

**CENTRO ESTADUAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA PAULA SOUZA
FACULDADE DE TECNOLOGIA DE BOTUCATU CURSO SUPERIOR DE
TECNOLOGIA EM RADIOLOGIA**

CRISTOFER ALAN COSTA SANTOS

APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DA MEDICINA NUCLEAR

Botucatu - SP
Dezembro - 2012

**CENTRO ESTADUAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA PAULA SOUZA
FACULDADE DE TECNOLOGIA DE BOTUCATU CURSO SUPERIOR DE
TECNOLOGIA EM RADIOLOGIA**

CRISTOFER ALAN COSTA SANTOS

APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DA MEDICINA NUCLEAR

Orientador: Prof. Ms. Leandro Bolognesi

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
FATEC - Faculdade de Tecnologia de Botucatu,
para obtenção do título de Tecnólogo no Curso
Superior de Radiologia

Botucatu - SP
Dezembro - 2012

AGRADECIMENTOS

Dentre todos os envolvidos com o desenvolvimento e a conclusão desse trabalho, preciso agradecer primeiramente a Deus por me permitir dar mais um passo.

A minha família sempre foi muito importante nas minhas realizações. No passado, no presente e sempre será um grande motivo para as minhas vitórias. Especialmente à minha mãe, meu pai e minha irmã os meus mais sinceros votos de admiração e carinho. Obrigado por me ensinarem o que é certo. Amo muito todos vocês.

A todas as pessoas que fazem ou fizeram parte da minha classe. Meus amigos e amigas, irmãos e irmãs, pela simples existência de vocês, eu cresci muito como pessoa. Esse trabalho é parte de vocês também.

Agradeço ao Leandro por me orientar, estimular, corrigir e ouvir as minhas abobrinhas durante 1 ano. Valeu professor!

A todos os coordenadores, professores, funcionários e envolvidos que se dispuseram a gastar seu tempo ensinando, os meus sinceros agradecimentos.

E agradeço essencialmente a você, que está lendo isso. Muito obrigado!

“A espada é uma arma. Técnicas de espada são técnicas de morte. Não importa como disfarcem, esta é a verdade. Mas, mais do que uma verdade amarga como essa, este servo prefere a doce mentira da senhorita Kaoru”
(*“Rurouni Kenshin”*, Nobuhiro Watsuki)

RESUMO

Devido a pouca compreensão da atuação da Medicina Nuclear no tratamento de diversas doenças, o objetivo deste trabalho é elucidar as principais aplicações da medicina nuclear terapêutica, além dos radiofármacos utilizados e suas respectivas características físicas. Para tanto, foi realizada uma revisão da literatura utilizando artigos científicos, material eletrônico, livros, trabalhos de conclusão de curso (TCC) e dissertações de mestrado.

PALAVRAS-CHAVE: Medicina Nuclear Terapêutica. Radiofármacos. Radioisótopos. Terapia Radionuclídica.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Onda Eletromagnética.....	16
Figura 2 - Espectro da Radiação Eletromagnética.....	16
Figura 3 - Relação de Prótons e Nêutrons em Núcleos Atômicos Estáveis e Instáveis.	19
Figura 4 - Esquema Simplificado do Decaimento Radioativo do In-114m	20
Figura 5 - Diferentes Esquemas de Decaimento Radioativo.....	23
Figura 6 - Interações da Radiação Eletromagnética: Energia em função do Z	28
Figura 7 - Diferentes Interações da Radiação Eletromagnética com a Matéria	28
Figura 8 - Ciclo Celular e Radiossensibilidade Relativa.....	35
Figura 9 - Ação Direta e Indireta da Radiação	36
Figura 10 - Acúmulo Fisiológico do Iodo-131 no Organismo	44
Figura 11 - PCI Positiva com ^{131}I	48
Figura 12 - PCI Negativa com ^{131}I	49
Figura 13 - Pesquisa Positiva de Tireoide com ^{131}I Utilizando Colimador Pinhole. A – com marcadores e B – sem marcadores	50
Figura 14 - Pesquisa Negativa de Tireoide com ^{131}I Utilizando Colimador Pinhole. A – com marcadores e B – sem marcadores	51
Figura 15 - Tratamento de Metástases Pulmonares, Decorrentes de um Carcinoma Papilar de Tireoide, com ^{131}I	70
Figura 16 - Esquema de uma Articulação acometida pela Artrite Reumatóide	79
Figura 17 - Cintilografia Óssea com $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ de Paciente com Artrite Reumatóide	81
Figura 18 - Processo de Ablação da Membrana Sinovial Através da Radiosinovectomia.....	84
Figura 19 - Cintilografia Óssea com $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ para Pesquisa de Metástase Óssea	91
Figura 20 - Marcação de Metástases Ósseas com $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ e $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ em Paciente com Câncer de Próstata	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Grandezas e Unidades Importantes em Medicina Nuclear	33
Tabela 2 - Radionuclídeos para Terapia	42
Tabela 3 - Dose Absorvida por Atividade em Cada Órgão após Administração de ¹³¹ I.....	69
Tabela 4 - Radionuclídeos de atual interesse na Radioimunoterapia	73
Tabela 5 - Recentes Estudos Clínicos da Radioimunoterapia em Tumores Hematológicos....	75
Tabela 6 - Recentes Estudos Clínicos da Radioimunoterapia em Tumores Sólidos	76
Tabela 7 - Propriedades Biológicas e Nucleares de Alguns Radionuclídeos Emissores Beta para Radiosinovectomia	82
Tabela 8 - Radionuclídeos e Atividade por Injeção Recomendada para Radiosinovectomia de Diferentes Articulações	85
Tabela 9 - Características Físicas dos Radionuclídeos Terapêuticos para Palição da Dor Óssea.....	92
Tabela 10 - Atividades Administradas, Duração e Tempos Típicos de Respostas, e Intervalos de Retratamento para Radionuclídeos de Pesquisa Óssea.....	99

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Interações da Radiação Eletromagnética com a Matéria	27
Quadro 2 - Interações das Partículas Carregadas Rápidas com a Matéria	30
Quadro 3 - Interações de Nêutrons com a Matéria.....	32
Quadro 4 - Lei de Bergonie e Tribondeau	34
Quadro 5 - Preparo para Tratamento do Carcinoma Diferenciado de Tireoide com ^{131}I	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Acm – Anticorpos Monoclonais;
Bq – Bequerel;
C/Kg – Coulomb por Quilo;
Ci – Curie;
CDT – Carcinoma Diferenciado da Tireoide;
CE – Captura Eletrônica;
DNA – Ácido Desoxirribonucléico;
dps – Desintegrações por Segundo;
DR_p – Dose re Radiação Padrão;
DR_t – Dose de Radiação Teste;
Dt – Dose Absorvida;
DTPA – Ácido Dietilenotriaminopentacético;
EBR – Efetividade Biológica Relativa;
EDTMP – Ácido Etilendiaminotetrametileno Fosfônico;
Gy – Gray;
HEDP – Hidroxietileno Difosfonato;
Ht – Dose Equivalente;
ICG – Insuficiência Cardíaca Congestiva;
IT – Transição Isomérica;
KeV – QuiloElétron-Volt;
MeV – MegaElétron-Volt;
MDP – Àcido Metileno Difosfonato;
NE – Não Estabelecido;
PCI – Pesquisa de Corpo Inteiro;
PCR – Partícula Carregada Rápida;
PET – Pósitron Emission Tomography (Tomografia por Emissão de Pósitrons);
PTH – Paratormônio;
Rad – Radiation Absorbed Dose;
Rem – Roentgen-Equivalent-Man;
REM – Radiação Eletromagnética;
RIT – Radioimunoterapia;
Sv – Sievert;

T3 – Tiroxina;

T4 – Triiodotironina;

TLE – Transferência Linear de Energia;

TRH – Thyrotropin Releasing Hormone (Hormônio Liberador da Tirotropina);

TSH – Thyroid Stimulating Hormone (Hormônio Estimulante da Tireoide);

TSHr – Hormônio Estimulante da Tireoide Humano Recombinante;

wr – Fator de Qualidade da Radiação;

LISTA DE SÍMBOLOS

α – Alfa;

β – Beta;

γ – Gama;

λ – Constante de Decaimento Radioativo;

$T_{1/2}$ – Meia-Vida Física;

$T_{1/2b}$ – Meia-Vida Biológica;

$T_{1/2ef}$ – Meia-Vida Efetiva;

(A) – Número de Massa;

(Z) – Número Atômico;

β^- – Partícula Beta Negativa ou Nêgatron;

^{114m}In – Índio-114 metaestável;

^{114}Cd – Cádmi-114;

^{114}Sn – Estanho-114;

^{226}Ra – Rádio-226;

^{222}Rn – Radônio-222;

$\bar{\nu}$ – Antineutrino;

β^+ – Partícula Beta Positiva ou Pósitron;

ν – Neutrino;

^{99m}Tc – Tecnécio 99 metaestável;

τ – Probabilidade de Ocorrência do Efeito Fotoelétrico;

E – Energia do Feixe de Radiação;

E_0 – Energia do Fóton Incidente;

θ – Ângulo do Fóton Espalhado;

E_s – Energia Final do Fóton Espalhado;

σ – Probabilidade de Ocorrência do Espalhamento Compton;

π – Probabilidade de Ocorrência de Produção de Pares;

^1_1H – Hidrogênio-1;

n – Nêutron;

^2_1H – Hidrogênio-2;

$^{113}_{48}\text{Cd}$ – Cádmi-113;

$^{114}_{48}\text{Cd}$ – Cádmi-114;

$^{14}_7\text{N}$ – Nítrogênio-14;

$^{14}_6\text{C}$ – Carbono-14;
 p – Próton;
 ^6_3Li – Lítio-6;
 ^3_1H – Hidrogênio-3;
 ^4_2He – Hélio-4;
 $^{10}_5\text{B}$ – Boro-10;
 ^7_3Li – Lítio-7;
 $^{27}_{13}\text{Al}$ – Alumínio-27;
 $^{24}_{11}\text{Na}$ – Sódio-24;
 $^{98}_{42}\text{Mo}$ – Molibdênio-98;
 $^{32}_{15}\text{P}$ – Fósforo-32;
 $^{45}_{21}\text{Sc}$ – Escândio-45;
 $^{67}_{29}\text{Cu}$ – Cobre-67;
 $^{67}_{31}\text{Ga}$ – Gálio-67;
 $^{77}_{33}\text{As}$ – Astató-77;
 $^{89}_{38}\text{Sr}$ – Estrôncio-89;
 $^{90}_{39}\text{Y}$ – Ítrio-90;
 $^{105}_{45}\text{Rh}$ – Ródio-105;
 $^{109}_{46}\text{Pd}$ – Paládio-109;
 $^{111}_{47}\text{Ag}$ – Prata-111;
 $^{111}_{49}\text{In}$ – Índio-111;
 $^{117\text{m}}_{50}\text{Sn}$ – Estanho-117 metaestável;
 $^{123}_{53}\text{I}$ – Iodo-123;
 $^{125}_{53}\text{I}$ – Iodo-125;
 $^{131}_{53}\text{I}$ – Iodo-131;
 $^{153}_{62}\text{Sm}$ – Samário-153;
 $^{159}_{64}\text{Gd}$ – Gadolínio-159;
 $^{166}_{67}\text{Ho}$ – Hólmio-166;
 $^{177}_{71}\text{Lu}$ – Lutécio-177;
 $^{186}_{76}\text{Re}$ – Rênio-186;
 $^{188}_{76}\text{Re}$ – Rênio-188;
 $^{194}_{77}\text{Ir}$ – Irídio-194;
 $^{195\text{m}}_{80}\text{Hg}$ – Mercúrio-195 metaestável;

$^{195\text{m}}\text{Pt}$ – Platina-195 metaestável;
 ^{199}Au – Ouro-199;
 ^{201}Tl – Tálho-201;
 ^{211}At – Atrato-211;
 ^{212}Bi – Bismuto-212;
 ^{213}Bi – Bismuto-213;
 ^{225}Ac – Actínio-225;
 ^{255}Fm – Férmio-255;
 ^{169}Er – Érbio-169;
 ^{198}Au – Ouro-198;
 ^{223}Ra – Rádio-223;
 $^{89}\text{SrCl}_2$ – Cloreto de Estrôncio-89;
 ^{188}W – Tungstênio-188;
 $^{223}\text{RaCl}_2$ – Cloreto de Rádio-223;
 O_2 – Oxigênio;

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Objetivos.....	14
1.2 Justificativa	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 Física das Radiações	15
2.1.1 Radiação Eletromagnética e Corpuscular.....	15
2.1.2 Meia-vida física, biológica e efetiva.....	17
2.1.3 Decaimento Radioativo	18
2.1.4 Interação da Radiação com a Matéria.....	23
2.1.4.1 Interações da Radiação Eletromagnética	24
2.1.4.2 Interações das Partículas Carregadas Rápidas	29
2.1.4.3 Interações de Nêutrons.....	30
2.2 Radiobiologia	32
2.2.1 Fatores Físicos que Afetam a Radiossensibilidade	36
2.2.2 Fatores Biológicos que Afetam a Radiossensibilidade	38
3 MATERIAL E MÉTODOS	40
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
4.1 Radiofármacos Empregados para Terapia	41
4.1.1 Iodo 131	43
4.2 Aplicações Terapêuticas da Medicina Nuclear	51
4.2.1 Radioiodoterapia do Hipertireoidismo	53
4.2.2 Radioiodoterapia do Carcinoma Diferenciado da Tireoide	60
4.2.3 Radioimunoterapia	71
4.2.4 Radiosinovectomia.....	77
4.2.5 Terapia Radiofarmacêutica para Palição da Dor de Metástases Ósseas	87
5 CONCLUSÃO	101
REFERÊNCIAS	102

1 INTRODUÇÃO

Atualmente com o avanço da radiologia em diversas áreas médicas, o número de possibilidades terapêuticas utilizando a radiação ionizante aumentou consideravelmente. A Medicina Nuclear Terapêutica faz uso de fontes abertas de radiação para a entrega seletiva de radiação em tumores ou órgãos específicos, sendo muitas vezes uma alternativa ao tratamento médico cirúrgico em casos de doenças benignas, como a tireotoxicose e a artrite (CHATAL; HOEFNAGEL, 1999).

Já se passaram mais de 70 anos desde a primeira utilização do I^{131} no tratamento do hipertireoidismo no Massachussets General Hospital, em Boston no ano de 1941 (SOUZA et. al. 2006). O uso de radiofármacos para tratamento introduz a possibilidade de diferentes aplicações terapêuticas, como a iodoterapia, a radioimunoterapia, a terapia radionuclídica de receptores peptídicos, radiosinovectomia, terapia intravascular para prevenção de reestenose das artérias coronárias, a terapia radionuclídica transarterial, o tratamento de metástases ósseas, doenças benignas e mieloproliferativas (OYEN et al. 2007).

Teoricamente, a terapia radionuclídica possui várias vantagens em relação à radioterapia convencional, pois a administração de radiofármacos permite uma alta dose de radiação sem causar altos níveis de toxicidade nos tecidos saudáveis, embora existam limitações no cálculo de dose e na disponibilidade de agentes com alvos específicos (UNAK, 2002).

1.1 Objetivos

Trazer ao conhecimento as principais aplicações terapêuticas na medicina nuclear, assim como suas características, radiofármacos empregados e métodos que sejam relevantes à sua compreensão.

1.2 Justificativa

Além de aplicações diagnósticas a medicina nuclear possui uma ampla área de atuação na terapia de diversas moléstias do corpo humano. Entretanto essas aplicações são pouco difundidas. A terapia radionuclídica é uma forma alternativa de tratamento de tumores, com a vantagem de entregar altas doses de radiação apenas nas células tumorais poupando os tecidos saudáveis, em contraste com a radioterapia convencional que deposita doses maiores de radiação nos tecidos normais vizinhos. Uma concepção clara dos principais mecanismos de atuação da terapia com radiofármacos permite uma melhor compreensão dos melhores métodos disponíveis para o tratamento de tumores e outras moléstias do corpo humano.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Com o objetivo de uma melhor compreensão do presente trabalho, serão abordados nessa revisão de literatura os principais conceitos físicos referentes à radiação e pertinentes ao estudo em questão. E devido a sua importância na prática radiológica e em aplicações terapêuticas, como tópico final da presente revisão de literatura, serão apresentados os principais conceitos e assuntos referentes à radiobiologia e proteção radiológica.

2.1 Física das Radiações

A física das radiações é a área da física que estuda a interação das radiações ionizantes com a matéria, com uma maior preocupação nos resultados dessas interações, e em particular com a transferência de energia da radiação para o meio. O termo interação é utilizado na física para representar a ação de uma força e o efeito causado por essa ação. Radiação ionizante é qualquer radiação, possuindo ou não massa de repouso, que pode remover elétrons de átomos e moléculas (YOSHIMURA, 2009).

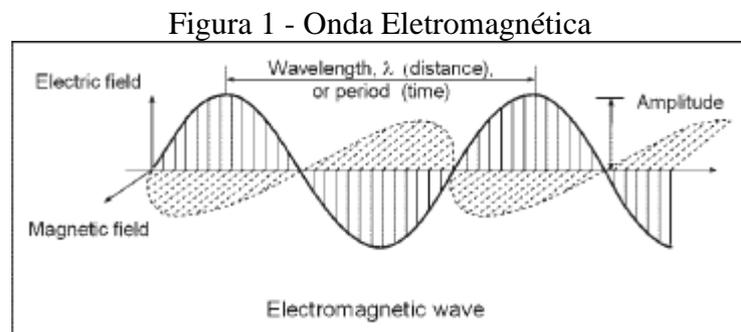
2.1.1 Radiação Eletromagnética e Corpuscular

As radiações ionizantes dividem-se em radiações eletromagnéticas e corpusculares. A radiação eletromagnética não possui massa e pode ser caracterizada como fótons. As formas mais comuns de radiação eletromagnética ionizante são os raios X e os raios gama (γ). A principal diferença entre os raios X e os raios gama é a sua origem no átomo, pois os raios X são produzidos na eletrosfera enquanto os raios gama são originados no núcleo do átomo

(OLIVEIRA, 2003). Outros exemplos de radiações eletromagnéticas são as ondas de rádio, micro-ondas, ondas de radar e a luz solar (SEIBERT, 2004).

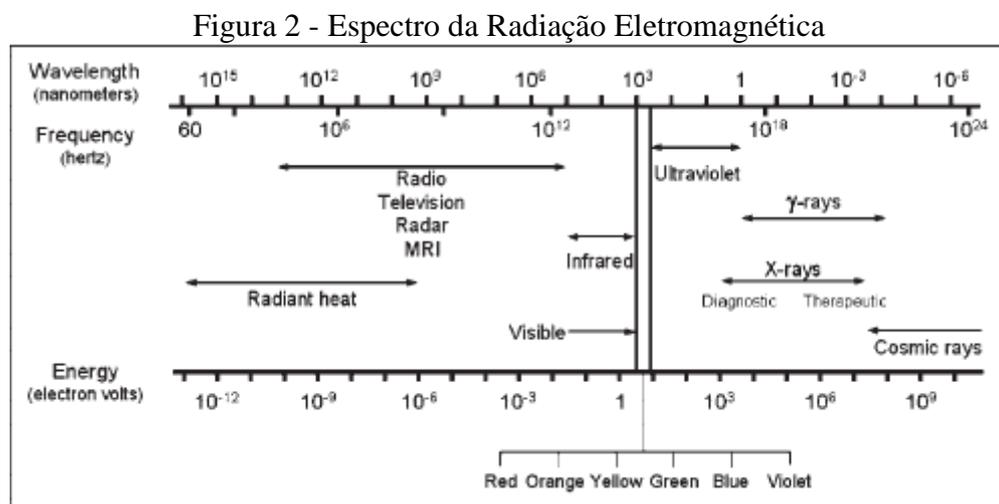
A radiação eletromagnética é caracterizada como ondas cíclicas e periódicas contendo campos elétricos e magnéticos, e pode ser descrita em tempo e espaço usando-se o período (tempo) e comprimento de onda (distância) entre pontos que se repetem na onda (SEIBERT, J. A. 2004).

A figura 1 demonstra uma onda eletromagnética, onde é possível observar os campos elétricos e magnéticos, além de algumas características da onda como comprimento de onda, período e amplitude.



Fonte: Seibert, 2004.

A figura 2 mostra o espectro da radiação eletromagnética. Pode-se observar nesse espectro que quanto maior a energia da radiação eletromagnética, maior a sua frequência e menor o seu comprimento de onda. As radiações com energias acima da luz visível são consideradas ionizantes.



Fonte: Seibert, 2004.

Os fótons gama acontecem em uma larga escala de energia e são resultados de muitos processos de decaimento radioativo. Na Medicina Nuclear, os fótons gama são muito utilizados para a construção da imagem cintilográfica, como por exemplo, na utilização do Tecnécio-99m, emissor gama puro (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

As radiações corpusculares possuem massa, carga, e velocidade (essa dependente do valor de sua energia). Partículas Alfa, Beta e elétrons emitidos em processos de decaimento de certos radionuclídeos, são exemplos de radiação corpuscular. Em alguns processos de estabilização de um núcleo com excesso de energia, o átomo pode emitir partículas Alfa (α) (um grupo de partículas positivas constituídas por dois prótons e dois nêutrons). Outra forma de estabilização do núcleo é através da emissão de um elétron, resultante da transformação de um nêutron em um próton, que recebe o nome de partícula Beta negativa (β^- ou negatron). Em outros casos, em que ocorre a transformação de um próton em nêutron, o núcleo pode emitir partículas Beta positivas (β^+ ou pósitron) (CARDOSO, 2003).

As partículas Alfa por possuírem carga +2 são as mais ionizantes, mas por esse mesmo motivo e pela sua massa, possuem um pequeno poder de penetração na matéria, sendo barradas por uma folha de papel. A maioria das partículas Beta, dependendo da sua energia, conseguem percorrer até poucos metros no ar e têm uma capacidade ionizante bem menor do que as partículas alfa (CARDOSO, 2003).

2.1.2 Meia-vida física, biológica e efetiva

A meia-vida física de um elemento radioativo é definida como o tempo necessário para que o número de átomos de uma amostra radioativa decaia exatamente à metade. A meia-vida pode ser descrita e calculada matematicamente a partir da seguinte fórmula:

$$T_{\frac{1}{2}} = \frac{0,693}{\lambda}$$

Onde $T_{\frac{1}{2}}$ é a meia-vida do elemento radioativo e λ é a constante de decaimento radioativo. A partir dessa fórmula, é possível concluir que quanto maior a meia-vida física, menor a fração de átomos que se desintegram num determinado momento. Para a Medicina Nuclear, os radionuclídeos mais utilizados devem possuir meia-vida de dias ou horas suficientes para serem enviados do local de produção ao hospital. A utilização de radionuclídeos com meia-vida muito curta, só é possível quando existem equipamentos

capazes de produzi-los (cíclotron, aceleradores especiais ou reatores nucleares) muito próximos ou dentro do serviço de Medicina Nuclear. Em contrapartida, radionuclídeos com meia-vida muito longa expõem o paciente a doses maiores de radiação (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

Outros dois conceitos muito importantes para a determinação da taxa de exposição dos pacientes a radiação são a meia-vida biológica ($T_{\frac{1}{2}b}$) e a meia-vida efetiva ($T_{\frac{1}{2}ef}$). A meia-vida biológica é descrita como o tempo necessário para que metade da quantidade do elemento radioativo presente em determinado órgão ou corpo seja excretado biologicamente. Meia-vida efetiva é o tempo necessário para que metade da atividade radioativa presente no corpo ou órgão desapareça. Sendo assim, a meia-vida efetiva é dependente da meia-vida física e da meia vida-biológica. A relação entre elas pode ser dada a partir da seguinte equação:

$$T_{\frac{1}{2}ef} = \frac{T_{\frac{1}{2}b} * T_{\frac{1}{2}}}{T_{\frac{1}{2}b} + T_{\frac{1}{2}}}$$

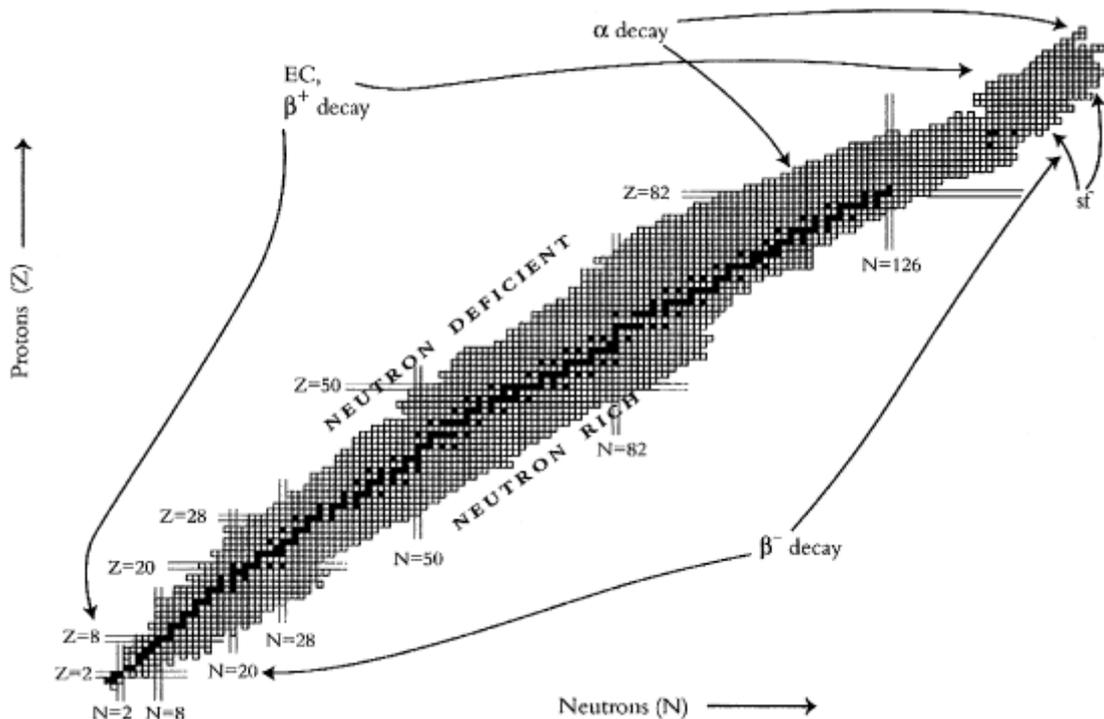
O conceito de meia-vida biológica não é tão preciso quanto o conceito de meia-vida física, pois pode variar entre indivíduos e não é essencialmente determinada por um processo exponencial regular (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

2.1.3 Decaimento Radioativo

Os átomos podem possuir núcleos estáveis ou instáveis. Os primeiros não decaem, ao contrário dos segundos que são radioativos (OKUNO; YOSHIMURA, 2010). Alguns átomos, devido à determinadas propriedades físicas, são instáveis e sofrem um processo chamado decaimento radioativo. Nesse processo, será gerado um novo radionuclídeo denominado ‘filho’, que sempre estará em um estado de energia menor que o radioisótopo ‘pai’. Durante o processo de decaimento radioativo, para que o radioisótopo ‘pai’ alcance um estado estável, é necessária a emissão de energia na forma de radiação. A energia total da radiação emitida será igual, à diferença de energia ou a deficiência de massa entre os radioisótopos ‘pai’ e ‘filho’. Em termos gerais, o processo de decaimento tende a aproximar o núcleo filho da linha de estabilidade. Os decaimentos radioativos são classificados de acordo com o tipo de radiação emitida. É possível estabelecer uma relação entre o número de prótons e nêutrons em um elemento químico, com a estabilidade e o tipo de decaimento realizado pelo átomo. Em

elementos de menor massa atômica (A), o número de prótons e nêutrons no núcleo é aproximadamente igual; com o aumento do número atômico (Z), a relação de nêutrons e prótons aumenta nos núcleos estáveis. A figura 3 mostra essa relação em núcleos atômicos e suas implicações na instabilidade e no tipo de radiação emitida. É possível observar que a razão nêutron/próton (N/Z) é maior do que 1 para núcleos estáveis (representados pelos quadrados pretos na figura 1) de números atômicos médios e altos. A partir desta observação, é possível prever o modo de decaimento radioativo de um núcleo instável (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

Figura 3 - Relação de Prótons e Nêutrons em Núcleos Atômicos Estáveis e Instáveis.



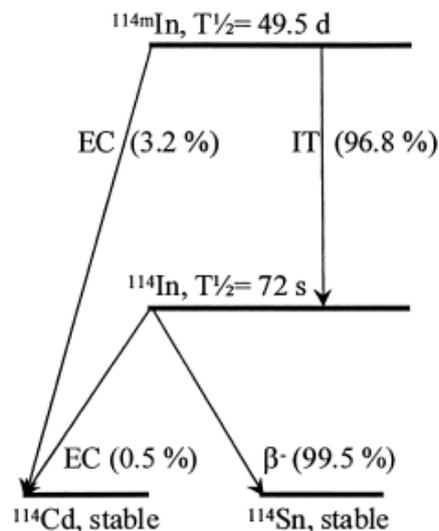
Fonte: Nichols, 2000.

O decaimento radioativo pode ser ilustrado por um sistema de diagramas esquemáticos. De acordo com Thrall e Ziessman (2003), no caso de emissões negativas (radiação β^-), o núcleo filho possui um número atômico maior, sendo indicado por uma seta para baixo e para direita. As emissões de partículas alfa e pósitrons (emissões positivas) e a captura eletrônica levam o núcleo filho a um número atômico menor, indicando-se por uma seta para baixo e para a esquerda.

A figura 4 mostra um esquema simplificado do decaimento radioativo do In-114m em Cádmio-114 ou Estanho-114 (ambos estáveis), dando exemplos de decaimentos por captura

eletrônica, decaimento β^- e transição isomérica (IT). Entre parênteses é representada a abundância das emissões de cada decaimento radioativo. No caso da transição isomérica e da captura eletrônica do In-114m para In-114 e Cd-114, a abundância significa que 96,8% dos decaimentos do In-114m é por transição isomérica em In-114, e 3,2% por captura eletrônica em Cd-114.

Figura 4 - Esquema Simplificado do Decaimento Radioativo do In-114m



Fonte: Tolmachev et al., 1999.

Segundo Thrall e Ziessman (2003), os decaimentos radioativos podem ser classificados das seguintes formas:

a) Decaimento Alfa (α): Uma partícula alfa (α), nada mais é do que um átomo de hélio, composto de duas cargas positivas e número de massa igual a quatro, podendo ser representado como ${}^4_2\text{He}$. O decaimento alfa é comum em elementos de alto número atômico, como por exemplo, o Rádio-226 (${}^{226}\text{Ra}$) que decai para Radônio-222 (${}^{222}\text{Rn}$) emitindo uma partícula alfa. Em todos os processos de decaimento radioativo, energia e massa são conservadas. A energia de transição é a energia total liberada durante o processo de decaimento. No caso de decaimentos alfa, esta energia equivale à energia cinética da radiação alfa e à energia que é liberada na forma de radiação gama (γ). Radionuclídeos emissores de partículas alfa não são utilizados nas aplicações diagnósticas da Medicina Nuclear, pois depositam altas doses de radiação no paciente. Porém, emissores de radiação alfa podem ser utilizados em aplicações terapêuticas. Ball e Moore (2006) ainda salientam que as partículas

alfa podem ser influenciadas por campos magnéticos e elétricos devido a sua carga elétrica positiva;

b) Decaimento por Negatron (Decaimento β^-): O decaimento por negatron envolve a conversão de um nêutron em um próton, a produção e emissão de um elétron (β^-) e uma partícula subatômica chamada antineutrino ($\bar{\nu}$). O elétron produzido no núcleo atômico recebe o nome de negatron ou β^- (por possuir uma carga negativa e sair do núcleo), ao contrário do pósitron ou β^+ (elétron com carga positiva). O decaimento β^- acontece em núcleos ricos em nêutrons, como exemplificado pelo decaimento do Iodo-131 (instável; 53 prótons, 78 nêutrons), que diferentemente do seu isótopo Iodo-127 (estável; 53 prótons, 74 nêutrons), possui mais nêutrons em seu núcleo. A energia de transição no decaimento por negatron é liberada na forma de energia cinética da partícula beta, na energia do antineutrino e eventualmente na energia de uma radiação gama. A desvantagem da utilização de emissores de radiação β^- na Medicina Nuclear diagnóstica é a alta dose de radiação recebida pelo paciente. Entretanto, devido à alta dose de radiação depositada, emissores de radiação β^- podem ser empregados com sucesso na terapia, como no caso do Iodo-131, muito utilizado no tratamento do hipertireoidismo ou do câncer de tireoide;

c) Decaimento por Pósitron (β^+) e Captura Eletrônica (CE): No decaimento por pósitron, uma partícula beta positiva (β^+ ou pósitron) é emitida pelo núcleo. O decaimento por pósitron, ao contrário do decaimento por negatron, acontece em núcleos deficientes em nêutrons. A energia de transição está compreendida na energia cinética do pósitron emitido e na radiação gama associada. Para pósitrons liberados com energia menor do que a energia cinética máxima, esta diferença de energia está em partículas subatômicas, os neutrinos (ν). A energia mínima requerida pelo decaimento por pósitron é de 1,02 MeV (energia equivalente a massa de dois elétrons). Em núcleos instáveis e pobres em nêutrons onde a energia de transição é menor do que 1,02 MeV, a forma de decaimento é por Captura Eletrônica (CE). Na Captura Eletrônica, um elétron orbital de camadas mais próximas do núcleo, é incorporado pelo núcleo, e ocorre a transformação de um próton em um nêutron. Como geralmente o elétron absorvido pertence à camada eletrônica mais próxima do núcleo (camada K), o lugar vazio deixado por esse elétron é preenchido pelo elétron subsequente, e assim consecutivamente pela eletrosfera, com consequente emissão de raios X característicos. A probabilidade de ocorrência da Captura Eletrônica aumenta com a diminuição da energia de transição, ou com o aumento do número atômico;

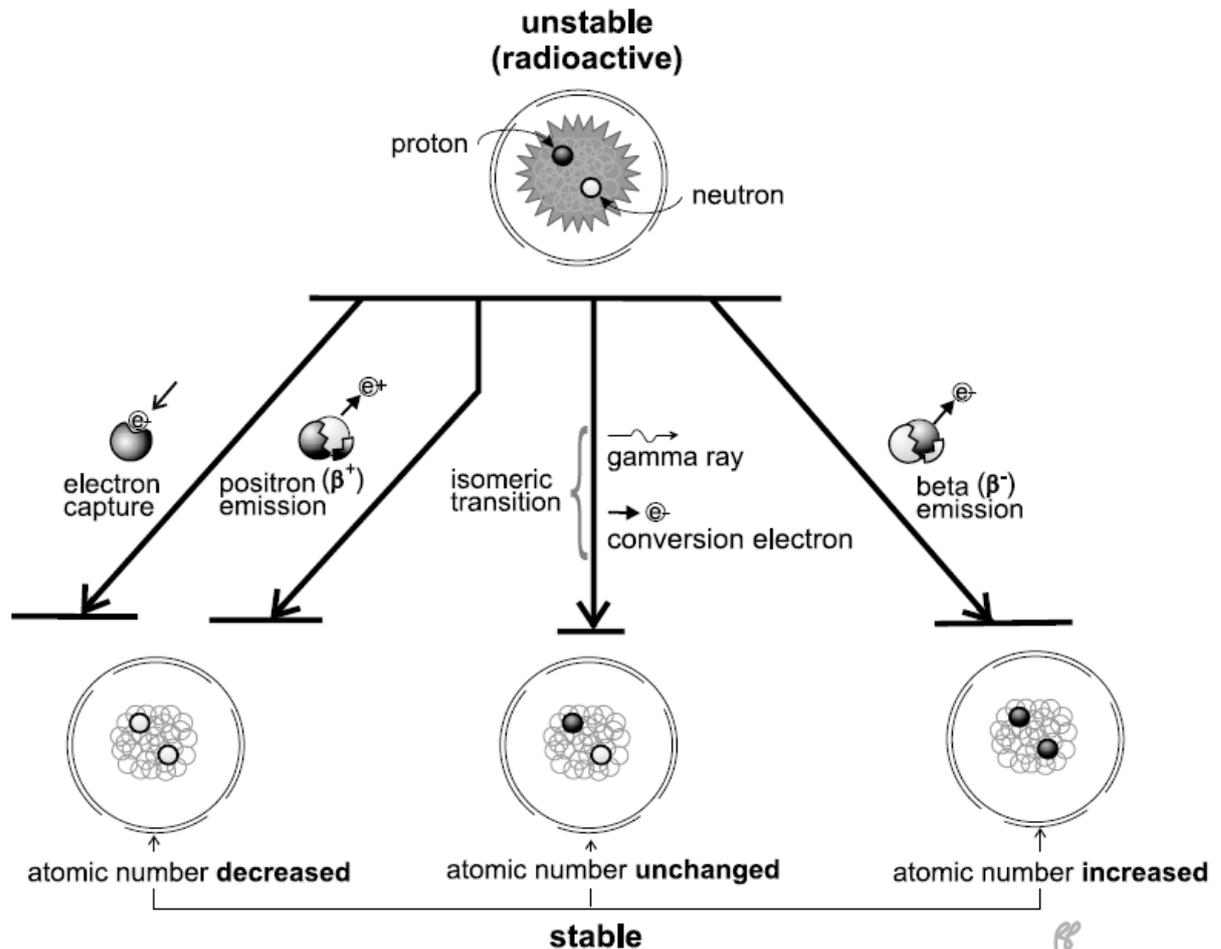
d) Transição Isomérica e Conversão Interna: Nenhum radionuclídeo sofre decaimento apenas por emissão de radiação gama. Entretanto, existem alguns esquemas em que há

radionuclídeos intermediários, que possuem meia-vida mensurável e existem em um estado metaestável. Após um processo primário de decaimento (decaimento alfa, beta ou captura eletrônica), muitos raios gama são emitidos quase imediatamente (10^{-12} segundos). Quando o estado excitado dura mais de 10^{-9} segundos usa-se o termo metaestável, e a letra m é colocada em seguida do número de massa. A transição do estado metaestável para o basal é isomérica porque o número atômico não se altera. Um exemplo muito importante na Medicina Nuclear de metaestabilidade é o tecnécio-99m (^{99m}Tc), o qual ocorre pelo decaimento do molibdênio-99 para Tecnécio-99. O estado metaestável do Tecnécio-99m possui uma meia-vida de 6 horas e emite uma radiação gama pura (não há emissão de partícula associada) e de baixa energia (140,5 keV (85%)), perfeita para a formação da imagem e com a vantagem de não depositar altas doses de radiação no paciente. A energia liberada na transição isomérica, ao invés de ser liberada como radiação gama, pode deslocar um elétron orbital; esse processo é denominado de Conversão Interna. A energia cinética desse elétron de conversão é igual à diferença entre a energia da radiação gama emitida e a energia de ligação desse elétron. O processo de Conversão Interna resulta em uma maior dose de radiação para o paciente, pois a energia do elétron de conversão é absorvida pelo tecido muito próximo ao sítio de origem.

O elétron de conversão ejetado pelo processo de conversão interna gera uma cascata eletrônica com conseqüente emissão de raios X. Esses raios X característicos podem provocar a liberação de um novo elétron de outra camada. Esse elétron ejetado recebe o nome de elétron Auger.

A figura 5 mostra esquematicamente os diferentes tipos de decaimento radioativo e suas conseqüências no número atômico. Decaimentos à esquerda (Captura eletrônica e Emissão de Pósitrons) diminuem o número atômico; Decaimento à direita provocam o aumento do número atômico; elementos que decaem por transição isomérica permanecem com o núcleo atômico inalterado.

Figura 5 - Diferentes Esquemas de Decaimento Radioativo



Fonte: Powsner; Powsner, 2006.

2.1.4 Interação da Radiação com a Matéria

A radiação ionizante pode interagir de diferentes formas com a matéria, dependendo principalmente da forma de radiação. Segundo Yoshimura (2009), os principais conjuntos de radiação ionizante podem ser compreendidos em três categorias:

- I. radiação eletromagnética com energia de fóton acima de 12 eV, que recebe várias denominações de acordo com a origem [...]
- II. partículas eletricamente carregadas e que possuem energia cinética bem maior que a energia térmica [...]
- III. nêutrons livres com qualquer energia cinética e de qualquer origem (YOSHIMURA, 2009).

As principais interações serão abordadas de acordo com cada um dos três tipos de radiação ionizante supracitados.

2.1.4.1 Interações da Radiação Eletromagnética

De acordo com Yoshimura (2009), as radiações eletromagnéticas (REM) com energias que compreendem os raios x e γ , podem interagir de diversas formas com os átomos, elétrons ou ainda com núcleos atômicos, mas ainda existe a possibilidade da não-interação, ou seja, a radiação eletromagnética pode atravessar distâncias consideráveis em meios materiais sem modificá-lo e sem se modificar. A probabilidade de acontecer uma interação da REM com o meio é determinada pelas características do meio e da radiação. As principais interações possíveis de fótons com a matéria na faixa de energia de poucos keV a dezenas de MeV são:

a) Espalhamento Coerente (Espalhamento Rayleigh): equivale à absorção e re-emissão da radiação pelo átomo em uma direção diferente da incidente (YOSHIMURA, 2009). Um fóton incidente pode interagir com um elétron sendo defletido sem perder energia. Esse processo também conhecido como espalhamento elástico, ocorre aumentando temporariamente a energia do elétron sem removê-lo do átomo. O elétron retorna ao nível de energia anterior emitindo um fóton de raio-X de energia igual ao incidente mas em uma direção diferente. A probabilidade desse evento acontecer nos tecidos moles é baixa, sendo de aproximadamente 5%, aumentando com o aumento do Z do tecido absorvedor e diminuindo com o aumento da energia do feixe de radiação incidente (SEIBERT, 2005);

b) Efeito Fotoelétrico (Absorção Fotoelétrica): No efeito fotoelétrico, o fóton de radiação é absorvido pelo átomo e um elétron é ejetado das camadas eletrônicas. A energia cinética que esse átomo adquiriu é igual à diferença entre a energia do fóton e a energia de ligação desse elétron com o átomo (YOSHIMURA, 2009).

Para que o efeito fotoelétrico seja possível, é necessário que o fóton possua uma energia ligeiramente maior que a energia de ligação do elétron. Este elétron pode ser lançado para fora do átomo ou deslocado para outra camada eletrônica mais externa do átomo; os elétrons ejetados são denominados fotoelétrons. Essa interação fotoelétrica cria como consequência uma cascata de elétrons para preencher a vacância criada pelo elétron que foi expelido, com consequente emissão de raios x característicos ou elétrons Auger (THRALL; ZIESSMAN, 2003). A probabilidade de ocorrência do efeito fotoelétrico (representado pelo símbolo τ) é diretamente proporcional ao cubo do Z do material absorvedor e inversamente proporcional ao cubo da energia do fóton incidente. A fórmula de probabilidade para o efeito fotoelétrico é dada por:

$$\tau = \frac{Z^3}{E^3}$$

Portanto, pode-se concluir que quanto maior a energia da REM incidente, menor a chance de ocorrer o efeito fotoelétrico em um determinado material (SEIBERT, 2005);

c) Efeito Compton (Espalhamento Inelástico): No Efeito (ou Espalhamento) Compton, o fóton interage com elétrons fracamente ligados de camadas eletrônicas mais externas, e ao invés de ser completamente absorvido, como no efeito fotoelétrico, o fóton continua a existir, porém com uma direção diferente da incidente e com menor energia. A diferença de energia entre o feixe incidente e o feixe espalhado é transferida para o elétron da interação (que será ricocheteado para fora do átomo) em forma de energia cinética. O espalhamento Compton é a interação predominante em tecidos moles para energias na faixa de 30 keV a 30 MeV (THRALL; ZIESSMAN, 2003). O efeito Compton é uma interação inelástica entre um fóton incidente com energia (E_0) muito maior do que a energia de ligação de um elétron ao átomo. Parte da energia do fóton é transferida para o elétron removendo-o em um ângulo ϕ . A energia restante (E_s) é transferida para o fóton espalhado em um ângulo θ , relativo ao fóton incidente. A relação entre a energia do fóton incidente e do fóton espalhado, e o ângulo do fóton espalhado pode ser dada a partir da seguinte equação:

$$\frac{E_s}{E_0} = \frac{1}{1 + \frac{E_0}{511 \text{ keV}} (1 - \cos \theta)}$$

Esta fórmula, também conhecida como equação de Klein-Nishina, demonstra que 511 keV é igual à massa de repouso de um elétron. A probabilidade do espalhamento Compton acontecer (normalmente representado pelo símbolo σ), é proporcional a densidade eletrônica do material. Na Medicina Nuclear, o efeito Compton pode deteriorar a qualidade da imagem reduzindo o contraste e interferindo na detecção da imagem, além de aumentar a radiação espalhada pelo ambiente, o que torna necessário medidas adicionais de proteção radiológica (SEIBERT, 2005);

d) Produção de pares: Segundo Yoshimura (2009), nesse processo o fóton é absorvido e toda a sua energia é convertida em massa de repouso e energia cinética de um par partícula-antipartícula/elétron-pósitron. Para que possa ocorrer a produção de pares, o fóton deve ter uma energia maior do que 1,02 MeV (energia que representa a massa de repouso de dois elétrons). A interação do fóton incidente com o campo eletromagnético do núcleo resulta na

produção de um par elétron-pósitron, com respectivas energias cinéticas iguais a metade da energia do fóton incidente. Peculiarmente, não ocorre a ionização do átomo, ainda que as partículas formadas e suas energias cinéticas possam causar a subsequente ionização da área ao redor. Uma vez que o pósitron gaste sua energia cinética, ele irá se combinar com qualquer elétron disponível. Essa combinação resultará em uma reação de aniquilação, que irá produzir fótons com energias de 511 keV opostos em 180°. A probabilidade de ocorrência da produção de pares (dada pelo símbolo π) aumenta proporcionalmente para fótons com energias maiores que 1,02 MeV. A reação de aniquilação é indispensável para a realização da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) (SEIBERT, 2005);

e) Reações Fotonucleares: A fotodesintegração é a principal reação nuclear causada por fótons. “O fóton com energia maior que a energia de ligação de nucleons é absorvido pelo núcleo que libera um próton ou um nêutron com energia cinética suficiente para abandonar o núcleo, que se transforma em outra espécie nuclear.” (YOSHIMURA, 2009).

O quadro 1 mostra as principais interações da radiação eletromagnética com a matéria e as conseqüentes modificações no meio e na radiação.

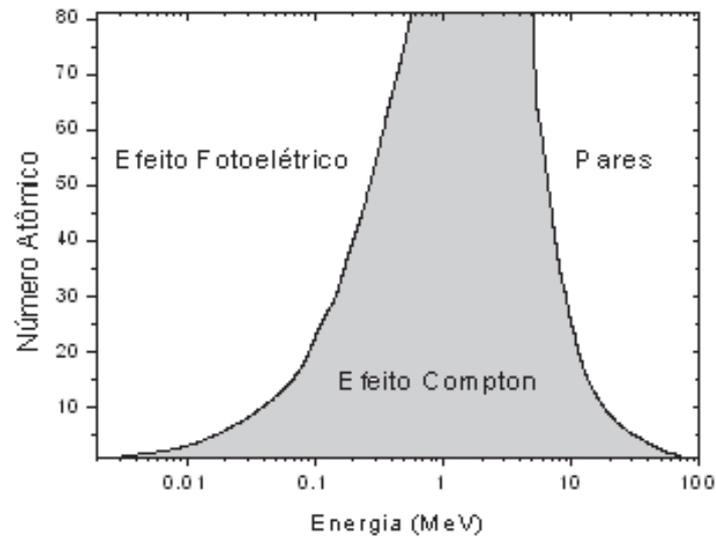
Quadro 1 - Interações da Radiação Eletromagnética com a Matéria

Interação - Símbolo da seção de choque	O que muda no meio	O que muda na Radiação Incidente	Radiação Ionizante produzida
Espalhamento Coerente – σ_{coer} (espalhamento da radiação pelo átomo).	-	Direção de Propagação (mantém energia);	REM espalhada e de mesma energia;
Fotoelétrico - τ (ejeção de elétron ligado).	Ionização e excitação do átomo, recuo do núcleo;	Fóton é Absorvido;	Elétron rápido, raios X característicos, elétrons Auger;
Compton – σ_{inc} (espalhamento do fóton por um elétron).	Ionização do átomo;	Fóton perde energia e muda de direção;	Elétron rápido, fóton com menor energia, espalhado;
Produção de Par – κ (energia do fóton é consumida na criação do par).	Recuo do núcleo, Aniquilação do Pósitron;	Fóton é Absorvido;	Elétron e Pósitrons rápidos, raios X de aniquilação;
Reação Fotonuclear (ejeção de núcleon ligado).	Núcleo modificado (Z ou A) e excitado;	Fóton é Absorvido;	Partículas subnucleares, em geral nêutrons;

Fonte: Yoshimura, 2009.

A figura 6 demonstra o efeito de interação predominante de acordo com a energia do feixe de radiação e do número atômico do meio.

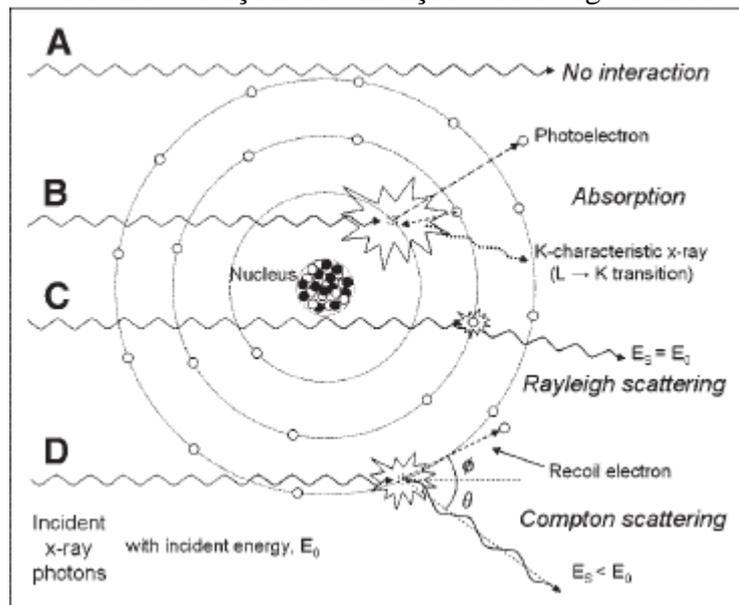
Figura 6 - Interações da Radiação Eletromagnética: Energia em função do Z



Fonte: Yoshimura, 2009.

A figura 7 ilustra as principais interações da radiação eletromagnética com a matéria. No exemplo A, a REM não interage com o átomo. A absorção fotoelétrica é ilustrada em B, com consequente emissão de radiação característica. Em C, o espalhamento coerente. O espalhamento Compton é ilustrado em D.

Figura 7 - Diferentes Interações da Radiação Eletromagnética com a Matéria



Fonte: Seibert, 2005.

2.1.4.2 Interações das Partículas Carregadas Rápidas

As partículas carregadas rápidas compreendem elétrons, pósitrons e íons pesados (radiação alfa, por exemplo), e possuem 100% de probabilidade de interagir com o meio, diferentemente das radiações eletromagnéticas. O esquema mais frequentemente utilizado para descrever a passagem de uma partícula carregada rápida (PCR) pela matéria baseia-se na idéia de que há uma sequência contínua de interações, onde a partícula perde pequenas frações de sua energia até ser completamente freada e não ser mais considerada uma radiação ionizante. A essas interações mais suaves somam-se interações mais intensas que promovem uma perda maior de energia (YOSHIMURA, 2009).

No quadro 2, são resumidas as principais interações das PCRs com a matéria e suas consequentes modificações no meio e na radiação incidente.

Quadro 2 - Interações das Partículas Carregadas Rápidas com a Matéria

Partícula Carregada	Interações Possíveis	O que muda no meio de interação	Radiação Ionizante produzida
Elétrons, Pósitrons e íons pesados;	Colisão inelástica com o átomo (colisão suave); Colisão com elétron fortemente ligado (colisão dura); Choque elástico com o núcleo;	Excitação e eventual ionização de átomos em camada de valência; Ionização (camada interna) e excitação do átomo; Reco do núcleo;	Partícula primária com pequena mudança de direção, eventualmente um elétron rápido (secundário); Partícula primária, elétron rápido (secundário), raios X característicos, elétrons Auger; Partícula primária com mesma energia e outra trajetória;
Elétrons e Pósitrons;	Choque inelástico com o núcleo;	Reco do Núcleo;	Partícula primária e Radiação de freamento (Bremsstrahlung);
Pósitrons;	Aniquilação com um elétron do meio;	Ionização e excitação do átomo;	Dois fótons de aniquilação, cada um com $h\nu \geq 0,511$ MeV;
Todos;	Reação Nuclear;	Núcleo Modificado (Z ou A) e excitado;	Partículas nucleares, raios gama de desexcitação nuclear;

Fonte: Yoshimura, 2009.

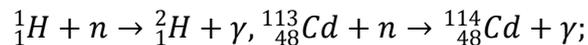
2.1.4.3 Interações de Nêutrons

Nêutrons que interagem com a matéria podem sofrer espalhamento elástico e inelástico com os núcleos da matéria, provocar reações nucleares ou serem absorvidos. Assim como os fótons, os nêutrons podem atravessar diversas camadas atômicas sem qualquer interação, pois a força nuclear forte (força responsável pela interação de nêutrons) possui um alcance muito curto e só atua entre o nêutron e o núcleo. As interações de nêutrons com o

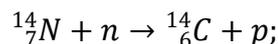
meio podem ser classificadas como processos inelásticos de interação e espalhamento elástico de nêutrons (YOSHIMURA, 2009).

a) Processos inelásticos de interação de nêutrons: As reações nucleares e os espalhamentos inelásticos estão incluídos nesta categoria, que abrange os processos em que o núcleo com o qual o nêutron interagiu sofre modificação em termos de energia interna (fica excitado), ou em termos de sua composição de prótons e nêutrons. Em qualquer um dos casos acontece o recuo do núcleo, que pode vir a adquirir energia cinética suficiente para perder elétrons periféricos e se tornar uma partícula carregada rápida. As reações nucleares podem causar reações de transmutação ou de ativação (são as reações responsáveis por produzir núcleos radioativos), um dos principais modos de produção de isótopos radioativos. Alguns exemplos dessas reações:

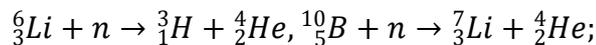
Reação de captura de um nêutron por um núcleo, acompanhada por emissão gama:



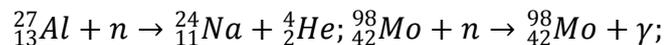
Reações de troca entre um nêutron e um próton:



Reações com emissão de partículas:



Produção de radioisótopos:



b) Espalhamento elástico de nêutrons: Nesse tipo de interação, não há mudança na energia interna do núcleo, acontecendo apenas a troca de energia e momento entre o nêutron e o núcleo. Em núcleos leves, a massa do nêutron é comparável a massa do núcleo, e um choque entre nêutrons e núcleos pequenos pode gerar grandes perdas de energia cinética do nêutron, e o núcleo de recuo pode ter velocidades altas o suficiente para caminhar no meio e ionizá-lo. Esse é o principal processo de freamento do nêutron na matéria, principalmente em meios muito ricos em hidrogênio, pois por possuir massa praticamente igual a do nêutron, o hidrogênio de recuo pode receber em um único choque toda a energia cinética do nêutron (YOSHIMURA, 2009).

O quadro 3 mostra as interações possíveis de nêutrons com matéria, e suas consequentes modificações no meio e na radiação incidente.

Quadro 3 - Interações de Nêutrons com a Matéria

Interação	O que muda no meio	O que muda da Radiação Incidente	Radiação Ionizante produzida
Espalhamento inelástico;	Núcleo recua e fica excitado;	Direção de propagação e energia do nêutron;	Radiação gama (desexcitação do núcleo); núcleo de recuo;
Reações Nucleares;	Núcleo se torna outra espécie nuclear;	Nêutron é absorvido;	Emissões radioativas do núcleo final; Radiação gama do núcleo final; Produtos da reação nuclear;
Espalhamento Elástico;	Recuo do núcleo;	Direção de propagação e energia do nêutron;	Núcleo de recuo, nêutron com menor energia, espalhado;

Fonte: Yoshimura, 2009.

2.2 Radiobiologia

O efeito da radiação em seres humanos é resultado de interações que acontecem em nível atômico. Essas interações acarretam na deposição de energia no tecido através da ionização ou excitação de elétrons. Quando há a ionização de um átomo, as propriedades relacionadas às suas ligações químicas se modificam. Se o átomo é constituinte de uma molécula grande, essa modificação pode resultar na quebra da molécula ou na realocação do átomo, causando uma alteração molecular; essa molécula anormal pode vir a funcionar de maneira incorreta ou simplesmente deixar de funcionar, o que pode acabar em graves desajustes na função da molécula ou acarretar morte celular (BUSHONG, 2010).

Dois grandezas físicas muito importantes para a medicina nuclear são Exposição e Atividade. Exposição é a quantidade de cargas elétricas produzidas pela radiação por unidade de massa. Sua unidade no sistema Internacional de Medidas (SI) é o Coulomb por Quilograma (C/Kg), podendo ser expressa também em Roentgen. Atividade é definida como o número de desintegrações por segundo de uma fonte radioativa. A unidade no Sistema Internacional é o Becquerel (Bq), e também pode ser expressa em Curie (Ci). 1 Ci equivale a

$3,7 \times 10^{10}$ desintegrações por segundo (dps), enquanto 1 Bq equivale a 1 desintegração por segundo; sendo assim, 1 Ci é igual a $3,7 \times 10^{10}$ Bq (POWSNER; POWSNER, 2006).

Uma das principais grandezas de mensuração da radiação é a Dose Absorvida (Dt). A dose absorvida é a medida de energia transferida de uma radiação ionizante para qualquer material. Sua unidade no Sistema Internacional é o Gray (Gy), podendo também ser expressa em Rad (Radiation Absorbed Dose), sendo que 1 Gy é igual a 100 Rad. É importante lembrar que radiação ionizante é um termo que se aplica a qualquer radiação que tenha energia suficiente para criar pares de íons (POWSNER; POWSNER, 2006).

Outra importante grandeza é a Dose Equivalente (Ht), que de acordo com Powsner e Powsner (2006) significa a energia absorvida de radiação levando em conta o efeito biológico estimado de acordo com o tipo de radiação. Pode ser calculada através da seguinte fórmula:

$$Ht = Dt \times wr$$

Onde Dt é a dose absorvida, e wr é o fator de qualidade da radiação, que é diretamente dependente da TLE de cada tipo de radiação. Para radiações com alto TLE, o fator de qualidade também assume valores mais altos. A unidade do Sistema Internacional para Dose Equivalente é o Sievert (Sv), e outra unidade que também pode ser usada é o Rem (Roentgen-Equivalent-Man). 1 Sv equivale a 100 Rem (POWSNER; POWSNER, 2006).

A tabela 1 lista as principais grandezas e unidades utilizadas na Medicina Nuclear:

Tabela 1 - Grandezas e Unidades Importantes em Medicina Nuclear

Grandeza	Unidade no Sistema Internacional (SI)	Unidade Convencional	Equivalência
Exposição	Coulomb por Quilograma (C/Kg)	Roentgen (R)	$1 \text{ C/Kg} = 3,9 \times 10^3 \text{ R}$
Atividade	Becquerel (Bq)	Curie (Ci)	$1 \text{ Bq} = 2,7 \times 10^{-11} \text{ Ci}$
Dose Absorvida (Dt)	Gray (Gy)	Rad	$1 \text{ Gy} = 100 \text{ Rad}$
Dose Equivalente (Ht)	Sievert (Sv)	Rem	$1 \text{ Sv} = 100 \text{ Rem}$

Fonte: Powsner; Powsner, 2006.

Em 1906, foi descoberto que a radiosensibilidade é uma função do estado metabólico do tecido irradiado. A partir de então, tal descoberta passou a ser conhecida como lei de Bergonie e Tribondeau (batizada com os nomes dos cientistas responsáveis pelo achado), e basicamente diz que a radiosensibilidade de tecidos vivos é dependente da maturação e do metabolismo associados a eles. No campo do radiodiagnóstico, essa lei demonstra que um feto é consideravelmente mais radiosensível do que uma criança ou um adulto (BUSHONG, 2010).

O quadro 4 apresenta esquematicamente a lei de Bergonie e Tribondeau.

Quadro 4 - Lei de Bergonie e Tribondeau

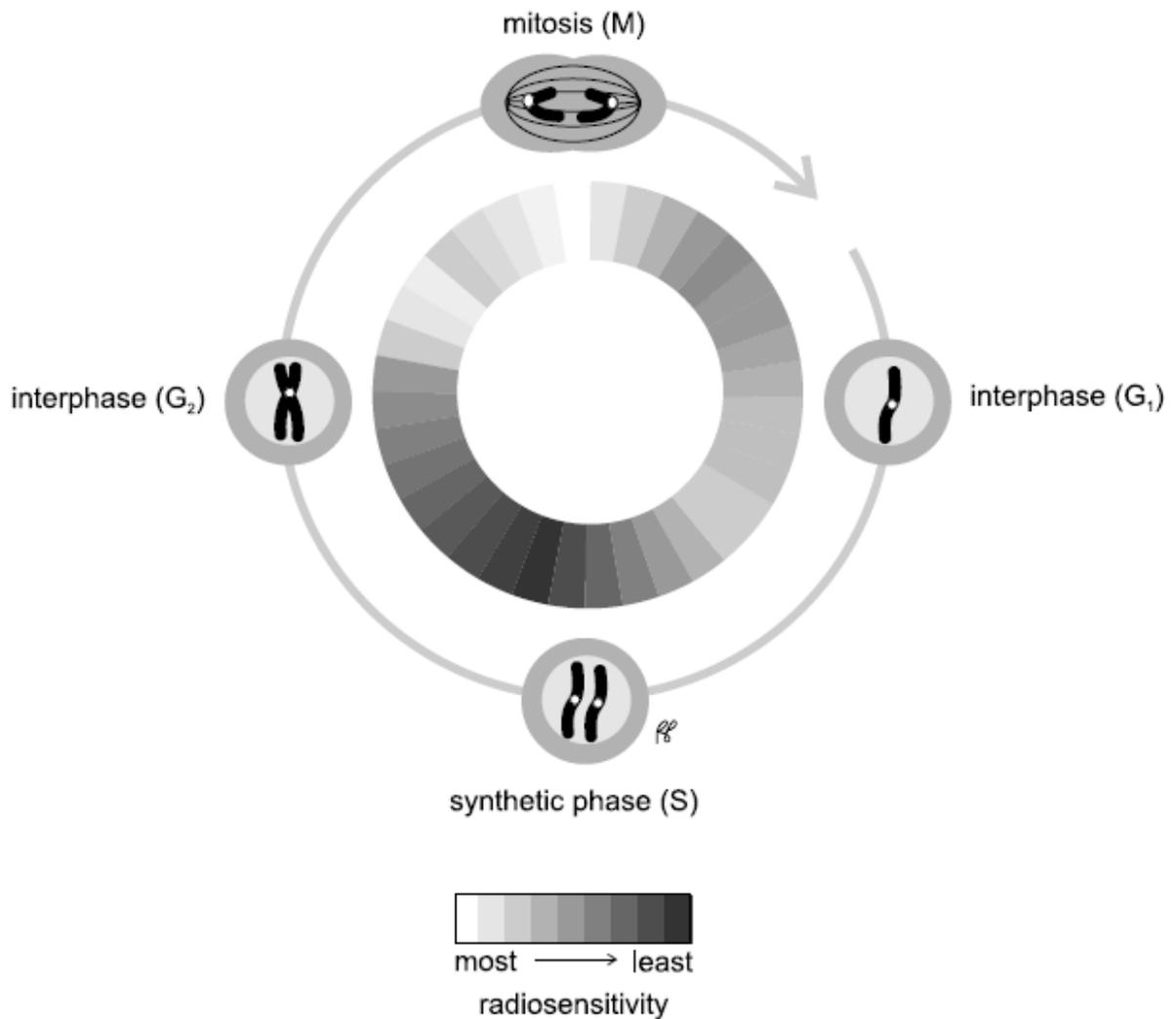
Lei de Bergonie e Tribondeau
<ul style="list-style-type: none"> • As células tronco são radiosensíveis; as células maduras são radioresistentes;
<ul style="list-style-type: none"> • Tecidos jovens e órgãos são radiosensíveis;
<ul style="list-style-type: none"> • Tecidos com grande atividade metabólica são radiosensíveis;
<ul style="list-style-type: none"> • Uma grande taxa de proliferação de células e uma taxa de crescimento de tecidos resultam no aumento da radiosensibilidade;

Fonte: Bushong, 2010.

A célula somática humana possui diferentes radiosensibilidades de acordo com a fase do seu ciclo celular. O ciclo celular pode ser dividido em 4 fases: Mitose (M), G1, Síntese (S) e G2. Na mitose é onde acontece a divisão celular. G1 é classificado como o primeiro período de crescimento celular, sendo também a fase que possui maiores variações no tempo de duração. Na Síntese é onde ocorre a duplicação do material genético (replicação do DNA). G2 é o segundo período de crescimento. Nas diferentes fases do ciclo celular, é na Mitose que a célula é mais radiosensível, e no final da fase de Síntese que possui a maior radioresistência. O período entre G1 e S é a segunda fase mais radiosensível da célula. O tempo médio entre duas mitoses é chamado de tempo do ciclo celular.

A figura 8 mostra a radiosensibilidade da célula de acordo com as diferentes fases do seu ciclo celular. As partes mais claras do círculo indicam maior radiosensibilidade, e as mais escuras, maior radiorresistência.

Figura 8 - Ciclo Celular e Radiossensibilidade Relativa



Fonte: Powsner; Powsner, 2006.

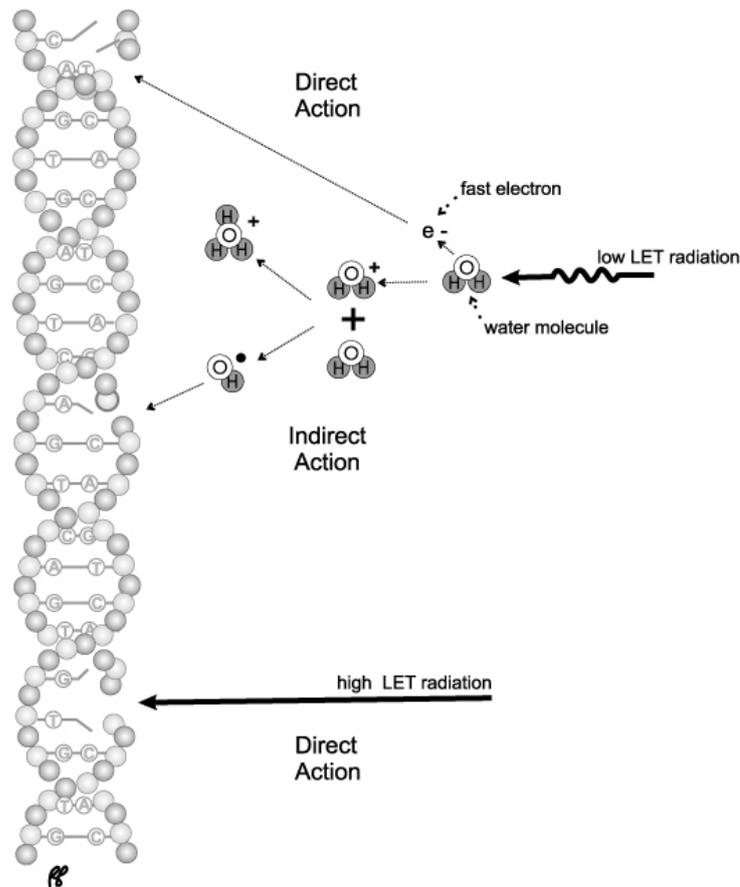
A molécula-alvo da radiação no corpo humano é a molécula de DNA, sendo a mais sensível à radiação. O efeito da radiação na molécula de DNA pode ser conseguido de duas maneiras: por efeito direto ou indireto. O efeito direto acontece quando o evento inicial de ionização ocorre na molécula-alvo, no caso o DNA; ou seja, a radiação interage diretamente com a molécula de DNA, depositando sua energia e causando danos diretos. Se o evento inicial de ionização ocorrer em uma molécula longe da molécula-alvo, e a partir da ionização desta o DNA for afetado, diz-se que o efeito foi indireto. O principal efeito em seres humanos expostos à radiação é o indireto, por causa da grande quantidade de moléculas de água presentes em nosso corpo (BUSHONG, 2010).

O efeito indireto é causado através da ionização das moléculas de água (radiólise da água) presentes no interior celular; essa ionização causa a produção de radicais livres, que irão

danificar a molécula de DNA. Radiações com baixa TLE costumam causar danos indiretos, enquanto radiações com alta TLE causam danos diretamente ao DNA (POWSNER; POWSNER, 2006).

A figura 9 esquematiza os efeitos diretos e indiretos da radiação à molécula de DNA.

Figura 9 - Ação Direta e Indireta da Radiação



Fonte: Powsner; Powsner, 2006.

2.2.1 Fatores Físicos que Afetam a Radiossensibilidade

A resposta de um tecido irradiado à radiação é determinada principalmente pela dose absorvida (Gy). Entretanto, mesmo em situações experimentais controladas, a irradiação de espécimes iguais utilizando doses de radiação idênticas, pode produzir efeitos diferentes. Essa discrepância de resultados mostra que existem outros fatores que interferem no grau de resposta à radiação, sendo classificados como fatores físicos e biológicos que afetam a radiossensibilidade (BUSHONG, 2010).

Bushong (2010), descreve 3 fatores físicos da seguinte forma:

- a) **Transferência Linear de Energia:** A Transferência Linear de Energia (TLE) é uma medida que indica a velocidade com que a energia da radiação ionizante é transferida para um tecido. Sua unidade é expressa em quiloelétron-volt de energia por micrometro de tecido (KeV/ μ m). Quanto maior for a TLE, ocorrem mais ionizações no tecido; sendo assim, radiações com altas TLE produzem maiores respostas biológicas no tecido.
- b) **Efetividade Biológica Relativa (EBR):** A Efetividade Biológica Relativa descreve quantitativamente a capacidade da TLE em produzir dano biológico. A EBR pode ser calculada a partir da seguinte fórmula:

$$EBR = \frac{DR_p}{DR_t}$$

Onde, DR_p é a dose de radiação padrão necessária para se produzir determinado efeito; e DR_t é a dose de radiação teste necessária para se produzir o mesmo efeito. Foi convencionalizado que a radiação padrão são os raios X de ortovoltagem, dentro da faixa de 200 a 250 KVp, sendo que a EBR dos raios X diagnósticos é de 1. A partir dessa fórmula podemos concluir que radiações com EBR menor do que 1 possuem uma TLE mais baixa do que a dos raios X diagnósticos, pois, se é necessário uma dose maior da radiação teste para causar o mesmo efeito provocado pela radiação padrão, então a TLE da radiação teste é menor do da radiação padrão. Enquanto que radiações com EBR maiores do que 1 tem uma TLE mais alta do que os raios X diagnósticos.

- c) **Prolongamento e Fracionamento da Dose:** Uma alta dose de radiação depositada em um curto período de tempo possui um grande efeito radiobiológico. Porém, se essa mesma dose de radiação for depositada em um período mais longo de tempo, o efeito será diminuído. Esse aumento de tempo pode ser conseguido de duas maneiras, fracionando ou prolongando a dose de radiação.

Quando a dose de radiação é emitida continuamente, mas à uma taxa de emissão menor, fala-se que ela foi prolongada. No outro caso, se a dose de radiação é emitida à uma mesma taxa de emissão, mas for dividida em frações iguais separadas por um período de tempo, diz-se que ela foi fracionada. Como exemplo, a aplicação de 6 Gy em 3 minutos (a uma taxa de 2 Gy/min), é letal para um camundongo, enquanto que se os mesmos 6 Gy forem aplicados em 600 horas (a uma taxa de 10 mGy/h) o camundongo sobrevive. Nesse exemplo, a dose foi prolongada, permitindo a sobrevivência do rato. Uma outra solução seria emitir a

mesma dose de 6 Gy a uma taxa de emissão constante de 2 Gy/min, mas separadas em 12 frações iguais de 0,5 Gy, separadas em 24 horas entre si; nesse contexto, o rato também sobreviverá. Nesse caso, diferente do primeiro caso onde a dose foi prolongada, houve um fracionamento da dose.

O prolongamento e o fracionamento da dose de radiação levam à diminuição dos efeitos da radiação, porque possibilita tempo para reparos intracelulares e para a recuperação dos tecidos.

2.2.2 Fatores Biológicos que Afetam a Radiossensibilidade

Ainda de acordo com Bushong (2010), existem fatores biológicos que interferem na resposta do tecido à radiação:

- a) Efeito do Oxigênio: O tecido quando irradiado em estado oxigenado (aeróbico) possui uma maior sensibilidade à radiação quando comparado em estado hipóxico (pouco oxigênio) ou anóxico (ausência de oxigênio). Quando a molécula de O_2 é irradiada há produção de espécies adicionais de radicais livres.
- b) Idade: A idade de uma estrutura biológica também interfere na radiossensibilidade da mesma. Em seres humanos, a radiossensibilidade é maior antes do seu nascimento, diminuindo com o passar do tempo até a fase adulta. Na velhice, os humanos se tornam mais radiossensíveis.
- c) Recuperação: Estudos demonstram que as células humanas são capazes de se recuperar de danos causados pela radiação. Se a dose de radiação depositada não for suficiente para causar a morte da célula (dose subletal) antes da sua próxima divisão, após um determinado período de tempo, a célula pode se recuperar do dano subletal da radiação ao qual ela foi submetida. Essa característica é variável, pois existem células que possuem uma capacidade maior de recuperação de dano subletal do que outras. Quando consideramos o organismo como um todo, a sua recuperação de danos da radiação é auxiliada não só pela recuperação, mas também pelo repovoamento feito pelas células sobreviventes. Outro fenômeno relacionado que pode ser observado é a atrofia decorrente de radiação. Quando um tecido ou órgão recebe uma dose de radiação em determinada quantidade, o seu volume pode diminuir. Esta atrofia acontece por causa da morte e desintegração de algumas células decorrente da radiação. Essa ausência celular resulta na

diminuição do volume de tecido. A combinação dos processos de repovoamento e reparo intracelular contribuem para a recuperação dos danos da radiação.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização do trabalho foram utilizados artigos científicos, bibliotecas, sites de pesquisa acadêmica, Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC) e Dissertações de Mestrado.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As principais aplicações terapêuticas da medicina nuclear são apresentadas e explicadas. A viabilidade, vantagens e desvantagens de cada tipo de tratamento, o benefício relativo e outros assuntos relevantes à cada diferente aplicação são discutidos neste capítulo.

4.1 Radiofármacos Empregados para Terapia

Para que um radionuclídeo possa ser empregado na terapia, são necessárias algumas características físicas e químicas, como a emissão de radiação corpuscular (radiação β , elétrons de conversão, elétrons Auger, ou radiação α). A emissão de radiação γ , em abundância razoável, pode servir para a formação de imagens cintilográficas, permitindo a estimativa da dosimetria e o monitoramento da resposta ao tratamento. Uma meia-vida física adequada deve estar entre 1 a 14 dias, e o radionuclídeo filho deve ser preferencialmente estável. O radioisótopo também deve possuir características químicas que permitam sua ligação com uma ampla classe de compostos com alta estabilidade in vivo. O radionuclídeo administrado (na forma livre ou combinado com algum fármaco) precisa ser excretado rapidamente após os processos metabólicos e deve ter pouca ou nenhuma afinidade ao sangue e tecidos normais do corpo (SRIVASTAVA; DADACHOVA, 2001).

Na tabela 2 são demonstrados alguns radioisótopos utilizados na terapia radionuclídica, seguido de suas respectivas características físicas, como meia-vida, tipo de radiações emitidas e suas energias. As energias listadas para as emissões particulares (Energia, KeV) são médias ponderadas.

Tabela 2 - Radionuclídeos para Terapia

Radionuclídeo	Meia-Vida	Partícula Emitida	Energia, KeV	Energia fóton γ (%)
³² P	14,3 dias	β^-	695	—
⁴⁵ Sc	3,3 dias	β^-	162	159 (68)
⁶⁷ Cu	2,6 dias	β^-	141	185 (49)
⁶⁷ Ga	3,3 dias	Auger	0,04-9,54 (572)	93 (37)
⁷⁷ As	1,6 dias	β^-	226	239 (1,6)
⁸⁹ Sr	50,5 dias	β^-	583	—
⁹⁰ Y	2,7 dias	β^-	935	—
¹⁰⁵ Rh	1,5 dias	β^-	190	319 (19)
¹⁰⁹ Pd	0,6 dias	β^-	360	88 (4)
¹¹¹ Ag	7,5 dias	β^-	350	342 (7)
¹¹¹ In	2,8 dias	Auger	0,5-25 (308)	171 (90); 245 (94)
^{117m} Sn	14 dias	CE	127; 152*	159 (86)
¹²³ I	13,2 horas	Auger	0,7-30 (289)	159 (83)
¹²⁵ I	60,1 dias	Auger	0,7-30 (479)	36 (7)
¹³¹ I	8 dias	β^-	181	364 (81)
¹⁵³ Sm	1,9 dias	β^-	225	103 (28)
¹⁵⁹ Gd	0,8 dias	β^-	311	363 (8)
¹⁶⁶ Ho	1,1 dias	β^-	667	80 (6)
¹⁷⁷ Lu	6,7 dias	β^-	140	208 (11)
¹⁸⁶ Re	3,7 dias	β^-	329	137 (10)
¹⁸⁸ Re	0,7 dias	β^-	795	155 (15)
¹⁹⁴ Ir	0,8 dias	β^-	808	328 (13)
^{195m} Hg	1,7 dias	CE	13-259 (180)	262 (32)
		Auger	2,5-9,6 (409)	
^{195m} Pt	4 dias	CE	17-130 (276)	99 (11)
		Auger	2,4-63 (466)	
¹⁹⁹ Au	3,1 dias	β^-	143	158 (37)
²⁰¹ Tl	3 dias	Auger	2,7-77 (253)	167 (11)
²¹¹ At	7,2 horas	α	5868 (41)	79 (21,3)

^{212}Bi	61 minutos	α	6051 (25)	727 (7)
		β^-	2246 (Max)	
^{213}Bi	46 minutos	α	1390 (Max)	440 (26)
		β^-	5870	
^{225}Ac	10 dias	α	5915	99 (93)
^{255}Fm	0,8 dias	α	7030 (93)	109 (24,6)

Fonte: Srivastava; Dadachova, 2001.

Dentre todos os radiofármacos utilizados na medicina nuclear terapêutica, o iodo-131 é o mais amplamente usado. Portanto, faz-se necessário um maior destaque e uma abordagem mais específica sobre suas características e aplicações dentro da medicina nuclear.

4.1.1 Iodo 131

O iodo é um dos elementos mais antigos reconhecidamente importante para as funções humanas e animais. É um elemento relativamente raro, sendo encontrado distribuído pelo solo (300 $\mu\text{g}/\text{Kg}$), ar (0,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), água do mar (5 $\mu\text{g}/\text{L}$) e corpo animal (0,4 mg/Kg). Dentro do corpo, sua maior concentração está na tireoide, e ainda pode ser encontrado em todos os tecidos e fluidos corporais (PONTES; ADAN, 2006).

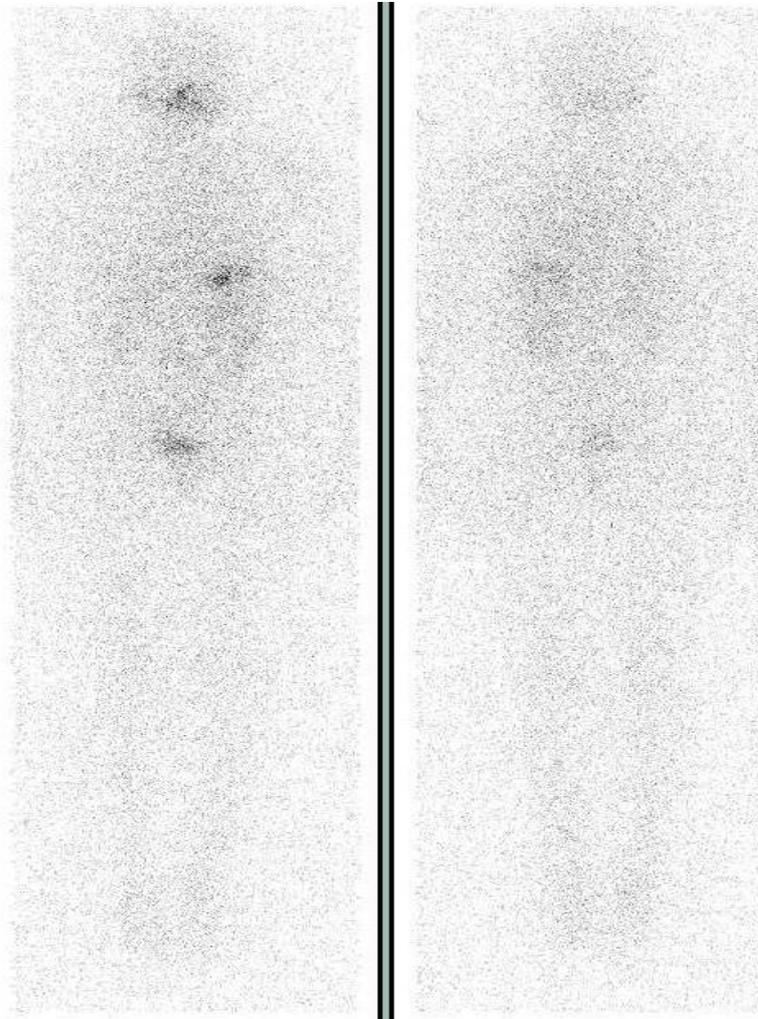
O iodo-131 pode ser indicado para o tratamento de manifestações benignas da tireoide como a doença de Graves, Bócio Multinodular Tóxico, ou Nódulos Tireoidianos Tóxicos de Funcionamento Autônomo; ou para o tratamento do Câncer de Tireoide. No tratamento do câncer de tireoide a terapia com ^{131}I tem sido usada para a ablação pós-operatória de remanescentes e para o tratamento do câncer de tireoide residual e de possíveis metástases após a tireoidectomia parcial ou completa (MEIER et al. 2002).

A terapia com iodo radiativo tem tido um importante papel como uma opção terapêutica de algumas doenças endócrinas e oncológicas. A administração oral do iodo radioativo (^{131}I) sob a forma de iodeto de sódio tem sido feita por mais de 40 anos como um tratamento eficaz do carcinoma diferenciado de tireoide, após tireoidectomia total ou parcial. O ^{131}I é um radioisótopo emissor de radiação β com energia máxima de 0.61 MeV e média de 0.192 MeV, tendo um alcance tecidual de aproximadamente 0.8 mm; meia-vida física de 8.1 dias e emite radiação gama com energia principal de 364 KeV. A radioiodoterapia em pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide, após o procedimento cirúrgico, tem obtido uma taxa de sobrevivência que supera a taxa de outras neoplasias. Além do emprego no

tratamento do carcinoma diferenciado da tireoide, o ^{131}I quando ligado à outras moléculas carregadoras também pode ser usado na terapia paliativa de outros cânceres, tais como o carcinoma hepatocelular e tumores neuroendócrinos (neuroblastoma e feocromocitoma maligno) (MIHAILOVIC, 2006).

Os órgãos críticos do iodo-131 (órgãos que possuem uma maior captação do radioisótopo livre no corpo) são as glândulas salivares, estômago, intestino e bexiga. A figura 10 mostra uma cintilografia em que há o acúmulo do ^{131}I por alguns desses órgãos; é possível ver a captação em glândulas salivares, estômago e bexiga.

Figura 10 - Acúmulo Fisiológico do Iodo-131 no Organismo



Fonte: Ell; Gambhir, 2004.

As propriedades químicas do iodo-131 são idênticas às do iodo estável, sendo assim, ele também participa dos mesmos processos metabólicos e síntese dos hormônios tireoidianos

igual ao iodo estável. Portanto, quando o paciente precisa ser submetido a certos procedimentos terapêuticos ou diagnósticos com ^{131}I (por exemplo a iodoterapia do CDT ou uma PCI, Pesquisa de Corpo Inteiro com ^{131}I , respectivamente), a alta concentração de iodo estável no organismo do paciente funciona como uma competição à captação do I-131 pela tireoide, pois para a tireoide não há diferenciação entre o iodo estável e o radioativo, e ela acaba absorvendo iodo estável no lugar do iodo radioativo, conseqüentemente diminuindo a dose de radiação entregue ao tumor e comprometendo a eficácia da terapia. A presença em grande quantidade de iodo estável no corpo do paciente é a causa mais frequente de redução de captação do iodo radioativo pela tireoide e por tumores diferenciados. Medicamentos, contrastes radiológicos, tinturas cosméticas e uma dieta baseada em alimentos biogênicos são os principais responsáveis por prover o iodo estável ao paciente. (PONTES; ADAN, 2006). Sendo assim, reduzir a quantidade de iodo estável no organismo é fundamental para o preparo do tratamento; essa redução é alcançada com um preparo que inclui além de restrições dietéticas pobres em iodo, a restrição com medicamentos e outras substâncias que possam interferir na concentração de iodo estável no paciente (SAPIENZA et al. 2005).

O quadro 5 lista o preparo para o paciente que será submetido a um tratamento do Carcinoma Diferenciado de Tireoide com Iodo-131 deve fazer.

Quadro 5 - Preparo para Tratamento do Carcinoma Diferenciado de Tireoide com ¹³¹I

Suspensão de Medicação		
- 5 dias: Drogas Anti-Tireoidianas: Propitiouracil, Tapazol		
- 30 dias: Hormônios tireoidianos com T4 (15 dias se reposição exclusiva com T3)		
- 90 dias: Drogas antiarrítmicas: Amiodarona (sob orientação médica)		
Evitar Contato ou Ingestão de Substâncias Contendo Iodo		
- 30 dias: Base para unha/esmalte, tratamento/canal dentário, tintura de cabelo, bronzeador		
- 90 dias: Xarope iodado, estudos radiológicos contrastados, colposcopia com teste de Sciller, anti-sépticos iodados (ex.: povidine, mercúrio-cromo, álcool iodado e iodex)		
Dieta Pobre em Iodo por 2 Semanas		
	Alimentos não Permitidos	Alimentos Permitidos
Sal	Sal iodado, Salgadinhos, Batata Frita industrializada	Sal não iodado
Peixes	Peixes, Frutos do Mar, Camarão, Ostras, Algas	Peixes de Água Doce (ex.: Pintado, Truta, Salmão)
Laticínios	Leite, Sorvete, Requeijão, Iogurte, Queijo, Leite de Soja, Tofu	Leite em pó Desnatado, Margarina e Manteiga sem Sal
Carnes	Carne Defumada, Carne de Sol, Caldo de Carne, Presunto, Embutidos, Bacon, Salsicha, Chucrute	Carnes Frescas
Ovos e Molhos	Gema de Ovo, Maionese, Molho de Soja	Clara de Ovo, Temperos, Óleo, Azeite, Vinagre
Frutas	Frutas Enlatadas ou em Calda, Frutas Secas Salgadas	Frutas Frescas e Sucos, Frutas Secas sem Sal (ex.: Nozes, Amendoim)
Vegetais	Agrião, Aipo, Couve de Bruxelas, Repolho, Enlatados (Azeitonas, Picles, Cogumelos)	Alface, Batata sem Casca, Beterraba, Brócolis, Cebola, Cenoura, Cogumelo Fresco, Couve, Ervilhas, Espinafre, Nabo, Pepino, Tomate, Vagem
Pães Massas Cereais	Pães Industrializados, Pizza, Cereais em Caixa (Sucrilhos/Cornflakes)	Pão Caseiro, Pão Frânces, Bolacha Integral ou Cream Cracker, Macarrão e Massas simples, Arroz, Aveia, Cevada, Farinha, Feijão, Milho, Trigo
Doces	Doces com Gema de Ovo, Chocolate	Açúcar, Mel, Geléia, Balas (exceto

	e Leite	Balas Vermelhas)
Bebidas	Café Instântaneo/Solúvel, Chá Preto, Chá Verde e Chá Mate	Café de Filtro, Sucos, Refrigerantes
Outros Cuidados		
<ul style="list-style-type: none"> - Evitar banho de mar - Não usar medicamentos e suplementos alimentares que contenham iodo (obs.: alimentos e bebidas com corante vermelho podem conter iodo, exemplo: balas, whisky) - Informar ao médico o uso de comprimidos, cápsulas ou remédios de cor vermelha 		

Fonte: Sapienza et al. 2005.

O iodo-131 ainda pode ser utilizado para diagnosticar metástases à distância do carcinoma diferenciado de tireoide através da PCI (Pesquisa de Corpo Inteiro) com ^{131}I . A PCI com ^{131}I possui uma baixa sensibilidade (em torno de 45% a 75%), entretanto com uma alta especificidade (96% a 100%). A baixa sensibilidade da PCI significa que a chance de diagnosticar a patologia para a qual ele foi indicado (no caso, o carcinoma diferenciado de tireoide) é baixa, acarretando em uma alta probabilidade do exame dar um falso-negativo (consequência da baixa captação e retenção do iodo-131 pelas células tumorais; essa característica de absorção do iodo pelas células tireoidianas tumorais também sofre influência direta do tipo e estágio do câncer); sua alta especificidade significa que a PCI com ^{131}I detecta apenas um tipo de patologia, que no caso seria o carcinoma diferenciado de tireoide. Vale ressaltar que a baixa resolução espacial da imagem cintilográfica obtida com o ^{131}I também diminui a sensibilidade do exame (ELL; GAMBHIR, 2004).

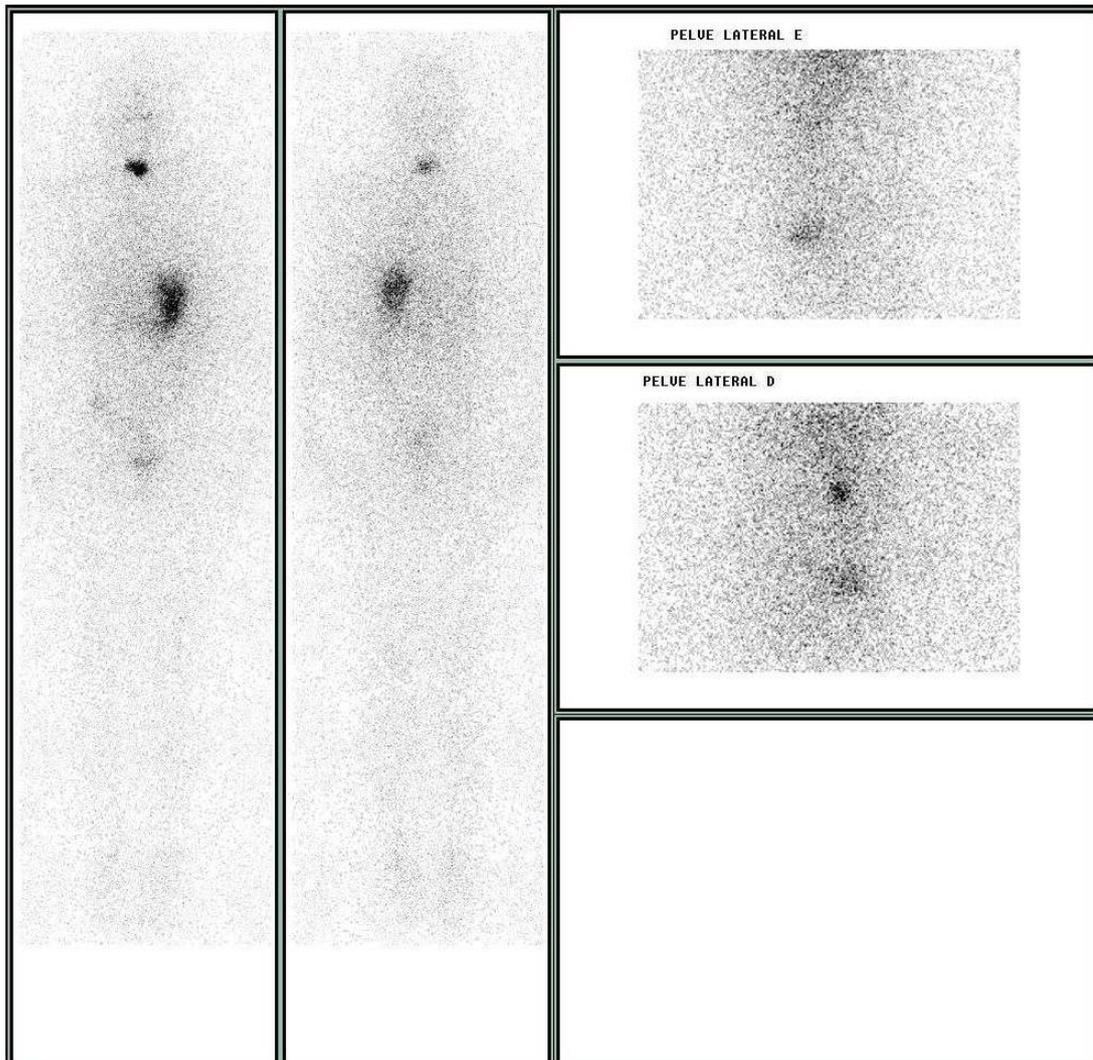
O preparo do paciente para a PCI deve seguir as mesmas orientações do quadro 4, com a ressalva de que o paciente deve estar em jejum no 1º e no 2º dia de exame. O protocolo para PCI engloba 4 dias. No primeiro dia é necessário fazer uma coleta de sangue do paciente para dosar os níveis de TSH e de T4 livre, além de fazer a dose de captação. Para aumentar a sensibilidade do exame, é necessário suprimir o hormônio tireoidiano (T4) para ativar um nível de TSH mínimo de 30 mU/L; essa medida é essencial para que a tireoide capte o máximo possível de Iodo radioativo na hora da realização da PCI, pois quando os níveis de T4 estão baixos no organismo, a hipófise (glândula responsável pela secreção do TSH – Hormônio Estimulante da Tireoide em tradução livre) aumenta os níveis de TSH, que por sua vez, irá elevar a captação de iodo pela tireoide (ELL; GAMBHIR, 2004).

No segundo dia, é feita a captação de 24 horas e realizada a dose para PCI. A captação de 24 horas é feita para medir a dose que vai ser administrada no paciente de iodo-131 para a

PCI. Para tanto, é dado para o paciente uma pequena dose de ^{131}I e avaliada a sua captação pela tireoide durante 24 horas; se houver captação, então a atividade de ^{131}I para a PCI deve ser de 2 mCi, se não a atividade administrada deve ser de 5 mCi. No quarto dia, é realizada a Pesquisa de Corpo Inteiro, e em região cervical com colimador do tipo Pinhole (ELL; GAMBHIR, 2004).

A figura 11 mostra uma Pesquisa de Corpo Inteiro Positiva com ^{131}I , onde pode-se avaliar a hipercaptação do radioisótopo pela tireoide. A imagem esquerda mostra uma aquisição anterior, enquanto a imagem ao lado dela mostra uma aquisição posterior; ambos os pequenos quadros da extrema direita são aquisições laterais da pelve, em perfil esquerdo (pelve lateral E) e direito (pelve lateral D).

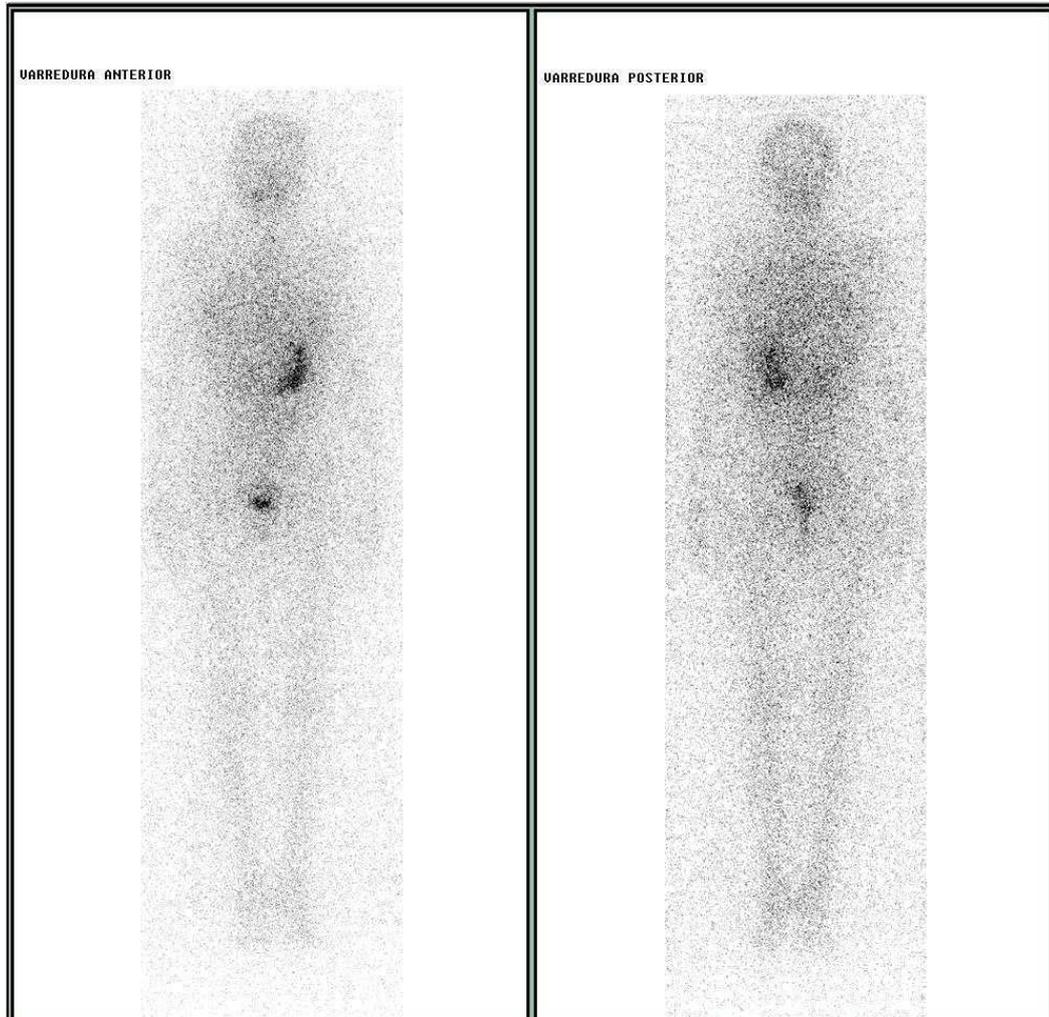
Figura 11 - PCI Positiva com ^{131}I



Fonte: Ell; Gambhir, 2004.

A figura 12 exemplifica uma Pesquisa de Corpo Inteiro Negativa com ^{131}I , evidenciando ausência de hipercaptação de ^{131}I pela tireoide. A imagem da esquerda é uma varredura anterior, enquanto à direita uma varredura posterior.

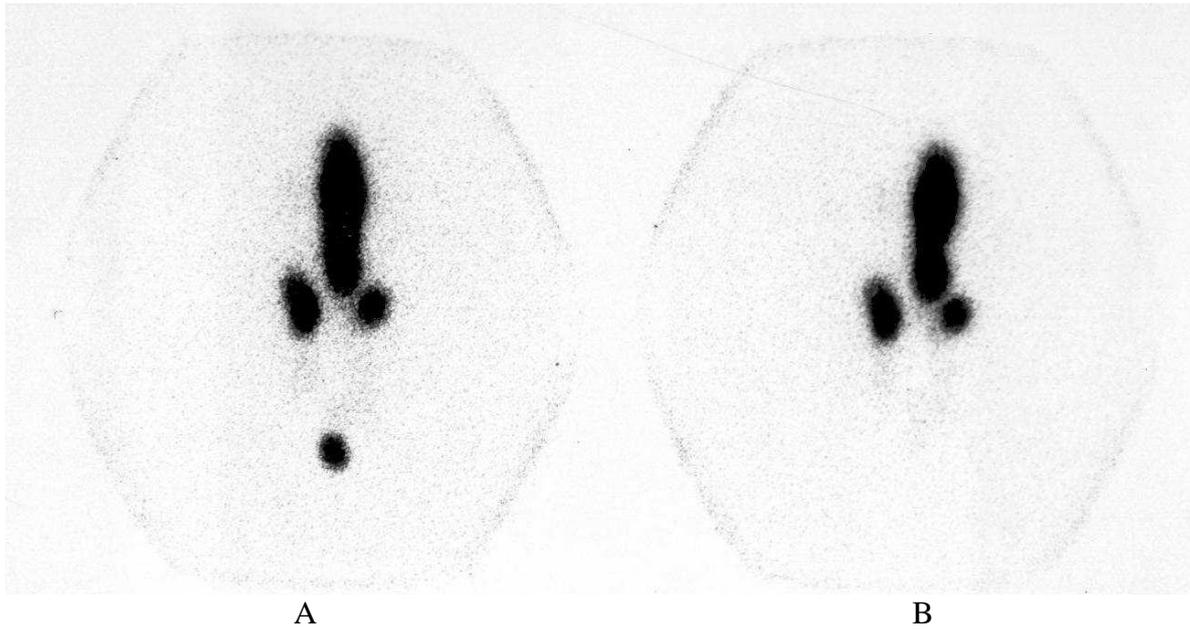
Figura 12 - PCI Negativa com ^{131}I



Fonte: Ell; Gambhir, 2004.

A figura 13 mostra uma pesquisa positiva de tireoide com ^{131}I utilizando um colimador Pinhole. A imagem da esquerda foi feita com um marcador, enquanto a da direita sem o marcador.

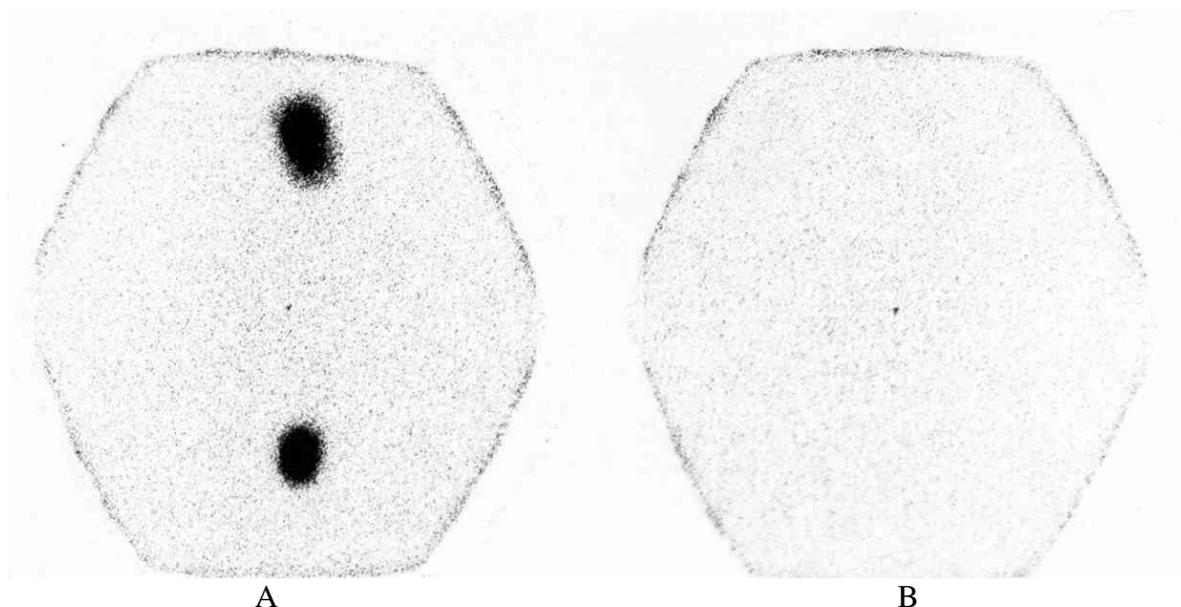
Figura 13 - Pesquisa Positiva de Tireoide com ^{131}I Utilizando Colimador Pinhole. A – com marcadores e B – sem marcadores



Fonte: Ell; Gambhir, 2004.

A figura 14 mostra uma pesquisa negativa de tireoide com ^{131}I utilizando um colimador Pinhole.

Figura 14 - Pesquisa Negativa de Tireoide com ^{131}I Utilizando Colimador Pinhole. A – com marcadores e B – sem marcadores



Fonte: Ell; Gambhir, 2004.

4.2 Aplicações Terapêuticas da Medicina Nuclear

A Medicina Nuclear terapêutica utiliza fontes abertas de radiação para a entrega seletiva de radiação em tumores ou órgãos específicos.

A terapia radionuclídica possui várias aplicações, desde a iodoterapia para o tratamento da tireotoxicose e do câncer de tireoide, até termos mais amplos como a terapia radionuclídica do câncer (CHATAL; HOEFNAGEL, 1999).

A terapia radionuclídica do câncer é um tipo de terapia que utiliza radionuclídeos emissores de radiação corpuscular de alta Transferência Linear de Energia (TLE), associados a fármacos ou traçadores que irão acumular-se nas células tumorais, depositando doses letais de radiação no tumor e poupando os tecidos saudáveis. Se o radionuclídeo é associado a um anticorpo ao invés de um fármaco, o procedimento terapêutico é classificado como radioimunoterapia. A radioimunoterapia utiliza geralmente emissores de radiação Beta (β^-) e possui aplicações no tratamento do linfoma não - Hodgkin. Entretanto, para a destruição de micrometástases, a radiação Beta pode não ser muito eficiente. Nesses casos, costuma-se utilizar radionuclídeos emissores de radiação Alfa ou de elétrons Auger para a destruição de

célula única, por possuírem um alcance menor nos tecidos, e uma TLE maior e mais adequada (UNAK, 2002).

O desenvolvimento de uma estratégia para a terapia radionuclídica de tumores possui dois fatores limitantes:

- a) Deve haver pouca ou nenhuma incorporação do radiofármaco pelas células normais, enquanto este deve ser incorporado pelas células tumorais em alta concentração;
- b) O radionuclídeo deve depositar toda a sua energia nas células tumorais e não nas células normais.

O lugar exato de deposição do radiofármaco na célula é um fator muito importante para a escolha do radionuclídeo. Por exemplo, se o local da deposição do radiofármaco é o núcleo celular, um emissor de elétrons Auger pode ser mais eficiente na sua destruição, enquanto que em caso de deposição na superfície da célula, é preferível a utilização de emissores de radiação Beta (UNAK, 2002).

As aplicações da medicina nuclear terapêutica abrangem áreas como o tratamento de tumores (tumores sólidos, micrometástases, leucemias e linfomas), a palição da dor (tecido mole e a dor óssea decorrente de metástases) e os tratamentos não-oncológicos (radiosinovectomia, ablação medular, microesferas) (SRIVASTAVA; DADACHOVA, 2001).

A medicina nuclear permite o tratamento sistêmico de doenças (terapia de múltiplos focos patológicos simultaneamente) com a entrega seletiva de radiação à tumores ou órgãos específicos, ao contrário de outros métodos terapêuticos que utilizam radiação ionizante, como a radioterapia.

A irradiação de focos tumorais feita pela radioterapia acaba entregando altas doses de radiação à tecidos saudáveis. O emprego de radioisótopos livres ou ligados à fármacos permite a entrega seletiva de radiação apenas à tumores ou órgãos específicos, poupando os tecidos saudáveis.

Chatal e Hoefnagel (1999) reforçam que a medicina nuclear terapêutica permite o tratamento de doenças benignas como o hipertireoidismo, e provê uma alternativa terapêutica para ao tratatamento cirúrgico da artrite. O uso de radiofármacos no tratamento do câncer possui a vantagem de combinar um tratamento de seletividade específica com a abordagem sistêmica.

A terapia radionuclídica de diferentes doenças e desordens possui importantes vantagens em relação a outros métodos terapêuticos. Desde a abordagem com ^{131}I no tratamento do hipertireoidismo e do CDT, até aplicações menos empregadas como a radiosinovectomia e a palição da dor óssea.

4.2.1 Radioiodoterapia do Hipertireoidismo

A hipersecreção dos hormônios da tireoide, a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3), resultam em um estado clínico conhecido como hipertireoidismo (ou tireotoxicose). A causa mais comum do hipertireoidismo nos Estados Unidos é o bócio difuso tóxico, ou doença de Graves. O bócio nodular tóxico (doença de Plummer) é outra doença que pode ser a causa de um quadro de hipertireoidismo, porém o desenvolvimento de um quadro de hipertireoidismo através dela é menos comum (HARBERT, 1987).

Aproximadamente 93% dos hormônios secretados pela tireoide consistem em tiroxina, e os outros 7% em triiodotironina. Contudo, praticamente toda a tiroxina é convertida em triiodotironina nos tecidos. Além do T3 e T4, a tireoide ainda secreta a calcitonina, um importante hormônio para o metabolismo do cálcio (GUYTON; HALL, 2006).

A glândula tireoide se encontra na porção anterior do pescoço, logo abaixo da cartilagem tireoide e em frente à traquéia. Seus dois lobos são unidos por um istmo na forma de uma concha, pesando em média entre 15 a 20 gramas em um ser humano adulto. As células foliculares (tipo de célula presente na tireoide) são as responsáveis pela produção dos hormônios tireoidianos. A hipófise é a glândula responsável pelo controle das células foliculares, e conseqüentemente da produção de hormônios tireoidianos, através da secreção do hormônio estimulante da tireoide (TSH, em inglês thyroid-stimulating hormone). A secreção do TSH é estimulada pelo hormônio liberador da tirotropina (TRH), um tripeptídeo formado pelo hipotálamo; A glândula hipófise é sensível aos níveis de hormônio tireoidiano presentes no corpo, dessa forma, em casos de baixos níveis de T3 e T4 no organismo há a liberação de TSH que por sua vez irá estimular a produção dos hormônios tireoidianos. Em situação inversa, quando os níveis de T3 e T4 estão demasiado altos, a liberação do TSH diminui, automaticamente diminuindo os níveis de tiroxina e triiodotironina (HARBERT, 1987).

As principais funções fisiológicas da glândula tireoide são a síntese, o armazenamento e a secreção de hormônios iodados que regulam o metabolismo celular, portanto, o iodo é essencial para a produção hormonal da tireoide. O iodo capturado e organificado pela tireoide é utilizado na síntese dos hormônios tireoidianos (HARBERT, 1987).

São necessários cerca de 50 miligramas de iodo, sob a forma de iodeto, para formar uma quantidade normal de tiroxina, equivalendo a aproximadamente 1 mg/semana. A maior parte do iodeto é excretado através dos rins, mas cerca de 1/5 é retirado do sangue pelas

células da tireoide e utilizado para a síntese dos hormônios tireoidianos (GUYTON; HALL, 2006).

Geralmente, o hipertireoidismo resulta de um adenoma (tumor) localizado na tireoide, que acaba por secretar uma grande quantidade de hormônio tireoidiano. Enquanto o tumor continuar secretando uma grande quantidade de hormônios, a secreção de hormônios pela tireoide é quase ou totalmente inibida, pois os altos níveis hormonais tireoidianos liberados pelo adenoma irão suprimir a produção do TSH pela hipófise, acarretando na desestimulação da liberação dos hormônios pela glândula tireoide (GUYTON; HALL, 2006).

A Doença de Graves é uma manifestação patológica autoimune, órgão-específica, que se diferencia de todas as outras doenças autoimunes por possuir associação frequentemente ao aumento de função do órgão alvo. É a causa mais comum do quadro de hipertireoidismo em pacientes com menos de 50 anos e é caracterizada por infiltração linfocitária da glândula tireoide e ativação do sistema imune com elevação dos linfócitos T circulantes. Partindo do ponto de vista clínico, a Doença de Graves caracteriza-se por aumento difuso e hiperatividade da glândula tireoide, associada ou não a oftalmopatia infiltrativa. O quadro clínico de tireotoxicose causado pela Doença de Graves é diretamente causada pelos auto-anticorpos que ativam o receptor do TSH (ANDRADE; GROSS; MAIA, 2004).

Iagaru e McDougall (2007) reforçam que a doença de Graves é a causa mais comum de tireotoxicose, que se desenvolve por causa de anticorpos que ativam os receptores de TSH das células foliculares. Em alguns casos de nódulos hiperfuncionantes, a causa é uma mutação nos receptores de TSH que promovem o funcionamento dos receptores na ausência do TSH.

O aumento dos níveis dos hormônios tireoidianos pelo organismo afetam diversos órgãos e sistemas, principalmente o cardiovascular e o ósseo. Aumento da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, da massa e contração ventricular esquerda são resultados da grande concentração de hormônios da tireoide livres pelo corpo. O quadro de tireotoxicose pode levar a complicações mais graves como insuficiência cardíaca congestiva (ICG), cardiomiopatia e arritmias, principalmente fibrilação atrial (10% a 30% dos casos). O hipertireoidismo também está relacionado ao aumento da reabsorção óssea, elevação da excreção de cálcio e fósforo na urina e fezes, com conseqüente diminuição na densidade mineral óssea e risco de fraturas em mulheres com idade mais avançada. Alguns estudos ainda indicam que os pacientes com hipertireoidismo apresentam uma maior probabilidade de morte devido a doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e fraturas do colo do fêmur (ANDRADE; GROSS; MAIA, 2004).

Atualmente existem três opções de tratamento para o hipertireoidismo de Graves: terapia com drogas anti tireoidianas, cirurgia e o tratamento com iodo radioativo (^{131}I). Nenhum desses métodos de tratamento é considerado ideal, pois não atua diretamente na patogênese da disfunção. Diferentes fatores influenciam a escolha do tratamento como idade do paciente, volume da tireoide, severidade do hipertireoidismo, preferência do paciente e do médico, recursos disponíveis e a prática médica local. O tratamento com ^{131}I tem sido cada vez mais utilizado como primeira opção terapêutica, devido a sua fácil administração e por se tratar de um tratamento definitivo (ANDRADE; GROSS; MAIA, 2004).

Após a administração oral do ^{131}I , este vai ser absorvido pelas células tireoidianas concentrando a maior parte da radiação na glândula tireoide. O ^{131}I decai emitindo radiação β e γ ; a destruição da célula folicular é causada devido à ação da radiação β . A radiação β emitida pelo ^{131}I tem um poder de penetração no tecido de 1 a 2 mm, causando danos não só as células que a captaram, mas também às células de áreas adjacentes. Os achados histológicos após o tratamento com iodo radioativo são necrose e edema das células epiteliais, além de infiltrado leucocitário. O processo inflamatório agudo é seguido de fibrose da glândula tireoide (MONTE; CALLIARI; LONGUI, 2004).

A terapia com iodo-131 causa uma tireoidite intensa devido à radiação, seguida de fibrose intersticial progressiva e atrofia glandular, resultando na destruição da capacidade de produção de hormônios pela glândula tireoide. De início acontece a morte das células tireoidianas seguido da liberação de antígenos na circulação, associada com elevação dos anticorpos e na imunorreatividade celular contra o receptor do TSH. Após esses eventos pode ocorrer a ablação de todo o tecido tireoidiano, e a conseqüente ausência de antígenos tireoidianos acarretaria na redução da autoimunidade (ANDRADE; GROSS; MAIA, 2004).

O tratamento com ^{131}I no hipertireoidismo de Graves é bem tolerado, e exceto pelo hipotireoidismo permanente ou transitório radioinduzido nenhum efeito colateral significativo tem sido relatado (ANDRADE; GROSS; MAIA, 2004).

Existem diversos esquemas de tratamento do hipertireoidismo com ^{131}I , variando a dose administrada ou o tratamento associado à administração de drogas anti-tireoidianas antes, durante ou depois do ^{131}I . Alguns estudos demonstraram que doses reduzidas de ^{131}I estão relacionadas à menores incidências de hipotireoidismo, contudo, às custas de menores taxas de cura do hipertireoidismo, e que doses mais altas de ^{131}I acarretam no aumento da incidência do hipotireoidismo (ANDRADE; GROSS; MAIA, 2004).

O principal fundamento para a utilização prévia de drogas anti-tireoidianas seria a redução da quantidade de T3 e T4 armazenados na tireoide. Isso evitaria uma manifestação

conhecida como “tempestade tireoidiana” (ou crise tireotóxica), pois após a terapia com ^{131}I ocorre uma inflamação da glândula tireoide (tireoidite); caso haja uma grande quantidade de hormônios armazenados na glândula, essa inflamação irá provocar a liberação desses hormônios levando a um quadro de hipertireoidismo exacerbado após a terapia com ^{131}I (ANDRADE; GROSS; MAIA, 2004).

Meier et al. (2002) estabelece algumas diretrizes para a radioiodoterapia do hipertireoidismo: os níveis de T3 e T4 livres, e TSH devem ser medidos e revisados. A captação de iodo pela glândula tireoide também deve ser estabelecida através do teste de captação de 24 horas; um pré-tratamento com drogas anti-tireoidianas pode servir para diminuir a quantidade de hormônio tireoidiano armazenado pela glândula tireoide; o formulário de consentimento deve conter alguns itens específicos acerca do tratamento com ^{131}I :

- Mais do que apenas um tratamento com iodo radioativo pode ser necessário;
- O risco de hipotireoidismo é alto, especialmente após o tratamento da doença de Graves, e nesses casos a ingestão diária ao longo da vida de hormônio tireoidiano pode ser necessária;
- Seguimento a longo prazo será necessário;
- Oftalmopatias podem piorar ou ser desenvolvidas após a radioiodoterapia;
- Raramente, pode haver dor transitória no pescoço ou exacerbação dos sintomas do hipertireoidismo secundário devido à tireoidite decorrente da radiação;

Existem dois métodos comuns para se calcular a dose de ^{131}I administrada: um é estabelecer uma dose fixa para todos os pacientes. O outro é a obtenção de uma dose calculada baseada no tamanho da glândula tireoide e em sua porcentagem de absorção de iodo em 24 horas. A ultrassonografia é um método diagnóstico capaz de determinar com certa precisão o tamanho da glândula. As doses fixas variam dentro de uma faixa de 185 a 555 MBq (5 a 15 mCi). Uma abordagem variada ao método de dose fixa é aplicar uma dose adicional de ^{131}I quando a tireoide é grande ou quando a absorção de iodo é relativamente baixa (IAGARU; McDOUGALL, 2007).

Outra causa menos comum do quadro de hipertireoidismo é o Bócio Multinodular Tóxico (Doença de Plummer). Em pacientes com bócio nodular tóxico, a tireoide é normalmente mais resistente à iodoterapia com ^{131}I do que os pacientes com a Doença de Graves. Por isso, a dose padrão para o tratamento com ^{131}I da Doença de Plummer é frequentemente aumentada em cerca de 20% a 50% da dose administrada em pacientes com

Graves, alcançando doses de aproximadamente 15 mCi a 25 mCi (555 MBq a 925 MBq). Entretanto em contrapartida, o hipotireoidismo é um efeito colateral menos comum no tratamento da doença de Plummer com ^{131}I quando comparado às taxas alcançadas na doença de Graves (HARBERT, 1987).

Além do tratamento com ^{131}I , a outra opção terapêutica é a remoção cirúrgica da tireoide. A doença de Plummer é frequentemente manifestada em pacientes mais velhos; por causa disso é importante torná-los eutireoidianos com drogas anti-tireoidianas antes do tratamento definitivo (IAGARU; McDOUGALL, 2007).

Outro radioisótopo que pode ser utilizado para a radioiodoterapia do hipertireoidismo é o ^{125}I . A idéia da substituição do ^{131}I pelo ^{125}I é derivada da tentativa de reduzir a incidência de hipotireoidismo depois do tratamento. Isso se deve por causa da forma de decaimento do ^{125}I , pois ao invés da radiação β emitida pelo ^{131}I , o ^{125}I decai emitindo elétrons Auger e sua radiação gama é menos energética do que a do ^{131}I ; isso teoricamente aumentaria a radiação depositada no ápice das células (responsáveis pela produção de hormônios), e pouparia o núcleo das células foliculares mais distantes. Entretanto, na prática, aproximadamente a mesma taxa de hipotireoidismo é alcançado tanto com a utilização do ^{131}I quanto do ^{125}I , demonstrando não haver vantagens na utilização do iodo-125, principalmente por ser um radioisótopo muito mais caro (HARBERT, 1987).

Um quadro especial que é importante ressaltar é o hipertireoidismo na infância e adolescência. A principal causa de hipertireoidismo na infância é decorrente da doença de Graves; contudo é uma doença pouco frequente na infância e adolescência, sendo que somente 1% a 5% dos pacientes afetados estão compreendidos dentro dessa faixa etária. Seu pico de incidência na infância acontece entre os 11 e 15 anos. A partir do momento que a doença de Graves desencadeia a autoimunidade, o anticorpo anti-receptor do TSH causa uma produção excessiva de T3 e T4, causando o quadro de hipertireoidismo (MONTE; CALLIARI; LONGUI, 2004).

Problemas físicos e psíquicos são as principais manifestações da tireotoxicose na infância não tratada, sendo acompanhados frequentemente por perda de peso, taquicardia, sudorese, polidipsia, poliúria, alterações de comportamento, diminuição do rendimento escolar e queda da mineralização do esqueleto. Atualmente, há três tipos de tratamento para o hipertireoidismo na infância: fármacos anti-tireoidianos, cirurgia e radioiodoterapia. Cada uma dessas abordagens terapêuticas apresentam vantagens e limitações diferentes (MONTE; CALLIARI; LONGUI, 2004).

A utilização de drogas anti-tireoidianas em crianças tem uma alta incidência de efeitos colaterais. Aliado a isso, crianças possuem uma menor consistência em tomar medicações resultando em taxas de remissão menores; quando altos níveis de medicamentos anti-tireoidianos são necessários por um longo tempo, a chance de remissão é improvável. A remoção cirúrgica é tecnicamente mais difícil em crianças e poucos cirurgiões são treinados para este procedimento. Devido a essas complicações a terapia com ^{131}I tem sido muito utilizada para o tratamento do hipertireoidismo de Graves em crianças. A principal preocupação com a utilização do ^{131}I na infância é o aumento do risco de câncer e leucemia, além de efeitos adversos na fertilidade (IAGARU; McDOUGALL, 2007).

O principal efeito colateral do tratamento com ^{131}I é o hipotireoidismo permanente. Hipotireoidismo transitório pode ocorrer em cerca de 2 a 5 meses após o uso do iodo radioativo. Gravidez, lactantes, níveis baixos de captação de ^{131}I , presença de nódulo tireoidiano maligno ou suspeito de malignidade são contra indicações ao tratamento com iodo-131 para o hipertireoidismo (ANDRADE; GROSS; MAIA, 2004).

Segundo Andrade, Gross e Maia (2004) as taxas de cura do hipertireoidismo em pacientes tratados com ^{131}I variam de 60% a 90% e são diretamente dependentes da dose utilizada.

Dentre as diferentes opções terapêuticas para o manejo do hipertireoidismo, a radioiodoterapia tem se destacado cada vez mais por se tratar de um método de tratamento definitivo, de fácil manejo e seguro.

De acordo com Andrade, Gross e Maia (2004) um estudo comparativo realizado no Brasil avaliando os custos de tratamento entre as opções terapêuticas para o hipertireoidismo decorrente da Doença de Graves (tratamento com drogas anti-tireoidianas, cirurgia e radioiodoterapia com ^{131}I), o tratamento com ^{131}I apresentou menor custo, melhores índices custo/eficácia e custo/efetividade e a vantagem adicional da redução do volume glandular. Estima-se que aproximadamente mais de 2 milhões de pacientes portadores da Doença de Graves tenham sido submetidos ao tratamento com ^{131}I , sem evidências de aumento da frequência de defeitos congênitos em crianças cujos pais fizeram esta forma de tratamento. Segundo a Comissão Internacional de Proteção Radiológica, o risco de dano genético associado à exposição ao tratamento com ^{131}I é de aproximadamente 0,005%, considerando-se menor do que o risco espontâneo de desenvolvimento de tais danos. As doses utilizadas de ^{131}I também parecem não afetar a fertilidade, e as doses de radiação depositadas nas gônadas decorrentes do tratamento são similares ou menores do que as doses recebidas de um exame de tomografia computadorizada de abdome, pielografia endovenosa e enema baritado. Não foi

evidenciado qualquer relação da dose terapêutica de ^{131}I com a formação de um câncer radioinduzido (carcinogênese).

A taxa de cura do hipertireoidismo com ^{131}I alcança valores entre 60% e 90%. Andrade, Gross e Maia (2004) apontam como principais características associadas às causas do insucesso do tratamento: bócio volumoso antes do tratamento, a não redução do bócio após a administração do ^{131}I , níveis basais de anticorpos elevados e a associação do tratamento com drogas anti-tireoidianas.

A possível interferência das drogas anti-tireoidianas na eficácia do tratamento é um tema muito controverso na literatura. Segundo Andrade, Gross e Maia (2004) as drogas anti-tireoidianas inibem a organificação do iodo-131 pela tireoide, além de reduzir a formação de radicais livres e podem limitar a eficácia do tratamento com ^{131}I . Entretanto vários trabalhos científicos demonstram resultados controversos entre si. Um estudo realizado por Andrade, Gross e Maia (2001) avaliou 2 grupos de pacientes com hipertireoidismo, um grupo foi tratado apenas com ^{131}I enquanto o outro recebeu doses de Metimazol (droga anti-tireoidiana); verificou-se que não houve diferença entre às taxas de hipotireoidismo (56,3% contra 55,2%), eutireoidismo (28,1% contra 31,0%) e persistência do hipertireoidismo (15,6% contra 13,8%) depois de 1 ano de seguimento, indicando que o uso do Metimazol não possui interferência na eficácia da radioiodoterapia do hipertireoidismo; a taxa de cura após 3 meses do tratamento com iodo-131 dos pacientes desse estudo foi de aproximadamente 80%, independente dele ter recebido ou não um pré-tratamento com drogas anti-tireoidiana.

Contudo, outro estudo realizado por Imseis et al. (1998) sugere que esses resultados talvez não se apliquem quando for utilizada o Propiltiouracil como droga anti-tireoidiana antes do tratamento. Esse estudo demonstrou que a utilização do Propiltiouracil interfere no tratamento, reduzindo a eficácia do tratamento com ^{131}I , em possível consequência à permanência mais longa dessa droga na tireoide quando comparada ao Metimazol.

Outro estudo realizado por Cruz, Takahashi e Albino (2006) avaliou a relação custo/benefício entre o tratamento com drogas anti-tireoidianas e a radioiodoterapia do hipertireoidismo pela Doença de Graves. Foram revisados 56 prontuários de diferentes pacientes acometidos pela Doença de Graves, sendo que desses 56, 23 eram de pacientes tratados com drogas anti-tireoidianas e 33 eram de pacientes submetidos ao tratamento com ^{131}I , no período de 1990 a 1997, seguidos pelo tempo mínimo de 2 anos. Os resultados demonstraram que 91,3% dos pacientes tratados com drogas anti-tireoidianas atingiram o eutireoidismo, com uma taxa de insucesso de 8,7% dos pacientes, que permaneceram hipertireoidianos; no grupo tratado com iodo radiativo, a melhora clínica foi alcançada por

todos os pacientes: 61,8% atingiram o hipotireoidismo e 38,2% o eutireoidismo. Acredita-se que alta taxa de pacientes com hipotireoidismo após o tratamento seja devido à estimação incorreta do peso da glândula tireoide, valor utilizado para calcular a dose de radiação administrada de ^{131}I no paciente. Outra característica importante abordada por este estudo foi o custo necessário para cada um dos dois tratamentos. O grupo de pacientes que foi submetido à terapia com drogas anti-tireoidianas precisou de um maior número de exames e consultas, resultando em um custo médio de R\$ 1.345,81 no período de dois anos, enquanto que o custo médio do grupo tratado com iodo-131 foi de R\$ 622,94; 53,7% menor do que o alcançado pelo tratamento clínico.

A escolha cirúrgica para o tratamento do hipertireoidismo nem sempre é muito utilizada, para se evitar os riscos decorrentes de um procedimento terapêutico e o longo período de internação do paciente.

O estudo feito por Cruz, Takahashi e Albino (2006) demonstra que a iodoterapia é a opção terapêutica com melhores índices de cura e custo/benefício do hipertireoidismo de Graves. Os custos da radioiodoterapia em dois anos de seguimento são menores do que os alcançados com a utilização de drogas anti-tireoidianas; contudo, quadros de tratamento de pacientes com recidivas e necessidade de retratamentos com ^{131}I alcançam custo maiores do que com drogas anti-tireoidianas.

4.2.2 Radioiodoterapia do Carcinoma Diferenciado da Tireoide

Carcinomas diferenciados da tireoide abrangem cerca de 80% dos tumores malignos de tireoide. Carcinomas indiferenciados alcançam cerca de 15% e os carcinomas medulares respondem aos 5% restantes. Os tumores malignos de tireoide podem ser classificados em 4 grupos:

- a) Carcinoma bem-diferenciado: Neste grupo se encaixam o Adenoma Papilar e Papilo-Folicular; Carcinoma Folicular; e o Carcinoma celular de Hurthle.
- b) Carcinoma Indiferenciado (Anaplastico): O Carcinoma de células pequenas e o Carcinoma de células gigantes são exemplos de carcinomas indiferenciados.
- c) Carcinoma Medular;
- d) Outros tumores malignos: Como o Sarcoma, Linfoma, Carcinoma Epidermóide, Tumor Metastático e o Teratoma Maligno (HARBERT, 1987).

O carcinoma de tireoide é o tumor maligno mais comum dentre as glândulas endócrinas. Noventa por cento dos nódulos tireoidianos malignos são carcinomas de tireoide bem diferenciados, incluindo carcinomas papilares e foliculares (MIHAILOVIC, 2006).

O termo radioiodoterapia com ^{131}I é geralmente usado para indicar o tratamento do câncer de tireoide recorrente ou residual no leito tireoidiano ou de lesões metastáticas em qualquer lugar (MIHAILOVIC, 2006).

O tratamento com ^{131}I e a terapia supressora com tiroxina são as principais modalidades complementares ao tratamento cirúrgico do Carcinoma Diferenciado de Tireoide. O esquema de tratamento mais empregado com iodo-131 consiste na administração de 30 mCi a 150 mCi para a ablação de remanescentes glandulares e atividades maiores para o tratamento de metástases ganglionares, pulmonares ou ósseas (entre 150 mCi a 250 mCi, definidos de forma empírica) (SAPIENZA et al. 2005).

Sapienza et al. (2005) define, que o objetivo da terapia com ^{131}I é a redução da recorrência e mortalidade do carcinoma de tireoide através da erradicação de focos tumorais microscópicos ou macroscópicos, além de aumentar a precisão da pesquisa de corpo inteiro com iodo-131 (PCI com ^{131}I) e a dosagem de tireoglobulina.

O primeiro passo para o tratamento do Carcinoma Diferenciado da Tireoide (CDT) é a ressecção da glândula, seguido do emprego terapêutico do iodo-131. Pacientes que foram submetidos à tireoidectomia parcial, é recomendado a ressecção total da glândula, pois a presença de tecido tireoidiano remanescente irá causar uma competição pela captação do iodo-131 e impedirá uma maior elevação dos níveis de TSH (SAPIENZA et al. 2005).

Além das glândulas tireoides, os linfonodos afetados do pescoço também devem ser removidos. A ablação com iodo-131 é necessária para eliminar tecido tireoidiano normal remanescente e destruir vestígios microscópicos ocultos do carcinoma. Há duas condições que devem existir para que o paciente possa ser submetido ao tratamento com ^{131}I : os remanescentes tireoidianos devem ser vistos em uma cintilografia de corpo inteiro (PCI), e a captação de 24 horas de ^{131}I deve ser maior do que 0.5% (MIHAILOVIC, 2006).

Os pacientes portadores do CDT submetidos apenas à remoção cirúrgica da glândula possuem altas taxas de recorrência. Em contraste, pacientes tratados com a cirurgia seguida da iodoterapia com ^{131}I alcançam uma taxa de sobrevivência que excede a taxa de muitas outras patologias malignas (MIHAILOVIC, 2006).

Em relação aos efeitos benéficos da terapia com ^{131}I associado às taxas de recorrência e mortalidade, muitos são os físicos que defendem que a ablação com ^{131}I deve ser administrada seletivamente. A terapia com iodo radioativo não possui efeitos benéficos para

pacientes de baixo risco (tumores intra-tiroidais < 1-1.5 cm) e não há nenhum impacto nas taxas de recorrência em pacientes com microcarcinoma papilar de tireoide com linfonodos positivos. Portanto a maioria dos pacientes com carcinoma papilar de tireoide em estágios iniciais da doença (estadiamento de T1N0M0, tumores primários com menos de 1 cm, sem acometimento de linfonodos e sem metástases) podem geralmente ser conduzidos após a cirurgia com um tratamento de supressão da tiroxina, ao invés de tratar o paciente com ^{131}I para a ablação de remanescentes, pois os riscos de recorrência e mortalidade do câncer são muito baixos. Para os pacientes que possuem um alto risco de recorrência da doença, estes devem ser tratados com ^{131}I , desde que a iodoterapia com iodo-131 diminua as taxas de recorrência e mortalidade. Sendo assim, pacientes com grande carcinoma papilar invadindo os nódulos linfáticos adjacentes, carcinoma folicular de tireoide, e aqueles com evidências de metástases à distância, são geralmente indicados ao tratamento com iodo-131 para ablação da tireoide (MIHAILOVIC, 2006).

Muitas instituições administram uma dose padrão de 1.1 GBq de ^{131}I . Outros centros dão uma quantidade mais arbitrária de 3.7 GBq, que atualmente obriga o paciente a ficar hospitalizado de 1 a 3 dias para evitar radioexposição excessiva à família e ao público. Existe uma variedade de abordagens para selecionar a quantidade da atividade administrada. O método mais amplamente usado é administrar uma dose fixa, independente da absorção do radioiodo nas lesões metastáticas ou remanescentes. A modificação da dose baseada em alguns fatores, tais como a massa do tecido e absorção do traçador, e a dosimetria paciente-específico, também são disponíveis para a radioiodoterapia (MIHAILOVIC, 2006). De acordo com Meier et al. (2002) a ablação pós-operatória de remanescentes no leito tireoidiano deve ser feita administrando de 2.75 à 5.55 GBq de ^{131}I , dependendo da absorção do iodo radioativo e da quantidade de tecido residual presente.

As maiores complicações evitadas do tratamento com iodo-131 segundo Mihailovic (2006) são a fibrose pulmonar e a supressão da medula óssea. Muitos profissionais da área recomendam que a dose de radiação estimada para a medula óssea seja menor do que 2 Gy. Para aqueles pacientes que serão tratados com grandes quantidades de iodo radioativo é indicado que se faça a dosimetria, para determinar quanto de ^{131}I pode ser administrado de modo seguro. A retenção de ^{131}I no corpo do paciente em 48 horas deve ser menor do que 4.44 GBq ou 2.96 GBq se há presença de metástases pulmonares difusas, para reduzir o toxicidade.

A preparação do paciente para o tratamento pós-operatório com iodo-131 do carcinoma diferenciado de tireoide deve seguir os mesmos procedimentos indicados no

quadro 4, que inclui o uso descontinuado de preparos contendo iodo, suplementos iodados, hormônios tireoidianos e outras medicações que possam afetar potencialmente a capacidade do tecido tireoidiano de acumular o iodo por tempo suficiente antes da terapia com ^{131}I , entre outras restrições. A suspensão do hormônio tireoidiano é essencial para alcançar um nível de TSH mínimo de 30 mU/L. Setenta e duas horas após a terapia com iodo radioativo, uma PCI é feita com o objetivo de detectar tecido metastático ou tumoral que não foi visto na PCI diagnóstica. A repetição da pesquisa e da terapia são necessárias em intervalos de 6 a 12 meses até que não haja mais concentração de ^{131}I . A dose cumulativa total dada à um paciente com graves metástases distantes durante a sua vida é de 37 GBq. Gravidez não deve ser permitida antes de um ano após a última terapia realizada (MIHAILOVIC, 2006).

O seguimento à terapia com iodo-131 baseia-se em terapia com levotiroxina ao longo da vida (levotiroxina é um hormônio sintético usado no tratamento de reposição hormonal da tireoide). Após a radioiodoterapia, o paciente deve ser acompanhado pelo resto de sua vida, incluindo avaliação física periódica, raio -X de tórax e medidas do hormônio tireoidiano e dos níveis de tireoglobulina e a realizações de PCIs. Uma terapia com ^{131}I bem sucedida resulta na ausência da absorção do iodo radioativo na PCI e em um nível de Tireoglobulina normal. A pesquisa de corpo inteiro é geralmente recomendada 1 ano após o tratamento em pacientes de baixo risco; em pacientes de alto risco a PCI pode ser feita mais cedo, de 4 a 6 meses após a radioiodoterapia (MIHAILOVIC, 2006).

O INCA (2002) define a conduta diagnóstica, terapêutica e o seguimento do paciente para o tratamento do CDT da seguinte forma:

Fase 1 – Diagnóstica:

- É necessária a realização de uma cintilografia de tireoide e captação de ^{131}I nas 24 horas;
- PCI com 5 mCi de ^{131}I ;
- Raio-x de tórax para avaliar a possível existência de metástases pulmonares passíveis de detecção através desse método (se indisponível o do pré-operatório);
- Nos casos de metástases pulmonares, prova de função respiratória, para avaliar-se a contra indicação ao tratamento actínico;
- Dosagens séricas de cálcio e fósforo e hemograma;
- Dosagens dos níveis de TSH e tireoglobulina;

Fase 1 – Terapêutica:

- Se a captação de 24 horas estiver entre 5% a 10%, procede-se à dose ablativa (3700 MBq/100 mCi), com o paciente sob internação em quarto especial até que a radiometria a 1 metro seja igual a 1,8 mR/h;
- Se a captação de 24 horas for menor do que 5%, deve se proceder ao rastreamento de corpo inteiro com 185 MBq de ^{131}I :
 - Se positivo apenas em região cervical, proceder à dose ablativa.
 - Se positivo a distância, proceder à dose terapêutica (de 5550 a 7400 MBq/150 a 200 mCi).
 - Negativo: Se o paciente apresentar tireoglobulina baixa, apenas acompanha-se o caso; Se o paciente apresentar tireoglobulina alta, considera-se a possibilidade de dose terapêutica, com o objetivo de tratar micrometástases não detectadas no rastreamento.

Obs.: Em ambos os casos de rastreamento positivo, o paciente é internado em quarto especial e só será liberado quando apresentar uma radiometria de 5 mR/h a 1 metro de distância. Em um período de 7 a 10 dias depois do tratamento, é feito um novo rastreamento em todo o corpo, pós-dose, para evidenciar possíveis áreas metastáticas que não foram detectadas antes;

Fase 2 – Seguimento:

- Após 6 meses do tratamento, avaliar a ablação radioativa para verificar se há necessidade de uma nova radioiodoterapia;
- Quando a PCI com ^{131}I tornar-se negativa, deve-se manter o paciente sob acompanhamento com dosagens seriadas de tireoglobulina:
 - Se a tireoglobulina estiver baixa, apenas mantém-se o acompanhamento;
 - Se a tireoglobulina estiver alta, deve-se proceder com outros exames diagnósticos (Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética) ou outros radiafármacos ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamib, ^{201}Tl io, etc...), para a detecção da possível fonte de tireoglobulina, e considerar, casos individualizados, a radioiodoterapia mesmo com rastreamento negativo.
 - Se houver metástase óssea ou doença residual, encaminhar o paciente para a radioterapia externa.

Obs.: O nível de tireoglobulina em um paciente sem a glândula tireoide em uso de hormônio (em supressão) deve ser menor do que 0,5 ng/ml. Se estiver mais alto do que 1 ng/ml deve-se suspender o hormônio do paciente e realizar, com o paciente em hipotireoidismo, exames como a PCI e nova dosagem de tireoglobulina. Se a tireoglobulina aumentar ou apresentar uma curva em ascendência, é porque há presença de doença em atividade e deve ser feita uma nova iodoterapia;

O INCA (2002) ainda salienta que o acompanhamento do paciente é muito importante para prevenir ou tratar possíveis sequelas do tratamento a longo prazo, como: Leucopenia, plaquetopenia ou alterações da calcemia e da fosfatemia; Infertilidade; Alterações das provas de função respiratória; aparecimento de outras neoplasias; supressão do TSH endógeno. O retorno do paciente é previsto para acontecer 6 meses após a iodoterapia, procedendo-se aos seguintes exames:

- Cintilografia de tireoide e captação de ^{131}I em 24 horas;
- PCI com 5 mCi de ^{131}I ;
- Dosagem sérica de cálcio, fósforo e tireoglobulina;
- Hemograma completo;

Se os resultados forem todos normais, é programado um novo retorno dentro de um ano. Se os resultados saírem todos alterados, aplicam-se as condutas apropriadas, inclusive as de iodoterapia que foram descritas.

Mihailovic (2006) sumariza os principais efeitos adversos decorrentes do tratamento com iodo radioativo em complicações a curto e longo prazo. Dentre as complicações a curto prazo pode-se discorrer sobre: Tireoidite provocada pela radioiodoterapia pode ocorrer em cerca de 20% dos pacientes com grandes remanescentes tireoidianos. Dentre os sintomas que costumam aparecer de 2 a 4 dias após a administração do iodo-131 no paciente, estão dor de ouvido e pescoço difusa; deglutição dolorosa e sensibilidade e inchaço na região da tireoide; todos esses sintomas são transientes e geralmente respondem à drogas anti-inflamatórias e analgésicos. Também é importante salientar que a tireoidite radio-induzida pode causar hipertireoidismo passageiro, que pode ser melhorada com o uso de drogas bloqueadoras beta-adrenérgicas. Crise tireotóxica (ou tempestade tireoidiana) (hiperatividade extrema e súbita da tireoide) raramente ocorre em pacientes que possuem hipertireoidismo secundário a grandes massas de metástases funcionantes, devido a liberação radio-induzida do hormônio tireoidiano das metástases. Em pacientes com tal quadro, pré tratamento com drogas anti-tireoidianas antes da radioiodoterapia pode minimizar ou prevenir esta manifestação. O uso de medicação

bloqueadora beta-adrenérgica pode ajudar. Sialodenite pode ocorrer em 12% dos pacientes tratados. É comum manifestar-se no segundo dia após o tratamento e desaparecer 3 dias depois; seus sintomas são passageiros e manifestam-se por inchaço e sensibilidade das glândulas salivares, boca seca e gosto metálico por algumas semanas. Em 67% dos pacientes são observados sintomas gastrointestinais e acredita-se que são causados pela absorção do iodo radioativo na parede do estômago. Náusea de intensidade leve sem vômito começa duas horas após a terapia. Os pacientes são orientados a não ingerir comidas sólidas a partir da meia-noite do dia anterior à terapia até duas horas após o tratamento, para acelerar a absorção do ^{131}I e minimizar a retenção pelo estômago; É muito importante prevenir o vômito do iodo radioativo para impedir contaminação ambiental. Depressão da medula óssea é transitória e ocorre dentro do primeiro mês após a administração do ^{131}I . Ela é seguida de anemia passageira (em 36% dos pacientes), trombocitopenia (em 3% dos pacientes) e leucopenia (em 10% dos pacientes). Essas manifestações clínicas são resolvidas espontaneamente. Efeitos locais induzidos pela radiação incluem manifestação de dor, inflamação, hemorragia e edema nos locais de metástases; O tratamento mais adequado é administrando analgésicos. Quando há metástases cerebrais conhecidas ou suspeitas, aconselha-se um pré tratamento com grandes doses de corticosteróides para prevenir inchaço agudo frequentemente provocado pela radioiodoterapia.

Entre as complicações a longo prazo: raramente há depressão das funções das gônadas. Leucemia é observada muito esporadicamente. De acordo com alguns estudos, doses terapêuticas e diagnósticas de iodo radioativo não resultam no aumento da leucemia. Entretanto, esta complicação é de interesse quando as doses de radioiodo superam 37 GBq. O aparecimento de tumores sólidos decorrentes da terapia possui uma baixa incidência e a sua relação não é bem esclarecida nos pacientes tratados. É recomendado que nas primeiras 24 horas após ao tratamento, o paciente tenha uma hidratação adequada para reduzir a exposição à bexiga. Fibrose pulmonar deve ser considerada se grandes quantidades de iodo radioativo são usadas para tratar pacientes com múltiplas metástases pulmonares difusas ou muito difundidas (MIHAILOVIC, 2006).

A concentração e o tempo de permanência do ^{131}I nas células tumorais irá determinar a dose de radiação absorvida pelo tecido, pois grande parte da sua irradiação vem das partículas β emitidas pelo decaimento do ^{131}I , e possuem um alcance muito limitado (cerca de 90% da energia é absorvida em um raio inferior a 1 mm) (SAPIENZA et al. 2005).

É importante frisar que as células do carcinoma diferenciado de tireoide não possuem a mesma capacidade de concentrar e armazenar o iodo que as células tireoidianas normais.

Além da captação diminuída, a retenção de ^{131}I também é menor pelo tumor do que pelo tecido tireoidiano normal, pois as células tumorais apresentam uma menor capacidade de organificação do iodo e de síntese hormonal. Essas alterações fisiológicas apresentadas pelas células neoplásicas tireoidianas reduzem a dose de radiação absorvida pelo Carcinoma Diferenciado da Tireoide. A redução da competição com iodo não-radioativo, o estímulo para captação e retenção celular e o aumento da atividade administrada são métodos que podem ser utilizados para elevar o grau de captação e retenção celular do iodo-131, conseqüentemente aumentando a dose de radiação absorvida pelas células tumorais (SAPIENZA et al. 2005).

Dentre os métodos utilizados para aumentar a dose de radiação absorvida de ^{131}I , a redução da competição com iodo não radioativo é muito importante para evitar a diminuição da quantidade de ^{131}I absorvido pelas células tireoidianas em detrimento da absorção de iodo estável. A suspensão dos hormônios tireoidianos visa alcançar um nível mínimo de 30 $\mu\text{U/mL}$ de TSH endógeno no paciente. Para os pacientes que fizeram a ressecção da glândula tireoide e estão fazendo reposição hormonal com T4, recomenda-se a suspensão desse hormônio por 4 a 6 semanas (ou do T3 por 2 a 3 semanas). Contudo, há casos em que a suspensão dos hormônios tireoidianos não conseguem fornecer um TSH mínimo de 30 mU/L. Nessas situações pode-se esperar mais duas semanas ou optar pelo estímulo adicional com TSH humano recombinante (TSHr 0,9 mg via intramuscular nos 2 dias anteriores à administração do ^{131}I). O uso do TSHr pode ser recomendado em pacientes com tumores hipocaptantes ou de alto risco, ou mesmo na utilização apenas de TSHr nos pacientes em que o estímulo endógeno prolongado é potencialmente perigoso (casos de metástases cerebrais ou contra-indicação do hipotireoidismo por estado clínico crítico) (SAPIENZA et al. 2005).

Ainda há pacientes que mesmo com a estimulação com TSH possuem uma baixa captação de iodo-131. Tumores pouco diferenciados apresentam baixa captação de ^{131}I e conseqüentemente uma chance de resposta ao tratamento com ^{131}I diminuída. Para esses pacientes que apresentam baixa captação de ^{131}I ou até mesmo ausência, e com evidências clinico-laboratoriais de progressão da doença, podem ser medicados com análogos do ácido retinóico, utilizados com o objetivo de tentar reduzir a taxa de crescimento e promover uma rediferenciação celular no tumor. Essa rediferenciação celular induzida pelo ácido retinóico pode resultar em uma maior concentração de iodo pelo tumor. Em cerca de 40% dos pacientes após a administração de 1,5 mg/Kg de ácido retinóico durante 5-6 semanas, observa-se um aumento de da captação de iodo-131. Contudo, a utilização do ácido retinóico traz a possibilidade de reações adversas, como alterações de pele e mucosa, hepatotoxicidade,

dislipdemia, distúrbios psiquiátricos e alterações ósseas, tendo a gravidez e a amamentação como contra-indicações absolutas (SAPIENZA et al. 2005).

A retenção do iodo-131 dentro das células tireoidianas é outra característica que pode ser modificada através da utilização de drogas. A administração de carbonato de lítio aumenta a retenção celular de ^{131}I no CDT, influenciando mais as células tumorais do que as células tireoidianas normais. Tendo esta finalidade, o carbonato de lítio é administrado na dose de 300 mg a cada 8 horas na semana anterior à radioiodoterapia. O aumento da captação e o retardo da eliminação do ^{131}I foi observado em 77% das metástases e 86% dos remanescentes glandulares quando comparadas PCIs com e sem lítio em 15 pacientes, estimando um aumento de 2,3 vezes da dose absorvida. Contudo, o principal problema relacionado à utilização do carbonato de lítio é a proximidade entre seus níveis terapêuticos e tóxicos. O quadro mais comum decorrente do emprego do carbonato de lítio é a toxicidade leve, ocorrendo mesmo com concentrações menores que 1,5 mEq/l, e manifestando-se principalmente com tremores finos e alterações do trato gastrointestinal. Em situações de grave toxicidade, as manifestações são neurológicas, distúrbios renais e respiratórios (SAPIENZA et al. 2005).

A última forma de se aumentar a dose de radiação absorvida pelo tumor é administrar uma maior atividade de ^{131}I . Sapienza et al. (2005) postula que a maioria das instituições de medicina nuclear utilizam atividades fixas de iodo-131, determinadas de acordo com as áreas de acometimento: 100-150 mCi para o tratamento de remanescentes, 150-175 mCi para o tratamento de linfonodos acometidos, 175-200 mCi para metástases pulmonares e 200-250 mCi para metástases ósseas. O aumento da atividade administrada tem por objetivo além da irradiação de metástases conhecidas, a irradiação de pequenas lesões que não foram detectadas. Seguindo esta linha de raciocínio, podemos concluir que o limite para a atividade administrada passa a ser definido não pela dosimetria das lesões, mas sim pela tolerância do paciente (SAPIENZA et al. 2005).

Quando aumentamos a atividade administrada, aumentamos proporcionalmente não só a irradiação ao tumor, mas também aos demais órgãos. Mesmo a medula óssea não sendo o órgão crítico na radioiodoterapia, é o órgão crítico na avaliação da dose máxima a ser administrada por causa da sua grande radiosensibilidade, considerando um maior risco de depressão medular para doses acima de 200 a 300cGy. Administrando doses que respeitem esses limites, a ocorrência de depressão medular é extremamente rara, mesmo com doses de atividade superiores a 300 mCi (SAPIENZA et al. 2005).

A tabela 3 lista a dose de radiação absorvida por órgão em indivíduos tireoidectomizados após a administração de iodo-131.

Tabela 3 - Dose Absorvida por Atividade em Cada Órgão após Administração de ^{131}I

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

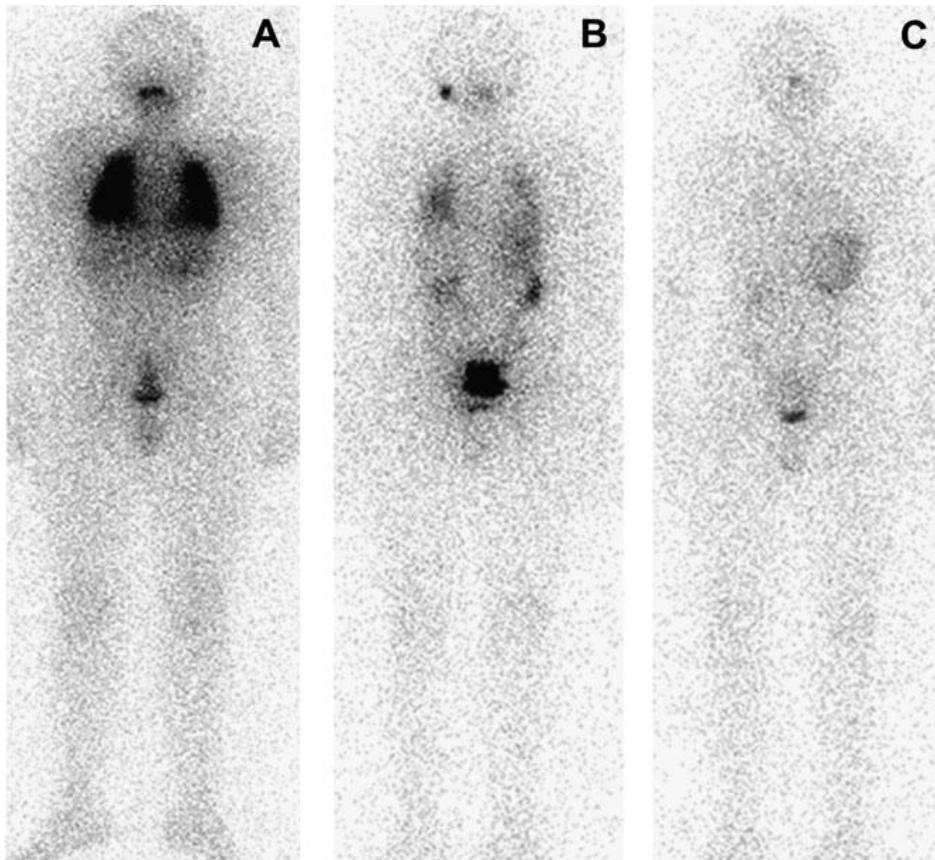
Fonte: Sapienza et al. 2005.

Náuseas e vômitos, epigastralgia e sialodenite são reações adversas que podem ocorrer com o aumento da atividade administrada de ^{131}I . Gestação é uma contra-indicação absoluta para qualquer procedimento da radioiodoterapia (SAPIENZA et al. 2005).

A remoção cirúrgica do CDT possui altos índices de recidiva quando não há o pós-tratamento com iodo-131. Isso torna a radioiodoterapia do carcinoma diferenciado de tireoide um tratamento complementar extremamente essencial para o seguimento dos pacientes.

O tratamento de remanescentes locais de células tumorais e de metástases a distância é de extrema importância. A figura 15 mostra um tratamento bem sucedido com ^{131}I de um paciente com metástases pulmonares, com um estadiamento T4N1M1 proveniente de um carcinoma papilar de tireoide, alcançado com repetidas doses de alta energia de ^{131}I . A imagem (A) é uma PCI com ^{131}I antes do tratamento: a captação pulmonar difusa de I-131 é devido às metástases pulmonares difusas; a imagem (B) é uma nova PCI com ^{131}I após 2 doses terapêuticas de ^{131}I : a diminuição da captação pulmonar indica resposta das metástases pulmonares ao tratamento; A imagem (C) é outra PCI com ^{131}I após 3 doses terapêuticas de ^{131}I : não há captação pulmonar anormal, indicando resposta completa ao tratamento.

Figura 15 - Tratamento de Metástases Pulmonares, Decorrentes de um Carcinoma Papilar de Tireoide, com ^{131}I



Fonte: Oyen et al. 2007.

Cox e Lebeau (2011) defendem o uso do ^{131}I após a tireoidectomia total ou parcial por 3 razões: o ^{131}I pode detectar metástases anteriormente desconhecidas e, portanto funciona como uma ferramenta de estadiamento final em pacientes com câncer de tireoide; o ^{131}I é usado para a ablação de qualquer tecido tireoidiano normal residual restante depois da tireoidectomia total ou parcial, o que aumenta a sensibilidade dos testes de seguimento; o ^{131}I serve como uma terapia adjuvante do câncer de tireoide que pode existir após o tratamento cirúrgico.

Associado às vantagens como terapia complementar, a possibilidade de tratar micrometástases que não foram vistas anteriormente é outra principal vantagem do ^{131}I no CDT.

4.2.3 Radioimunoterapia

A técnica da radioimunoterapia (RIT) consiste no uso de anticorpos monoclonais antígeno-específicos (Acm) ou reagentes Acm-derivados para a entrega de radionuclídeos terapêuticos ao tumor. A radioimunoterapia possui aplicações no tratamento do linfoma, da leucemia, e de tumores sólidos (SRIVASTAVA; DADACHOVA, 2001).

Os anticorpos monoclonais são os responsáveis por levarem o radioisótopo até a lesão, servindo como um meio de transporte. A ação do radioisótopo no tumor causa um efeito citotóxico mediado por apoptose e citotoxicidade. A utilização de um anticorpo como uma “molécula carregadora” faz com que a escolha de um antígeno-alvo seja um fator determinante para a eficácia do tratamento (AKANJI, 2006).

Existem 3 fatores interdependentes que são fundamentais para a atuação da RIT: o anticorpo, o radionuclídeo empregado e seu acolhimento no tumor alvo. Existem diversas variáveis responsáveis pela resposta do tumor ao tratamento, como a radiosensibilidade do tumor, a dose de radiação entregue, sua taxa de dose e a sua penetração. Outros fatores muito importantes para a RIT são a *fisiologia tumoral* e a *farmacocinética das construções anticorpo-alvo*. Pressão intratumoral, vascularização e barreiras para a penetração dos anticorpos, influenciam a quantidade de anticorpos-alvo acrescentados ao tumor, sendo também afetados pela natureza da doença. Deve-se também ser levada em consideração a quantidade de antígenos-alvo no tumor e em outros tecidos (GOLDENBERG, 2002).

Ainda segundo Goldenberg (2002), as estratégias para aprimorar a Radioimunoterapia podem ser resumidas em 5 objetivos:

- (i) Aumentar a absorção de anticorpos e a distribuição no tumor aumentando o fluxo e permeabilidade vascular tumoral, usando moléculas menores e possivelmente explorando estratégias de pré-direcionamento;
- (ii) diminuição de anticorpos sem-alvo no sangue através de mecanismos de depuração in vivo ou adsorção ex vivo, bem como abordagens de pré direcionamento;
- (iii) proteção de órgãos normais da radiotoxicidade, por exemplo, usando fatores de crescimento hematopoiéticos e reconstituição células-tronco do sangue periférico, e bloqueando a reabsorção de fragmentos de anticorpos pelos rins com aminoácidos catiônicos, osaminas, e seus polímeros;
- (iv) diminuir a imunogenicidade da imunoglobulina humanizada ou o uso de anticorpos humanos, ou através de imunossuppressores;
- (v) aumentar a dose de radiação e a taxa de dose no tumor sem concomitantemente acrescentar radiação cumulativa em órgãos normais, o qual pode ser realizado por muitas outras

estratégias e talvez também ajustando a dose de anticorpos e a dose programada de radiofarmaceutico (GOLDENBERG, 2002).

Akanji (2006) ainda salienta que a ligação ou incorporação máxima do radionuclídeo pelo anticorpo em conjunção com a retenção máxima de ligação com o antígeno específico é capaz de definir a potência de um radioimunoterápico.

As moléculas de Anticorpos Monoclonais (Acm) são ligadas com isótopos radioativos emissores de radiação β^- ou α , podendo ter emissão de radiação gama associada. ^{90}Y , ^{131}I , ^{32}P , ^{177}Lu e ^{188}Re são exemplos de radioisótopos utilizados na conjugação com moléculas de Acm. Os compostos Anticorpos Monoclonais-Radioisótopo são conhecidos como imunoconjugados. Dentre essa gama de radioisótopos disponíveis para a utilização na RIT, os mais usados são o ^{131}I e o ^{90}Y . O ^{131}I possui uma fácil disponibilidade, é barato, emite radiação β^- , possui emissão de fótons gama com energia suficiente para a formação de uma imagem, tem uma meia-vida física de aproximadamente 8 dias e uma ligação química de proteína simples. Em contrapartida, o ^{90}Y é um emissor de radiação β^- puro, portanto possui menos restrições ambientais à radiação (pois não emite radiação gama associada). Além disso, a radiação corpuscular emitida pelo ^{90}Y possui mais energia do que a emitida pelo ^{131}I , permitindo um alcance particular de 12 mm, em contraste ao alcance de cerca de 2 mm da radiação beta do ^{131}I . Essa característica energética torna o ^{90}Y um radioisótopo mais adequado para o tratamento de tumores maiores. Uma ligação estável do ^{90}Y ao anticorpo é extremamente importante, pois as moléculas de ^{90}Y livres no corpo do paciente concentram-se no tecido ósseo. (GOLDENBERG, 2002).

Outros radionuclídeos com potencial para utilização na Radioimunoterapia incluem o ^{177}Lu e o ^{67}Cu . Produção consistente do ^{67}Cu em uma alta atividade específica tem sido um problema. O ^{177}Lu é quimicamente similar ao ^{90}Y , mas sua meia-vida é mais parecida com a do ^{131}I . O ^{186}Re e o ^{188}Re também podem ser usados na RIT, e assim como o ^{131}I eles possuem emissão de radiação γ associada, com energia suficiente para uma cintilografia externa. Radionuclídeos emissores de partículas α também podem ser empregados na RIT. O ^{212}Bi , ^{213}Bi e o ^{211}At são exemplos de radioisótopos que podem ser utilizados. Esses radionuclídeos tem energia de alguns MeV, o que resultam em emissões de alta LET (Transferência Linear de Energia). Radiações de alta LET causam efeitos profundos no DNA, provocando quebra dos filamentos, que podem ser seletivamente orientados para o tumor por causa do curto alcance das partículas α . Sendo assim, a Radioimunoterapia com partículas α é indicada quando há micrometástases ou células tumorais circulantes, não sendo utilizada em tumores

volumosos. Os emissores de radiação α por possuírem uma curta meia-vida física fazem com que o tempo disponível para a conjugação destes com os anticorpos seja muito curto. Muitos dos métodos utilizados demoram menos do que 2 horas (GOLDENBERG, 2002).

A tabela 4 demonstra os radionuclídeos usados na RIT, e suas características físicas mais pertinentes.

Tabela 4 - Radionuclídeos de atual interesse na Radioimunoterapia

Isótopo	T _{1/2} (horas)	Emissão (utilizada para terapia)	Energia Máxima (KeV)	Alcance Máximo da Partícula (mm)
Iodo-131 (¹³¹ I)	193	β	610	2.0
Ítrio-90 (⁹⁰ Y)	64	β	2280	12.0
Lutécio-177 (¹⁷⁷ Lu)	161	β	496	1.5
Cobre-67 (⁶⁷ Cu)	62	β	577	1.8
Rênio-186 (¹⁸⁶ Re)	91	β	1080	5.0
Rênio-188 (¹⁸⁸ Re)	17	β	2120	11.0
Bismuto-212 (²¹² Bi)	1	α	8780	0.09
Bismuto-213 (²¹³ Bi)	0.77	α	>6000	<0.1
Astato-211 (²¹¹ At)	7.2	α	7450	0.08

Fonte: Goldenberg, 2002.

O mecanismo de localização do tumor ocorre através da ligação dos anticorpos radiomarcados com os antígenos da superfície celular do tumor. Se as células tumorais estiverem expostas no lúmen de um vaso sanguíneo, a acumulação do radioimunoconjugado é mais rápida; se o tumor não estiver exposto na corrente sanguínea, os anticorpos precisam atravessar o fluido extravascular para alcançar o tumor, o que limita o número de anticorpos entregues antes que mecanismos de depuração ou metabólicos diminuam a quantidade de imunoconjugados no corpo (HARBERT, 1987).

A absorção específica do imunoconjugado é amplamente determinada pela atração entre o anticorpo e o antígeno (associação constante). A persistente localização se dá em função da força de ligação entre o antígeno e o anticorpo e da estabilidade do complexo antígeno-anticorpo no tumor; fortes ligações garantem uma efetiva irradiação nas células tumorais (HARBERT, 1987).

Técnicas para aumentar a concentração de anticorpos ligados à antígenos tumorais devem ser desenvolvidas para que a radioimunoterapia obtenha sucesso. A utilização de cateteres intra-arteriais e intra-cavitários, infusão intra-linfática, e injeção subcutânea são meios de direcionar a entrega dos anticorpos ao tumor, localizado em órgãos, espaços corporais ou nódulos linfáticos (HARBERT, 1987).

Harbert (1987) lista alguns fatores que podem afetar a eficácia da radioimunoterapia:

- Anti-Anticorpos: Após a administração intravenosa, uma grande fração de anticorpos continua a circular após a absorção máxima pelo tumor. O uso de anticorpos anti murinos produzidos contra os anticorpos monoclonais injetados, pode servir para limpar a fração circulante diminuindo a radiação na medula óssea e no corpo inteiro;
- Carregador-Anticorpo: A quantidade de anticorpos sem marcação injetados juntos com os anticorpos radiomarcados interfere amplamente na biodistribuição. Em certos casos, uma ótima concentração de anticorpos pode servir para aumentar a absorção de radioimunoconjugados e bloquear a captação hepática; entretanto, anticorpos com baixa atividade específica podem saturar os receptores tumorais, acarretando a necessidade de outras doses terapêuticas;
- Radionuclídeos Emissores de Radiação α e β : Radionuclídeos que emitem apenas radiação α ou β , servem para depositar grandes doses de radiação no tumor e poupar demais tecidos sadios de doses de radiação adicional decorrentes de emissões de radiação γ ;

A RIT pode ser empregada no tratamento de tumores hematológicos (como o tratamento do linfoma não Hodgkin, a doença de Hodgkin e a leucemia mielocítica) e tumores sólidos (câncer de pulmão, câncer de próstata, carcinoma de ovário, etc...). A radioimunoterapia de neoplasmas hematológicos tem apresentado as melhores respostas ao tratamento, apesar de entregar doses relativamente baixas de radiação. Acredita-se que esses bons resultados sejam devidos a alguns fatores, como a boa vascularização; alta densidade de antígenos em uma população de células tumorais mais homogêneas; e possivelmente, o

envolvimento simultâneo de mecanismos imunológicos e apoptóticos. Em contraste, a RIT de tumores sólidos não apresenta bons índices de eficácia. Os tumores sólidos falham em receber as doses de radiação necessárias para alcançar os mesmos resultados apresentados pelos tumores hematológicos (GOLDENBERG, 2002).

A tabela 5 mostra os principais tumores hematológicos tratados pela radioimunoterapia, assim como seus respectivos antígenos alvos, anticorpos usados e radioisótopos empregados.

Tabela 5 - Recentes Estudos Clínicos da Radioimunoterapia em Tumores Hematológicos

Tipo de Tumor	Antígeno Alvo	Anticorpo	Radioisótopos
Linfoma não-Hodgkin	CD20	B1	^{131}I
	CD20	Y2B8	^{90}Y
	CD22	hLL2	^{131}I , ^{90}Y
	HLA-DR	Lym-1	^{131}I , ^{67}Cu
Doença de Hodgkin	Ferritin	Coelho	^{131}I , ^{90}Y
Leucemia Mielocítica	CD33	HuM195	^{131}I , ^{213}Bi
	NCA95	BW250/183	^{188}Re

Fonte: Goldenberg, 2002.

A tabela 6 mostra os principais tumores sólidos tratados pela radioimunoterapia, assim como seus respectivos antígenos alvos, anticorpos usados e radioisótopos empregados.

Tabela 6 - Recentes Estudos Clínicos da Radioimunoterapia em Tumores Sólidos

Tipo de Tumor	Antígeno Alvo	Anticorpo	Radioisótopos
Tumores Gliais	Tenascin	BC4	^{131}I , ^{90}Y
	Tenascin	816C	^{131}I , ^{213}Bi
	EGFR	425	^{125}I
Câncer Leptomeningeal	ED2	3F8	^{131}I
Carcinoma de Ovário	MUC1	HMFG1	^{90}Y
	Glicoproteína	MOv18	^{131}I
	TAG-72	B72.3, CC49	^{131}I , ^{90}Y , ^{177}Lu
Câncer Coloretal	CEA	MN-14	^{131}I
	TAG-72	B72.3, CC49	^{131}I , ^{90}Y
	CEA	hMN-14	^{131}I , ^{90}Y
	A33	Anti-A33	^{131}I
Câncer de Pulmão	Pancarcinoma	NR-LU-10	^{90}Y /biotina
	MUC1	HuBrE3	^{90}Y
	L6	chL6	^{131}I
	TF-antígeno	170H.82	^{90}Y
Câncer de Próstata	TAG-72	CC49	^{131}I , ^{177}Lu
	TAG-72	CC49	^{131}I
	PSMA	J591	^{131}I , ^{213}Bi
Câncer de Bexiga	MUC1	HMFG1	^{125}I
	MUC1	C595	^{67}Cu
Carcinoma de Células Renais	Glicoproteína	chG250	^{131}I
Câncer Medular de Tireoide	CEA	hMN-14	^{131}I , ^{90}Y
	CEA	F6	^{131}I /hapteno
Carcinoma Hepatocelular	Ferritin	Coelho	^{131}I , ^{90}Y
Câncer Pulmonar de Células Pequenas	CEA	F6	^{131}I /hapteno

Fonte: Goldenberg, 2002.

A Radioimunoterapia tem se desenvolvido com os últimos tempos, permitindo um tratamento altamente seletivo de tumores através da ligação de um radioisótopo a um anticorpo. Tem sido empregado no tratamento de tumores hematológicos, demonstrando bons resultados.

4.2.4 Radiosinovectomia

A radiosinovectomia é um método alternativo de tratamento à sinovectomia cirúrgica ou química para o tratamento da doença sinovial inflamatória, incluindo a artrite reumatóide, assim como até certo ponto, a osteoartrite. O procedimento baseia-se em uma única injeção de um radiofármaco emissor de radiação Beta diretamente dentro do sinóvio, para o controle e ablação da inflamação (SRIVASTAVA, 2002).

Dentre as várias formas de artrite (como a artrite reumatóide, osteoartrite, sinovite vilonodular, artropatias hemofílicas, artrite psoriática, espondilite anquilosante e gota) a artrite reumatóide crônica ou aguda e as artropatias hemofílicas são as mais comuns, causando dor, deformidade e incapacidade (perda da capacidade articular) aos portadores da doença. O tratamento convencional baseia-se na combinação de diversas drogas, trazendo alívio em muitos casos; entretanto há quadros onde o paciente necessita de terapia local adicional. Grande parte das vezes corticosteróides são injetados dentro das articulações para suprimir o processo inflamatório localizado dentro do sinóvio (DAS et al. 2007).

Aspirinas, agentes anti-inflamatórios, esteróides, agentes indutores de remissão (como o ouro e a penicilina), antimetabólitos de baixas doses e sulfassalazina são exemplos das drogas utilizadas no tratamento convencional para a artrite reumatóide. Os pacientes em que a terapia sistêmica à longo prazo falha são submetidos à injeções intra-articulares de corticosteróides para prevenir efeitos colaterais decorrentes do insucesso da terapia sistêmica. As injeções intra-articulares de químicos, como tiotepa e o ácido ósmico, tem sido desenvolvidas e aplicadas na tentativa de parar a sinovite crônica, contudo com sucesso limitado. Pacientes portadores de hemofilia com hemartrose recorrente são difíceis de tratar com a quimiosinovectomia, pois o ácido ósmico pode levar à um quadro grave de hemorragia (SCHNEIDER; FARAHATI; REINERS, 2005).

Quando instilações locais e drogas não surtem efeito, a remoção cirúrgica do sinóvio inflamado é por tradição o tratamento de escolha. Entretanto, a realização da sinovectomia cirúrgica requer um longo período de reabilitação, e em caso de pacientes hemofílicos, sempre vai haver o receio de uma hemorragia incontrolável resultante do procedimento cirúrgico (SCHNEIDER; FARAHATI; REINERS, 2005).

A radiosinovectomia é uma forma de radioterapia local, sendo utilizada nos casos em que os tratamentos com drogas e injeções intra-articulares de corticosteróides não são efetivas, e como uma saída alternativa para a sinovectomia cirúrgica. Atua aliviando a dor e a

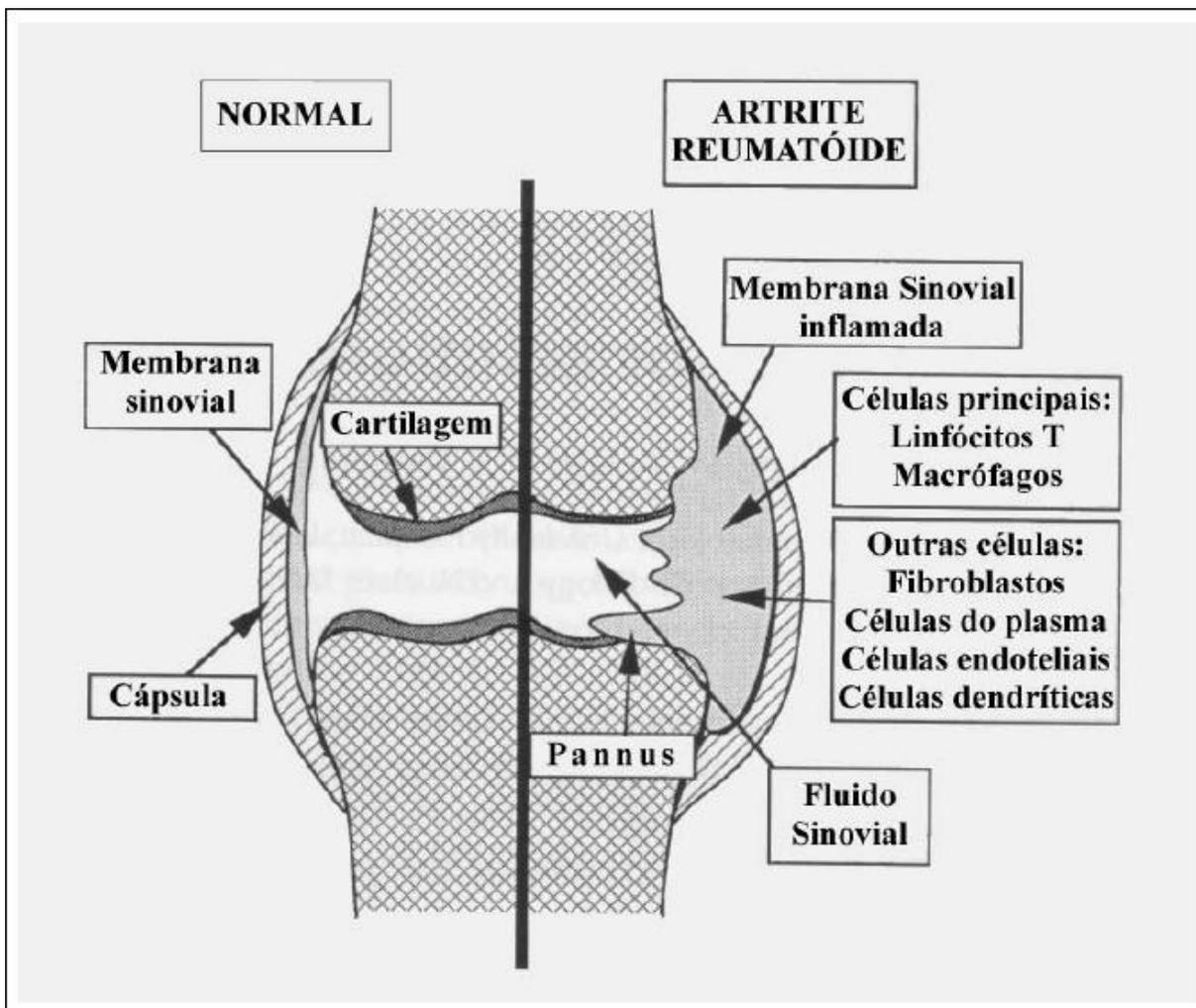
inflamação causada por diferentes formas de artrite (Artrite reumatóide, osteoartrite e artrite hemofílica) (SCHNEIDER; FARAHATI; REINERS, 2005).

Entre as doenças articulares crônicas e inflamatórias a mais comum é a artrite reumatóide. Afeta cerca de 1% da população, sendo mais prevalente em mulheres, com uma preponderância de 3:1 sobre os homens. Sua causa ainda é desconhecida, acreditando-se que possua forte relação com o sistema imune celular e humoral (subdivisões da imunidade adquirida). Ainda há indícios de que a manifestação da artrite reumatóide seja influenciada por fatores ambientais, e que distúrbios hormonais podem atuar de alguma forma no seu desenvolvimento, porém ainda não se sabe como (DAS et al. 2007).

Em diversos casos, a artrite reumatóide demonstra um comportamento proliferativo muito similar ao de um tumor, com o rápido crescimento da membrana sinovial e de formação de pannus, que se comporta de forma semelhante a um tumor localmente invasivo. Clinicamente, a artrite reumatóide apresenta-se como uma doença crônica multi-sistêmica, com várias manifestações, entretanto sua principal característica é a persistente sinovite inflamatória. As articulações mais comumente afetadas pela artrite reumatóide são as articulações interfalangianas proximais, metacarpofalangianas e do punho e joelho. À longo prazo, a inflamação sinovial causa erosão óssea, destruição da cartilagem e deformidade articular (DAS et al. 2007).

A figura 16 ilustra as diferenças entre uma articulação normal e uma articulação com artrite reumatóide.

Figura 16 - Esquema de uma Articulação acometida pela Artrite Reumatóide



Fonte: Calegari, 2007.

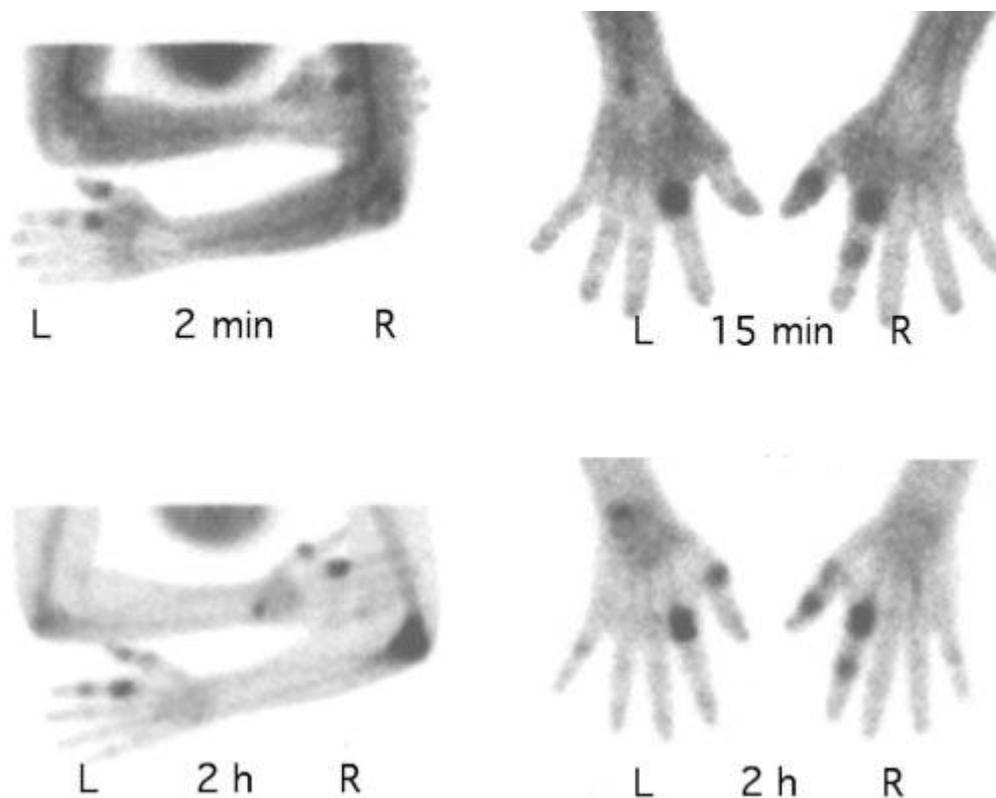
A hemofilia é uma doença hemorrágica caracterizada por sangramento excessivo, ocorrendo quase exclusivamente em homens. A causa da hemofilia é o defeito ou a deficiência de fatores de coagulação sanguínea, especificamente o fator VIII e o fator IX. É classificada em dois tipos: hemofilia A ou hemofilia clássica (quando o problema se encontra no fator VIII) ou hemofilia B (quando o problema é no fator IX). Esses dois fatores são transmitidos através do cromossomo feminino (o cromossomo X); isso explica a prevalência da doença em homens, pois é necessário apenas um único cromossomo X anormal para o homem desenvolver a doença, enquanto que para a mulher a presença de um cromossomo defeituoso a torna apenas portadora da doença, sendo necessário dois cromossomos afetados para que ela manifeste a doença (GUYTON, 2006). Artropatia é uma consequência comum para cerca de mais da metade dos pacientes que sofrem com hemofilia (DAS et al. 2007).

Hemorragia intra-articular é a manifestação músculo esquelética mais comum da hemofilia. A sinovite hemofílica é caracterizada pelo acúmulo crônico de sangue dentro de uma articulação. O sangue é uma substância naturalmente estranha dentro do fluido sinovial. O ferro, presente em abundância no sangue, atua como um potente estimulante das células sinoviais, induzindo uma reação inflamatória (SILVA; LUCK; LLINÁS, 2004).

A medicina nuclear ainda consegue avaliar desordens reumáticas através da cintilografia óssea. A absorção do radiofármaco de pesquisa óssea irá mostrar a atividade osteoblástica e o fluxo sanguíneo regional. Qualquer espécie de condição que acarrete ao aumento de qualquer uma dessas características será evidenciada através da imagem cintilográfica como uma área quente (região de alta concentração do radiofármaco). Todas as doenças reumáticas podem levar a um aumento desses fatores devido ao processo inflamatório, e por isso mesmo, inflamações que ainda não causaram nenhum dano estrutural à articulação são evidenciadas na cintilografia; isso se deve à alta sensibilidade da Medicina Nuclear (KUMAR; KUMAR; SHANKAR, 2009).

A figura 17 mostra uma cintilografia óssea com 600 MBq de ^{99m}Tc -MDP de uma mulher de 34 anos de idade com Artrite Reumatóide. É possível ver nas áreas de alta concentração do radiofármaco múltiplas articulações inflamadas.

Figura 17 - Cintilografia Óssea com ^{99m}Tc -MDP de Paciente com Artrite Reumatóide



Fonte: Schneider; Farahati; Reiners, 2005.

Das et al. (2007) define a radiosinovectomia como a restauração da membrana sinovial das articulações danificadas ou inflamadas após a aplicação de radionuclídeos. Os radioisótopos empregados são emissores de radiação β , que irão efetivamente controlar o processo inflamatório da membrana sinovial.

Os radionuclídeos são administrados através de injeções intra-articulares (sob a forma coloidal ou particular) em contato direto com o sinóvio. As células fagocíticas (responsáveis pela fagocitose) absorvem uma certa quantidade da dose do radiofármaco que é transmitida ao sinóvio. Se a dose de radiação for grande o suficiente, o tecido sinovial inflamado será destruído. Após essa eliminação, acontece a regeneração desse tecido sinovial de forma assintomática por um período de 2 a 5 anos (CHATTOPADHYAY et al. 2008).

Para que o radioisótopo seja levado adequadamente à membrana sinovial, é necessário que este esteja ligado à uma partícula carregadora. O radionuclídeo ideal para a radiosinovectomia deve ser preferencialmente um emissor de radiação β puro (sem emissão de radiação γ associada) de curta meia-vida ou decair emitindo o mínimo de raios γ quanto possível; ter um alcance de 5 a 10 mm nos tecidos; possuir um baixo custo; alta pureza

química e nenhuma toxicidade. Já a partícula carregadora ideal deve formar um complexo estável com o radionuclídeo; ser absorvida pelo tecido sinovial; ser de fácil preparo e reproduzível; e não causar toxicidade e alergia ao paciente (CHATTOPADHYAY et al. 2008).

A tabela 7 mostra alguns radioisótopos usados na radiosinovectomia, e algumas das suas respectivas características físicas.

Tabela 7 - Propriedades Biológicas e Nucleares de Alguns Radionuclídeos Emissores Beta para Radiosinovectomia

Radionuclídeo	Meia-Vida Física (dias)	Energia β^- Máxima (MeV), (%)	Profundidade de Penetração no Tecido (mm)	Energia- γ (KeV), (%)
Dy-165	0.1	1.29 (83)	5.7	95 (4)
Re-188	0.7	2.12/1.96 (70/26)	11.0	155 (15)
Ho-166	1.2	1.85/1.77 (51/48)	8.5	81 (6)
Sm-153	1.9	0.6/0.81 (40/20)	2.5	103 (28)
Au-198	2.7	0.96 (99)	3.6	411 (95)
Y-90	2.7	2.28 (100)	11.0	-
Re-186	3.7	1.07/0.93 (77/23)	3.6	137 (9)
Lu-177	6.7	0.48 (78.6)	1.7	208 (10)
P-32	14	1.71 (100)	7.9	-
Ag-111	7.5	1.04 (92)	4.8	342 (7)
Er-169	9.4	0.099	0.3	-

Fonte: Chattopadhyay et al. 2008.

Atualmente, existem três radionuclídeos sendo amplamente usados na radiosinovectomia: ^{90}Y -silicato/citrato (Ítrio-90 ligado ao silicato ou citrato); ^{186}Re -sulfureto (Rênio-186 ligado ao sulfureto); e ^{169}Er -citrato (Érbio-169 ligado ao citrato) Outros potenciais radiofármacos tem sido investigados para sua utilização na radiosinovectomia, como o ^{153}Sm -hidroxiapatita (Samário-153 ligado à moléculas de hidroxiapatita) e o ^{188}Rh -microesferas (SCHNEIDER; FARAHATI; REINERS, 2005).

Schneider; Farahati e Reiners (2005) reforça que o radiofármaco ideal deve seguir 3 requisitos: o radioisótopo deve ser ligado à uma partícula suficientemente pequena para que possa ser fagocitado, mas não pode ser pequeno demais à ponto de vazar da articulação antes mesmo de ser fagocitado (considera-se que o tamanho apropriado para as partículas esteja

entre 2 μm a 10 μm); as partículas radiomarcadas devem ser distribuídas homoganeamente dentro da cavidade intra-articular sem iniciar uma resposta inflamatória; a ligação entre o radionuclídeo e a partícula carregadora deve ser estável durante todo o procedimento de radiosinovectomia. O ^{90}Y -coloidal é recomendado para o tratamento da articulação do joelho; ^{186}Re -coloidal é recomendada para articulações de tamanho médio: ombro, punho, quadril, tornozelo, cotovelo e subtalar; já o ^{169}Er é indicado no tratamento de articulações pequenas: metacarpofalangeal, metatarsfalangeal e interfalangeal. A atividade e o volume administrado desses radiofármacos depende da articulação tratada e de condições específicas do paciente. Outros radiocolóides como o ^{198}Au , ^{32}P -fosfato crômico e o ^{165}Dy -hidróxido férrico são usados na radiosinovectomia nos Estados Unidos; contudo, por causa desses radiofármacos possuírem desvantagens como alto transporte linfático, eles não são mais citados nas diretrizes da associação Européia de Medicina Nuclear e na Sociedade Alemã de Medicina Nuclear.

Harbert (1987) salienta que a escolha do ^{90}Y para o tratamento no joelho e em articulações com grande espessura sinovial se deve ao seu grande poder de penetração nos tecidos (média de 3.6 mm e máxima de 11 mm). Em articulações intermediárias o ^{186}Re é o escolhido por ter um alcance médio (penetração média de 1.2 mm e máxima de 3.6 mm) e o ^{169}Er para articulações com espessuras menores (média de 0.3 mm e máxima de 1.0 mm).

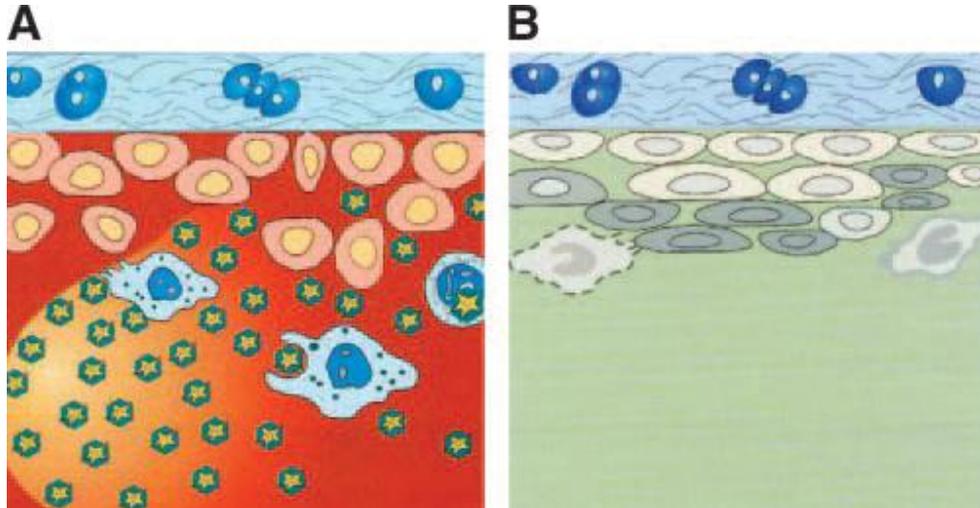
A utilização do ^{198}Au possui duas desvantagens: a primeira é a emissão de fótons gama de 411 KeV de energia, que acabam desnecessariamente aumentando a dose de radiação depositada no paciente, e a segunda se deve ao seu pequeno tamanho particular, que resulta em sua perda excessiva do espaço articular pela drenagem linfática, oferecendo altas doses de radiação para os nódulos linfáticos proximais (HARBERT, 1987).

As partículas β^- causam um dano máximo ao meio absorvente (no caso, as células da membrana sinovial), causando excitação e ionização dos átomos e moléculas que estão inseridas dentro desse meio, criando um grande número de partículas secundárias. Portanto, ocorre a criação de radicais livres, moléculas conhecidas por causarem diversos efeitos bioquímicos, com conseqüente evolução para apoptose e ablação da membrana sinovial inflamada (SCHNEIDER; FARAHATI; REINERS, 2005).

A figura 18 mostra esquematicamente o processo de captura das partículas radioativas pelas células sinoviais e a sua conseqüente ablação. Na imagem (A), os radiofármacos emissores de radiação β (estrelas amarelas) são fagocitados pelas células sinoviais com conseqüente proliferação dos sinoviócitos. A camada de cartilagem superior permanece

inalterada. Logo após absorção das moléculas radioativas (B), ocorre subsequente dano celular e esclerose da membrana sinovial.

Figura 18 - Processo de Ablação da Membrana Sinovial Através da Radiosinovectomia



Fonte: Schneider; Farahati; Reiners, 2005.

Devido à radiação seletiva da membrana sinovial, há necrose das células e redução da proliferação celular inflamatória. Exames artroscópicos mostram que há diminuição no número e tamanho das vilosidades sinoviais e redução nas reações hiperêmicas (hiperemia é relativo ao aumento da quantidade de sangue num determinado local). Após um tempo, acontece fibrose progressiva do estroma sinovial (tecido de sustentação da membrana sinovial), dos vasos e raramente ocorrem danos leves aos ossos da articulação. A prevenção da filtração e da reabsorção do fluido sinovial também pode ocorrer (DAS et al. 2007).

A tabela 8 demonstra os radionuclídeos recomendados para uso de acordo com a articulação em tratamento, e suas respectivas atividades administrada.

Tabela 8 - Radionuclídeos e Atividade por Injeção Recomendada para Radiosinovectomia de Diferentes Articulações

Articulação	Radionuclídeo	Atividade Recomendada (MBq)
Joelho	⁹⁰ Y	185-222
Quadril	¹⁸⁶ Re	74-185
Ombro	¹⁸⁶ Re	74-185
Cotovelo	¹⁸⁶ Re	74-111
Punho	¹⁸⁶ Re	37-74
Tornozelo	¹⁸⁶ Re	74
Subtalar	¹⁸⁶ Re	37-74
Metacarpofalangeal	¹⁶⁹ Er	20-40
Metatarsfalangeal	¹⁶⁹ Er	30-40
Interfalangeal Proximal	¹⁶⁹ Er	10-20

Fonte: Schneider; Farahati; Reiners, 2005.

A radiosinovectomia é indicada para o tratamento da dor articular para seguimento de diagnósticos estabelecidos de: Artrite Reumatóide, Artrite Indiferenciada caracterizada por sinovite, doenças articulares inflamatórias de outras origens (como Artrite Psoriática, Espondilite Anquilosante, Borreliose de Lyme), efusão sinovial persistente (após colocação de endoprótese), osteoartrite caracterizada por sinovite, hemartrose e sinovite associada com hemofilia. O intervalo de espera para o tratamento com a radiosinovectomia após artroscopia ou cirurgia articular (inclui-se nesse quesito a colocação de endoprótese) é de no mínimo 2 semanas. O intervalo mínimo para a repetição da radiosinovectomia é de 6 meses. Gravidez, amamentação, ruptura do cisto de Baker (joelho), infecção local de pele e hemartrose massiva são contra-indicações absolutas para a radiosinovectomia. Como contra-indicações relativas pode-se incluir: pacientes com menos de 20 anos de idade, evidência de perda significativa da cartilagem e instabilidade articular com destruição óssea. Vale ressaltar que o tratamento em pacientes com menos de 20 anos de idade tem tido benefícios maiores do que o potencial perigo representado pela utilização do radioisótopo (SCHNEIDER; FARAHATI; REINERS, 2005).

Aumento temporário da dor articular devido à radiação é um efeito colateral precoce da radiosinovectomia que pode ser observado em alguns pacientes. Linfedema ou febre pode ocorrer em raros casos. Efeitos colaterais mais graves como radionecrose são extremamente raros; radioindução à malignidades é teoricamente possível como efeito colateral, mas nunca

foi observado (SCHENIDER; FARAHATI; REINERS, 2005). Infecções da articulação são muito raras (proporção de 1 para 35 000) quando comparadas com injeções intra-articulares de corticosteróides. Isto se deve por causa da intensa radiação Beta emitida pela alta concentração do material radioativo presente na articulação, causando a morte de todas as bactérias. Trombose devido à imobilização e radiação temporária também pode ocorrer (DAS et al. 2007).

Segundo Khotari et al. (2003) a principal desvantagem da radiosinovectomia é a possibilidade de vazamento da radioatividade das articulações tratadas. A escolha de radioisótopos de meia-vida física curta usando partículas radioativas de tamanho apropriado e a imobilização das articulações tratadas por 48 horas após o tratamento são medidas que podem minimizar o vazamento radioativo. Sendo assim, utilizando um radionuclídeo de curta meia-vida ligado a uma partícula carregadora relativamente grande, é possível superar o problema.

A radiosinovectomia é um excelente método alternativo de tratamento, quando não há resposta ao tratamento com drogas ou corticosteróides. A sinovectomia cirúrgica da doença articular inflamatória, requer longo tempo de seguimento ao paciente e riscos provenientes de uma intervenção cirúrgica; ela torna-se praticamente inviável nos casos de pacientes com hemofilia; nesses quadros, a radiosinovectomia torna-se fundamental no tratamento desses pacientes.

A radiosinovectomia tem apresentado resultados muito favoráveis. De acordo com Kumar, Kumar e Shankar (2009), em torno de 40% a 80% dos casos, dor inflamatória, hipertermia e inchaço incluindo efusão articular diminuíram dentro de 3 a 4 meses. Em cerca de 75% dos pacientes tratados observa-se um decréscimo no número de sangramentos (no caso dos pacientes hemofílicos) e em um número igual de pacientes há aumento da qualidade. A radiosinovectomia é uma modalidade terapêutica com um excelente custo benefício. É extremamente segura e aumenta a qualidade de vida em pacientes com artrite incapacitante.

Siegel, Siegel e Luck Jr. (1997) abordam a comparação de custos entre a radiosinovectomia e a sinovectomia cirúrgica, demonstrando que a radiosinovectomia é uma alternativa com maior índice de custo benefício do que a remoção cirúrgica da membrana sinovial. Segundo eles, a necessidade de muitas doses de fatores de coagulação (antes, durante e após o procedimento cirúrgico é feita a infusão de fatores de coagulação), a internação do paciente, fisioterapia e o salário dos profissionais envolvidos alcançam um valor médio de US\$ 100.000 à US\$ 150.000; enquanto que os custos gerados pela radiosinovectomia englobam a necessidade de menos doses de fatores de coagulação (1 dose), adição de

US\$ 250 à US\$ 300 para os radiofármacos (de 8 a 10 pacientes) e honorários dos profissionais envolvidos, totalizando um custo de aproximadamente US\$ 4.000.

Siegel, Siegel e Luck Jr. (1997) ainda realizaram uma estimativa da diferença de custos entre os dois métodos levando em consideração a população hemofílica que necessitaria de uma intervenção terapêutica. Estimando que existam em média cerca de 7.000 pacientes hemofílicos que precisam de tratamento articular, a diferença de custos cresce vertiginosamente; se todos esses pacientes fossem tratados através da sinovectomia cirúrgica, o custo total alcançaria US\$ 1.050.000.000; enquanto se todos fossem submetidos à radiosinovectomia, o custo seria bem menor, alcançando US\$ 28.000.000. A diferença entre os dois resultados é maior do que 1 bilhão de US\$, demonstrando que os gastos decorrentes da sinovectomia cirúrgica também são desfavoráveis para sua escolha como método terapêutico.

Em suma, o número de pacientes que obtém uma significativa diminuição no número de casos de sangramento na articulação tratada com radiofármacos chega à 75%, sem a manifestação de graves efeitos colaterais na maioria dos pacientes. Além disso, é um método alternativo financeiramente mais viável à sinovectomia cirúrgica, e consegue prover a 75% dos pacientes tratados com a infusão de radioisótopos na cavidade articular uma melhora na qualidade de vida.

4.2.5 Terapia Radiofarmacêutica para Palição da Dor de Metástases Ósseas

A metástase óssea é sem dúvida uma das maiores complicações de alguns tipos de câncer; mama e próstata são os tipos de câncer mais frequentemente associados a metástases ósseas, mas tumores localizados em outros sítios primários como pulmão, rim e tireoide também podem disseminar metástases ósseas. As metástases ósseas podem causar graves sequelas como hipercalcemia, fraturas e dor. A dor óssea causada pela metástase é no começo intermitente e de intensidade variável, mas progredindo lentamente para episódios mais intensos de dor, os quais mais tarde tornam-se dores crônicas; ela é considerada única, sendo caracterizada como uma dor lenta, pior à noite e intensificada com atividade física (a intensificação da dor a partir da atividade física pode aumentar a chance de uma fratura). Atividades comuns que normalmente não causam dor, como tossir e realizar movimentos leves com os membros, podem vir a ser percebidas como dolorosas (Alodinia Mecânica) levando a uma forte limitação dos movimentos (PANDIT-TASKAR; BATRAKI; DIVGI, 2004).

O mecanismo exato da dor óssea causada pelo câncer é desconhecido, sendo postulado que a simples presença do câncer no tecido ósseo é suficiente para causar a dor. Acredita-se também que a sensibilização do sistema nervoso também colabore para a dor. Tumores secretam vários tipos de agentes que sensibilizam ou excitam diretamente os neurônios aferentes primários, causando a sensação de dor. A diminuição do pH intracelular e extracelular dos tumores sólidos podem contribuir para a ativação dos neurônios sensoriais e causar dores em pacientes com câncer (PANDIT-TASKAR; BATRAKI; DIVGI, 2004).

O tratamento da dor óssea causada por metástases ainda é até o momento paliativo. Quimioterapia, hormonioterapia, administração de analgésicos, agentes antitumorais, cirurgia local, anestésicos, radioterapia externa (teleterapia) e a terapia radiofarmacêutica são exemplos das modalidades terapêuticas que podem ser usadas na palição da dor. A utilização de um único método de tratamento não consegue manter o paciente livre dos sintomas por muito tempo, sendo assim, é comum a aplicação conjunta de modalidades de tratamento sistêmicas e locais (SERAFINI, 2001).

A terapia radiofarmacêutica tem como objetivos: o alívio da dor; a melhora na qualidade de vida do paciente; diminuição da utilização de opióides, radiação e quimioterapia; e melhorar os resultados do tratamento e as taxas de sobrevivência (SERAFINI, 2001). Ela é baseada na administração de radioisótopos emissores de radiação β (em geral são emissores de radiação beta, mas podem ser aplicados radionuclídeos que emitem radiação α ou elétrons) associados a traçadores, que serão incorporados pelo tecido ósseo mineral. A radiação beta é limitada a atuar apenas nas áreas próximas às regiões patológicas onde há maior concentração do radiofármaco (no caso, áreas de metástases), devido ao seu curto alcance nos tecidos (SRIVASTAVA, 2002).

Os radionuclídeos emissores de radiação Beta são os mais empregados para a palição da dor devido à grande experiência com a sua utilização; entretanto nos últimos anos tem-se pesquisado a utilização de radioisótopos emissores de elétrons e radiação α (LEWINGTON, 2005).

O sucesso do tratamento da terapia radionuclídica depende das características fisiológicas do tecido alvo correspondente ao fármaco carregador e o radionuclídeo ideal. A marcação óssea depende da retenção prolongada e absorção seletiva em áreas de maior atividade osteoblástica. Radionuclídeos como o ^{223}Ra e o ^{89}Sr tem uma afinidade natural pela atividade metabólica óssea, ao contrário de radioisótopos como o Samário e o Rênio, que precisam formar complexos estáveis, como fosfatos e difosfonatos (LEWINGTON, 2005).

O alcance das partículas emitidas pelos radioisótopos influenciam na relação tratamento-toxicidade. Partículas de curto-alcance como elétrons e radiação α são amplamente absorvidas dentro da célula alvo, enquanto que partículas β tem maior alcance e poder de penetração, o que resulta em irradiação de tecidos vizinhos saudáveis, contribuindo para efeitos colaterais indesejáveis (LEWINGTON, 2005).

A administração sistêmica dos radiofármacos oferece a vantagem de uma ampla aplicabilidade no contexto ambulatorial. Os radiofármacos são facilmente administrados através de injeções sem a necessidade da aplicação de equipamentos de alta tecnologia e de alto custo. Essa característica permite a utilização dos radiofármacos em até mesmo centros médicos de pequeno porte. Injeções únicas dos radionuclídeos, em cerca de 2 a 3 minutos alcançam todas as metástases ósseas osteoblásticas, independente se são sintomáticas ou assintomáticas. Os radiofármacos além de associarem-se às lesões osteoblásticas (predominantes em pacientes com metástases óssea), também são absorvidos por lesões que misturam componentes osteolíticos e osteoblásticos.

De acordo com Srivastava (2002) as principais características desejáveis de um radionuclídeo empregado na palição da dor óssea são:

- a) Meia-Vida Física Adequada: A taxa de dose inicial e a quantidade de radioatividade administrada no paciente serão determinadas através da meia-vida física ($t_{1/2}$) dele. Uma $t_{1/2}$ muito longa irá causar problemas de radioproteção ambiental em casos de derramamento e morte precoce do paciente. Uma $t_{1/2}$ muito curta causa problemas em relação a seu transporte e estocagem, além de necessitar da administração de atividades maiores da fonte radioativa.
- b) Emissão de Fótons: A emissão de fótons associados pode servir para a formação de uma imagem cintilográfica e permitir um acompanhamento da distribuição do radiofármaco pelo corpo do paciente. Entretanto não é uma característica necessária para a aplicação do radioisótopo.
- c) Emissão de Elétrons: Estrôncio-89 e o Fósforo-32, os primeiros radionuclídeos usados para a palição radiofarmacêutica da dor óssea, emitem radiação beta altamente energética, que penetram profundamente nas cavidades medulares e podem causar um aumento da mielotoxicidade. Estudos recentes têm-se concentrado na pesquisa de radiofármacos emissores de elétrons, pois são menos energéticos e reduzem potencialmente a toxicidade na medula óssea.

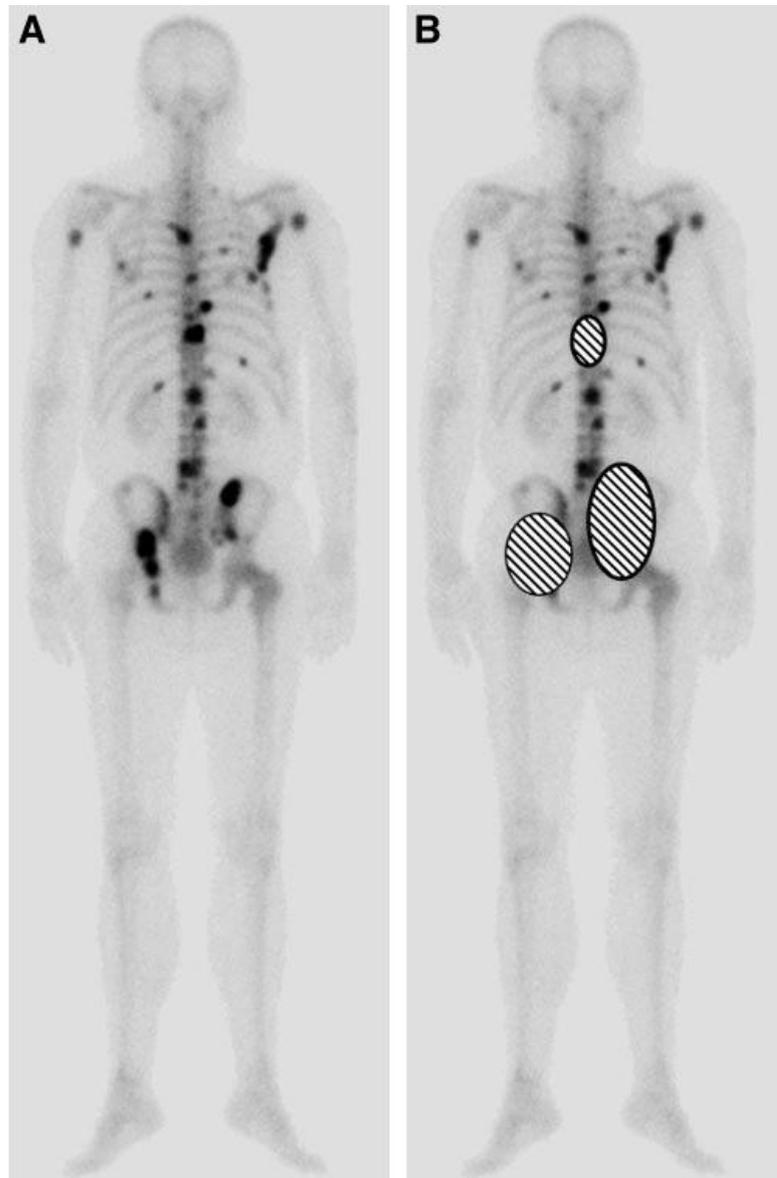
- d) Outros fatores: estabilidade in-vivo e in-vitro, facilidade de transporte, validade de estocagem, e custo são outras considerações muito importantes. Radioisótopos que podem ser produzidos em reatores são geralmente menos dispendiosos.

O órgão crítico na palição da dor óssea com radiofármacos é a medula óssea. Mielossupressão temporária persistente de 4 à 8 semanas é frequente na maioria dos pacientes tratados, com recuperação parcial ou total nas próximas 3 semanas. Essa recuperação é dependente do radiofármaco administrado, da atividade do mesmo e principalmente da reserva medular óssea subjacente. Quando há repetição de doses de tratamento (isso se aplica em caso de recorrência dos sintomas, ou seja, do retorno da dor após um tratamento com radiofármacos), o nível de mielotoxicidade se torna cumulativa; entretanto, em alguns casos não se pode distinguir se o aumento da mielotoxicidade é decorrente de novos retratamentos ou da progressão do tumor (LEWINGTON, 2005).

Uma das principais causas de falha no tratamento com radiofármacos é a seleção de pacientes inapropriados para o tratamento. É extremamente essencial que o potencial candidato ao tratamento seja submetido à uma cintilografia óssea com $^{99m}\text{Tc-MDP}$ para pesquisa de focos de metástase. As áreas com absorção aumentada de $^{99m}\text{Tc-MDP}$ na imagem cintilográfica são correlacionadas com os sintomas apresentados pelo paciente para garantir que os locais de dor apresentados pelo paciente correspondam aos focos de atividade aumentada apresentadas na imagem, e que sejam decorrentes das metástases ósseas (LEWINGTON, 2005).

A figura 19 mostra uma cintilografia feita com $^{99m}\text{Tc-MDP}$ para pesquisa de focos de metástase. Na figura abaixo, a imagem (A) mostra uma cintilografia óssea de corpo total posterior com $^{99m}\text{Tc-MDP}$ de um paciente com câncer de próstata. Na imagem (B), as áreas riscadas são pontos onde há dor no paciente, que quando comparadas com a imagem (A) são correspondentes às áreas de atividade aumentada (locais de metástases ósseas), permitindo assim correlacionar que os sintomas de dor apresentados pelo paciente são decorrentes das metástases ósseas.

Figura 19 - Cintilografia Óssea com ^{99m}Tc -MDP para Pesquisa de Metástase Óssea



Fonte: Lewington, 2005.

O paciente selecionado para o tratamento deve ser hematologicamente e bioquimicamente estável antes do tratamento. Falha renal aguda ou crônica, risco iminente de fratura patológica e compressão medular aguda são contra-indicações à terapia. Tais sintomas devem ser considerados como emergências cirúrgicas ou radioterapêuticas. Incontinência urinária representa um risco de contaminação, e deve ser tratado através da cateterização da bexiga antes do tratamento com radiofármacos (LEWINGTON, 2005).

A tabela 9 lista os radionuclídeos usados na palição da dor óssea e suas respectivas características físicas.

Tabela 9 - Características Físicas dos Radionuclídeos Terapêuticos para Palição da Dor Óssea

Radionuclídeo	Meia-Vida Física	Energia Máxima (MeV)	Energia Média (MeV)	Alcance Máximo	Emissão Gama- γ (KeV)
^{32}P	14.3 d	1.7 (β)	0.695 (β)	8.5 mm	Nenhuma
^{89}Sr	50.5 d	1.4 (β)	0.583 (β)	7 mm	Nenhuma
^{186}Re	3.7 d	1.07 (β)	0.362 (β)	5 mm	137
^{188}Re	16.9 h	2.1 (β)	0.764 (β)	10 mm	155
^{153}Sm	1.9 d	0.81 (β)	0.229 (β)	4 mm	103
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	13.6 d	0.13 e 0.16 (elétrons de conversão)	-	< 1 μm	159
^{223}Ra	11.4 d	5.78 (α) (média)	-	<10 μm	154

Fonte: Lewington, 2005.

Fósforo-32 (^{32}P): O fósforo-32 foi o primeiro radioisótopo usado na palição da dor óssea. No início acreditava-se que o seu efeito era principalmente devido a sua incorporação dentro do tumor, entretanto o alívio da dor se deve à absorção do radiofármaco dentro das moléculas ósseas minerais, não pelo tumor (SRIVASTAVA, 2002). O ^{32}P é incorporado pelas moléculas de hidroxiapatita presentes em larga escala na maioria das metástases ósseas. O mais provável mecanismo de ação é o dano nas moléculas de DNA através do decaimento do ^{32}P , com conseqüente morte celular (PANDIT-TASKAR; BATRAKI; DIVGI, 2004).

O ^{32}P decai emitindo radiação β com energia máxima de 1.7 MeV, com uma meia-vida física de 14,3 dias. O seu alcance máximo corpuscular no tecido é de cerca de 8,5 mm. Ele é administrado em grande parte dos casos ligado ao ortofosfato de sódio, pois 85% do fosfato total do corpo é mantido dentro do esqueleto, ligado como fosfato inorgânico à hidroxiapatita. Aproximadamente de 5 a 10% da atividade do fósforo radioativo administrado no paciente é excretado pelos rins dentro de 24 horas (LEWINGTON, 2005).

O maior problema na terapia com fósforo-32 é a radiotoxicidade, que nesse contexto pode manifestar-se como mielosupressão e pancitopenia. Isso se deve a emissão β de energia muito alta do ^{32}P . Pancitopenia pode ocorrer por volta de 4 a 5 semanas após a aplicação, com recuperação entre 6 a 7 semanas, sendo um fator dose-dependente (PANDIT-TASKAR; BATRAKI; DIVGI, 2004).

De acordo com Serafini (2001), a frequência da manifestação de pancitopenia no paciente tratado com ^{32}P pode estar relacionada com o grau e a extensão da doença que envolve o osso. Entretanto, pancitopenia é rara com uma única injeção, ou mesmo múltiplas injeções de até 444 MBq (12mCi) de ^{32}P .

Um pré-tratamento com testosterona ou paratormônio (PTH) mostrou-se capaz de estimular a atividade osteoblástica ao redor das metástases, aumentando a taxa terapêutica em 20:1 para tumor-tecido ósseo normal (LEWINGTON, 2005). Outros autores também defendem o uso de paratormônios e andrógenos para aumentar a taxa de ^{32}P absorvido entre tecido ósseo normal e doente (aumentar a quantidade absorvida pelo tecido ósseo doente). Entretanto o uso de andrógenos pode aumentar a dor óssea, além de causar náuseas e vômitos. Em contrapartida, os hormônios andrógenos podem estimular a hematopoiese e assim resultar em menor anemia e mielossupressão do que a terapia só com radiofármacos (SERAFINI, 2001).

Estrôncio-89 ($^{89}\text{SrCl}_2$): De acordo com Serafini (2001), o estrôncio 89 foi usado pela primeira vez na palição da dor óssea em 1942. O ^{89}Sr (administrado sob a forma de Cloreto de Estrôncio ($^{89}\text{SrCl}_2$)) é um radionuclídeo com meia-vida física de 50,5 dias e decai emitindo radiação Beta com energia máxima de 1,4 MeV, com um alcance máximo corpuscular no tecido de aproximadamente 7 mm. Pertencente ao grupo II da tabela periódica, o estrôncio possui uma afinidade natural pela atividade óssea metabólica. Alguns estudos utilizando o ^{85}Sr demonstraram uma taxa terapêutica de 10:1 de tecido ósseo tumoral para o normal. A excreção é feita predominantemente pelos rins, regida tanto pela taxa de filtração glomerular quanto pela carga tumoral presente no esqueleto. Sua meia-vida biológica em tecido ósseo normal fica ao redor de 14 dias, enquanto que em metástases osteoblásticas pode alcançar mais de 50 dias (LEWINGTON, 2005).

O ^{89}Sr é quimicamente semelhante ao cálcio, e é biodistribuído em áreas dentro do esqueleto que normalmente metabolizam o cálcio para formação de novo tecido ósseo. Alguns estudos demonstraram significativa retenção no compartimento ósseo e uma rápida depuração do compartimento vascular. Cerca de 70% é retido no esqueleto, enquanto os outros 30% são excretados através dos rins e trato gastrintestinal. A retenção do radioisótopo varia de acordo com o grau de acometimento das metástases no esqueleto, o que significa que quanto maior o envolvimento ósseo pelas metástases, maior a retenção do radionuclídeo; em 90 dias, a retenção do Estrôncio-89 pode alcançar no corpo do paciente um máximo de 88% (com amplo acometimento por metástases) e um mínimo de 11% (com um acometimento metastático mínimo) (SERAFINI, 2001).

Alguns estudos demonstram que cerca de 8 a cada 10 pacientes tratados com doses de 0,37 – 0,555 MBq/Kg (0,01 – 0,015 mCi/Kg) mostram uma favorável melhoria clínica (SERAFINI, 2001).

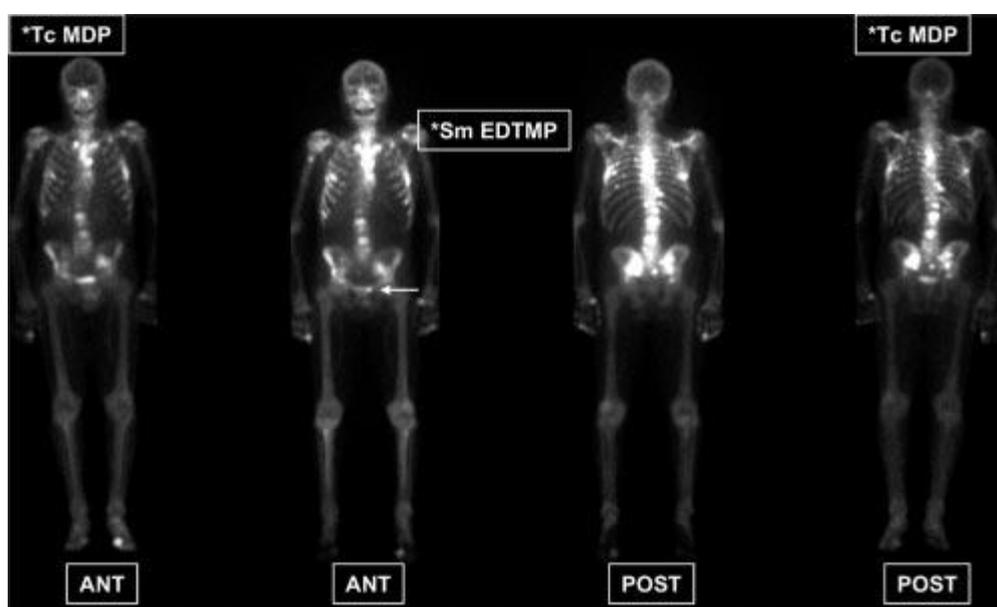
A utilização do ^{89}Sr na palição da dor óssea pode alcançar alívio da dor por até 14 meses, com uma duração média de 6 meses (os primeiros sintomas do alívio da dor são obtidos em torno de 7 a 21 dias). Recomenda-se seu uso em pacientes com uma expectativa de vida razoável, alcançando taxas de resposta de 60% a 84%. Nos primeiros dois dias de tratamento pode ocorrer um aumento transitório da dor óssea; geralmente de forma leve, auto limitada e controlada com analgésicos. O retratamento com ^{89}Sr (nova aplicação do radiofármaco) pode ser feito a partir de 90 dias após a primeira aplicação; entretanto, várias terapias podem ocasionar um aumento da mielotoxicidade (PANDIT-TASKAR; BATRAKI; DIVGI, 2004).

A toxicidade do tratamento é limitada a mielossupressão, ocorrendo em cerca de menos de 6 semanas após o início do tratamento. A recuperação da mielossupressão é lenta, e requer aproximadamente mais 6 semanas, dependendo da extensão do acometimento do tumor no esqueleto e da reserva medular óssea (LEWINGTON, 2005).

Samário-153 ($^{153}\text{Sm-EDTMP}$): O Samário-153 possui uma meia-vida física de 1,9 dias, o que pode ser vantajoso por facilitar a sua administração e tornar possível repetidas aplicações (SRIVASTAVA, 2002). É um elemento produzido com alta pureza radionuclídica em reatores nucleares, através do bombardeamento de nêutrons no óxido de ^{152}Sm enriquecido (SERAFINI, 2001). Decai emitindo radiação β^- com uma energia máxima de 0,81 MeV; uma energia média de 0,23 MeV e um alcance médio em tecidos moles de 0,6 mm. O ^{153}Sm ainda decai emitindo radiação γ com energia principal de 103 KeV, com uma abundância de 28%. É administrado associado ao ácido etilenodiaminotetramileno fosfônico, complexo conhecido como $^{153}\text{Sm-EDTMP}$. Este complexo fosfonato concentra-se no esqueleto em proporção com a atividade osteoblástica; em 5 horas após a injeção intravenosa no paciente, a quantidade restante no sangue é de menos de 1%. Cerca de 65% da dose permanece no esqueleto, e em cerca de 6 horas, a excreção urinária do radiofármaco está praticamente completa (PANDIT-TASKAR; BATRAKI; DIVIG, 2004). A depuração sanguínea do radiofármaco é biexponencial, compreendendo a sua rápida absorção óssea (meia-vida de 5,5 minutos) e a sua depuração do plasma renal (meia-vida de 65 minutos) (LEWINGTON, 2005). Há entretanto, uma grande variabilidade na absorção óssea e a depuração renal entre diferentes pacientes, que vai depender da extensão das metástases presentes, seguindo a regra de que quanto maior o número de metástases, maior a retenção

óssea do radiofármaco (SERAFINI, 2001). A biodistribuição do $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ através do corpo do paciente é igual de radiofármacos de pesquisa óssea, como por exemplo o $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc-Metileno Difosfonato}$). A figura 20 mostra a absorção dos dois radiofármacos através de um exame de cintilografia. Imagens em incidência anterior (ANT) e posterior (POST). A seta indica a absorção radionuclídica no osso púbico (PANDIT-TASKAR; BATRAKI; DIVGI, 2004).

Figura 20 - Marcação de Metástases Ósseas com $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ e $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ em Paciente com Câncer de Próstata



Fonte: Pandit-Taskar; Batraki; Divgi, 2004.

Aproximadamente 50% da atividade administrada no paciente é excretada pelos rins dentro de 8 horas após a administração. A absorção total do radiofármaco pelo esqueleto pode alcançar valores entre 55% e 75%, dependendo da carga tumoral no esqueleto. O $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ tem como alvo a hidroxiapatita em áreas de alta atividade osteoblástica, alcançando uma taxa de absorção óssea entre tumor-tecido ósseo normal de 4:1 à 7:1. O alívio da dor é rápido, ocorrendo dentro de 1 semana após a administração, durando cerca de 8 semanas. Estabeleceu-se que a toxicidade decorrente do uso do Samário-153 é dose-dependente, manifestando-se como mielossupressão com um nadir em 6 semanas. Estudos comprovaram que a dose medular máxima tolerada de ^{153}Sm é de 2 Gy, e associado, a atividade máxima tolerada é de 166 MBq/Kg (LEWINGTON, 2005). De acordo com Pandit-Taskar, Batraki e Divgi (2004), a dose de radiação de $^{153}\text{Samário-EDTMP}$ geralmente administrada é de 37 MBq/Kg (1 mCi/Kg).

Os fótons γ de 103 KeV emitidos no decaimento do Samário-153 permitem a formação de imagens na gama-câmara, possibilitando o acompanhamento da biodistribuição do radiofármaco pelo corpo do paciente (SERAFINI, 2001).

O $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ é o radiofármaco mais amplamente usado nos Estados Unidos para a palição da dor óssea. Por ser de fácil de aplicação, a possibilidade de produzir imagens cintilográficas da sua distribuição pelo corpo através da emissão de fótons gama, além de permitir o cálculo da dose baseado no peso corporal do paciente, tornam a utilização do $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ muito atrativa. Entretanto, problemas com disponibilidade, segurança das radiações e potencial mielossupressão irreversível limitam sua ampla utilização (PANDIT-TASKAR; BATRAKI; DIVGI, 2004).

Rênio-186 ($^{186}\text{Re-HEDP}$): O ^{186}Re é um emissor de radiação Beta com energia máxima de 1,07 MeV e meia-vida física de aproximadamente 89 horas. O rênio forma um complexo bifosfonato estável com hidroxietilideno difosfonato (HEDP), resultando no $^{186}\text{Re-HEDP}$ (LEWINGTON, 2005). É obtido através da irradiação do ^{185}Re enriquecido, sendo quimicamente similar ao $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Pode ser prontamente ligado ao HEDP, com uma relativa alta pureza radioquímica e radionuclidica. O rênio-186 também emite radiação γ de 137 KeV com 9% de abundância, o que torna possível a formação de uma imagem cintilográfica da biodistribuição do radiofármaco; sua distribuição através do corpo é similar ao $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ usado em cintilografias ósseas (SERAFINI, 2001). Diferente do ^{153}Sm , sua meia-vida física é longa o suficiente para evitar problemas com transporte e estocagem, e suficientemente curta para permitir a repetição de aplicações em curtos períodos de tempo. Entretanto, a energia da radiação β emitida pelo ^{186}Re é consideravelmente alta quando comparada à emissão do ^{153}Sm , o que acarreta em um maior alcance da radiação no tecido, e conseqüentemente depositando uma maior dose de radiação à medula óssea (SRIVASTAVA, 2002).

Após 3 horas da administração intravenosa, obtém-se o pico de absorção pelo esqueleto; sua meia-vida biológica nas metástases varia entre 39 e 51 horas, e 49 a 69 horas entre lesões de pulmão e próstata, respectivamente. Assim como em outros radiofármacos discutidos aqui, a absorção óssea do ^{186}Re é diretamente proporcional ao grau da carga tumoral metastática. A depuração do radiofármaco é predominantemente feita através dos rins, com uma variação de 54% à 84% ocorrendo dentro de 24 horas da administração (LEWINGTON, 2005).

Estudos de atividade-escalonada estabeleceram que a atividade máxima por aplicação deve ser 2,405 MBq e 2,690 MBq para câncer de pulmão e próstata, respectivamente. Dos

pacientes tratados com ^{186}Re , 80% a 90% relatam alívio dos sintomas em após uma única aplicação, demorando entre 24 a 48 horas aproximadamente (LEWINGTON, 2005).

A toxicidade decorrente do uso do ^{186}Re -HEDP limita-se à mielossupressão, ocorrendo o nadir do número de plaquetas e neutrófilos em 4 semanas após o tratamento. Dentro de 8 semanas o paciente já está completamente recuperado (LEWINGTON, 2005).

Rênio-188 (^{188}Re -HEDP): O ^{188}Re é um isótopo do ^{186}Re , possui uma meia-vida curta de 16,9 horas e a energia máxima da radiação β produzida pelo seu decaimento é de 2,1 MeV, tendo aproximadamente 10 mm de alcance máximo no tecido. O ^{188}Re é produzido a partir do gerador de $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ (gerador de tungstênio-188/rênio-188); sua disponibilidade a partir de geradores permite uma significativa vantagem de disponibilidade e conveniência, em relação aos outros radiofármacos utilizados para a palição da dor óssea. A quelação do ^{188}Re é feita com o HEDP; isso é possível pois o ^{188}Re é quimicamente igual ao ^{186}Re ; essa característica permite a sua ligação com o mesmo HEDP utilizado com o ^{186}Re (LEWINGTON, 2005).

Após a injeção intravenosa, sua depuração sanguínea é rápida, com cerca de 41% do radiofármaco sendo eliminado pelos rins em 8 horas. Doses absorvidas por metástases ósseas alcançam $3,83 \pm 2$ mGy/MBq, comparando com $0,61 \pm 0,2$ mGy/MBq pela medula óssea e $0,07 \pm 0,02$ mGy/MBq pelo corpo total (LEWINGTON, 2005).

A atividade máxima tolerada foi estabelecida em 4,4 GBq em pacientes com reserva medular normal, e 3,3 GBq para pacientes em pré-tratamento dos níveis de plaquetas (LEWINGTON, 2005).

A alta taxa de dose e a curta meia-vida do ^{188}Re são fatores que podem levar a um rápido alívio dos sintomas. Entretanto ambos isótopos do Rênio (^{186}Re e ^{188}Re) estão atualmente em fase de estudos. (LEWINGTON, 2005).

Estanho-117m ($^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA): O $^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA (ácido dietilenotriaminopentacético), é um radiofármaco experimental sob avaliação para utilização no tratamento da dor óssea causado por metástases. Tem meia-vida física de 13,6 dias, e decai por transição isomérica, com principal emissão de fótons γ de 159 KeV de energia. Os elétrons de conversão decorrentes da transição isomérica possuem potencial terapêutico; o alcance desses elétrons no tecido é muito curto, cerca de 0,2 mm à 0,3 mm. Essa característica resulta em uma baixa incidência de mielossupressão em pacientes tratados com $^{117\text{m}}\text{Sn}$ (PANDIT-TASKAR; BATRAKI; DIVGI, 2004).

A forma química do $^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA diferentemente dos outros radiofármacos empregados, não possui afinidade com a hidroxiapatita. Acredita-se que o mecanismo de localização óssea do $^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA seja baseado na precipitação do óxido estanoso na

superfície óssea ou por uma reação de hidrólise com a hidroxiapatita (PANDIT-TASKAR; BATRAKI; DIVGI, 2004).

Alguns estudos demonstram que a taxa de alívio da dor é de aproximadamente 75%. Os primeiros sintomas do alívio da dor são alcançados mais precocemente quando comparados com os outros radiofármacos descritos aqui; para doses maiores que 444 MBq (>12 mCi), foi observada palição da dor óssea em menos de 1 semana (PANDIT-TASKAR; BATRAKI; DIVGI, 2004).

Rádio-223 ($^{223}\text{RaCl}_2$): Outro radionuclídeo que tem sido investigado para a utilização na palição da dor óssea é o rádio-223. O ^{223}Ra emite radiação α , e possui uma meia-vida física de 11,4 dias. Decai emitindo 4 partículas α através dos isótopos filhos, até estabilizar-se no ^{207}Pb ; a energia total do seu decaimento é de 28 MeV (LEWINGTON, 2005).

O rádio possui afinidade natural pela atividade metabólica óssea. Tem uma rápida depuração sanguínea, e o pico da sua absorção no esqueleto acontece dentro de 1 hora após a injeção. Diferente dos outros radionuclídeos de pesquisa óssea, o rádio-223 é excretado predominantemente via trato gastrointestinal, com menos de 10% da sua eliminação feita pelos rins. Administrado sob a forma de cloreto de rádio-223 ($^{223}\text{RaCl}_2$), estudos tem demonstrado um quadro de mielossupressão temporária após a sua aplicação, mas sem exceder os limites estabelecidos pela organização mundial de saúde (WHO - World Health Organization), mesmo em altas atividades (200 KBq/Kg). A baixa toxicidade reportada é atribuída ao curto alcance no tecido das partículas α emitidas pelo ^{223}Ra (LEWINGTON, 2005).

A tabela 10 mostra a atividade administrada, tempo de resposta, duração do efeito e intervalos para retratamento para os radiofármacos usados para a palição da dor óssea. O NE (Não Estabelecido) presente em alguns quadros significa que esses valores ainda não foram estabelecidos.

Tabela 10 - Atividades Administradas, Duração e Tempos Típicos de Respostas, e Intervalos de Retratamento para Radionuclídeos de Pesquisa Óssea

Radiofármacos	Atividade Usual Administrada	Tempo Típico de Resposta	Duração da Resposta	Intervalo para Retratamento
^{32}P	444 MBq (fracionado)	14 dias	10 semanas	>3 meses
$^{89}\text{SrCl}_2$	148 MBq	14-28 dias	12-26 semanas	>3 meses
$^{186}\text{Re-HEDP}$	1.3 GBq	2-7 dias	8-10 semanas	>2 meses
$^{188}\text{Re-HEDP}$	1.3-4.4 GBq	2-7 dias	8 semanas	NE
$^{153}\text{Sm-EDTMP}$	37 MBq/Kg	2-7 dias	8 semanas	>2 meses
$^{117\text{m}}\text{Sn-DTPA}$	2-10 MBq/Kg	5-19 dias	12-16 semanas	>2 meses
$^{223}\text{RaCl}_2$	50-200 KBq/Kg	<10 dias	NE	NE

Fonte: Lewington, 2005.

Métodos terapêuticos convencionais (quimioterapia, teleterapia, uso de analgésicos e controle hormonal) geralmente são efetivos no controle da dor óssea em estágios precoces da doença. Entretanto, em certos pacientes, esses métodos falham com o decorrer da doença; para muitos desses casos, a terapia radionuclídica se torna uma abordagem segura e efetiva (HARBERT, 1987).

Dentre os outros métodos paliativos, a utilização de analgésicos é a primeira opção de tratamento para o alívio da dor. Sua prática é baseada na administração inicial de analgésicos de baixa intensidade (ibuprofeno, aspirinas) até a utilização de opióides mais potentes (morfina, fentanil, etc.). Serafini (2001) ressalta que o uso desses agentes contra a dor de metástases ósseas é prejudicado pelos seus frequentes efeitos colaterais. Constipação, limitações do estado mental e físico e raramente o vício pela droga.

A terapia hormonal consegue promover o alívio da dor em cerca de 70% dos pacientes submetidos a esse tratamento. Entretanto, de acordo com Serafini (2001), a terapia hormonal tem demonstrado bons resultados apenas em pacientes com câncer de mama ou próstata. A quimioterapia é outra forma de se obter o alívio da dor nos pacientes, reduzindo o volume do tumor e promovendo a redução da dor em cerca de 20% a 80% dos pacientes. Contudo, com o

decorrer do tempo do tratamento, os pacientes acabam desenvolvendo resistência às drogas e o retorno da dor é comum; além disso, é comum a manifestação de mielossupressão por causa dos efeitos tóxicos da drogas. Em alguns casos, como de compressão da medula espinhal, o paciente também pode precisar de intervenções cirúrgicas.

Outro método terapêutico que também pode ser utilizado para a palição da dor é a radioterapia externa (também conhecida como teleterapia). Serafini (2001) aponta que a irradiação local usando uma variedade de métodos de fracionamento de dose demonstra-se efetiva no alívio da dor, quando esta é limitada a apenas uma única área ou região, em aproximadamente 60% a 90% dos pacientes tratados. O alívio da dor pode começar a se manifestar nas primeiras 48 horas a partir início da radioterapia, com doses se até 4 Gy. Porém a manifestação de múltiplos focos de dor no paciente e a tolerância dos tecidos normais à radiação limitam o uso da radioterapia nesse tipo de tratamento. Nesses casos o uso de radiofármacos para o alívio da dor demonstra-se mais viável e efetivo, principalmente nos tratamentos sistêmicos.

Alopecia e pneumonite são complicações frequentes em pacientes submetidos à radioterapia no tronco superior. Mielossupressão pode acontecer em aproximadamente 10% dos pacientes tratados. Náusea, vômito e diarreia são efeitos colaterais relativamente frequentes pela teleterapia (SERAFINI, 2001).

Aproximadamente mais da metade dos pacientes tratados com terapia radiofarmacêutica obtêm alívio da dor, reduzindo a necessidade da utilização de analgésicos e obtendo um aumento da qualidade de vida. O tempo médio para o paciente alcançar o alívio da dor é de 2 a 7 dias após a aplicação, podendo durar vários meses após uma única injeção. Se a resposta ao tratamento for parcial ou se os sintomas retornarem após uma recuperação da medula óssea (mielotoxicidade) pode-se aplicar séries de injeções (SERAFINI, 2001).

Dentre os diferentes métodos terapêuticos, a terapia radiofarmacêutica para a palição da dor óssea demonstra bons resultados no alívio da dor, principalmente no tratamento sistêmico de vários focos tumorais. Métodos terapêuticos como a quimioterapia, hormonioterapia e a utilização de analgésicos são as primeiras opções de tratamento; mas a resistência adquirida às drogas administradas, limitação de eficácia à casos específicos e alguns efeitos colaterais são fatores que restringem o uso dessas aplicações. A radioterapia externa é efetiva no tratamento de focos únicos de dor decorrentes de metástases, e na complementação a certos procedimentos cirúrgicos. No tratamento de vários focos de dor, a radioterapia se torna inefetiva, dando lugar à terapia radiofarmacêutica.

5 CONCLUSÃO

As principais aplicações terapêuticas da medicina nuclear são a radioiodoterapia com iodo-131, a radioimunoterapia com iodo-131, ítrio-90, lutécio-177 e cobre-67, a radiosinovectomia com ítrio-90, rênio-186 e érbio-169, e a palição da dor por metástases ósseas com samário-153, estrôncio-89 e fósforo-32.

Conforme discutido, a medicina nuclear possui várias aplicações terapêuticas para diferentes manifestações patológicas, como o tratamento de tumores e a terapia de órgãos específicos, como a do hipertireoidismo. Essas aplicações são viáveis e efetivas, e algumas até essenciais para o manejo apropriado de certas doenças. A iodoterapia ganha destaque entre elas, pois permite um tratamento altamente seletivo de patologias associadas à tireoide, com dosimetria favorável aos tecidos saudáveis e com o grande diferencial de possibilitar a ablação de lesões disseminadas em decorrência de metástases do adenocarcinoma tireoideano, sucesso não alcançado pela radioterapia tradicional. Assim sendo, a medicina nuclear terapêutica constitui uma ferramenta alternativa e muitas vezes indispensável para o tratamento definitivo de diversas patologias outrora consideradas incuráveis.

REFERÊNCIAS

- AKANGI, A. G. **Estudo de marcação com I-131 de anticorpo monoclonal anti CD-20 usado na terapia de linfoma não-Hodkin.** 2006. 63 f. Dissertação (Mestrado em Ciências na área de Tecnologia Nuclear – Aplicações) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.
- ANDRADE, V. A.; GROSS, J. L.; MAIA, A. L. Effect of methimazole on the efficacy of radioiodine therapy in Grave's Hyperthyroidism. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 86, n. 8, p. 3488-3493, Aug. 2001.
- ANDRADE, V. A.; GROSS, J. L.; MAIA, A. L. Iodo Radioativo no Manejo do Hipertireoidismo da Doença de Graves. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 48, n. 1, p. 159-165, Fev. 2004.
- BALL, J.; MOORE, A. D. Radioactivity and Radionuclide Imaging. In._____. **Essential Physics for Radiographers**. 3 ed. Great Britain: Blackwell Publishing, 2006, cap. 20, p. 301-321.
- BUSHONG, S. C. **Ciência Radiológica para Tecnólogo: Física, Biologia e Proteção.** 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 709 p.
- CALEGARO, J. U. M. **Avaliação Clínica Após um ano da Sinovetomia por Samário-153 Hidroxiapatita em Pacientes com Artropatia Hemofílica.** 2007. 59 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, 2007.
- CARDOSO, E. M. Programa de Integração CNEN: módulo de integração técnica. **Comissão Nacional de Energia Nuclear.** São Paulo, 2003, 49 p.
- CHATAL, J-F.; HOEFNAGEL, C. A. Radionuclide therapy. **The Lancet**, v. 354, p. 931-935, Sept. 1999. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/>>. Acesso em: 15 Set. 2011.
- CHATTOPADHYAY, S. et al. Preparation and evaluation of a new radiopharmaceutical for radiosynovectomy, ¹¹¹Ag-labelled hydroxyapatite (HA) particles. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 66, p. 334-339, Sept. 2008. Disponível em: <www.sciencedirect.com>. Acesso em: 1 Nov. 2012.
- CRUZ JÚNIOR, A. F.; TAKAHASHI, M. H.; ALBINO, C. C. Tratamento Clínico com Drogas Antitireoidianas ou Dose Terapêutica de Iodo-131 no Controle do Hipertireoidismo na Doença de graves: Avaliação dos Custos e Benefícios. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 6, p. 1096-1101, Dez. 2006.
- COX, A. E.; LEBEAU, S. O. Diagnosis and Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma. **Radiologic Clinics of North America**, v. 49, n. 3, p. 453-462, May 2011.
- DAS, B. K. et al. Role of Radiosynovectomy in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Hemophilic Arthropathies. **Biomedical Imaging and Intervention Journal**. v. 3, n. 5, p. 1-5, Jun. 2007. Disponível em: < <http://www.bijj.org/2007/4/e45>>. Acesso em: 6 Set. 2012.

ELL, P. J.; GAMBHIR, S. S. **Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment**. 3 ed. New York: Churchill Livingstone, 2004, v. 2, 1950 p.

GOLDENBERG, D. M. Target Therapy of Cancer with Radiolabeled Antibodies. **The Journal of Nuclear Medicine**. v. 43, n. 5, p. 693-713, May. 2002. Disponível em: <<http://jnm.snmjournals.org/content/43/5/693.full.pdf+html>>. Acesso em: 29 Set. 2012.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006, 1115 p.

HARBERT, J. C. **Nuclear Medicine Therapy**. 1 ed. Binghamton: Thieme Medical Publishers, Inc., 1987. 340 p.

IAGARU, A.; McDOUGALL, I. R. Treatment of Thyrotoxicosis. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 48, n. 3, p. 379-389, Mar. 2007.

INCA. Iodoterapia do Carcinoma Diferenciado da Tireoide. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 2, p. 187-189, 2002.

IMSEIS, R. E. et al. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 83, n. 2, p. 685-687, Feb. 1998.

KHOTARI, K. et al. ¹⁸⁸Re-labeled hydroxyapatite particles for radiation synovectomy. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 58, p. 463-468, Dec. 2003.

KUMAR, A.V. S. A.; KUMAR, P. G.; SHANKAR, S. Role of Nuclear Medicine in Evaluation and Management of Joint Diseases. **Indian Journal of Rheumatology**, v. 4, n. 2, p. 61-68, Jun. 2009.

LEWINGTON, V. J. Bone-Seeking Radionuclides for Therapy. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 46, n. 1, p. 38-47, Jan. 2005.

MEIER, D. A. et al. Procedure Guideline for Therapy of Thyroid Disease with ¹³¹Iodine. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 43, n. 6, p. 856-861, Jun. 2002.

MIHAILOVIC, J. Currents Concepts of ¹³¹I Therapy in Oncology: Indications, Methods and Follow up. **Archive of Oncology**, v. 14, n. 2, p. 45-51, Jun. 2006.

MONTE, O.; CALLIARI, L. E. P.; LONGUI, C. A. Utilização do ¹³¹I no tratamento da Doença de Basedow-Graves na Infância e Adolescência. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 48, n. 1, p. 166-170, Fev. 2004.

NICHOLS, A. L. Decay data: review of measurements, evaluations e compilations. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 55, p. 23-70, Nov. 2001.

OKUNO, E.; YOSHIMURA, E. M. Desintegração Nuclear. In._____. **Física das Radiações**. 1 ed. São Paulo: Oficina de Textos, 2010, cap. 4, p. 69-81.

- OLIVEIRA, B. O.; PEIXOTO, L. F. S.; OLIVEIRA, J. X. Estimativa de Risco das Radiações Ionizantes no Cérebro, Sistema Nervoso e Cristalino em Pacientes Odontopediátricos. **Jornal Brasileiro de Odontopediatria Odontológica do Bebê**, São Paulo, v. 6, n. 33, p. 428-433, Out. 2003.
- OYEN, W. J. G. et al. Targeted therapy in nuclear medicine-current status and future prospects. **Annals of Oncology**, v. 18, n. 11, p. 1782-1792, Apr. 2007. Disponível em: <<http://annonc.oxfordjournals.org/>>. Acesso em: 23 Nov. 2011.
- PANDIT-TASKAR, N.; BATRAKI, M.; DIVGI, C. R. Radiopharmaceuticals Therapy for Palliation of Pain from Osseous Metastases. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 45, n. 8, p. 1358-1365, Aug. 2004.
- PONTES, A. A. N.; ADAN, L. F. F. Interferência do Iodo e de Alimentos Bociogênicos no Aparecimento e Evolução das Tireopatias. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 10, n. 1, p. 81-86, 2006.
- POWSNER, R. A.; POWSNER, E. R. **Essential Nuclear Medicine Physics**. 2 ed. USA: Blackwell Publishing Ltd, 2006, 206 p.
- SAPIENZA, M. T. et al. Tratamento do Carcinoma Diferenciado da Tireoide Com Iodo-131: Intervenções Para Aumentar a Dose Absorvida de Radiação. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 49, n. 3, p. 341-349, Jun. 2005.
- SEIBERT, J. A. X-Ray Imaging Physics for Nuclear Medicine Technologists. Part 1: Basic Principles of X-Ray Production. **Journal of Nuclear Medicine Technology**, California, v. 32, n. 3, p. 139-147, Sept. 2004.
- SEIBERT, J. A. X-Ray Imaging Physics for Nuclear Medicine Technologists. Part 2: X-Ray Interactions and Image Formation. **Journal of Nuclear Medicine Technology**, California, v. 33, n. 1, p. 3-18, Mar. 2005.
- SERAFINI, A. N. Therapy of Metastatic Bone Pain. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 42, n. 6, p. 895-906, Jun. 2001.
- SIEGEL, M. E.; SIEGEL, H. J.; LUCK JR., J. V. Radiosynovectomy's Clinical Applications and Cost Effectiveness: A Review. **Seminars in Nuclear Medicine**, v. 27, n. 4, p. 364-371, Oct. 1997.
- SILVA, M.; LUCK, J. V.; LLINÁS, A. Chronic Hemophilic Synovitis: The Role of Radiosynovectomy. **World Federation of Hemophilia**, n. 33, p. 1-9, Apr. 2004.
- SOUZA, M. V. L. de, et. al. Efeito do Propiltiouracil Sobre a Eficácia da Dose Terapêutica de Iodo Radioativo (I-131) no Hipertireoidismo Por Doença de Graves. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 6, p. 1088-1095, Dez. 2006.
- SRIVASTAVA, S.; DADACHOVA, E. Recents Advances in Radionuclide Therapy. **Seminars in Nuclear Medicine**, v. 31, n. 20, p. 330-341, Oct. 2001. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000129980180012X>>. Acesso em: 15 Set. 2011.

SRIVASTAVA, S. C. Bone-seeking Therapeutic Radiopharmaceuticals. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 45, n. especial, p. 45-55, Sept. 2002.

SCHNEIDER, P.; FARAHATI, J.; REINERS, C. Radiosynovectomy in Rheumatology, Orthopedics, and Hemophilia. **The Journal of Nuclear Medicine**. v. 46, n. 1, p. 48-54, Jan. 2005.

THRALL, J. H.; ZIESSMAN, H. A. Princípios Básicos. In._____. **Medicina Nuclear**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2003, cap. 1, p. 3-15.

TOLMACHEV, V. et al. In-114m, a Candidate for Radionuclide Therapy: Low-energy Cyclotron Production and Labeling of DTPA-D-Phe-octreotide. **Nuclear Medicine and Biology**. Uppsala, v. 27, p. 183-188, Nov. 1999. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969805199000967>> Acesso em: 22 Set. 2011

UNAK, P. Target Tumor Radiotherapy. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 45, n. especial, p. 97-110, Sept. 2002.

YOSHIMURA, E. M. Física das Radiações: interação da radiação com a matéria. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 3, n. 1, p. 57-67, 2009.