabólica. Esta meia-vida varia de acordo com o metabolismo de cada indivíduo.

3.3.4 Meia-vida efetiva

Tempo necessário para um radionuclídeo contido em um sistema biológico, reduzir a sua atividade pela metade, em um resultado combinado entre o decaimento radioativo e a meia-vida biológica. Assim, a meia-vida efetiva T_{eff} pode ser calculada a partir da correspondente meia-vida biológica ($T_{1/2b}$) e da meia-vida física ($T_{1/2f}$):

$$\frac{1}{T_{\text{eff}}} = \frac{1}{T_{1/2f}} + \frac{1}{T_{1/2b}} \quad (2)$$

3.3.5 Atividade

Os núcleos instáveis de uma mesma espécie (mesmo elemento químico) e de massas diferentes, denominados radioisótopos, não realizam todas as mudanças ao mesmo tempo. As emissões de radiação são feitas de modo imprevisível e para a grande quantidade de átomos existente em uma amostra é possível esperar certo número de emissões ou transformações a cada segundo. A taxa de mudanças dos átomos instáveis em um determinado

instante é denominada de Atividade e pode ser expressa em função do tempo t como:

$$A(t) = A_0 \cdot e^{-\lambda t} \quad (3)$$

Onde:

A é a atividade da amostra;

A_0 é a atividade inicial;

λ é a constante de decaimento (como mencionado anteriormente, este fator está diretamente relacionado à meia-vida física);

t é o intervalo de tempo decorrido entre A_0 e A .

3.4 IODO-131

3.4.1 Características do iodo

O iodo radioativo ou radioiodo é um elemento muito utilizado em procedimentos de Medicina Nuclear há mais de 60 anos, sendo um método conveniente, seguro e efetivo para detecção e tratamento das doenças da tireoide (Evans et al., 1998; Kurtoglu et al., 2012; Tran et al., 2010).

As propriedades químicas do iodo-131 são idênticas às do iodo estável, e, assim, apesar do radioiodo emitir radiações, as células do organismo humano não conseguem diferenciar entre os dois tipos, que acabam por compartilhar os mesmos sistemas de captação e metabolismo intracelular (Sapienza et al., 2005). Como as células da tireoide são ávidas por iodo, pode-

se administrar o iodo radioativo sob a forma de iodeto de sódio (NaI) com a segurança de que as células tireoidianas normais o captarão.

Dentre seus isótopos, o iodo-131 é um elemento com meia-vida física de aproximadamente 8,02 dias, que emite partículas beta com energia $E_{\text{máxima}}=606,3 \text{ keV}$ (89,4%) e $E_{\text{média}}=0,20 \text{ MeV}$ e radiação gama com energia de 364,5 keV (81,2%). Estas emissões o tornam ideal para o tratamento, já que cada uma realiza uma função:

- as partículas beta são as responsáveis pelo tratamento, já que, por atravessarem apenas poucos milímetros de tecido, a energia carregada por estas partículas é localmente absorvida pelas células tireoidianas (sejam restos tireoidianos, focos microscópicos de câncer ou metástases) aniquilando-as (Van Nostrand et al., 2002). Esta absorção local traz o benefício de que os tecidos extratireoidianos e saudáveis sejam menos irradiados e afetados pela dose do radionuclídeo;
- a radiação gama é captada e pode ser “transformada” em imagem nas câmaras de cintilação, permitindo a realização da pesquisa de corpo inteiro após a alta hospitalar para acompanhamento. Deste modo, não é necessário introduzir outro radiofármaco no paciente (e assim expor este paciente a mais uma dose de radiação) para o acompanhamento inicial pós-terapia, já que a cintilografia possui alta sensibilidade (devido à alta atividade) e é realizada com o radioiodo remanescente no organismo do paciente (Pacini, Castagna, 2008).

3.4.2 Iodoterapia

A iodoterapia é indicada em grande parte dos casos para ablação dos restos tireoidianos após a tireoidectomia com o objetivo de aniquilar restos tireoidianos normais e/ou focos microscópicos da doença e metástases.

Para realizar o tratamento com radioiodo é necessário realizar um preparo que envolve a redução da competição com iodo não-radioativo (através de uma dieta pobre em iodo) e um aumento nos níveis de TSH (>30 mU/L), com a interrupção da reposição do hormônio tireoidiano, de forma que as células remanescentes captem este iodo radioativo e sejam aniquiladas (Lippi et al., 2001; Cooper et al., 2009).

A grande maioria dos CDT retem as características biológicas importantes do tecido tireoidiano normal. Uma destas é o chamado sistema de co-transporte sódio-iodo (*sodium iodide symporter* – NIS) que é a função celular essencial para a captação específica do iodo (Luster, 2006). Apesar da capacidade de concentrar e reter o iodo estar diminuída nas células neoplásicas se comparadas às células normais devido a uma menor expressão do NIS, através de um intenso estímulo de TSH se obtém uma resposta efetiva do sistema de transporte e garante-se a captação do radioiodo (Sapienza et al., 2005) e aniquilação das células tireoidianas.

Deste modo, ao empregar procedimentos que aumentem o grau de captação do radioiodo, a iodoterapia pode ocorrer de forma a atingir o objetivo de aumentar a sobrevida do paciente ao realizar a ablação, que se destina a destruir os restos tireoidianos normais que poderiam prejudicar a sensibilidade da monitoração para doença persistente ou recorrente (Luster, 2006), ou aniquilação dos focos microscópicos de câncer ou metástases.

Apesar de não haver um consenso, a dose ablativa é normalmente administrada em atividades que variam entre 1,11 e 5,55 GBq (30 e 150 mCi). Porém, existem casos nos quais pode existir disseminação do tumor para outros órgãos do corpo, e nestes, levando-se em conta outros fatores como

localização e extensão das metástases, são utilizadas doses terapêuticas com atividades entre 5,55 e 9,25 GBq (150 e 250 mCi) (Sapienza et al., 2005).

Foram observadas recorrências locais de câncer após a ablação com radioiodo (Robbins et al., 2001) e o comportamento da retenção de ^{131}I na primeira semana após a administração pode ser representado matematicamente por uma curva exponencial decrescente (Nascimento et al., 2010).

O uso de ^{131}I é contraindicado durante a gravidez, principalmente devido ao fato de poder causar danos à tireoide fetal, e assim, levar ao hipotireoidismo e ao cretinismo (Kurtoglu, 2012; Evans, 1998; Tran, 2010). Além disso, o tratamento com radioiodo pode causar um efeito letal no embrião e pode afetar negativamente o desenvolvimento do cérebro, tanto diretamente (devido aos efeitos da irradiação) quanto indiretamente (por causar hipotireoidismo). Assim, o feto exposto ao radioiodo pode ter retardo mental, malformações, déficit de atenção e um risco maior de desenvolver câncer em uma idade mais avançada (Gorman, 1999; Kurtoglu, 2012).

A tireoide do feto começa a se desenvolver na terceira semana de gestação, ficando ativa por volta da décima à décima segunda semana, quando começa a acumular iodo vindo da circulação materna (Gorman, 1999; Hatch, 2009). Deste modo, o radioiodo também pode ser absorvido. O iodeto atravessa a placenta facilmente e a captação da tireoide fetal pode ser efetivamente bloqueada com a administração de radioiodo pela mãe.

Efeitos demonstrados do radioiodo na espermatogênese sugerem que é bom recomendar uma espera de 120 dias entre o radioiodo e a fertilização (Gorman, 1999; Evans, 1998). Para as mulheres, estudos indicam uma espera de 1 ano para a fertilização (Matsumura, 2007).

Realizar um teste de gravidez dentro de 72 horas antes da administração de ^{131}I em mulheres potencialmente férteis é uma boa prática clínica (Kurtoglu, 2012).

3.4.2.1 Efeitos adversos da Iodoterapia

A intensidade dos efeitos adversos locais está relacionada à quantidade de tecido remanescente presente quando da administração da dose de radioiodo, o que pode causar edema e dor local. As complicações mais comuns desta terapia incluem sialadenite, náusea, desconforto gastrointestinal, xerostomia e alterações no paladar (Remy et al., 2008). Estas condições são, de modo geral, transitórias e de intensidade pequena a moderada e podem ser tratadas com analgésicos e antieméticos. Os efeitos relacionados às glândulas salivares são bastante reduzidos ou não surgem em pacientes que utilizam soluções orais (como água com limão) para bochecho, de forma a estimular a salivação e evitar o acúmulo de iodo nesta região, reduzindo a permanência do iodo radioativo nas glândulas salivares.

Devido às altas doses de radiação introduzidas no organismo, também foram relatados, mas em pequena escala, efeitos como insuficiência de medula óssea, ocorrência tardia de câncer extratireoidiano e leucemia (Remy et al., 2008).

3.4.3 Preparo para Iodoterapia

3.4.3.1 Suspensão do hormônio tireoidiano

A suspensão da reposição do hormônio tireoidiano (T4), que ocorre por um período recomendado de 4 a 6 semanas (Robbins et al., 2001; de Keizer et al., 2004; Sapienza et al., 2005; Tuttle et al., 2008;), ou de T3, de 2 a 3 semanas (Sapienza et al., 2005), é necessária para aumentar a produção de

TSH endógeno, elevando seus níveis a valores maiores do que 30 mU/L (Lippi et al., 2001; Cooper et al., 2009), de modo que as células tireoidianas remanescentes realizem a máxima captação de iodo e sejam obtidos os melhores resultados de ablação, assim como, em termos de diagnóstico, obtenha-se a melhor imagem dos restos tireoidianos ou focos tumorais residuais no organismo.

No entanto, este procedimento causa hipotireoidismo clínico, com disfunção emocional, desconforto físico, risco de saúde em pacientes mais idosos, frágeis ou que possuam doenças concomitantes, qualidade de vida comprometida, baixa vitalidade e diminuição na habilidade de realizar atividades rotineiras (Luster et al., 2005; Borget et al., 2007; 2008).

Uma pré-condição para obter sucesso na administração do radioiodo é a elevação dos níveis de TSH aos valores acima mencionados, garantindo grande produção de tireoglobulina (Tg) e a captação e armazenamento do isótopo pelas células tireoidianas de interesse (Luster, 2006).

3.4.3.2 TSH Humano Recombinante (rec-hTSH ou rhTSH)

O TSH humano recombinante (rec-hTSH) é uma fonte exógena de TSH humano, que oferece uma ferramenta adicional no acompanhamento de pacientes com história de disfunções tireoidianas. Com o rec-hTSH, os pacientes ficam eutireoideos mesmo realizando a reposição do hormônio tireoidiano, permitindo a realização de cintilografia de corpo inteiro, testes de tireoglobulina (Schroeder et al., 2006) e terapia com radioiodo.

Em 2005, o rec-hTSH foi aprovado como ferramenta auxiliar para a ablação dos restos tireoidianos na Europa, pela *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA) e em 2007, nos Estados Unidos pela *Food and Drug Administration* (FDA), sendo também aprovado no Brasil

(Rosario et al., 2008). Assim, o rec-hTSH pode ser utilizado para evitar a suspensão da reposição do hormônio tireoidiano, pois age elevando os níveis séricos de TSH, evitando o hipotireoidismo clínico e preservando as funções metabólicas normais do paciente, de modo que sua qualidade de vida fica mantida (Lippi et al., 2001).

Em alguns casos, a suspensão da reposição do hormônio tireoidiano pode não ser eficaz. Mesmo após semanas, as concentrações de TSH podem não aumentar o suficiente, como em casos de produção persistente de hormônios da tireoide por restos tireoidianos de maior tamanho ou metástases ativas, por disfunção do hipotálamo ou da glândula pituitária, entre outros (Luster et al., 2005). Nestes casos, o uso de rec-hTSH é recomendado.

A ligação do rec-hTSH aos receptores de TSH das células epiteliais da tireoide normal, ou às células do câncer bem diferenciado de tireoide, estimula a captação de radioiodo e a síntese e secreção de tireoglobulina (Tg), triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) (Pacini; Castagna, 2008).

Para aprovação do rec-hTSH como substituto da suspensão do hormônio tireoidiano, estudos foram realizados de forma a comprovar sua eficácia para o tratamento. Em um deles, foram obtidas taxas de sucesso maiores do que 84% em pacientes que receberam atividades acima de 4000 MBq (108 mCi) e os efeitos colaterais relatados foram quase nulos (Luster et al., 2005). Outro estudo confirmou a capacidade do rec-hTSH em promover a captação do radioiodo por remanescentes da tireoide, lesões locais e focos metastáticos de CDT, com níveis de TSH (após aplicação de rec-hTSH) entre 100 e 325 mU/L, e observando que os efeitos colaterais também foram mínimos, moderados e de curta duração, resumindo-se em febre e/ou náusea (Lippi et al., 2001).

Como consenso, o rec-hTSH foi bem tolerado (Lippi et al., 2001; Luster et al., 2005), com efeitos colaterais leves e transitórios, como febre, náusea e dor de cabeça, em uma minoria dos pacientes (Pacini, Castagna, 2008; Luster, 2006).

A ablação ajudada pelo método padrão de injeção de rec-hTSH, consiste em duas injeções consecutivas (uma por dia) de 0,9 mg nos dois dias que precedem a administração do radioiodo. Foi demonstrado que o preparo com duas doses diárias consecutivas de rec-hTSH possuem potencial de assistir a ablação com radioiodo dos restos tireoidianos após a tireoidectomia total, sem a necessidade do hipotireoidismo, com a elevação dos níveis de TSH acima de 100 mU/L por 2 dias, seguido por um rápido retorno ao níveis suprimidos (Robbins et al., 2001).

3.4.3.3 Suspensão do hormônio tireoidiano vs. rec-hTSH

O protocolo padrão de preparo para o tratamento, que envolve a suspensão do hormônio tireoidiano, está bem estabelecido e reconhecido como procedimento eficaz. No entanto, com a liberação por parte de órgãos reguladores do uso de rec-hTSH como auxiliar no preparo para a terapia, é possível optar pelo melhor procedimento para o paciente, já que ambos possuem vantagens e desvantagens e taxas similares de ablação e recorrência a curto prazo (Tuttle et al., 2008). A escolha do preparo pode ser realizada com base na qualidade de vida do paciente e o “custo” do hipotireoidismo comparado ao custo do rec-hTSH, além de considerar se a suspensão do hormônio será efetiva para o aumento dos níveis de TSH.

Como o rec-hTSH evita os períodos de hipotireoidismo, os pacientes não sofrem com uma queda na qualidade de vida e mantem sua capacidade de trabalhar (Borget et al., 2007; Schroeder et al., 2006).

O preparo com rec-hTSH para a ablação de tecido tireoidiano remanescente resulta em menor irradiação em tecidos extratireoidianos do que com hipotireoidismo, já que o clearance de corpo inteiro do iodo é mais rápido (Luster et al., 2005). Um benefício que deriva do clearance mais rápido se refere à internações mais curtas.

Como mencionado acima, taxas de ablação para ambos os preparos foram similares em diversos estudos (Rosario et al., 2008; Borget et al., 2008) e mostrou eficácia em uma porção substancial dos pacientes. O tratamento auxiliado pelo rec-hTSH pode ser preferido em pacientes que possuem maior risco de complicações com o hipotireoidismo causado pela suspensão da reposição do hormônio tireoidiano ou que não sejam capazes de produzir TSH endógeno suficiente (Luster et al., 2005).

Ainda há algumas incertezas envolvendo os parâmetros que podem influenciar a meia-vida efetiva do ^{131}I e as doses absorvidas por órgãos extratireoidianos. Em um estudo, a meia-vida efetiva média foi menor em 31% nos pacientes que receberam o rec-hTSH previamente a terapia do que nos pacientes que passaram pela suspensão do hormônio tireoidiano. Observou-se também que os tempos de residência no estômago e no resto do corpo foram significativamente menores nos pacientes que receberam o rec-hTSH do que os pacientes que passaram pela suspensão (Remy et al., 2008).

Com relação à licença médica, foi observado que dentre os pacientes ativos, aqueles que foram tratados com rec-hTSH possuem menor probabilidade de necessitar licença quando comparados aos pacientes que passaram pela suspensão e consequente hipotireoidismo clínico. A duração da licença médica foi mais curta para a minoria de pacientes com rec-hTSH que pediu o afastamento (Borget et al., 2007).

3.5 QUARTO DE IODO E RADIOPROTEÇÃO

De acordo com as normas estabelecidas pela CNEN, os pacientes que receberem mais de 1,11 GBq (30 mCi) de iodo-131, devem ser internados em quarto específico, com biombos de chumbo e blindagem nas paredes, de acordo com a localização deste quarto e seus arredores. Estes pacientes

podem ser liberados quando a atividade presente de radioiodo for igual ou inferior a 1,11 Gbq (30 mCi); dose esta considerada ambulatorial.

O quarto terapêutico deve possuir sanitário privativo e no caso de dois pacientes dividirem o quarto, é obrigatório o uso de biombo blindado entre os leitos. Objetos passíveis de contaminação (como telefones, maçanetas, interruptores, tampas de vaso sanitário e torneiras) devem ser recobertos com plástico impermeável (CNEN, 1996).

Na porta do quarto, além do símbolo internacional de radiação e da classificação da área, deve ser colocada uma tabuleta contendo as seguintes informações: nome e atividade do radionuclídeo administrado; data, hora da administração e registro diário da taxa de exposição a 1 metro do paciente; nome, endereço e telefone do responsável pela radioproteção. Junto ao leito do paciente deve ser afixada a taxa de exposição diária a 1 metro do paciente (CNEN, 1996).

A medida da taxa de exposição é de extrema importância para a liberação de pacientes que tomaram materiais radioativos e para manter as exposições do público dentro do conceito do ALARA (*as low as reasonably achievable*). Em um estudo, as medidas de maior acurácia quando comparadas à valores teóricos, foram obtidas com uma distância de 2 metros dos pacientes e observou-se que a taxa de exposição decai de forma exponencial simples (Willegaignon et al., 2006).

Após a saída do paciente, o quarto deve ser monitorado, utilizando-se monitor de contaminação de superfície. Deve ser procedida a retirada dos revestimentos de plástico e a descontaminação. Em seguida, deve ser realizada nova monitoração. Vestimentas pessoais, roupas de cama e roupas de banho do paciente devem ser monitoradas. No caso de contaminação destas, elas devem ser armazenadas em local apropriado, até atingir níveis aceitáveis, descritos na norma CNEN NE-6.05 – Gerência de Rejeitos Radioativos em Instalações Radiativas (CNEN, 1985).

Procedimentos de medicina nuclear que utilizam ^{131}I representam fontes significantes de potencial dose absorvida pela equipe médica e o público em geral. Estimativas de dose de radiação para indivíduos expostos a pacientes que estejam radioativos são importantes para uma variedade de cenários de reconstrução de dose e também para determinar o tempo necessário para o paciente evitar certo comportamento, como segurar bebês, ficar perto de grávidas e dormir com um parceiro. Cada paciente que é liberado após a terapia com radionuclídeos deve receber instruções por escrito para manter as doses para membros do público tão baixas quanto razoavelmente exequíveis (ALARA).

3.6 DOSIMETRIA INTERNA

3.6.1 Definições

3.6.1.1 Atividade Acumulada

Atividade Acumulada é a integral no tempo da atividade, que é proporcional à soma de todas as transições nucleares durante um intervalo de tempo (Loevinger et al., 1991). A unidade tradicional é o curie-hora (Ci h), e a do Sistema Internacional (SI) é o becquerel-segundo (Bq s).

3.6.1.2 Tempo de Residência

O tempo de residência é o tempo médio que a atividade administrada fica no órgão fonte (Loevinger et al., 1991), ou ainda, o quociente entre a atividade acumulada no órgão fonte e a atividade administrada.

Pode ser pensado como uma “vida média” da atividade administrada no órgão fonte. O tempo de residência leva em conta tanto o decaimento físico quanto a eliminação biológica.

A unidade tradicional para o tempo de residência é a hora (h), e a do Sistema Internacional (SI) é o segundo (s).

3.6.1.3 Fator S

Definem-se os fatores S como a dose absorvida média em um órgão alvo por unidade de atividade acumulada no órgão fonte (Loevinger et al., 1991). O órgão fonte é o órgão que contém o radionuclídeo que é a fonte da energia que é depositada no órgão alvo. Este último é o órgão para o qual se calcula a dose absorvida.

Os fatores S incorporam os detalhes dos tipos e energias das radiações que são emitidas; o tamanho e formato do órgão no qual o radionuclídeo está distribuído; o tamanho, formato e relação geométrica de qualquer outro órgão do paciente; e a fração da energia de cada uma das emissões possíveis que é absorvida em qualquer órgão pela radiação que veio de qualquer órgão. Consequentemente, este fator depende do radionuclídeo, o órgão contendo o radionuclídeo (fonte) e o órgão para o qual a dose é calculada (alvo).

A unidade tradicional é o rad/curie-hora (rad/Ci h), e a do Sistema Internacional (SI) é o gray/becquerel-segundo (Gy/Bq s).

3.6.1.4 Dose absorvida

A dose absorvida é a energia absorvida da radiação ionizante por unidade de massa de qualquer material (Loevinger et al., 1991). A unidade tradicional para a dose absorvida é o rad (rad), e a do Sistema Internacional (SI) é o gray (Gy).

3.6.3 Sobre a dosimetria interna

O chamado “método clássico” de dosimetria foi primeiramente publicado em 1948, foi “refinado” por Loevinger et al e logo se tornou o método padrão para calcular a dose de radiação de fontes internas (Van Nostrand et al., 2002).

Os conceitos de dosimetria interna podem ser por vezes confusos devido à diversidade de modelos e terminologia. Os modelos de dosimetria interna contemporâneos começaram com o ICRP 2 (ICRP, 1960) e ICRP 10 (ICRP, 1968).

A metodologia do MIRD (*Medical Internal Radiation Dose*) foi desenvolvida por um comitê da Sociedade de Medicina Nuclear para fornecer uma abordagem mais sofisticada para calcular para vários órgãos, a dose de radiação de radionuclídeos que são depositados internamente e acumulam-se em outros órgãos. Os modelos iniciais foram liberados em meados de 1970 e continuam a ser expandidos e melhorados com novas publicações (Van Nostrand et al., 2002). O MIRD, junto com o ICRP 26 (ICRP, 1977) desenvolveu o conceito de órgãos fonte e alvo, que basicamente é o seguinte: órgão fonte é o que contem o material radioativo; e o alvo é o órgão para o qual a dose é calculada. Tais cálculos de dose são efetuados para avaliar os riscos associados com a administração de radiofármacos para estudos médicos, incluindo imagens, terapia e aplicações com relação ao metabolismo.

A atividade de ^{131}I para o tratamento de câncer bem diferenciado de tireoide é tipicamente selecionada de forma empírica. A dosimetria tem sido utilizada para identificar quando estas dosagens de ^{131}I para o tratamento de carcinoma bem diferenciado de tireoide poderiam ser aumentadas ou diminuídas, mas é um método complexo. Por isso, softwares como o MIRDOSE-3 ou o OLINDA/EXM foram desenvolvidos, de maneira a auxiliar nos cálculos de dose.

A terapia com radionuclídeo deveria incluir um planejamento específico para cada paciente da dose absorvida no órgão alvo (geralmente um tumor), de modo a atingir um efeito biológico esperado, levando em consideração que as doses absorvidas por órgãos normais e tecidos deve ser mantida dentro dos padrões ALARA. Portanto, o cálculo das doses absorvidas deve possuir o máximo de precisão. A acurácia depende dos métodos utilizados e do modelo dosimétrico que descreve os órgãos do paciente.

A dose absorvida média em um órgão proveniente de um radiofármaco depende das características tanto do radionuclídeo e do fármaco quanto do tipo de radiação emitida e a distribuição do material no organismo. De forma bastante simplificada, pode-se dizer que a dose absorvida (em Gy ou rad), a partir do MIRD, é dada por:

$$\bar{D} = \tilde{A} \cdot S \quad (4)$$

Onde:

$\tilde{A}$ é a atividade acumulada (Bq s ou Ci h);

S é o fator S (Gy/Bq s ou rad/Ci h)

Como não se tem uma distribuição obrigatoriamente uniforme, e pode haver mais de uma fonte ou alvo, utiliza-se a soma deste produto, do órgão fonte com relação ao órgão alvo de interesse, resultando em uma dose absorvida média. Para efeitos de Proteção Radiológica, modelos matemáticos humanos e phantoms são relevantes para cálculos de dose, pois o objetivo é

estimar o risco de efeitos tardios em uma grande população de pacientes que sejam submetidos ao mesmo tipo de exame.

3.7 CITOGENÉTICA

A análise das aberrações cromossômicas é um dos meios e um fator importante para se verificar as doses recebidas por indivíduos, principalmente quando estes foram expostos à radiação e não estavam utilizando dosímetros. A dosimetria biológica, baseada principalmente na análise de cromossomos dicêntricos, é realizada desde meados de 1960 (IAEA, 2001).

As aberrações cromossômicas são resultantes de quebras e rearranjos cromossômicos, sendo que as quebras na fita dupla do DNA são as principais lesões responsáveis pela formação de mudanças cromossômicas estruturais. Estas lesões primárias são induzidas no DNA celular por agentes mutagênicos físicos e químicos (IAEA, 2001).

O dano ao DNA pode ser reparado para resultar em um cromossomo aparentemente normal. No entanto, pode ocorrer um erro no reparo (ocasionando rearranjos cromossômicos) ou continuar sem reparo (resultando em deleção cromossômica) (da Silva, 2001).

Podem-se classificar as aberrações cromossômicas estruturais em dois tipos: instáveis (fragmentos acêntricos, dicêntricos, *double minute*, anéis cêntricos e acêntricos) e estáveis (translocações recíprocas e inversões).

Os dicêntricos são a principal aberração utilizada na biodosimetria e são decorrentes de danos causados em dois cromossomos não replicados, onde ocorreram rearranjos entre as extremidades quebradas. Se estas estiverem muito próximas, as extremidades poderão se unir formando o cromossomo dicêntrico, acompanhado de fragmento acêntrico (da Silva, 2001).

Particularmente após altas doses, configurações multicêntricas podem ser formadas (IAEA, 2001).

A introdução de materiais radioativos no organismo humano pode induzir estes rearranjos e causar danos aos tecidos saudáveis, já que a radiação ionizante deposita energia que pode danificar o DNA direta ou indiretamente, inclusive pelos produtos resultantes da radiólise da água (IAEA, 2011). Assim, para pacientes que necessitam da terapia com fontes não-seladas, deve haver um acompanhamento, de modo que seja realizado o tratamento (e consequente aniquilação das células de interesse) com mínimo dano ao restante do organismo, ou seja, as células saudáveis.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

4.1.1 Desenho do estudo

Estudo prospectivo não randomizado com pacientes tireoidectomizados, sem exposição prévia à radiação e encaminhados para tratamento ablativo com iodo radioativo. Os pacientes foram divididos em dois grupos, denominados A e B. No Grupo A foram incluídos os pacientes sob estímulo endógeno e no Grupo B, incluídos os pacientes sob estímulo exógeno, com rec-hTSH.

4.1.2 Critérios de seleção e características dos pacientes

O principal critério de inclusão para a participação deste estudo foi a ausência de metástases. Deste modo, os pacientes selecionados eram aqueles com indicação clínica de ablação dos restos tireoidianos, ou seja, aqueles aptos a receber dose ablativa (5550 MBq ou 150 mCi, conforme padrão do Serviço de Medicina Nuclear do InRad HC FMUSP - SMN InRad HCFMUSP).

As pacientes não poderiam estar em período menstrual devido à coleta de urina (de modo a não interferir no volume excretado); e todas as mulheres em idade com potencial gestacional foram submetidas a um exame de β -hCG previamente a terapia de forma a descartar a possibilidade de gravidez. Este teste faz parte do procedimento padrão para todos pacientes do sexo feminino que vão realizar tratamento com radioiodo, no SMN InRad HCFMUSP.

Principalmente com relação à análise citogenética, o pareamento das idades era relevante (já que uma das variáveis para a resposta à radiação está relacionada à idade), e assim, os pacientes foram selecionados de forma que as idades dos dois grupos coincidissem, com $47,2 \pm 12,4$ anos no Grupo A e $45,5 \pm 13,6$ anos no Grupo B.

Somente uma paciente negou o tratamento com rec-hTSH (alegando tripanofobia), sendo diretamente transferida para o outro grupo e a paciente que corresponderia a sua idade no outro grupo foi transferida para o grupo do rec-hTSH. Este procedimento foi feito sem detrimento a qualquer dos pacientes.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Comitê de Ética em Pesquisa

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC FMUSP sob o número 0741/10 (ANEXO A).

Todos os pacientes que participaram deste estudo assinaram um termo de consentimento (ANEXO B), no qual se esclareciam os objetivos do trabalho bem como os procedimentos de coleta de urina e sangue a que seriam submetidos e os possíveis riscos e efeitos colaterais. Todas as informações foram esclarecidas durante entrevista, além da leitura do termo junto ao paciente. Este termo foi baseado no modelo oferecido pela CAPPesq para a Faculdade de Medicina na USP e aprovado por este comitê sob o mesmo processo acima relatado.

4.2.2 Preparo dos pacientes

No grupo A, foram incluídos os pacientes que passaram pelo protocolo padrão de preparo para a realização da Iodoterapia do Serviço de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SMN InRad HCFMUSP) e no grupo B, foram incluídos os pacientes que receberam o TSH humano recombinante (rec-hTSH) antes da administração da dose terapêutica de Iodo radioativo. Este

segundo procedimento, apesar de não possuir alta frequência no Serviço, também possuía um protocolo a ser seguido.

O protocolo ou procedimento padrão de preparo mencionado acima para a Iodoterapia inclui: uma dieta pobre em iodo (isto é, são retirados da dieta os alimentos contendo iodo, como frutos do mar, folhas escuras de verduras, corantes, sal iodado e outros) durante aproximadamente duas semanas; a interrupção da reposição do hormônio tireoidiano (T4); e a proibição quanto ao tingimento de cabelos ou o uso de esmaltes nas unhas, maquiagem ou cremes, já que estes podem conter iodo. No anexo C encontra-se a orientação completa entregue para os pacientes na ocasião da entrevista para iniciar o preparo para a terapia e no anexo D as orientações após a alta hospitalar.

Os pacientes do grupo B realizaram um preparo diferente dos pacientes do grupo A, já que a administração do rec-hTSH não exige todos os cuidados tomados com o preparo padrão. Assim, eles mantiveram a reposição do hormônio tireoidiano e foram submetidos somente a uma dieta pobre em iodo durante duas semanas, recebendo por via intramuscular o rec-hTSH (0,9 mg) previamente à terapia. A primeira injeção foi dada 48 horas antes da administração do radiofármaco e a segunda, 24 horas antes da internação e do consequente tratamento. Estes pacientes foram submetidos à mesma dieta mencionada acima.

4.2.3 Amostras sanguíneas e dados citogenéticos

As amostras sanguíneas (5 mL) foram coletadas por punção venosa em seringas e agulhas estéreis descartáveis, previamente heparinizadas, por enfermeiros do SMN InRad HCFMUSP, sendo armazenadas a 4°C e

posteriormente transportadas na própria seringa para o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN-CNEN), acondicionadas em caixa de isopor.

Estas coletas foram realizadas em intervalos previamente definidos, com base na literatura (Gutiérrez et al., 1997, 1999), e ocorreram: antes da administração da cápsula de Na^{131}I (basal), 24 horas, uma semana, um mês e um ano após a administração do radioiodo para a avaliação e acompanhamento citogenético. Para o grupo B foi necessária a coleta de uma amostra a mais, realizada antes da aplicação do Thyrogen, considerada como amostra basal para este grupo.

O Laboratório de Cultura Celular do Centro de Biotecnologia do IPEN foi o responsável pelas análises das amostras sanguíneas, com o intuito de verificar as aberrações cromossômicas causadas pelo tratamento.

4.2.3.1 Análise e tratamento das amostras sanguíneas

Cerca de 0,5 - 1 mL de sangue total foi cultivado em meio RPMI 1640 (Cultilab), suplementado com 20% de soro fetal bovino (Cultilab) e 100 μL de fitohemaglutinina (5 $\mu\text{g/mL}$) (Gibco) e 60 μL de BrdU (5 $\mu\text{g/mL}$, Sigma) por 48 horas a 37°C. Após 46 horas do início do cultivo, foi adicionada colchicina (0,7 $\mu\text{g/mL}$, Sigma) e após mais 2 horas de cultivo, as células foram hipotonizadas com 0,075 M de KCl e 1% de citrato de sódio (Merck), fixadas com metanol mais ácido acético (3:1) (Merck), gotejadas em lâminas histológicas pré-aquecidas a 65°C em atmosfera úmida, e secas a temperatura ambiente.

As lâminas foram coradas com Hoechst 33258 (5 $\mu\text{g/mL}$, Sigma), cobertas com 0,5 mL de tampão McIlvaine (pH 8,0) e expostas a luz UV (254 nm) por 20 minutos em placas aquecidas a 60°C. As lâminas foram lavadas em

água destilada e coradas com 5% de Giemsa (Sigma) em tampão fosfato pH 6,8.

Foram analisadas cerca de 200 metáfases para cada amostra sanguínea, no microscópio de epifluorescência CARL ZEISS, utilizando uma objetiva de imersão. Para a identificação de diferentes tipos de aberrações cromossômicas estruturais foram adotados os critérios estabelecidos pela IAEA (2001). As metáfases obtidas foram classificadas quanto à presença e tipos de aberrações estruturais.

Todas as lâminas citogenéticas foram identificadas e catalogadas e ficarão arquivadas por 5 anos.

4.2.4 Quarto de internação e amostras de urina

No momento da internação foram dadas aos pacientes as orientações do procedimento de rotina do quarto (obedecendo às recomendações da norma NN-3.05 da CNEN) e o modo correto de coletar a urina excretada, de forma a não ocorrer contaminação do banheiro ou do paciente. O quarto possuía todas as superfícies passíveis de contaminação recobertas por material impermeável, assim como biombos de chumbo.

Após a internação, pacientes só poderiam interromper o jejum (o pedido era de 6 horas para a administração do radioiodo) depois de 2 horas, de modo a evitar náuseas e vômitos e a perda do material radioativo, prejudicando o tratamento. A dieta só foi retomada normalmente no dia seguinte à internação e os pacientes foram instruídos a chupar balas ou mascar chicletes de modo a estimular a salivação, bem como realizar bochechos com água e limão.

O próprio paciente coletou sua urina em frascos, em um período de 24 horas a partir da administração da dose ablativa. Após esse período, os frascos foram retirados do banheiro do paciente e medidos os volumes totais excretados.

4.2.5 Cálculos de dosimetria

Do volume total de urina excretado em 24 horas, retirou-se uma amostra de 3 mL para leitura de atividade em um calibrador de dose (curiômetro) Victoreen. Com esses valores, foi feita correlação da atividade total existente no coletor, com o obtido na amostra, através de cálculo matemático e corrigidos os devidos decaimentos radioativos. Deste modo, pôde-se conhecer a atividade que ficou retida no paciente, já que são conhecidas a atividade administrada e a atividade excretada. Assim,

$$A_{retida} = A_{administrada-corrigida} - A_{excretada} \quad (5)$$

Com o conhecimento dessa atividade foram calculados, através do formalismo do MIRD (Loevinger, Budinger, Watson, 1991), a Atividade Acumulada e o Tempo de Residência, pelo método abaixo descrito.

A atividade acumulada é definida como a soma de todas as transições nucleares no órgão h , durante o intervalo de interesse, isto é,

$$\tilde{A}_h = \int A_h(t) dt \quad (6)$$

Onde:

$\tilde{A}_h$ é a atividade acumulada, em mCi h ;

$A_h(t)$ é a atividade ou número de transições nucleares por unidade de tempo, em mCi.

A função atividade $A_h(t)$ é dada por:

$$A_h(t) = \sum_j A_j e^{-(\lambda + \lambda_j)t} \quad (7)$$

Onde:

A_j é a atividade em mCi;

λ é a constante de decaimento física correspondendo a meia-vida física do radionuclídeo, em h^{-1} ;

λ_j é a constante de decaimento biológica correspondendo a meia-vida biológica do radionuclídeo ou a j -ésima componente exponencial, em h^{-1} .

Ainda de acordo com o MIRD, o tempo de residência pode ser definido como uma vida efetiva da atividade administrada (A_0) no órgão fonte h , em unidades de tempo (h) e é dado por:

$$\tau_h = \frac{\tilde{A}_h}{A_0} \quad (8)$$

Onde:

$\tilde{A}_h$ é a atividade acumulada, em mCi h ;

A_0 é a atividade administrada, em mCi.

Estes fatores foram inseridos nos softwares MIRDOSE-3 (Stabin, 1994) e OLINDA/EXM (Stabin, 2003) e foram obtidos resultados de dose absorvida. Estes softwares executam análises cinéticas, através de uma base de dados de *phantoms* de diversas idades e massas, permitindo o cálculo de estimativas de dose para os radionuclídeos utilizados em Medicina Nuclear.

Para verificação dos resultados obtidos com os softwares, os valores de dose absorvida também foram obtidos utilizando, além dos tempos de residência e atividade acumulada, os fatores S obtidos por Snyder (1975), sem o uso de softwares adicionais. Os fatores S são definidos como a dose média por unidade de atividade acumulada. Assim, com os valores acima descritos (resultados das equações 6 e 8) foi possível calcular a dose absorvida:

$$\frac{\bar{D}(r_k)}{A_0} = \sum_h \tau_h S(r_k \leftarrow r_h) \quad (9)$$

Onde:

$\bar{D}(r_k)$ é a dose absorvida no órgão alvo k, em Gy;

A_0 é a atividade administrada, em mCi;

τ_h é o tempo de residência, em h;

$S(r_k \leftarrow r_h)$ é o fator S, referindo-se a energia transmitida ao órgão alvo r_k originada em cada um dos órgãos fonte r_h .

4.2.6 Monitoração do paciente (taxa de exposição e meia-vida efetiva)

Foi verificada a taxa de exposição do paciente de acordo com a norma NN-3.05 da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN, 1996), ou seja, a 1 metro de distância do paciente e a 1 metro de altura do chão, com a finalidade de comparar os resultados das medidas do detector Geiger-Müller com a dose absorvida calculada. Para fins de comparação, também foram realizadas medidas de taxa de exposição a 2 metros do paciente, mantendo a distância de 1 metro do chão.

Os pacientes foram monitorados até que a atividade no organismo atingisse valor igual ou menor do que 1110 MBq (30 mCi), o que permite a alta hospitalar do paciente conforme a norma CNEN-NN-3.05.

Com os valores de taxa de exposição também foram calculadas as meias-vidas efetivas a partir da seguinte equação (Willegaignon et al., 2006a):

$$X = X_0 e^{-0,693t/T_{\text{eff}}} \quad (10)$$

Onde:

X é a taxa de exposição final, em mR/h;

X_0 é a taxa de exposição inicial (logo após a administração do radioiodo), em mR/h;

t é o intervalo de tempo entre as duas medidas de taxa de exposição, em h;

T_{eff} é a meia-vida efetiva, em h.

4.2.7 Análise estatística

Foi utilizado o teste t de Student para a análise estatística dos resultados. Este teste para grupos independentes foi utilizado para avaliar as diferenças entre as médias das variáveis contínuas entre os dois grupos. Uma variação de um dos parâmetros deste teste foi utilizada para grupos dependentes, para o caso de comparações pareadas no qual o interesse foi medir a variação entre duas medidas do mesmo indivíduo. Os resultados foram considerados significativos quando $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

Conforme mencionado no item 4.2.2, sobre os critérios de seleção, os pacientes selecionados foram aqueles aptos a receber dose ablativa. A atividade administrada média no grupo A foi de $167,9 \pm 14,7$ mCi e no grupo B foi de $155,3 \pm 11,0$ mCi ($p=0,035$).

O volume médio de urina excretado em 24 horas foi de $2,20 \pm 0,97$ L para o grupo A (hipo+ ^{131}I) e $3,08 \pm 1,05$ L para o grupo B (rec-hTSH+ ^{131}I) ($p=0,056$). O peso médio dos pacientes do grupo A foi de $67,5 \pm 10,8$ kg e do grupo B, $84,67 \pm 25,0$ kg ($p=0,087$).

No anexo E encontra-se o modelo de ficha utilizado para cada paciente, com lacunas para preencher os valores medidos de taxa de exposição, atividade e dados pessoais. No anexo F está o *check list* organizado de modo a auxiliar a realização de todos os passos da coleta de dados.

Apenas dois pacientes eram do sexo masculino (um pertencente a cada grupo), representando 9% do total de indivíduos deste estudo.

Com relação aos efeitos colaterais do rec-hTSH, apenas um paciente queixou-se de náusea (representando 9% de seu grupo), mas não aceitou medicação.

Todos os pacientes realizaram bochecho com água com limão para evitar a sialadenite (devido à concentração do radioiodo nas glândulas salivares), e apenas dois pacientes (9%) apresentaram leve inchaço no maxilar e dor local. Estes pacientes pertenciam ao grupo A (hipo+ ^{131}I). Analgésicos foram administrados e garantiram a diminuição da dor.

Na tabela 1 estão dispostos os resultados de atividade acumulada e tempo de residência, obtidos com a metodologia do MIRD, para ambos os grupos.

Tabela 1 – Valores de atividade acumulada ($\tilde{A}$) e tempo de residência (τ) para o grupo A (hipo+ ^{131}I) e grupo B (rec-hTSH+ ^{131}I)

	Grupo A (hipo+^{131}I)	Grupo B (rec-hTSH+^{131}I)	p
$\tilde{A} \pm \sigma$ (mCi.h)	17533,80 $\pm$ 5742,64	8059,58 $\pm$ 5566,38	0,001
$\tau \pm \sigma$ (h)	104,98 $\pm$ 35,05	51,77 $\pm$ 34,76	0,002

As doses obtidas com os softwares MIRDOSE-3 e MIRDOSE-OLINDA foram similares ao obtido com os cálculos feitos “à mão”. Optou-se por utilizar as repostas do software MIRDOSE-3, de modo a garantir maior precisão nos desvios dos resultados. Assim, foram obtidos os resultados das tabelas 2 e 3.

Tabela 2 – Valores de dose absorvida para o grupo A (hipo+ ^{131}I) e grupo B (rec-hTSH+ ^{131}I), para a região da tireoide e para o corpo inteiro.

	$\overline{D_m} \pm \sigma$ (Gy)		
Órgão alvo	Grupo A (hipo+^{131}I)	Grupo B (rec-hTSH + ^{131}I)	p
Tireoide	3,42E+03 $\pm$ 0,82E+03	1,57E+03 $\pm$ 0,75E+03	0,0008
Corpo Total	9,61E-01 $\pm$ 2,30E-01	4,42E-01 $\pm$ 2,11E-01	0,0008

Tabela 3 – Valores de dose equivalente e dose efetiva para o grupo A (hipo+¹³¹I) e grupo B (rec-hTSH+¹³¹I).

	$\overline{D_m} \pm \sigma \text{ (mSv/MBq)}$		
	Grupo A (hipo+¹³¹I)	Grupo B (rec-hTSH +¹³¹I)	p
Dose equivalente efetiva	1,66E+01 ± 0,55E+01	8,19E+00 ± 5,50E+00	0,002
Dose efetiva	2,95E+01 ± 0,98E+01	1,45E+01 ± 0,97E+01	0,002

Nos gráficos 1 e 2 encontram-se as curvas médias obtidas para cada distância (1 metro e 2 metros) com as medidas de taxa de exposição, comparando os dois grupos.

Gráfico 1 – Comparação entre as curvas obtidas para os grupos A (hipo+¹³¹I) e grupo B (rec-hTSH+¹³¹I), com as medidas de taxa de exposição realizadas a 1 metro do paciente.

Gráfico 2 – Comparação entre as curvas obtidas para os grupos A (hipo+ ^{131}I) e grupo B (rec-hTSH+ ^{131}I), com as medidas de taxa de exposição realizadas a 2 metros do paciente.

Na tabela 4 encontram-se os valores de meia-vida efetiva (T_{eff}) calculados para ambos os grupos a partir das medidas de taxa de exposição e com as distâncias de 1 m (exigida pela norma CNEN NN-3.05) e 2 m dos pacientes, com 1 metro de distância do chão.

Tabela 4 – Valores de meia-vida efetiva para o grupo A (hipo+ ^{131}I) e grupo B (rec-hTSH+ ^{131}I), para as distâncias de 1 m e 2 m do paciente.

	T_{eff} (h)		p^*
	1 metro	2 metros	
Grupo A (hipo+^{131}I)	13,9 $\pm$ 2,4	15,5 $\pm$ 4,9	0,2
Grupo B (rec-hTSH+^{131}I)	11,2 $\pm$ 1,9	11,3 $\pm$ 3,8	0,9
p^{**}	0,008	0,036	

* corresponde à comparação entre as duas distâncias para o mesmo grupo.

** corresponde à comparação entre os dois grupos com a mesma distância.

Na tabela 5 estão dispostos os resultados obtidos através da análise citogenética. O maior número de aberrações cromossômicas encontradas foi de dicêntricos e os outros tipos foram somados, aparecendo em uma coluna separada, sendo: quebras cromossômicas, gaps, *double minutes* e anéis. Os resultados do teste t com relação às AC (em particular, aos dicêntricos) não apresentaram significância estatística ($p>0,05$) nas amostras de 24h, onde as médias foram mais altas no grupo B do que no grupo A. O mesmo foi observado com as amostras de 7 e 30 dias após a administração do ^{131}I , que apresentaram médias mais altas no grupo A do que no grupo B.

Tabela 5 – Respostas da análise citogenética para o grupo A (hipo+¹³¹I) e o grupo B (rec-hTSH+¹³¹I).

Grupo	Amostra	Número de células analisadas	Aberrações Cromossômicas Estruturais		Células com aberrações (%)	Frequência dicêntrico/célula
			Dicêntricos	Outras*		
A	Basal	2000	10	27	1,9	0,005
	24h	2000	42	68	5,5	0,021
	7 dias	1785	29	47	4,1	0,0162
	30 dias	2100	24	40	3	0,0114
	1 ano	1781	10	23	1,8	0,0056
B	Basal TSH**	2134	9	30	1,8	0,0042
	Basal***	1840	10	24	1,8	0,0054
	24h	1801	46	72	6,3	0,0255
	7 dias	2200	32	54	3,7	0,0145
	30 dias	1900	13	37	2,4	0,0068
	1 ano	1917	12	21	1,7	0,0063

*outras corresponde à soma dos tipos de aberrações cromossômicas encontradas (excluindo-se os dicêntricos): quebras cromossômicas, gaps, double minutes e anéis.

**amostra coletada antes da administração de rec-hTSH.

***amostra coletada após o uso de rec-hTSH e antes da administração de radioiodo.

6 DISCUSSÃO

Como se pode observar nos resultados das tabelas 1, 2 e 3, os valores obtidos de atividade acumulada, tempo de residência e dose absorvida foram menores para o Grupo B (rec-hTSH+¹³¹I) do que para os pacientes do Grupo A (hipo+¹³¹I), principalmente se forem comparadas as doses absorvidas, que praticamente dobram de valor para o Grupo A, com alta significância estatística. Vários fatores pode explicar este achado, sendo que a preservação da função renal nos pacientes do Grupo B em comparação aos pacientes do Grupo A (o hipotireoidismo induzido pode promover certo grau de deficiência da função de filtração glomerular dos rins), pode ter permitido uma mais efetiva excreção renal do radioiodo não captado nos restos cervicais de tecido tireoideano pós-tireoidectomia total. Já é reconhecido o efeito na meia-vida efetiva do iodo após estímulo com TSH humano recombinante, e isso pode também ter contribuído para as diferenças acima descritas.

A verificação da adesão completa aos procedimentos de preparo foi realizada somente com entrevista, não havendo confirmação com exames laboratoriais, o que pode reduzir a confiabilidade de um preparo correto, sem falhas e com o máximo de redução dos níveis de iodo (não radioativo) no organismo do paciente. Foi realizada apenas a checagem da elevação dos níveis de TSH e estes, por sua vez, não foram levados em consideração para comparação com as doses absorvidas, o que poderia ser realizado em um estudo mais aprofundado desta possível correlação.

As diferenças nos volumes excretados e peso dos pacientes não apresentam valores estatisticamente significantes e não representam prejuízos aos cálculos de dosimetria interna, que consideram tais fatores. A variação de atividade administrada, apesar de possuir $p=0,035$, não influencia nos resultados de dose absorvida, pois está dentro do esperado e os cálculos são

realizados para cada paciente individualmente. Estas variações se devem às aproximações (via cálculo de atividade) que ocorrem para a aquisição do radiofármaco. Como o procedimento padrão é a calibração da dose para as quartas-feiras, os pacientes do Grupo B, que recebiam o radiofármaco neste mesmo dia, tiveram valores de atividade mais próximos aos 150 mCi estipulados para a ablação. Os pacientes do Grupo A receberam as doses às segundas-feiras e, assim, atividades um pouco mais altas.

Os valores de dose absorvida menores para o grupo B são coerentes com os resultados obtidos pelo grupo de Taïeb (2010), no qual se observa tempos de residência menores para os pacientes que receberam o rec-hTSH do que para os pacientes que passaram pela suspensão da reposição do hormônio tireoidiano.

Há ainda na literatura alguns outros trabalhos com resultados de doses absorvidas para pacientes que realizaram ablação com radioiodo utilizando algum dos métodos de preparo descritos. No entanto, as atividades administradas variam com valores desde 30 mCi e, assim, dificultam a comparação com os valores obtidos em nosso estudo.

Apesar de ser conhecida a necessidade de utilizar uma amostra maior (aumentando o nível de confiança dos resultados), não foi possível obter um maior número de pacientes em nosso estudo, devido, principalmente, ao alto custo para a obtenção do rec-hTSH e limitações de verba disponível para tal. Havia a possibilidade de se ter um maior grupo de pacientes sob estímulo endógeno, mas isso dificultaria as correlações propostas neste trabalho e impossibilitaria o pareamento das idades necessário.

Pacientes que estão com hipotireoidismo clínico sofrem com mudanças em suas funções renais, apresentando menor *clearance* renal (de Keizer et al., 2004) e como consequência desse fato, há uma diferença na excreção do radionuclídeo devido às funções metabólicas do paciente que podem estar normais ou reduzidas. Os pacientes que receberam o rec-hTSH ficaram eutireoideos por um rápido período, mas mantiveram a reposição do hormônio

tireoidiano e suas funções de excreção se mantiveram normais. Em seus estudos, de Keizer et al (2004), Luster (2006) e Borget et al (2008), observaram um *clearance* mais rápido em pacientes que receberam o rec-hTSH e, conseqüentemente, as doses extratireoidianas também foram menores.

Uma questão que pode ser abordada é se essa diferença no *clearance* renal significaria uma necessidade de aumentar as doses administradas. Luster et al (2005) observou que, apesar do iodo permanecer por um menor período nos tecidos extratireoidianos, a ablação ocorre normalmente e os tecidos tireoidianos remanescentes são aniquilados. A diferença reside no período em que o radioiodo (que não foi captado e está circulante, irradiando tecidos extratireoidianos) demora a ser excretado. No entanto, as células que são o objetivo do tratamento, realizam a captação de modo similar nos dois métodos de preparo, como observado também em nossos estudos, quando da realização dos exames rotineiros posteriores nos pacientes. Vários trabalhos clínicos tem comprovado eficácia similar com objetivo de ablar restos tireoideanos cervicais (Rosario et al., 2008; Borget et al., 2008), comparando o tratamento com radioiodo empregando estímulo endógeno e exógeno com TSH humano recombinante.

Como o iodo radioativo é captado quase que exclusivamente pelas células tireoidianas remanescentes (sendo o restante excretado), os valores de dose absorvida encontrados são considerados dentro do padrão para ablação dos restos tireoidianos e correspondem à quantidade necessária para realizar uma completa ablação, atingindo o objetivo do tratamento. Os tecidos tireoidianos, neste caso, são definidos como órgão fonte e alvo, o que acarreta uma auto irradiação e uma maior dose absorvida.

Devido a internação dos pacientes para a terapia, não foi possível realizar uma cintilografia (captação) da região da tireoide 24 horas após a administração do radioiodo. Deste modo, não houve a possibilidade definir efetivamente o grau de captação em cada grupo e comparar este resultado com as doses absorvidas e os danos citogenéticos.

Conforme publicado por Willegaignon et al (2006a), e também observado neste estudo, as curvas de taxa de exposição se comportam de forma exponencial, tornando possível o cálculo da meia-vida efetiva de modo direto. Os resultados de meia-vida efetiva foram aproximadamente 20% menores para os pacientes do grupo B. Os valores encontrados neste estudo são comparáveis aos resultados encontrados na literatura (Remy et al., 2008). Em estudos que não utilizaram rec-hTSH como ferramenta no preparo para a iodoterapia (Willegaignon et al., 2006a), os resultados do grupo A foram compatíveis.

As curvas de taxa de exposição mostraram uma queda exponencial um pouco mais rápida com o uso do rec-hTSH, apesar desta diferença não se mostrar significativa. Isto reforça o *clearance* mais rápido com o rec-hTSH, mas indica também que a captação de radioiodo pelas células tireoidianas ocorreu de forma similar para os dois grupos, como se observa nos resultados das aberrações cromossômicas.

Com relação aos valores medidos de taxa de exposição com a distância de dois metros, observa-se que houve uma redução, devido à lei do “inverso do quadrado da distância”. Alguns fatores devem ser levados em consideração quando são realizadas estas medidas, pois envolvem erros de paralaxe, do detector, erro de postura e posicionamento das mãos do pesquisador, e posicionamento e deslocamento do paciente. Alguns estudos e até o próprio ICRP 60, questionam a realização da medida de taxa de exposição com o posicionamento do paciente a um metro de distância do detector, pois essa distância não caracteriza uma boa geometria para o sistema de medidas. De acordo com a literatura (Siegel et al., 2002; Willegaignon et al., 2006b; ICRP, 1991), a melhor distância para realizar tais medidas é a dois metros do paciente.

Estatisticamente, a diferença nos resultados de meia-vida efetiva encontrados para diferentes distâncias em um mesmo grupo não foi significativa; no entanto, no caso da comparação entre os dois grupos para a mesma distância, foram obtidos resultados que mostram com maior clareza as

diferenças obtidas entre ambos, principalmente se for observada a variação para 1 metro do paciente, que, dentre as medidas, é a que apresenta pior geometria.

A análise citogenética apresentou vários tipos de aberrações cromossômicas estruturais, entre os quais dicêntricos, fragmentos acêntricos, *double minute*, *gaps* e quebras. O cromossomo dicêntrico foi o mais frequentemente encontrado e é considerado o melhor indicador de dano por radiação ionizante.

Observou-se um aumento nas freqüências de aberrações cromossômicas nas amostras de 24 horas após a administração do radioiodo em relação aos valores basais. Este intervalo coincide com o período de máxima captação do iodo.

Os valores maiores de dicêntricos encontrados nas amostras de 30 dias para o Grupo A (hipo+¹³¹I), podem estar relacionados ao fato de o organismo destes pacientes estar com as suas funções metabólicas ainda prejudicadas devido ao quadro de hipotireoidismo. Um ano após o tratamento se observou uma frequência de aberrações cromossômicas com valor similar aos basais para os dois grupos, o que pode ser resultado de diversos mecanismos, como morte seletiva e substituição normal das células.

Com a grande diferença obtida nos resultados de dose absorvida, uma variação similar era esperada por parte da análise citogenética. Todavia, as diferenças entre os valores de aberrações encontradas para os dois grupos não foram significativas ($p > 0,05$). O número de células afetadas foi relativamente pequeno, não causando danos severos ao patrimônio genético do paciente.

Os dados citogenéticos aqui expostos apresentam resultados que indicam que ocorreu a captação similar de radioiodo pelas células, mesmo com a discrepância entre as doses absorvidas. A dosimetria interna, por considerar a excreção do radioiodo para os cálculos de dose absorvida, mostra que há efetivamente uma diferença na irradiação dos tecidos extratireoidianos e,

consequentemente, valores diferentes de dose, devido a todos os fatores descritos acima. Uma possível explicação para estes resultados é que a captação e ablação ocorrem em taxas similares com ambos os preparos, ou seja, o radioiodo permanece no organismo tempo suficiente para causar o mesmo dano citogenético, e esse dano deve ser causado nas primeiras horas após a administração do radioiodo. Outra possibilidade é que a absorção de radioiodo com rec-hTSH seja maior em um menor período, ocorrendo o inverso com o estímulo endógeno. Assim, para o mesmo intervalo (24 horas), são observadas as mesmas frequências de AC. Contudo, a irradiação dos tecidos extratireoidianos (i.e., saudáveis) ocorre em menor escala, justamente devido à diferença nas funções de excreção dos pacientes.

Os valores maiores de dicêntricos encontrados nas amostras de 30 dias para o Grupo A (hipo+¹³¹I), podem estar relacionados ao fato de o organismo destes pacientes estar com as suas funções metabólicas ainda prejudicadas devido ao quadro de hipotireoidismo. Um ano após o tratamento se observou uma frequência de aberrações cromossômicas com valor similar aos basais para os dois grupos, o que pode ser resultado de diversos mecanismos, como morte seletiva e substituição normal das células.

Somente dois outros trabalhos (Frigo et al., 2009; da Silva et al., 2008) verificaram a frequência de AC, comparando os dois preparos para a iodoterapia. O grupo de Frigo estudou somente um tipo de AC (translocação) em amostras de 45 dias após a exposição com ¹³¹I. Já em nosso estudo, as amostras foram analisadas para outros tipos de AC em diversos intervalos, antes e após a terapia com radioiodo. O estudo de da Silva et al utilizou modelo animal e amostras coletadas antes (basal) e 24 horas, 7 dias e 30 dias após a administração de ¹³¹I. Em seus resultados, foi verificado um aumento na frequência de AC nas amostras de 24 horas com declínio gradual em 7 e 30 dias, sem atingir os níveis basais. O mesmo foi observado em nosso estudo, que expandiu o período de coleta para 1 ano e verificou que os níveis de AC sofrem um retorno aos valores basais após esse intervalo, conforme mencionado acima.

Também com referência aos dados citogenéticos, em comparação com as doses absorvidas calculadas correspondentes às atividades de ablação, nota-se que as aberrações cromossômicas resultantes estão de acordo com o esperado, quando da administração dessas atividades e os danos obtidos para tais doses. Assim, observa-se com a análise citogenética, a eficácia similar de ambos os preparos; e com a dosimetria interna, valores diferentes de dose absorvida e da irradiação dos tecidos extratireoidianos. O aumento dessas doses, como observado geneticamente, não afeta o patrimônio genético, pois são dose seguras do ponto de vista de radioproteção.

7 CONCLUSÕES

As doses absorvidas médias calculadas para o corpo inteiro foram significativamente menores no Grupo B (rec-hTSH+¹³¹I) comparativamente as doses calculadas no Grupo A. O mesmo ocorreu com as doses absorvidas para os restos tireoidianos.

Os valores de meia-vida efetiva obtidos também foram significativamente menores nos pacientes do Grupo B comparativamente ao Grupo A.

A análise citogenética mostrou aberrações cromossômicas nos dois grupos analisados, mas estatisticamente, as alterações foram semelhantes qualitativa e quantitativamente. Os danos foram relativamente pequenos e tiveram declínio gradual em função do tempo, atingindo níveis comparáveis aos basais após um ano da terapia.

8 ANEXOS

ANEXO A – Carta de aprovação da CAPPesq

Recebido por: Sônia
Nome legível
Data: 24/03/2011

HC HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 23/02/2011, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0741/10**, intitulado: **"DESENVOLVIMENTO DE CÁLCULOS DOSIMÉTRICOS PARA PACIENTES COM CÂNCER DIFERENCIADO DE TIREÓIDE COM TERAPIA COM 131I (NAI) PRECEDIDA DE REC-HTSH E CORRELAÇÃO ENTRE DOSE ABSORVIDA E EFEITOS DELETÉRIOS DA RADIAÇÃO NO ORGANISMO HUMANO"** apresentado pelo Departamento de **RADIOLOGIA E RADIOTERAPIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Carlos Alberto Buchpiguel**
Pesquisador (a) Executante: **Julia Armillato Gonzalez**

CAPPesq, 24 de Fevereiro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492
e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

**ANEXO B - Termo de consentimento livre e esclarecido aprovado
pela CAPPesq.**

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº..... APTO:

BAIRRO:.....CIDADE:.....

CEP:..... TELEFONE:(.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:.....Nº.... APTO:

BAIRRO:.....CIDADE:.....

CEP:.....TELEFONE:(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA **“ESTUDO DOSIMÉTRICO E EFEITO
CITOGÉNÉTICO DO ¹³¹I EM PACIENTES COM CÂNCER DIFERENCIADO DA TIREÓIDE:
COMPARAÇÃO ENTRE TERAPIA DE ESTIMULAÇÃO COM rec-hTSH E TERAPIA DE
SUSPENSÃO COM HORMÔNIO TIREOIDIANO”**

PESQUISADOR : Carlos Alberto Buchpiguel

CARGO/FUNÇÃO: Diretor
51371

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº

UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Medicina Nuclear do InRad.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☒

RISCO MAIOR ☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 3 anos

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Este termo de consentimento é dirigido a pacientes ou responsáveis por pacientes portadores de carcinoma de tireóide que farão tratamento com ^{131}I e permanecerão sem tratamento hormonal substitutivo (estado hipotireóideo) ou permanecerão com tratamento hormonal substitutivo e receberão estímulo com TSH recombinante (rhTSH) (estado eutireóideo).

Essas informações serão fornecidas para sua participação voluntária nesse estudo que visa averiguar os efeitos do tratamento com ^{131}I . Já se reconhece o valor do iodo-131 como modalidade complementar de tratamento após retirada cirúrgica do tumor de tireóide, pois o seu uso diminui a taxa de recidiva da doença e permite um acompanhamento mais preciso da doença através de exames laboratoriais que são realizados de rotina. Sabe-se que a quantidade radiação é alta, porém suficiente para produzir os efeitos de tratamento desejados e com mínimas repercussões no corpo humano. Um destes efeitos é a produção de alterações em algumas células do sangue e de alguns órgãos (alterações cromossômicas), que com o tempo serão eliminadas do corpo sem maiores repercussões. O desenvolvimento de uma técnica de estímulo com TSH recombinante (rhTSH), que é um medicamento que aumenta a concentração de TSH (hormônio estimulador de tecido tireoideano) no sangue dos pacientes para sensibilizar o tratamento com iodo-131, permitiu que esse tratamento fosse realizado

sem que o paciente tenha que suspender a terapia com hormônios, essencial para o funcionamento de vários órgãos do corpo humano e também para o bem estar do paciente. Há ainda controvérsias se o uso do rhTSH reduz a dose de radiação que o paciente absorve nos órgãos. O presente estudo tem por objetivo avaliar e comprovar se há efetivamente redução no grau de exposição à radiação comparado com o método convencional de suspensão da terapia hormonal. O desenho do estudo consiste na análise de alterações nas células do sangue (aberrações cromossômicas) obtidas através de coleta simples de amostra de sangue e urina dos pacientes com carcinoma tireoidiano, tratados com iodo-131 sob forma convencional (hipotireoidismo) e sob forma estimulada com rhTSH (eutireoidismo).

Como já foi comentado acima, o tratamento com iodo-131 é utilizado há aproximadamente 50 anos e é considerado eficaz e seguro. Os pacientes serão divididos em dois grupos conforme a técnica de estímulo de TSH empregada. Os pacientes que apresentarem história de intolerância à falta de terapia hormonal, pacientes com idade > 65 anos, pacientes com outras doenças graves associadas (cardíacas, renais, neurologias e psiquiátricas), pacientes com contra-indicações para suspensão da terapia hormonal substitutiva serão obrigatoriamente inseridos no grupo de pacientes que receberão rhTSH.

Antes de receber o tratamento será coletada uma amostra de sangue para estudo. Isso se repetirá dentro de 24 horas, uma semana, um mês e um ano após você ter recebido a dose. As amostras de sangue serão coletadas no Hospital das Clínicas da FMUSP e enviadas ao IPEN-CNEN/SP, onde serão feitos os testes para a identificação de eventuais aberrações cromossômicas que possam aparecer em decorrência do tratamento administrado. Essas amostras de sangue serão utilizadas única e exclusivamente para análise cromossômica pela Dra. Márcia Augusta da Silva, no Laboratório de Cultura Celular do Centro de Biotecnologia do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN/CNEN/SP.

Para a coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço, todo o material utilizado será descartável, sem risco para sua saúde. Apesar da coleta de sangue não provocar dor, após a coleta poderá surgir um pequeno hematoma (a área do braço poderá ficar com a coloração roxa) e você sentir uma leve dor no local. Essa dor é momentânea e o hematoma desaparecerá em poucos dias. Isso não irá atrapalhar ou prejudicar o seu tratamento.

Além da coleta de sangue, haverá coleta de urina durante as primeiras 24 horas. Toda a urina produzida deverá ser coletada em um frasco que estará a sua disposição.

Não há benefício direto para você, entretanto essa coleta se destina a um estudo experimental na tentativa de estabelecer condutas de acompanhamento dos indivíduos tratados com ^{131}I e a persistência de anormalidades nas células do sangue (aberrações cromossômicas) após 1 ano de tratamento. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício que poderá ajudar futuramente outras pessoas doentes e que deverão receber tratamento assim como você recebeu. O seu tratamento será conduzido de forma padronizada e não sofrerá nenhum prejuízo pela sua participação no estudo. A sua participação poderá contudo favorecer, conforme os resultados obtidos, outros pacientes no futuro. Igualmente, caso não queira participar no projeto, o tratamento será realizado da mesma forma e cuidado, não ocorrendo qualquer prejuízo para você ao se recusar em participar neste projeto de pesquisa.

Como se trata de um estudo de acompanhamento de efeitos tardios do ^{131}I em nível celular não há procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para você.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores são: a Dra *Márcia Augusta da Silva* que pode ser encontrado no endereço *Av. Professor Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitária* Telefone(s) 3133-9701 e o *Dr. Carlos Alberto Buchpiguél* que pode ser encontrado no endereço *Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 – Cerqueira César* Telefone(s) 3069-6442. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente, mantendo o sigilo e privacidade das informações. Você terá direito de ser mantido atualizado

sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para você em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Nós nos comprometemos a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "*Estudo dosimétrico e efeito citogenético do ¹³¹I em pacientes com câncer diferenciado da tireóide: comparação entre terapia de estimulação com rec-htsh e terapia de suspensão com hormônio tireoidiano*". Eu discuti com o **Dr. Carlos Alberto Buchpiguel** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante
legal

Data ____ / ____ / ____

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo
estudo

Data ____/____/____

ANEXO C – Orientações para a internação

C. Orientações para internação e tratamento com iodo-131

Seu tratamento está marcado para:

___ / ___ / ___ às ___ : ___ h.

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE (etiqueta)

Nome
Sexo
Data nascimento
RGHC

- Almoçar às 11 horas da manhã e manter jejum a seguir
- Comparecer no Prédio dos Ambulatórios (PAMB), no 4º andar, sala 2, com a guia AIH para a internação. Você será encaminhado ao Instituto Central do Hospital das Clínicas, na enfermaria da Endocrinologia – 7º andar
- Se não puder comparecer na hora marcada, informe com antecedência pelo fone: 3069-8058
- Trazer roupas e objetos de uso pessoal (toalha, escova, sabonete,...)
- Se quiser, pode trazer balas, chicletes, sucos, refrigerantes e frutas
- Paciente menor de 18 anos deve estar acompanhado por um dos pais ou responsável legal na internação e na alta hospitalar.

Exames solicitados– colher no Serviço de Medicina Nuclear (2º andar) no dia ___ / ___ / ___

() TSH, Tireoglobulina, Anti-tireoglobulina

() β -hCG

Preparo para o tratamento:

Suspender as medicações antes do tratamento:

- **Interromper uso de T4** (Puran-T4, Tetroid, Synthroid, Euthyrox) em: ___ / ___ / ___
- **por 30 dias** = Medicamentos iodados (ex: xarope para tosse);
- **por 3 meses** = Amiodarona (Atlansil, Ancoron, Miodaron)

Evitar alimentos e substâncias que contenham iodo antes do tratamento:

Evitar o máximo possível os seguintes alimentos **por 15 dias**:

Peixe e frutos do mar Leite e derivados Enlatados Chocolate
Sal (diminuir a quantidade) Alimentos com corantes vermelhos
Verduras de folhas verdes (agrião, rúcula, brócolis, repolho, etc.)

Não usar por 15 dias:

Esmalte (nas unhas das mãos e pés) e Maquiagem (base, pó-de-arroz, batom)

Não fazer por 1 mês:

Tintura para cabelo Exame ginecológico
Tintura de Iodo (uso tópico) Tratamento dentário cirúrgico ou de canal

Não fazer por 3 meses: Raio-X ou Tomografia com contraste

Após a alta hospitalar:

- será orientado a evitar por 3 dias contatos próximos prolongados com outras pessoas, em especial crianças até 18 anos e gestantes (dormir em quarto separado, se possível usar banheiro separado).
- deverá retornar ao Centro de Medicina Nuclear para realizar cintilografia no dia: ___ / ___ / ___

ANEXO D – Orientações após a alta hospitalar

PROCEDIMENTOS TERAPÊUTICOS - 10

D. Orientações após tratamento do câncer de tireoide com iodo-131

Roupas: Coloque as roupas que foram utilizadas durante o tratamento e que foram liberadas, de molho por 24 horas, mexendo bem e trocando a água e o sabão a cada 4 horas. As roupas devem ser lavadas na mão com bastante água e sabão, devem ser torcidas e penduradas para secar.

Quarto: Dormir em quarto separado (sozinha/sozinho) por _____ semanas ou _____ dias, após a alta hospitalar.

Banheiro: Utilizar, se possível, o banheiro sozinho(o), urinando bem dentro do vaso sanitário e não deixando pingar urina no chão. Caso isso aconteça, jogar detergente, esfregar e enxaguar.

O papel higiênico deve ser jogado no vaso e dar 03 descargas cada vez que usar o mesmo.

Urinar antes de tomar banho.

Ao escovar os dentes, cuspir bem dentro da pia e deixar cair bastante água. De vez em quando jogue um pouco de detergente. Esses cuidados deverão ser tomados por 48 horas

Cozinha: Não há necessidade de separar pratos, talheres e copos, basta lavar bem com bastante água e detergente.

Pode preparar os alimentos, lavando constantemente as mãos.

Permanecer durante 48 horas a 1 metro dos adultos da casa.

Higiene: Lave bem os cabelos todos os dias até a data do exame PCI (pesquisa de corpo inteiro), que será realizado na data escrita no lembrete entregue pelo médico.

Não venha fazer o exame (PCI), com nenhuma das peças de roupa que você usou durante a internação no quarto de iodoterapia.

NÃO manter contato com crianças (até 18 anos) e grávidas durante UMA SEMANA após a alta hospitalar.

Beber muito líquido por mais 48 horas.

Você está liberado da dieta alimentar, como e beba o que gostar e achar melhor.

Dúvidas sobre os cuidados com radiação: Dra. Maria Inês, tel: 3069-8136

Acompanhamento médico e seguimento após a alta:

- Será necessário fazer acompanhamento clínico e reposição dos hormônios da tireoide.
- Retornar para Cintilografia (PCI) no Centro de Medicina Nuclear, dia ____ / ____ / ____ às ____ : ____ h (não precisa de jejum)
- Medicação a ser tomada:
 - REPOSIÇÃO HORMONAL: _____
 - LAXANTE: _____ (no dia ____ / ____ / ____ , véspera da PCI)
- No caso de aparecimento ou piora de sintomas clínicos, procurar os médicos da Medicina Nuclear ou, na ausência destes, o serviço de Pronto-Socorro.

ANEXO F – Check list

Protocolo de procedimentos

Número do paciente no protocolo:

Para o momento da internação:

- ☐ • Levar 2 potes grandes e 2 pequenos para o quarto, caixa de luvas e 5 dosímetros.
- ☐ • Pegar:
 - a) tabela para anotar as medidas;
 - b) detector Geiger-Müller;
 - c) tubo p/ coleta de sangue (amostra basal)
- ☐ • Coletar amostra de sangue (basal; feito por enfermeira)
- ☐ • Fazer medidas de taxa de exposição a 1 m e 2 m do paciente.

Para medidas em geral:

- ☐ • Pegar:
 - a) tabela para anotar as medidas;
 - b) detector.
- ☐ • Fazer medidas de taxa de exposição a 1 m e 2 m do paciente.

Para medida de 24 horas:

- ☐ • Pegar:
 - a) tabela para anotar as medidas;
 - b) frasco com escala;
 - c) seringa;
 - d) tubo de ensaio (para sangue);
 - e) Recipiente para por seringa e tubo;
 - f) máscara;
 - g) propés;
 - h) luvas;
 - i) saco de lixo p/ descartar os frascos;
 - j) detector.
- ☐ • Coletar amostra de sangue (5 mL, coleta realizada por enfermeira)
- ☐ • Fazer medidas de taxa de exposição a 1 m e 2 m do paciente.
- ☐ • Colocar urina no frasco com escala.
- ☐ • Medir qual o volume de urina foi excretado.
- ☐ • Retirar 3 mL de urina.
- ☐ • Descartar urina.
- ☐ • Guardar seringa e frasco no recipiente.
- ☐ • Descartar potes.

ANEXO G – Dados dos pacientes

Grupo	Paciente	Idade	Sexo*	TSH**	TSH***	A _{administrada} (mCi)	V _{excretado} (L)	D _{corpo inteiro} (Gy)
A (hipo+ ¹³¹ I)	FBS	59	F		96,3	165	1,98	0,84
	LMN	37	F		163,8	158	2,22	0,82
	ELB	37	F		77,3	189	1,48	0,85
	AFF	51	F		91,3	189	1,92	0,72
	DPV	58	M		150,6	146	3,68	1,04
	LMVS	25	F		254,7	161	2,66	0,30
	SCA	56	F		94,8	190	1,28	1,36
	ALS	60	F		150,3	163	3,18	1,09
	EPSS	32	F		141,1	164	3,51	1,46
	GMSG	47	F		87,2	158	0,60	1,00
	MOS	57	F		102,2	164	1,70	1,09
B (rhTSH + ¹³¹ I)	RCS	27	F	0,4	76,3	136	2,46	0,33
	VLN	62	F	4,2	183,1	157	4,32	0,39
	MAS	31	F	5,9	113,5	163	2,54	0,20
	NFS	54	F	25,3	144,5	135	2,60	0,40
	MMGS	48	F	1,9	86,7	155	2,71	0,40
	AFS	30	F	11,9	81,9	155	2,78	0,12
	TBO	64	F	0,0	220,1	171	2,70	0,38
	JCLM	30	M	37,8	154,1	155	4,00	1,02
	CMSA	50	F	4,6	83,7	156	1,88	0,16
	CPR	54	F	0,9	-	162	2,42	0,45
	GRS	50	F	0,4	78,3	164	5,44	1,02

* F corresponde a feminino e M a masculino.

** TSH medido antes da administração de rec-hTSH

*** TSH medido previamente à administração da dose ablativa. Para os pacientes do grupo B, a dosagem foi realizada após a administração de rec-hTSH.

9 REFERÊNCIAS

- Armstrong EJ, Tashjian AH, Chin WW. Pharmacology of the thyroid gland. In: Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. Chap. 27, p.480-8.
- Bhattacharyya N. A population-based analysis of survival factors in differentiated and medullary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;128:115-23.
- Borget I, Corone C, Nocaudie M, et al. Sick Leave for follow up control in thyroid cancer patients: comparison between stimulation with thyrogen and thyroid hormone withdrawal. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:531-8.
- Borget I, Remy H, Chevalier J, et al. Length and cost of hospital stay of radioiodine ablation in thyroid cancer patients: comparison between preparation with thyroid hormone withdrawal and thyrogen. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1457-63.
- Brasil. Comissão Nacional de Energia Nuclear. Requisitos de Radioproteção e Segurança para Serviços de Medicina Nuclear (CNEN-NN-3.05). Resolução CNEN 10/96. *Diário Oficial da União*, Brasília (DF). 1996 19 abr.
- Brasil. Comissão Nacional de Energia Nuclear. Gerência de Rejeitos Radioativos em Instalações Radiativas (CNEN-NE-6.05). Resolução CNEN 19/85. *Diário Oficial da União*, Brasília (DF). 1985 17 dez.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.
- Da Silva MA. *Efeito citogenético do ¹⁵³Sm-EDTMP em linfócitos periféricos de pacientes com câncer metastático* [tese]. São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo; 2001.
- Da Silva MA, Guimarães MICC, Yoriyaz H, et al. Evaluation of the cytogenetic effects of ¹³¹I preceded by recombinant human thyrotropin (rhTSH) in peripheral lymphocytes of Wistar rats. *Radiat Environ Biophys*. 2008;47:453-461.
- De Carvalho GA, Graf H. Carcinoma indiferenciado de tireoide. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;49(5):719-24.
- De Keizer B, Hoekstra A, Konijnenberg MW, et al. Bone marrow dosimetry and safety of high ¹³¹I activities given after recombinant human thyroid-stimulating hormone to treat metastatic differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2004;45:1549-54.
- dos Santos LRM. Câncer de tireoide: quadro clínico, diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2005;34(2):27-31.

Evans PMS, Webster J, Evans WD, et al. Radioiodine treatment in unsuspected pregnancy. *Clin Endocrinol*. 1998;48:281-3.

Frigo A, Dardano A, Danese E, et al. Chromosome translocation frequency after thyroid remnant ablation: a comparison between rhTSH stimulation and prolonged levothyroxine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009. doi: 10.1210/jc.2008-2830.

Gorman CA. Radioiodine and pregnancy. *Thyroid*. 1999;9(7):721-6.

Gutiérrez S, Carbonell E, Galofré P, et al. Cytogenetic damage after ¹³¹I treatment for hyperthyroidism and thyroid cancer. *Eur J Nucl Med*. 1999;26(12):1589-96.

Gutiérrez S, Carbonell E, Galofré P, et al. Micronuclei induction by ¹³¹I exposure: study in hyperthyroidism patients. *Mutat Res*. 1997;373:39-45.

Hatch M, Brenner A, Bogdanova T, et al. A screening study of thyroid cancer and other thyroid diseases among individuals exposed *in utero* to iodine-131 from Chernobyl fallout. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):899-906.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2011 [citado 09 fev. 2013]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=2>.

International Atomic Energy Agency (IAEA). Cytogenetic analysis for radiation dose assessment: a manual. Vienna; 2001.

International Atomic Energy Agency (IAEA). Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergencies. Vienna; 2011.

International Commission on Radiological Protection (ICRP). Permissible dose for internal radiation. ICRP Publication 2. Ann ICRP. 1960.

International Commission on Radiological Protection (ICRP). Evaluation of radiation doses to body tissues from internal contamination due to occupational exposure. ICRP Publication 10. Ann ICRP. 1968.

International Commission on Radiological Protection (ICRP). Problems involved in developing an index of harm. ICRP Publication 26. Ann ICRP. 1977.

International Commission on Radiological Protection (ICRP). 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann ICRP. 1991;21(1-3).

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Câncer da tireoide. *Rev Bras Cancerol*. 2002; 48(2):181-5.

Kulkarni K, Van Nostrand D, Atkins F, et al. The relative frequency in which empiric dosages of radioiodine would potentially overtreat or undertreat patients who have metastatic well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16(10):1019-23.

- Kurtoglu S, Akin MA, Daar G, et al. Congenital hypothyroidism due to maternal radioactive iodine exposure during pregnancy. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4(2):111-3.
- Lippi F, Capezzone M, Angelini F, et al. Radioiodine treatment of metastatic differentiated thyroid cancer in patients on L-thyroxine, using recombinant human TSH. *Eur J Endocrinol*. 2001;144(1):5-11.
- Loevinger R, Budinger TF, Watson EE. MIRD PRIMER for absorbed dose calculations. New York: The Society of Nuclear Medicine; 1991.
- Luster M. Present status of the use of recombinant human TSH in thyroid cancer management. *Acta Oncol*. 2006;45:1018-30.
- Luster M, Lippi F, Jarzab B, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: comprehensive review. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:49-64.
- Matsumura LK. Gravidez após tratamento com ^{131}I Iodo em mulheres portadoras de carcinoma diferenciado da tireoide. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(4):507-8.
- Nascimento ACH, Lipsztein JL, Corbo R, Rebelo AMO. ^{131}I biokinetics and cytogenetic dose estimates in ablation treatment of thyroid carcinoma. *Health Phys*. 2010;99(4):457– 63.
- Pacini F, Castagna MG. Diagnostic and therapeutic use of recombinant human TSH (rhTSH) in differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(6):1009-21.
- Remy H, Borget I, Leboulleux S, et al. ^{131}I effective half-life and dosimetry in thyroid cancer patients. *J Nucl Med*. 2008;49:1445-50.
- Robbins RJ, Tuttle RM, Sonenberg M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid*. 2001;11(9):865-9.
- Rosario PW, Borges MAR, Purisch S. Preparation with recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyroid remnant ablation with ^{131}I is associated with lowered radiotoxicity. *J Nucl Med*. 2008;49(11):1776-82.
- Sapienza MT, Endo IS, Campos Neto GC, et al. Tratamento do carcinoma diferenciado da tireóide com iodo-131: intervenções para aumentar a dose absorvida de radiação. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;49(3):341-9.
- Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, et al. A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3): 878-84.
- Siegel JA, Marcus CS, Sparks RB. Calculating the absorbed dose from radioactive patients: the line-source versus point-source model. *J Nucl Med*. 2002;43:1241-4.

Snyder WS, Ford MR, Warner GG, Watson SB. "S", Absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. MIRD Pamphlet no. 11. New York: The Society of Nuclear Medicine; 1975.

Stabin MG. Fundamentals of nuclear medicine dosimetry. Tennessee: Springer; 2008.

Stabin MG. Radiation protection and dosimetry: an introduction to health physics. Tennessee: Springer; 2010.

Stabin MG. MIRDOSE-3 absorbed dose calculation program. Tennessee: Oak Ridge Associated Universities; 1994.

Stabin MG. OLINDA/EXM. Tennessee: Vanderbilt University; 2003.

Taïeb D, Sebag F, Farman-Ara B, et al. Iodine biokinetics and radioiodine exposure after recombinant human thyrotropin-assisted remnant ablation in comparison with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3283-90.

Tran P, DeSimone S, Barrett M, Bachrach B. I-131 treatment of Graves' disease in an unsuspected first trimester pregnancy; the potential for adverse effects on the fetus and a review of the current guidelines for pregnancy screening. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010. doi: 10.1155/2010/858359.

Tuttle RM, Brokhin M, Omry G, et al. Recombinant human TSH-assisted radioactive iodine remnant ablation achieves short-term clinical recurrence rates similar to those of traditional thyroid hormone withdraw. *J Nucl Med.* 2008;49:764-70.

Van Nostrand D, Atkins F, Yeganeh F, et al. Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2002;12(2):121-34.

Willegaignon J, Malvestiti LF, Guimarães MICC, et al. ^{131}I effective half-life (T_{eff}) for patients with thyroid cancer. *Health Phys.* 2006a;91(2):119-22.

Willegaignon J, Guimarães MICC, Sapienza MT, et al. A new proposal for monitoring patients in nuclear medicine. *Health Phys.* 2006b; 91(6):624-29.