



INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde

**Incidência de Eventos Adversos Relacionados a Terapias com o
Radiofármaco iodeto de sódio (^{131}I): Contribuição para o Histórico
de Farmacovigilância no Brasil**

JAQUELINE CARDENA FERNANDES

**Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de Mestre
Profissional em Tecnologia das Radiações
em Ciências da Saúde na Área de
Concentração Medicina Nuclear e
Radiofarmácia**

**Orientadora:
Profa. Dra. Elaine Bortoleti de Araújo**

**São Paulo
2022**

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde

**Incidência de Eventos Adversos Relacionados a Terapias com o
Radiofármaco iodeto de sódio (^{131}I): Contribuição para o Histórico
de Farmacovigilância no Brasil**

JAQUELINE CARDENA FERNANDES

**Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de Mestre
Profissional em Tecnologia das Radiações
em Ciências da Saúde na Área de
Concentração Medicina Nuclear e
Radiofarmácia**

**Orientadora:
Profa. Dra. Elaine Bortoleti de Araújo**

**São Paulo
2022**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Como citar:

FERNANDES, J. C. Incidência de Eventos Adversos Relacionados a Terapias com o Radiofármaco iodeto de sódio (¹³¹I): Contribuição para o Histórico de Farmacovigilância no Brasil. 2022. 55 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN, São Paulo. Disponível em: <<http://repositorio.ipen.br/>> (data de consulta no formato: dd/mm/aaaa)

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de geração automática da Biblioteca IPEN, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

CARDENA FERNANDES, JAQUELINE
Incidência de Eventos Adversos Relacionados a Terapias com o Radiofármaco iodeto de sódio (¹³¹I): Contribuição para o Histórico de Farmacovigilância no Brasil / JAQUELINE CARDENA FERNANDES; orientador ELAINE BORTOLETI DE ARAUJO. -- São Paulo, 2022.
55 f.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Programa de Pós-Graduação em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde (Medicina Nuclear e Radiofarmácia) -- Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2022.

1. Radioiodoterapia. 2. Carcinoma Diferenciado da Tireoide. 3. Eventos Adversos. I. BORTOLETI DE ARAUJO, ELAINE, orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Autor: Jaqueline Cardena Fernandes

Título: Incidência de Eventos Adversos Relacionados a Terapias com o Radiofármaco iodeto de sódio (^{131}I): Contribuição para o Histórico de Farmacovigilância no Brasil

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde na Área de Concentração Medicina Nuclear e Radiofarmácia

Data: 28/11/2022

Banca Examinadora

Profa. Dra.: Elaine Bortoleti de Araujo (Orientadora)

Instituição: IPEN

Julgamento: Aprovada

Profa. Dra.: Margareth Mie Nakamura Matsuda

Instituição: IPEN

Julgamento: Aprovada

Profa. Dra.: Maria Inês Calil Cury Guimarães

Instituição: CNM – HC- FMUSP Julgamento: Aprovada

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, pelo dom da vida. Sou grata à minha família por todo suporte necessário e principalmente à minha mãe e minha filha Alanys, é por vocês toda luta.

Agradeço aos meus amigos, todos aqueles que acreditaram e se fizeram presentes nos melhores e piores momentos e sou grata também aos colegas que tive o prazer de conhecer nessa etapa tão importante.

Agradeço ao Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Base e à todos meus queridos colegas de trabalho, vocês foram muito importantes para minha formação pessoal e profissional.

Agradeço à minha orientadora Profa Dra Elaine B. de Araujo por toda dedicação e paciência e por tornar possível a realização deste estudo.

Agradeço ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN pela oportunidade.

“Nada na vida deve ser temido, somente compreendido. Agora é hora de compreender mais para temer menos.”

-Marie Curie

RESUMO

FERNANDES, Jaqueline C. **Incidência de Eventos Adversos Relacionados a Terapias com o Radiofármaco iodeto de sódio (^{131}I): Contribuição para o Histórico de Farmacovigilância no Brasil**. 2022. 55 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde) Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN. São Paulo, Brasil.

Radiofármacos com finalidade terapêutica vêm sendo cada vez mais utilizados para tratamento de diversas patologias. Os radionuclídeos emissores beta destacam-se nessa modalidade devido às características físicas da partícula emitida. O iodo-131 (^{131}I) é um exemplo de radionuclídeo emissor beta, aplicado na produção de radiofármacos como o iodeto de sódio (^{131}I) que representa uma excelente modalidade terapêutica no tratamento de carcinomas diferenciados da tireoide. Assim como as demais modalidades empregadas na terapia do câncer, a terapia radionuclídica utilizando-se radiofármacos também pode provocar reações adversas. Esse estudo teve como objetivo avaliar a incidência de possíveis eventos adversos relacionados à terapia com o radiofármaco iodeto de sódio (^{131}I), bem como correlacionar os mesmos com as atividades administradas, obtendo dados inéditos de farmacovigilância relacionado ao uso de radiofármacos terapêuticos no Brasil. Foi realizada uma análise retrospectiva de prontuários eletrônicos de pacientes diagnosticados com carcinoma diferenciado da tireoide e submetidos à radioiodoterapia. Foram recuperados 116 pacientes no período de Janeiro/2019 a abril/2021 e 89 foram incluídos de acordo com os critérios de inclusão. Dos pacientes recuperados, 47 (54,6 %) relataram algum evento adverso após a radioiodoterapia. Os eventos mais frequentes foram aqueles relacionados ao trato gastrointestinal e irradiação local e foi possível identificar que há um aumento da incidência de eventos naqueles pacientes que foram tratados com atividades maiores. Com base nos resultados obtidos, o presente estudo demonstrou a presença de eventos agudos relacionados à terapia na população estudada, e que a incidência dos eventos apresenta correlação com a atividade prescrita.

Palavras-chave: Radioiodoterapia; Carcinoma diferenciado da tireoide; Eventos adversos;

ABSTRACT

FERNANDES, Jaqueline C. **Incidence of Adverse Events Related to Therapies with the radiopharmaceutical sodium iodide (^{131}I): Contribution to the History of Pharmacovigilance in Brazil.** 2022. 55 f. Dissertation (Professional Master's Program in Radiation Technology in Health Sciences) – Nuclear and Energy Research Institute – IPEN-CNEN. São Paulo, Brazil.

Radiopharmaceuticals for therapeutic purposes have been increasingly used for the treatment of various pathologies. Beta-emitting radionuclides stand out in this modality due to the physical characteristics of the emitted particle. Iodine-131 (^{131}I) is an example of a beta-emitting radionuclide, applied in the production of radiopharmaceuticals such as sodium iodide (^{131}I), which represents an excellent therapeutic modality in the treatment of differentiated thyroid carcinomas. As with other modalities used in cancer therapy, radionuclide therapy using radiopharmaceuticals can also cause adverse reactions. This study aimed to evaluate the incidence of possible adverse events related to therapy with the radiopharmaceutical sodium iodide (^{131}I), as well as to correlate them with the administered activities, obtaining unprecedented pharmacovigilance data related to the use of therapeutic radiopharmaceuticals in Brazil. A total of 116 patients were retrieved from January/2019 to April/2021 and 89 were included according to the inclusion criteria. Of the recovered patients, 47 (54.6%) reported an adverse event after radioiodine therapy. The most frequent events were those related to the gastrointestinal tract and local irradiation and it was possible to identify that there is an increased incidence of events in those patients who were treated with greater activities. Based on the results obtained, the present study demonstrated the presence of acute events related to therapy in the population studied, and that the incidence of events is correlated with the activity prescribed.

Keywords: Radioiodine therapy; Differentiated thyroid carcinoma; Adverse events;

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estimativa de dose absorvida de um paciente (70 kg) com tireoide de funcionamento normal.....	20
Tabela 2. Critérios de estadiamento TNM	22
Tabela 3: Estágios tumorais segundo a classificação TNM.....	23
Tabela 4: Frequência de eventos adversos da radioiodoterapia	29
Tabela 5: Critérios de inclusão dos prontuários recuperados	31
Tabela 6: Apresentação do radiofármaco utilizado para terapia.....	32
Tabela 7: Correlação da atividade administrada e estadiamento do tumor primário	34
Tabela 8: Atividade total acumulada em pacientes com RIT previa.....	36
Tabela 9: Eventos adversos relatados por pacientes que realizaram RIT e a distribuição percentual	37
Tabela 10: Relação entre evento adverso relatado e Atividade administrada em pacientes que realizaram RIT	39
Tabela 11: Frequência de eventos adversos de bulas (dados internacionais) e do presente estudo	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Decaimento radioativo do ^{131}I	16
Figura 2: Penetração da radiação beta em tecidos moles	17
Figura 3: Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) pós dose terapêutica de iodeto de sódio (^{131}I)	18
Figura 4: Radioablação. PCI pós dose mostrando hipercaptação de iodeto de sódio (^{131}I) em cervical anterior	24
Figura 5: PCI pós dose terapêutica. Hipercaptação de iodeto de sódio (^{131}I) em região cervical anterior, nódulo pulmonar e hemipelve esquerda.....	25
Figura 6: Distribuição percentual das atividades administradas	33
Figura 7: Distribuição de atividade administrada nos pacientes positivos para metastases linfonodais (N1).....	35
Figura 8: Prevalência de eventos adversos relatados por pacientes que realizaram RIT de acordo com a atividade administrada	38
Figura 9: Distribuição de atividades administradas nos pacientes que realizaram RIT do grupo de rastreio hematológico	40
Figura 10: Distribuição de atividades administradas nos pacientes que apresentaram discreta eritropenia.....	40

LISTA DE ABREVIações

CDT: Carcinoma Diferenciado da Tireoide

RIT: Radioiodoterapia

IPEN: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

CNEN: Comissão Nacional de Energia Nuclear

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

OMS: Organização Mundial da Saúde

CRF: *Code of Federal Regulation*

FDA: *Food and Drug Administration*

LET: Transferência de Energia Linear

PCI: Pesquisa de Corpo Inteiro

TSH: Hormônio Estimulante da Tireoide

INCA: Instituto Nacional do Câncer

ATA: Associação Americana da Tireoide

ETA: Associação Europeia da Tireoide

TNM: Tumor, Linfonodos e Metástases

rhTSH: Hormônio Estimulante da Tireoide Recombinate

SNMMI: Sociedade de Medicina Nuclear e Imagem Molecular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivos específicos	14
3 REVISÃO DA LITERATURA	14
3.1 Radiofármacos	14
3.2 Iodo-131 (¹³¹ I)	15
3.2.1 Dosimetria	19
3.3 Carcinoma Diferenciado da Tireoide	20
3.4 Radioidoterapia	24
3.5 Eventos Adversos relacionados à Radioiodoterapia	27
4 METODOLOGIA	30
5 RESULTADOS	32
4.1 Eventos adversos relatados	36
4.2 Eventos Hematológicos	40
4.3 Comparação da frequência de eventos da população estudada com bulas internacionais do radiofármaco	41
6 DISCUSSÕES	43
7 CONCLUSÕES	49
8 REFERÊNCIAS	50

1 INTRODUÇÃO

Radionuclídeos emissores de partículas beta menos (négatrões) são utilizados na composição de radiofármacos com finalidade terapêutica na Medicina Nuclear. Os mais utilizados são o iodo-131 (I-131) e o ítrio-90 (Y-90), porém outros beta-emissores como o lutécio-177 (Lu-177) e renio-188 (Re-188) estão sendo cada vez mais utilizados para terapias. O decaimento beta menos ocorre quando um núcleo com número atômico Z e massa A é transformado em um nuclídeo com número atômico $Z+1$ e massa A e resulta na emissão de uma partícula beta e um antineutrino¹.

A terapia com o radiofármaco iodeto de sódio (^{131}I) de doenças benignas e malignas da tireoide surgiu com o nascimento da Medicina Nuclear, na década de 40. Desde então, essa terapia tem sido realizada em pacientes adultos e pediátricos, e tem contribuído muito com o aumento da expectativa de vida em todos os casos de câncer diferenciado da tireoide².

O Carcinoma Diferenciado da Tireoide (CDT) é a neoplasia endócrina de maior prevalência no mundo. Entenda-se como CDT o tumor maligno de origem epitelial, sendo o carcinoma papilífero o principal representante dessa categoria e além dele incluem-se também o carcinoma folicular e o carcinoma de células de Hurthle³.

A modalidade terapêutica do CDT varia de acordo com o tipo histológico do tumor, estadiamento e fatores de risco. Incluem-se nessas modalidades a tireoidectomia, radioiodoterapia (RIT), radioterapia externa e quimioterapia⁴.

A radioiodoterapia (RIT), terapia utilizando o radiofármaco iodeto de sódio (^{131}I), tem duas finalidades: radioablação, que tem por objetivo destruir tecido tireoidiano remanescente após tireoidectomia total e ação terapêutica, que além de destruir tecido remanescente, elimina também micrometástases locoregionais e à distância⁵.

Os efeitos colaterais da terapia com o radiofármaco iodeto de sódio (^{131}I) podem ser agudos ou crônicos. Os eventos adversos mais comuns relatados após RIT são supressão de medula óssea, parosmia, anosmia, síndrome de Sicca, sialodinite, náuseas, vômito, insuficiência ovariana, desordem menstrual, cefaleia, entre outras. Efeitos de irradiação local também são

descritos como sendo muito comuns e esses incluem dor, desconforto e edema local na região de cabeça e pescoço⁶.

Com o avanço da modalidade terapêutica em Medicina Nuclear, cresce o interesse pela identificação dos eventos adversos relacionados a essas terapias, e sua correlação com a atividade administrada. O conhecimento desses eventos possibilita um melhor manejo dos pacientes e das atividades a serem administradas.

Embora a terapia com iodeto de sódio (^{131}I) seja considerada o principal exemplo de terapia em Medicina Nuclear, os relatos de eventos adversos registrados pelo fabricante de iodeto de sódio (^{131}I) no Brasil, o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares da Comissão Nacional de Energia Nuclear (IPEN-CNEN), desde o início de sua comercialização em 1950, até a atualidade, são raros.

A regulamentação para registro e Boas Práticas de Fabricação de Radiofármacos no Brasil é relativamente recente, sendo as primeiras Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) da ANVISA publicadas em 2009⁷ fato que dificultou a verificação de aspectos de segurança do uso desta classe de medicamentos, incluindo os relatos de farmacovigilância. Para o registro dos radiofármacos produzidos no IPEN-CNEN, dados de literatura de estudos clínicos de eficácia e segurança, realizados em outros países e empregando radiofármacos similares aos produzidos no Brasil foram utilizados, já que existem poucos estudos relacionados à avaliação da segurança do uso dos radiofármacos no Brasil.

Diante deste cenário, este estudo proporcionará dados clínicos de eventos adversos causados por terapia radionuclídica com o radiofármacos iodeto de sódio (^{131}I), gerando dados específicos para a população brasileira.

2 OBJETIVOS

Esse trabalho teve como objetivo avaliar a incidência de eventos adversos de terapia utilizando radiofármaco emissor de radiação beta iodeto de sódio (^{131}I), aplicado na terapia radionuclídica em Medicina Nuclear, bem como correlacionar os mesmos com a atividade administrada.

2.1 Objetivos Específicos

- Avaliar os eventos relacionados à hematologia, trato gastrointestinal e irradiação local bem como demais eventos adversos relatados por pacientes diagnosticados e tratados com iodeto de sódio (^{131}I);
- Verificar a relação atividade administrada/evento dos pacientes tratados com iodeto de sódio (^{131}I);

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Radiofármacos

Radiofármacos são definidos como substratos que contêm um isótopo radioativo em sua estrutura, podendo ser vetores específicos para algum órgão ou função fisiológica/fisiopatológica⁷.

Levando em consideração a sua forma farmacêutica e as características físicas da radiação emitida, podem ser utilizados para fins diagnósticos e/ou terapêuticos⁸.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica os radiofármacos nas seguintes quatro categorias:

- Produtos radioativos prontos para uso;
- Geradores de radionuclídeos;
- Componentes não radioativos para preparações de compostos marcados com elementos radioativos;

- Precusores utilizados para marcação de outras substâncias antes da administração.

A Resolução RDC Nº 738, de 28 de julho de 2022 da ANVISA (dispõe sobre o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos), o radiofármaco é um medicamento com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando pronto para uso contém um ou mais radionuclídeos, compreendendo, também, os componentes não-radioativos para marcação e os precusores radiofarmacêuticos, incluindo os componentes extraídos dos geradores de radionuclídeos⁹

O CRF 21 do FDA (*Code of Federal Regulation n° 21 – Food and Drug Administration*) define o termo “droga radioativa” para aquelas substâncias que exibem desintegração espontânea de um núcleo instável com a emissão de partículas ou fótons¹⁰.

Atualmente, radiofármacos com dupla função (diagnóstica e terapêutica), também conhecidos como teranósticos, têm sido explorados, e permitem a obtenção de imagens, utilizando atividades baixas, para avaliar a fisiologia, cinética, biodistribuição em um determinado tecido ou aplicação na terapia, utilizando atividades maiores ou algum radionuclídeo diferente, porém com o mesmo padrão ou forma de absorção⁸.

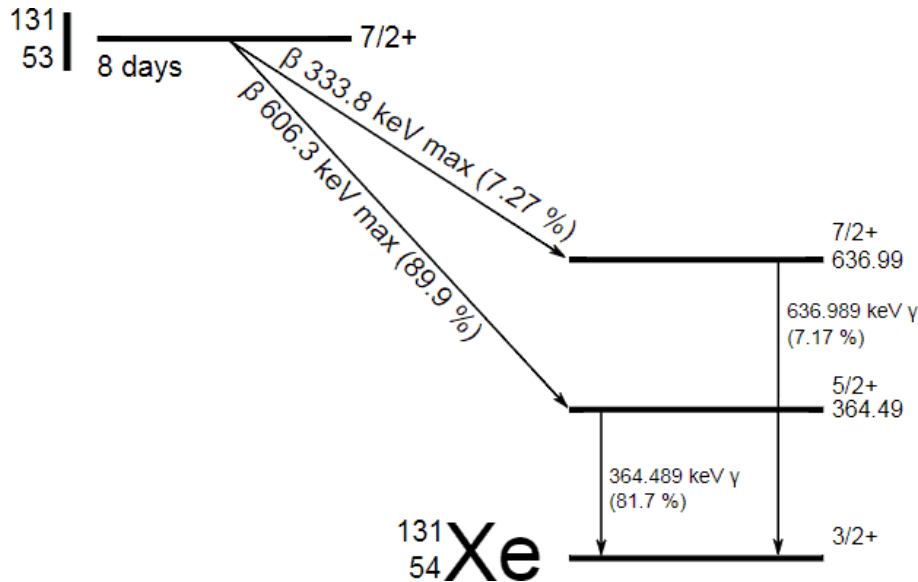
Os critérios de maior importância na escolha de radionuclídeos para finalidade terapêutica são as características do decaimento, a fácil produção e a abundância química. A meia-vida física deve ser compatível com a meia-vida biológica do radiofármaco e a emissão de energia deve ser compatível com o volume da lesão irradiada e resultar em doses mínimas nos tecidos adjacentes⁷.

3.2 Iodo-131 (¹³¹I)

O iodo-131 é produzido pela fissão nuclear do U-235 ou pelo bombardeio de nêutrons de telúrio estável (telúrio-130) em um reator nuclear. Tem meia-vida física de 8,04 dias e decai por emissão de uma partícula beta menos produzindo um filho em estado excitado que decai para um estado mais estável emitindo fótons gama, sendo esse processo denominado decaimento (β^- , γ). Por essa

característica, o ^{131}I pode ser empregado tanto no tratamento como no diagnóstico e estadiamento de doenças tireoidianas¹¹. A figura 1 demonstra o decaimento do ^{131}I .

Figura 1: Decaimento radioativo do ^{131}I



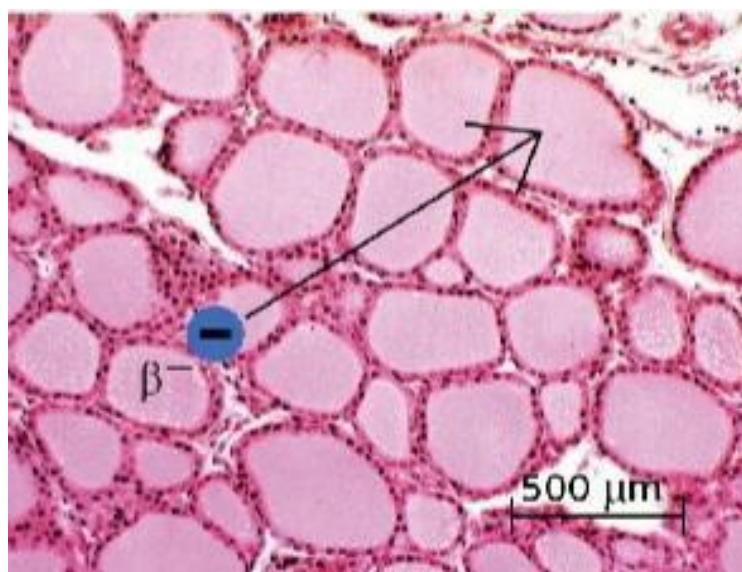
Fonte: [Iodo-131 Decaimento radioativo Decaimento beta Partícula beta, meia-vida, ângulo, texto, retângulo png | PNGWing](#).

A substância ativa farmacológica é o iodeto de sódio que é absorvido pelo tecido funcional da tireoide e decai principalmente nesses tecidos devido ao seu longo tempo de permanência, induzindo a irradiação seletiva⁸.

A radiação beta diminuirá a função celular e a divisão celular levando à destruição da célula. O alcance curto e a quase ausência de captação do iodeto de sódio (^{131}I) fora da tireoide, levam a uma quantidade insignificante de exposição à radiação fora da glândula¹¹.

A penetração da radiação beta depende da energia eletrônica e da densidade do tecido, sendo que para o ^{131}I , a penetração em tecidos moles é de cerca de 1 mm (Figura 2), com isso a energia é absorvida muito perto da fonte de radiação¹².

Figura 2: Penetração da radiação beta em tecidos moles.



Fonte: WYSZOMIRKA, A. Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. *Nuclear Med Ver*, v.15, n.2, p. 120-123, 2012

A transferência de energia linear (LET) é a medida de energia transferida para o material à medida que uma partícula ionizante viaja através dele. O LET para o ^{131}I é de aproximadamente $0,25 \text{ keV}/\mu\text{m}^{12}$.

A interação da radiação ionizante com a matéria viva ocorre em 3 fases: física, química e biológica. Na fase física a radiação causa ionização ou excitação das células. Como resultado, são formados radicais livres que ionizam ainda mais a célula ou causam danos diretamente às proteínas, DNA e outros componentes da célula. Na fase química, os radicais livres e outros produtos da radiação reagem com componentes celulares e a fase biológica inicia-se com as reações enzimáticas, que visam reparar os danos causados pela fase química. A fase biológica pode durar segundos ou semanas e os danos que são impossíveis de reparar ou são inadequadamente reparados levam à morte celular⁶.

O iodeto de sódio (^{131}I) administrado por via oral é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal superior (90% em 60 minutos). A farmacocinética segue a do iodo não radioativo. Depois de entrar na corrente sanguínea é distribuído no compartimento extratireoidiano e, posteriormente, predominantemente absorvido pela tireoide e excretado pelos rins. A absorção é influenciada pelo esvaziamento gástrico, aumentada pelo hipertireoidismo e diminuída pelo hipotireoidismo¹¹.

Estudos sobre a atividade sérica mostram que há um aumento rápido, de 10 a 20 minutos, e o equilíbrio é alcançado após cerca de 40 minutos. A captação do iodo na tireoide atinge um máximo após 24-48 horas, sendo que 50 % do pico máximo de captação é atingido após 5 horas. É influenciada por diversos fatores como idade do paciente, volume da glândula, depuração renal, concentração plasmática e a interação com outros fármacos¹¹.

A biodistribuição normal do iodeto de sódio (^{131}I) inclui as glândulas salivares, estômago, intestino e o trato urinário (Figura 3)¹².

Figura 3: Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) pós dose terapêutica de iodeto de sódio (^{131}I).



Fonte: Arquivo pessoal, 2022.

Geralmente, a depuração do iodo pela glândula tireoide é de 5-50 mL/min, em casos de deficiência pode aumentar para 100 mL/min e em casos de hipertireoidismo pode chegar até 1000 mL/min. Uma pequena quantidade de iodo é captada pelas glândulas salivares, mucosa gástrica e pode ocorrer a captação no leite materno, placenta e plexo coroide¹³.

O iodo captado pela tireoide entra no caminho metabólico dos hormônios tireoidianos e é incorporado nas substâncias orgânicas que entram na síntese destes hormônios¹⁴.

A eliminação é principalmente pela urina. A excreção urinária é de 35 a 75 %, fecal de 10 % e quase insignificativa pelo suor. A meia-vida efetiva é de cerca de 12 horas no plasma e 6 dias nos tecidos tireoidianos¹⁵.

3.2.1 Dosimetria

A dose de radiação extratireoidiana pode ser significativamente influenciada por alterações fisiopatológicas induzidas ou não pelo processo da doença. A atividade de iodeto de sódio (¹³¹I) a ser administrada pode ser ajustada de acordo com a massa tireoidiana, meia-vida biológica e o fator de decaimento que leva em consideração o estado fisiológico do paciente e a patologia¹⁶.

A exposição à radiação dos outros órgãos é da ordem de milésimos mais baixa do que a exposição da tireoide. A absorção do iodo radioativo em tecidos extratireoidianos depende diretamente da ingestão de iodo não radioativo, da função da tireoide e da presença de tecidos acumuladores de iodo no corpo (metástases). A exposição à radiação de todos os órgãos é correspondentemente maior ou menor de acordo com o grau de acúmulo na glândula tireoide¹⁷ como é demonstrado na tabela 1.

Tabela 1: Estimativa de dose absorvida de um paciente (70 kg) com tireoide de funcionamento normal

Tecido	Dose absorvida 3,70 MBq (100 mCi)		
	Captação pela tireoide		
	5%	15%	25%
Tireoide	260 mGy	800 mGy	1300 mGy
Estômago	1,7 mGy	1,6 mGy	1,4 mGy
Medula óssea	0,14 mGy	0,20 mGy	0,26 mGy
Fígado	0,20 mGy	0,35 mGy	0,48 mGy
Testículo	0,08 mGy	0,09 mGy	0,09 mGy
Ovários	0,14 mGy	0,14 mGy	0,14 mGy
Corpo Total	0,24 mGy	0,24 mGy	0,71 mGy

Fonte: MIRD DOSE ESTIMATE REPORT No. 5. Summary of Current Radiation Dose Estimates to Humans from I^{123} , I^{124} , I^{125} , I^{126} , I^{130} , I^{131} and I^{132} Sodium Iodine. J. Nucl. Med., 16, No 9, 857-60 (1975).

3.3 Carcinoma Diferenciado da Tireoide

A tireoide está localizada imediatamente abaixo da laringe, ocupando as regiões laterais e anterior da traqueia e pesa normalmente de 15 a 20 gramas em adultos, sendo considerada uma das maiores glândulas endócrinas. É responsável pela secreção de dois principais hormônios, a tiroxina e triiodotironina, usualmente chamados de T4 e T3, respectivamente. Ambos aumentam intensamente o metabolismo do organismo. A ausência completa da secreção tireoidiana resulta em queda de 40 % a 50 % do metabolismo basal e o excesso extremo de secreção pode aumentá-lo em 60 % a 100 %. A secreção é controlada, principalmente, pelo hormônio estimulante da tireoide (TSH), secretado pela hipófise anterior. A tireoide também é responsável pela secreção de calcitonina, hormônio importante para o metabolismo de cálcio¹⁸.

O Carcinoma Diferenciado da Tireoide (CDT) é a neoplasia endócrina mais comum e representa 2 % da totalidade de neoplasias malignas. Os CDTs derivam das células foliculares (90 %) e incluem os tumores papilares, foliculares com células de Hurthle e anaplásicos. O carcinoma papilar é o mais frequente (80 %) e

apresenta as seguintes variantes fisiológicas: microcarcinoma, folicular, cística, difusas, das células de Hurthle, variante de células altas e variante colunar¹⁹.

O Instituto Nacional do Câncer (INCA), em uma estimativa recente (2021), prevê 11.950 casos de câncer de tireoide a cada 100.000 mulheres no Brasil sendo a quinta neoplasia maligna mais frequente nesse grupo²⁰.

Surgem geralmente como uma massa firme e grosseira, irregular e não encapsulada e, microscopicamente, o tumor é multicêntrico em 20-80 % dos casos e bilateral em 35 %²¹.

Segundo especialistas da Associação Americana de Tireoide (ATA), Associação Europeia de Tireoide (ETA) e do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, a ressecção da tireoide (tireoidectomia), seguida de terapia complementar com iodo radioativo em casos selecionados, é o tratamento inicial dos CDT's. O estudo de imagem, Cintilografia de Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) com o iodo radioativo, é amplamente empregado para avaliação de doença remanescente residual e metástases à distância²¹.

O estadiamento e classificação de risco tem como objetivo o prognóstico do CDT¹⁹. A tabela 2 apresenta os critérios de estadiamento TNM (Tumor, Linfonodos e Metástases) e a tabela 3 demonstra os estádios tumorais, segundo a Classificação TNM.

Tabela 2. Critérios de estadiamento TNM

Categoria TNM	Critérios
Tx	Tamanho do tumor não pôde ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
T1a	Tumor ≤ 1 cm restrito à tireoide.
T1b	Tumor > 1 cm ≤ 2 cm restrito à tireoide.
T2	Tumor > 2 cm ≤ 4 cm restrito a tireoide.
T3a	Tumor > 4 cm restrito a tireoide.
T3b	Tumor de qualquer tamanho com extensão extratireoidiana grosseira invadindo músculos do pescoço.
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão extratireoidiana grosseira invadindo tecido subcutâneo, laringe, traqueia ou esôfago.
T4b	Tumor de qualquer tamanho invadindo fáscia pré-vertebral, artéria carótida ou vasos mediastinais.
N0	Sem evidência de metástases para linfonodos.
N1a	Metástase para linfonodos níveis VI ou VII (prétraqueal, paratraqueal ou perilaringeal/Delfiano ou mediastino superior).
N1b	Metástase unilateral, bilateral ou contralateral para linfonodos níveis I, II, III, IV ou V ou retrofaríngeanos.
Mx	Metástases à distância desconhecidas.
M0	Sem evidência de metástases à distância.
M1	Presença de metástases à distância.

Fonte: Protocolo CA Tireoide adaptado. Disponível em: <http://www.hu.ufsc.br/setores/endocrinologia/wp-content/uploads/sites/23/2019/10/protocolo-ca-tireoide.pdf>

Tabela 3: Estágios tumorais segundo a classificação TNM

Estágio	< 55 anos	> 55 anos
I	Qualquer T, N0, M0	T1-2, N0/Nx, M0
II	Qualquer T, N, M1	T1-2, Qualquer N, M0 T3a-b, Qualquer N, M0
III		T4a, Qualquer N, M0
IVa		T4b, Qualquer N, M0
IVb	Qualquer T, Qualquer N, M1	

Fonte: Fonte: Protocolo CA Tireoide adaptado. Disponível em: <http://www.hu.ufsc.br/setores/endocrinologia/wp-content/uploads/sites/23/2019/10/protocolo-ca-tireoide.pdf>

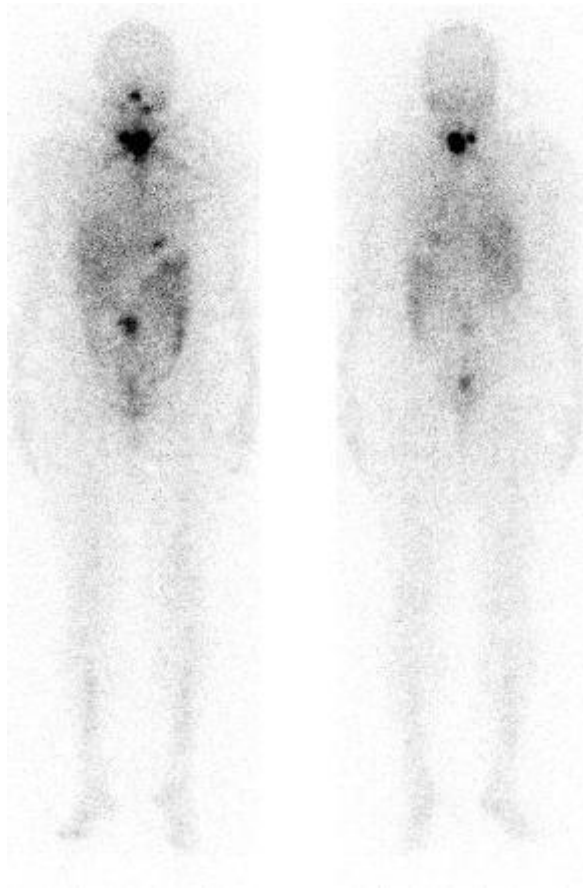
No estadiamento, os pacientes são classificados de acordo com os potenciais riscos de recidiva e mortalidade. A ATA propõe que os pacientes sejam classificados como sendo de risco baixo, intermediário e alto. São considerados de risco baixo quando não apresentam metástases, toda a doença foi removida cirurgicamente, sem evidência de invasão tumoral local de estruturas adjacentes, não possuem variantes agressivas e não apresentaram captação de radioiodo que não no local do leito cirúrgico²¹.

Os pacientes de risco intermediário são aqueles que tiveram invasão de tecidos adjacentes, presença de variantes agressivas ou com invasão de vasos, metástases linfáticas ou captação do radioiodo em local extratireoidiano e aqueles nos quais há presença de doença residual após cirurgia, tumor com invasão local grosseira e metástases à distância são considerados de risco alto. O tratamento dos CDT's varia de acordo com o tipo histológico, estadiamento da doença e fatores de risco²¹.

3.4 Radioiodoterapia

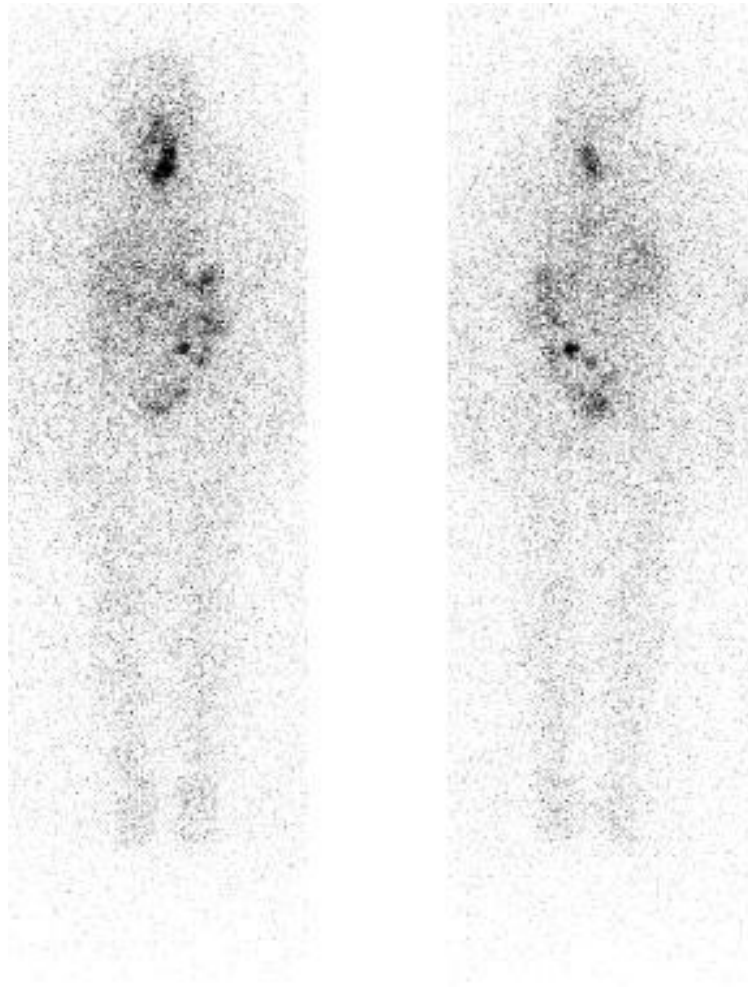
A radioiodoterapia (RIT) tem duas finalidades: a radioablação, que é utilizada após a tireodectomia total e tem como objetivo destruir tecidos tireoidianos remanescentes (Figura 4) e a finalidade terapêutica, que além de destruir o tecido remanescente, elimina metástases loco regionais e metástases à distância (Figura 5). Em geral, na radioablação são utilizadas atividades de 1.100 MBq a 3.700 MBq (30 a 100 mCi) e na finalidade terapêutica, atividades acima de 3.700 MBq (100 mCi)²².

Figura 4: Radioablação. PCI pós dose mostrando hipercaptação de iodeto de sódio (¹³¹I) em cervical anterior.



Fonte: Arquivo pessoal, 2022.

Figura 5: PCI pós dose terapêutica. Hiper captação de iodeto de sódio (^{131}I) em região cervical anterior, nódulo pulmonar e hemipelve esquerda.



Fonte: Arquivo pessoal, 2022.

A avaliação médica deve ser feita levando em consideração as condições clínicas do paciente para considerá-lo um candidato a RIT. É de extrema importância que sejam apresentadas informações referentes à cirurgia, doença residual ou metastática²³.

Pacientes considerados como risco baixo possivelmente não serão beneficiados com a RIT. Por outro lado, os pacientes de risco alto têm um aumento da sobrevida global associada ao tratamento¹⁹.

Os benefícios nos pacientes de risco intermediário são questionáveis e não há um consenso sobre a indicação nessa população. Entretanto, não se questiona que a radioablação nestes indivíduos facilita a avaliação da extensão da doença e o seguimento clínico²⁴.

Após confirmada a indicação de RIT, os pacientes são encaminhados a um Serviço de Medicina Nuclear e pode ser solicitada uma PCI com atividade baixa de iodo radioativo com o objetivo de estimar o volume de tecido remanescente e a possível presença de doença metastática²⁵.

Um preparo é indicado para aumentar a eficácia da RIT. A principal medida relacionada à eficácia é o aumento do TSH endógeno, pois estimula a captação do radioiodo pela tireoide e a elevação é obtida pela interrupção do uso de levotiroxina, induzindo o hipotireoidismo²⁶. O valor exigido mais aceito de TSH convencionalmente definido é acima de 30 mU/L. O hipotireoidismo causado pela interrupção do uso de levotiroxina está associado ao comprometimento transitório da qualidade de vida e do estado cognitivo, desconforto geral e vários outros eventos adversos²⁷.

Uma forma recombinante altamente purificada da proteína humana natural TSH (rhTSH), foi desenvolvida e é usada como uma alternativa à interrupção de levotiroxina²⁷.

A dieta pobre em iodo também deve ser considerada no preparo pré-tratamento, sendo que a ingestão deve estar abaixo de 50 mcg/dia. Não existe um consenso sobre o tempo necessário da dieta, porém é recomendado pelo menos duas semanas antes da RIT. A dieta tem como objetivo o aumento da avidéz pelo radioiodo no tecido tireoidiano²⁸.

Outra orientação no preparo da RIT é que os pacientes devem evitar riscos de contaminação por iodo não radioativo que pode ser encontrado em tinturas, esmaltes e produtos cosméticos¹⁹.

A atividade de radioiodo administrada varia de acordo com o objetivo do tratamento. Deve ser mantida a eficácia com o menor risco de exposição à radiação possível²³.

Nos pacientes de risco baixo, a RIT tem como objetivo a ablação de tecido remanescente. Estudos recentes demonstraram que atividades baixas, em torno de 1.100 MBq (30 mCi), com a indução de hipotireoidismo, são capazes de promover ablação, não diferente do observado com atividade de 3.700 MBq (100 mCi). Sendo assim, para essa população a atividade administrada deve estar entre 1.100 MBq (30 mCi) e 3.700 MBq (100 mCi)¹⁹.

Nos casos de risco intermediário ou risco baixo com possível doença microscópica residual, recomenda-se atividade acima de 3.700 MBq (100 mCi).

Em casos de risco alto, apesar de não haver consenso, valores acima de 7.400 MBq (200 mCi), mas não ultrapassando valores radiotóxicos para a medula óssea, devem ser empregados¹⁹.

Segundo a norma CNEN-NN 3.05 de dezembro de 2013, os pacientes submetidos a RIT com atividade superior a 1850 MBq (50 mCi) devem permanecer em quarto terapêutico para evitar exposição da população geral²⁹.

3.5 Eventos Adversos relacionados à Radioiodoterapia

Apesar da radioiodoterapia ser considerada universalmente como um tratamento bem tolerado e seguro, alguns eventos adversos são relatados. Os tecidos não tireoidianos mais frequentemente envolvidos são as glândulas salivares e nasolacrimais, mas a potencial toxicidade gastrointestinal, de gônadas e medula óssea também foram descritas²⁷.

- **Efeitos relacionados à tireoide e paratireoide**

Hipotireoidismo é reportado como evento adverso pós RIT em doenças malignas, porém o tratamento geralmente segue cirurgia de tireoidectomia total, que resulta no hipotireoidismo, estando esse efeito mais relacionado ao tratamento cirúrgico. A destruição das células foliculares da tireoide pode levar à exacerbação de um hipertireoidismo já existente em 2 a 10 dias ou pode causar uma crise tireotóxica. Em alguns casos raros, o hipertireoidismo pode ser observado após RIT em carcinomas funcionais da tireoide¹⁵.

Casos de hiperparatireoidismo transitório podem ser observados após RIT e devem ser monitorados e tratados com terapia de reposição¹⁴.

- **Eventos de irradiação local**

Eventos de disfunção e paralisia das cordas vocais foram relatados após RIT, porém em alguns casos não se sabe se essas disfunções estão relacionadas à RIT ou ao tratamento cirúrgico¹⁵.

A absorção alta de iodo nos tecidos está associada com dor local, desconforto e edema nos casos de tratamento de ablação de tecidos remanescentes. Pode ocorrer dor difusa e grave nos tecidos moles, cabeça e pescoço¹⁵.

Pneumonia radio induzida e fibrose pulmonar podem ser observadas em pacientes com metástases pulmonares pela captação de atividades altas nessas lesões e conseqüentemente irradiação de tecido adjacente e no tratamento de metástases do sistema nervoso central pode ocorrer edema cerebral ou agravamento de edema já existente¹⁵.

- **Eventos do Sistema Gastrointestinal**

Doses altas de radioiodo podem resultar em distúrbios do sistema gastrointestinal nas primeiras horas após administração. Na tabela 4 estão demonstrados os principais eventos relacionados ao sistema gastrointestinal.

- **Eventos relacionados às Glândulas Salivares e Lacrimais**

Sialoadenite (inflamação das glândulas salivares) pode ocorrer com inchaço e dor nas glândulas salivares, perda parcial do paladar e boca seca. Geralmente a sialoadenite é revertida espontaneamente. O mal funcionamento das glândulas salivares e lacrimais resultam em Síndrome de Sicca, distúrbio caracterizado por olhos secos e boca seca, que pode aparecer de forma tardia em até dois anos após o tratamento com radioiodo¹⁵.

- **Depressão da Medula Óssea**

A depressão da medula óssea pode ocorrer de forma tardia e reversível, apresentando trombocitopenia isolada ou eritropenia e pode ser fatal. É mais provável que ocorra em doses únicas de 5.000 MBq ou após administração de atividades menores em intervalos inferiores 6 meses. Deve-se considerar a dose total acumulada¹⁵.

- **Doenças malignas secundárias**

Após atividades altas, um aumento da incidência de leucemia pode ser observado. Há evidência do aumento da frequência de tumores sólidos induzidos após administração de atividade acima de 7,4 GBq¹⁶.

- **Infertilidade**

Após a radioiodoterapia, pode ocorrer uma diminuição da fertilidade dose-dependente em homens e mulheres. Em atividades maiores que 1.850 MBq pode-se observar a deficiência da espermatogênese. Efeitos relevantes incluem oligoespermia e azoospermia e o aumento do hormônio FSH. Todos os pacientes em idade fértil devem ser orientados sobre tais efeitos¹⁴.

A tabela 4 demonstra a frequência dos eventos adversos relatados em literatura^{14,15,16}.

Tabela 4: Frequência de eventos adversos da radioiodoterapia.

Sistema/Orgão	Efeito Adverso	Frequência
Sistema Imunológico	Choque anafilático	Desconhecida
Neoplasias malignas, benignas e inespecíficas (pólipos e cistos)	Leucemia	Incomum
	Tumores sólidos, Câncer de bexiga, Câncer de cólon, Câncer de estômago, Câncer de pulmão	Desconhecida
Eventos Hematológicos e Linfáticos	Eritropenia, Depressão de medula óssea	Muito Comum
	Anemia anaplásica, supressão permanente de medula óssea	Desconhecida
Eventos Endócrinos	Crises tireotóxicas, hipertireoidismo transitório	Raro
	Tireoidite, Hipoparatiroidismo, Hipotireoidismo, Hiperparatiroidismo	Desconhecida
Eventos Sistema Nervoso	Parosmia, Anosmia	Muito Comum
	Edema cerebral	Desconhecido
Eventos relacionado aos olhos	Síndrome de Sicca	Muito Comum
	Obstrução do ducto lacrimal	Comum
Eventos Respiratórios,	Dispneia	Comum

torácicos e mediastinais	Fibrose pulmonar, pneumonia, disfunções de cordas vocais, dor orofaríngea	Desconhecida
Eventos Gastrointestinais	Sialodentitis, ageusia, disgeusia, náuseas, diminuição do apetite	Muito comum
	Vômitos	Comum
	Gastrite, disfagia	Desconhecido
Eventos hepatobiliares	Função hepatobiliar incomum	Desconhecida
Eventos renais e urinários	Cistite radioativa	Desconhecida
Eventos do sistema reprodutor	Falência ovariana, Desordem menstrual	Muito Comum
	Azoospermia, Oligospermia, diminuição da fertilidade masculina	Desconhecida
Eventos gerais	Sintomas gripais, cefaleia, fadiga, dor local	Muito comum
	Edema local	Comum

Fonte: Bulas internacionais^{14,15,16}.

4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo de caráter retrospectivo que foi realizado no serviço de Medicina Nuclear de um hospital escola na cidade de São José do Rio Preto/SP.

Após aprovação do comitê de ética em pesquisa (número do parecer: 5.490.569), prontuários médicos de pacientes submetidos à radioiodoterapia foram avaliados. O presente estudo dispensou o uso de termo de consentimento livre e esclarecido por se tratar de um estudo utilizando prontuários eletrônicos.

O hospital escola é um dos maiores e mais importantes complexos hospitalares do estado de São Paulo. Destaca-se pela medicina de alta tecnologia que oferece aos seus pacientes dos quais 85 % são do Sistema Único de Saúde (SUS).

O Serviço de Medicina Nuclear da instituição recebe pacientes do SUS e planos de saúde para realização de exames de imagem SPECT e PET/CT e terapias utilizando radiofármacos. Conta com um quarto terapêutico exclusivo para internação de pacientes de radioiodoterapia e é o único na região que oferece esse serviço.

Os pacientes incluídos apresentavam idade entre 18 e 84 anos, confirmação histológica de câncer diferenciado da tireoide e foram submetidos a radioiodoterapia. Os critérios de inclusão estão descritos na tabela 5. Os critérios de exclusão foram a ausência de informações nos prontuários de pacientes tratados, sendo que o maior motivo da ausência foi o seguimento em outros centros de saúde.

Tabela 5: Critérios de inclusão dos prontuários recuperados.

Critérios de inclusão	Métodos utilizados
Caracterização dos pacientes	Idade, sexo
Caracterização do tumor	Anatomopatológico/Estadiamento TNM
Eventos hematológicos	Análise de hemograma pré e pós RIT
Eventos relacionados ao TGI	Relato do paciente
Eventos de irradiação local	Relato do paciente/exame físico
Demais eventos	Relato paciente. Análise médica
Caracterização da terapia	Dose utilizada. Dose acumulada

Fonte: Dados da pesquisa.

O radiofármaco iodeto de sódio (^{131}I) nas apresentações farmacêuticas solução e cápsula (tabela 6) foram administrados em todos os pacientes do presente estudo com atividades individualizadas e calibradas de acordo com prescrição médica.

Tabela 6: Apresentação do radiofármaco utilizado para terapia

CAPS-IPEN	Cada cápsula contém:
Cápsulas de iodeto de sódio (131 I)	iodeto de sódio (131 I) (apresentações: 1,1 GBq (30 mCi), 3,70 GBq (100 mCi), 5,55 GBq (150 mCi). Excipiente: 319 mg de fosfato dibásico de sódio, 39 mg de tiosulfato de sódio pentahidratado e 43 mg de bicarbonato de sódio.
IOD-IPEN-131	Cada frasco-ampola contém:
Solução de iodeto de sódio (131 I)	iodeto de sódio (131 I) (apresentações: 1,1 GBq (30 mCi), 3,70 GBq (100 mCi), 5,55 GBq (150 mCi), 7,400 GBq (200 mCi). Diluyente: solução de hidróxido de sódio 0,01 M.

Fonte: IOD-IPEN-131. Elaine Bortoleti de Araújo. São Paulo: Centro de Radiofarmácia, IPEN, 2018. Bula de remédio.

A caracterização da terapia foi realizada através de análise da consulta pré-radioiodoterapia no serviço de medicina nuclear além de utilizar os laudos de anatomopatologia.

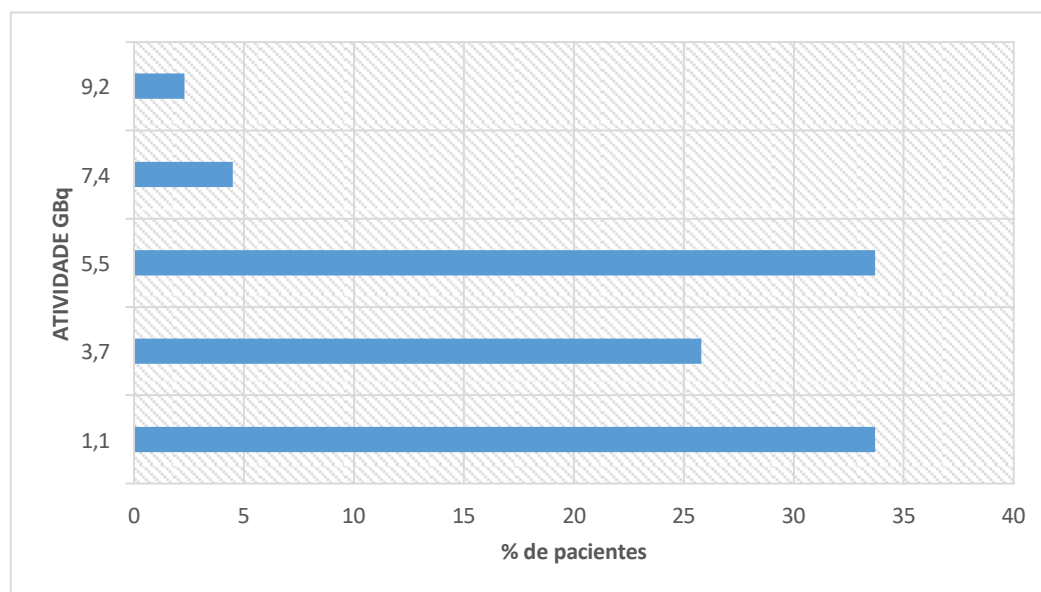
A análise dos eventos relatados foi feita por meio de consulta das informações da evolução médica de pacientes internados em quarto terapêutico e informações de consulta de retorno pós-radioiodoterapia no serviço de endocrinologia do hospital. Para aqueles pacientes que receberam a dose na forma ambulatorial, sem a necessidade de internação 1,1 GBq (30 mCi), apenas a consulta de retorno foi considerada. Para análise do perfil hematológico foram utilizados hemogramas completos realizados pré e pós RIT.

5 RESULTADOS

Foram analisados prontuários de pacientes tratados com iodeto de sódio (¹³¹I) de janeiro/2019 a abril/2021 e recuperados 116 pacientes, desses 89 atenderam aos critérios de inclusão, sendo 73 (82 %) do sexo feminino e 16 (18 %) do sexo masculino.

A análise dos resultados revelou que a idade dos pacientes variou de 18 a 84 anos, com média de 43 anos. Quanto ao tipo de tumor, constatou-se a prevalência do tipo diferenciado clássico (62,9 %), seguido do tipo folicular (33,7 %) e, de menor prevalência, o de células de Hurthle (3,4 %). A atividade administrada variou de 1,11 GBq (30 mCi) a 9,25 GBq (250 mCi) conforme demonstrado na Figura 6.

Figura 6: Distribuição percentual das atividades administradas



Fonte: Dados da pesquisa.

Com relação ao estadiamento tumoral, foi verificada a prevalência de T1 (60,7 %) seguido por T3 (25,8 %), T2 (10,1 %) e T4 (3,4 %). Verificou-se que todos os pacientes que receberam atividade de 1,11 GBq (30 mCi) estavam enquadrados no estadio T1 do tumor primário, enquanto a maior atividade de 9,25 GBq (250 mCi) foi administrada no paciente de estadio T4. As atividades de 3,7 GBq (100 mCi), 5,55 GBq (150 mCi) e 7,4 GBq (200 mCi) ficaram distribuídas entre todos os estadios. A correlação da atividade administrada e estadiamento do tumor primário está descrita na tabela 7.

Tabela 7: Correlação da atividade administrada e estadiamento do tumor primário.

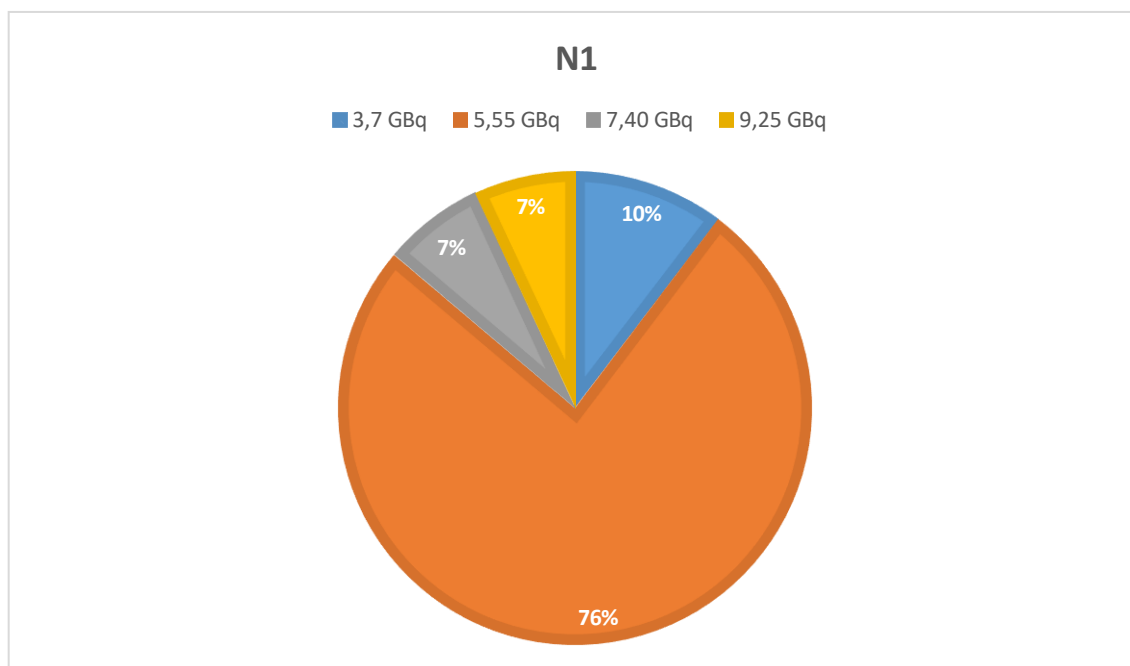
Tipo de Tumor	Pacientes	Estadiamento	Atividade GBq (mCi) (% de pacientes)
			1,11 (30) (50%)
			3,7 (100) (16,7%)
	30 (59,3%)	T1	5,55 (150) (30%)
			7,4 (200) (3,3%)
			1,11 (30) (16,7%)
	5(17,8%)	T2	3,7 (100) (33,3%)
CDT Clássico			5,55 (150) (50%)
			3,7 (100) (29,7%)
	17 (30,3%)	T3	5,55 (150) (64,7%)
			7,4 (200) (5,8%)
			5,55 (150) (33,3%)
	3 (5,3%)	T4	7,4 (200) (33,3%)
			9,25 (250) (33,3%)
			1,11 (30) (59%)
	22 (73,3%)	T1	3,7 (100) (27,3%)
			5,55 (150) (13,6%)
CDT Folicular	3 (10%)	T2	3,7 (100) (100%)
			3,7 (100) (40%)
	5 (16,7%)	T3	5,55 (150) (40%)
			7,4 (200) (20%)
			1,11 (30) (50%)
CDT Hurthle	2 (66,7%)	T1	3,7 (100) (50%)
	1 (33,3%)	T4	9,25 (250) (100%)

Fonte: Dados da pesquisa.

Dos pacientes analisados, 29 (32,6 %) tinham metástases linfonodais conhecidas, classificando-os no estágio N1 do TNM. Treze pacientes (14,6 %) estavam classificados em T0 (sem evidências de metástases linfonodais) e 47

(52,8 %) enquadravam-se em Nx (metástases linfonodais desconhecidas), até o presente momento. A figura 7 demonstra a atividade administrada dos pacientes positivos para metastases linfonodais.

Figura 7: Distribuição de atividade administrada nos pacientes positivos para metastases linfonodais (N1).



Fonte: Dados da pesquisa.

Dos pacientes recuperados, 12 (13,5 %) já haviam realizado tratamento prévio com iodeto de sódio (^{131}I). A tabela 8 mostra a relação desses pacientes e a atividade total acumulada. A maior atividade acumulada encontrada foi de 27,75 GBq (750 mCi). Não houve uma relação direta de eventos adversos relatados e atividade acumulada.

Tabela 8: Atividade total acumulada em pacientes com RIT prévia.

Sexo	Idade	Histologia	TNM	Atividades administradas GBq (mCi)	Soma das atividades GBq (mCi)
M	40	Hurthle	T4N1M1	7,4 + 9,25 (200 + 250)	16,65 (450)
F	41	Clássico	T1N1M1	5,55 + 7,4 + 7,4 + 7,4 (150+200+200+ 200)	27,75 (750)
F	83	Folicular	T3N1M1	5,55 + 5,55 (150 + 150)	11,1 (300)
F	46	Clássico	T3N1M1	3,7+5,55 (100+150)	9,25 (250)
M	61	Clássico	T3NxMx	3,7+7,4 (100+200)	11,1 (300)
F	52	Clássico	T3N1M1	3,7+5,55+5,55 (100+150+150)	14,8 (400)
F	38	Folicular	T2NxMx	1,1+3,7 (30+150)	4,8 (180)
M	58	Clássico	T4N1Mx	9,25+7,4 (250+200)	16,65 (450)
F	52	Clássico	T3NxMx	3,7+5,55+5,55+7,4 (100+150+150+250)	22,2 (650)
F	42	Clássico	T4N1M1	3,7+9,25 (100+250)	12,95 (350)
F	66	Folicular	T3N1Mx	5,55+5,55 (150+150)	11,1 (300)
F	44	Clássico	T3NxMx	3,7+5,55+5,55+9,25 (100+150+150+250)	22,2 (650)

Fonte: Dados da Pesquisa.

4.1 Eventos adversos relatados

Dos pacientes recuperados, 47 (54,6 %) relataram algum evento adverso após a terapia com radioiodo. Dos 47 pacientes, 21 (44,7 %) apresentaram eventos relacionados ao trato gastrointestinal (TGI) sendo 17 (36,2 %) náuseas, 2 (4,2 %) vômitos e 2 (4,2 %) constipação intestinal. Quanto aos efeitos relacionados à irradiação local, 32 pacientes (68 %) relataram algum evento, sendo que 9 (19,1 %) apresentaram dor local (região da tireoide/cicatriz cirúrgica), 7 (14,9 %) edema local, 5 (10,6 %) dor em região da cabeça e pescoço e 1 (2,1 %) apresentou paralisia de prega vocal à esquerda. Com relação a eventos das glândulas salivares e lacrimais 6 (12,8 %) apresentaram quadros de sialoadenites.

Irregularidade menstrual foi observada em 2 (4,3 %) pacientes após RIT. Dezesesseis (34 %) relataram mal-estar geral após a realização de RIT, 3 (6,4 %) queda de cabelo e 1 (2,1 %) relatou ganho de peso sem mudança na dieta após RIT. A tabela 9 apresenta os eventos adversos relatados.

Tabela 9: Eventos adversos relatados por pacientes que realizaram RIT e a distribuição percentual.

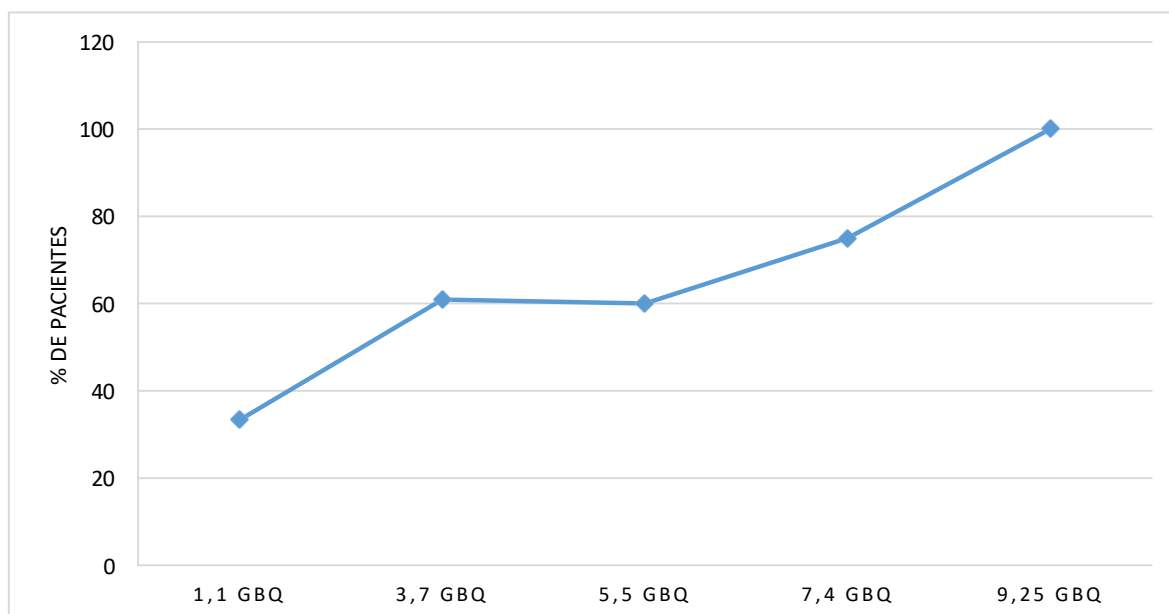
	Evento Adverso Relatado	% Pacientes
	Náuseas	36,2
Trato Gastrointestinal	Vômitos	4,2
	Constipação	4,2
	Dor local	19,1
Irradiação Local	Edema local	14,9
	Dor cabeça e pescoço	10,6
	Paralisia prega vocal	2,1
Glândulas Salivares	Sialoadenites	12,8
Sistema Reprodutor	Irregularidade menstrual	4,3
	Mal-estar geral	34
Eventos Gerais	Queda de cabelo	6,4
	Ganho de peso	2,1

Fonte: Dados da pesquisa.

Foi observada uma maior prevalência de eventos adversos em pacientes que foram submetidos a atividades maiores. Todos os pacientes (100 %) tratados com 9,25 GBq (250 mCi) apresentaram um ou mais eventos e 75 % dos pacientes tratados com 7,4 GBq (200 mCi) relataram algum evento. A menor prevalência de eventos foi observada nos pacientes tratados com 1,11 GBq (30 mCi).

A figura 8 mostra a prevalência de acordo com a atividade administrada.

Figura 8: Prevalência de eventos adversos relatados por pacientes que realizaram RIT de acordo com a atividade administrada.



Fonte: Dados da pesquisa.

O evento mais prevalente foi náuseas sendo observado para atividade maiores (acima de 3,7 GBq, 100 mCi), e este achado está de acordo com o descrito em bulas do radiofármacos iodeto de sódio (^{131}I), sendo caracterizado como muito frequente^{14,15,16}. A tabela 10 demonstra a relação observada entre evento e atividade administrada.

Tabela 10: Relação entre evento adverso relatado e Atividade administrada em pacientes que realizaram RIT.

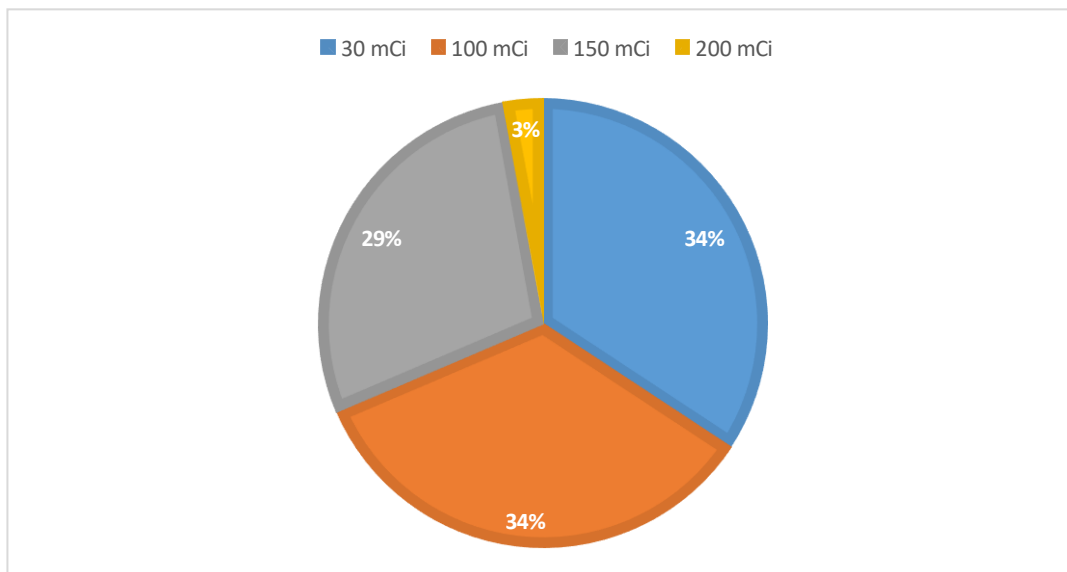
Atividade GBq (mCi)	Eventos Adversos Relatados	%
	Dor local	3,3
	Mal-estar Geral	20
1,1 (30)	Edema Local	3,3
	Irregularidade Menstrual	3,3
	Queda de Cabelo	6,7
	Constipação	3,3
	Dor Local	8,7
	Edema Local	13
	Mal-estar Geral	26
	Náuseas	21,7
3,7 (100)	Dor região da cabeça e pescoço	8,7
	Queda de Cabelo	4,3
	Ganho de peso	4,3
	Constipação	4,3
	Dor Local	13,3
	Edema Local	10
	Mal-estar geral	6,7
5,55 (150)	Náuseas	36,7
	Vômitos	3,3
	Dor em região cabeça e pescoço	10
	Sialoadenite	10
	Dor Local	25
	Náuseas	25
7,4 (200)	Vômitos	25
	Paralisia prega vocal	25
	Dor Local	100
9,25 (250)	Náuseas	100
	Sialoadenite	50
	Irregularidade menstrual	50

Fonte: Dados da pesquisa.

4.2 Eventos Hematológicos

Da amostra total, apenas 35 (39,3 %) pacientes tinham informações hematológicas em seus prontuários. Desses 17,1 % eram do sexo masculino e 82,9 % do sexo feminino. A idade variou de 25 até 83 anos com média de 48 anos. As atividades administradas foram de 30 mCi a 200 mCi e a distribuição está demonstrada na figura 9.

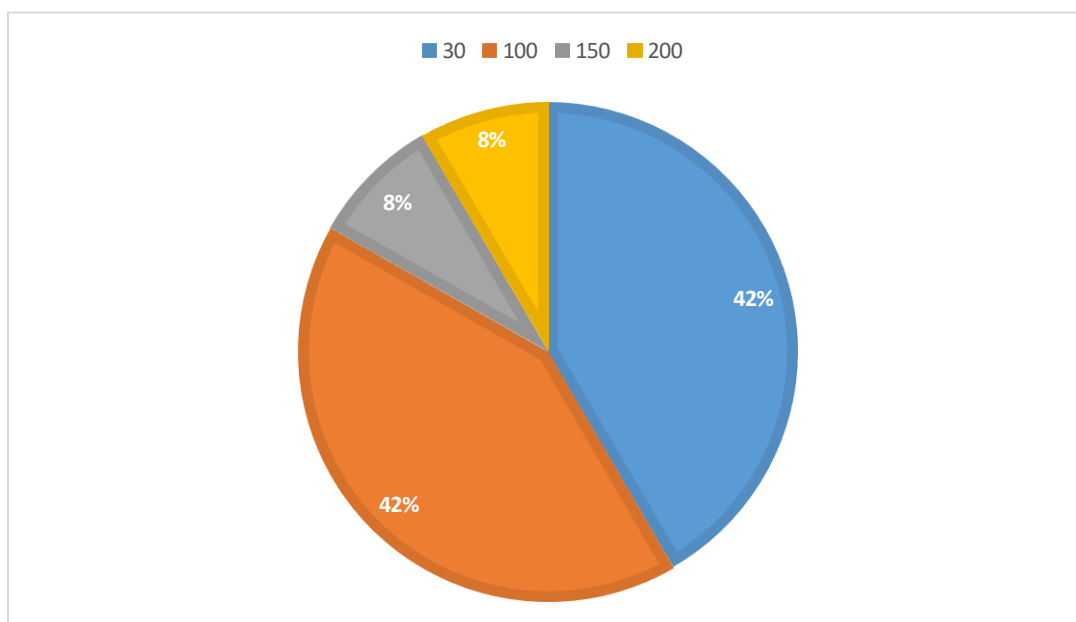
Figura 9: Distribuição de atividades administradas nos pacientes que realizaram RIT do grupo de rastreio hematológico.



Fonte: Dados da pesquisa.

Dos pacientes analisados, 12 (34,3 %) apresentaram discreta eritropenia pós RIT. A figura 10 demonstra a distribuição das atividades administradas nos pacientes com discreta eritropenia. Não foram observadas alterações na série branca e plaquetária dos pacientes recuperados.

Figura 10: Distribuição de atividades administradas nos pacientes que apresentaram discreta eritropenia



Fonte: Dados da pesquisa.

4.3 Comparação da frequência de eventos da população estudada com bulas internacionais do radiofármaco

As bulas internacionais classificam os eventos adversos de acordo com a frequência sendo eles:

Muito Comum: $\geq 1/10$

Comum: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Incomum: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10.000$ a < 1.000

Muito raro: $< 1/10.000$

Desconhecido: não reportado até a data

A tabela 11 compara a frequência da amostra do presente estudo com a frequência descrita em bula, a partir de dados internacionais.

Tabela 11: Frequência de eventos adversos de bulas (dados internacionais) e do presente estudo

Sistema/Órgão	Efeito Adverso	Frequência bulas	Frequência presente estudo
Sistema Imunológico	Choque anafilático	Desconhecido	Desconhecido (Nenhum caso foi encontrado)
Neoplasias malignas, benignas e inespecíficas (pólipos e cistos)	Leucemia	Incomum	Desconhecido (Nenhum caso foi encontrado)
	Tumores sólidos, Câncer de bexiga, Câncer de cólon, Câncer de estômago, Câncer de pulmão	Desconhecido	Desconhecido (Nenhum tumor secundário com ligação direta a RIT foi reportado)
Eventos Hematológicos e Linfáticos	Eritropenia, Depressão de medula óssea	Muito Comum	Muito Comum (4/10) *ver discussão
	Anemia anaplásica, supressão permanente de medula óssea	Desconhecido	Não rastreado no presente estudo.
Eventos Endócrinos	Crises tireotóxicas, hipertireoidismo transitório	Raro	Não rastreado no presente estudo.
	Tireoidite	Desconhecida	Não rastreado no presente estudo.

Sistema/Órgão	Efeito Adverso	Frequência bulas	Frequência presente estudo
Eventos relacionado aos olhos	Síndrome de Sicca	Muito Comum	Desconhecido (Nenhum caso foi encontrado)
	Obstrução do ducto lacrimal	Comum	Desconhecido (Nenhum caso foi encontrado)
Eventos Respiratórios, torácicos e mediastinais	Dispneia	Comum	Desconhecido (Nenhum caso foi encontrado)
	Fibrose pulmonar, pneumonia, disfunções de cordas vocais, dor orofaríngea	Desconhecida	Fibrose pulmonar não foi encontrada. Um paciente com paralisia de corda vocal foi encontrado (1/100) (ver discussão).
Eventos Gastrointestinais	Sialoadenitis, ageusia, disgeusia, náuseas, diminuição do apetite	Muito comum	Muito comum (3/10)
	Vômitos	Comum	Comum (2/100)
	Gastrite, disfagia	Desconhecido	Desconhecido
Eventos hepatobiliares	Função hepatobiliar incomum	Desconhecida	Não rastreado.
Eventos renais e urinários	Cistite radioativa	Desconhecida	Não rastreado.
Eventos do sistema reprodutor	Falência ovariana, Desordem menstrual	Muito Comum	Comum (2/100)
	Azoospermia, Oligospermia, diminuição da fertilidade masculina	Desconhecida	Não rastreado.
Eventos gerais	Sintomas gripais, cefaleia, fadiga, dor local	Muito comum	Muito comum (1/10)
	Edema local	Comum	Comum (7/100)

Fonte: Bulas internacionais^{15,16} adaptada com dados da pesquisa.

5 DISCUSSÃO

Fazendo um paralelo entre os resultados obtidos neste estudo e os índices mundiais, o carcinoma diferenciado da tireoide é a neoplasia endócrina mais comum no mundo e atinge cerca de três vezes mais mulheres do que homens³⁰. A prevalência em mulheres também foi observada no presente estudo, (82 % da população pesquisada), o que corresponde a uma incidência 4,5 vezes maior em mulheres.

A média de idade dos pacientes do levantamento realizado foi de 43 anos, resultado que se apresenta no limite inferior da faixa etária média em que ocorre o diagnóstico do carcinoma papilífero que é entre meados dos 40 e início dos 50 anos³¹.

Quanto ao tipo de carcinoma diferenciado, o presente estudo mostrou a prevalência do tipo diferenciado papilífero clássico (62,9 %), seguido do tipo folicular (33,7 %) e, de menor prevalência, o de células de Hurthle (3,4 %). Estes dados são próximos dos observados em estudos anteriores, nos quais os carcinomas diferenciados do tipo papilífero clássico representam entre 50 % e 80 % dos casos, o tipo folicular, de 15 % a 20 % dos casos, e o de células de Hürthle cerca de 2 % dos casos³⁰.

As diretrizes atuais recomendam a terapia adjuvante de rotina com iodeto de sódio (¹³¹I) para pacientes com risco intermediário a alto de recorrência. No entanto, a terapia para aqueles de baixo risco ainda continua controversa. A ATA, SNMMI (Sociedade de Medicina Nuclear e Imagem Molecular) dos EUA e a Sociedade Europeia de Medicina Nuclear publicaram neste ano de 2022 uma declaração conjunta reconhecendo a ausência de evidências de alta qualidade tanto a favor quanto contra o uso pós-operatório de iodo-131 em pacientes de baixo risco³².

Segundo a diretriz, a terapia em pacientes de baixo risco é tipicamente realizada com baixa atividade de iodo-131 (1,1- 1,85 GBq), com base em publicações que demonstraram a mesma eficácia quando comparadas com atividades mais altas e com menores taxas de eventos adversos³².

No presente estudo foi verificado que aqueles pacientes de baixo risco foram tratados com atividades mais baixas seguindo as recomendações.

Todos os pacientes positivos para metástases linfonodais (N1) do presente estudo foram tratados com atividades maiores que 3,7 MBq (100 mCi), sendo a grande maioria deles (76 %) com atividade de 5,55 MBq (150 mCi). Este achado está de acordo com a diretriz da SNMMI dos EUA, que propõe que o tratamento da doença conhecida seja realizado com 3,7–5,6 GBq (100–150 mCi) para doença locorregional de pequeno volume e 5,6–7,4 GBq (150–200 mCi) para tratamento de doença locorregional e/ou metástase distante de pequeno volume de doença³².

Quando identificada doença metastática difusa ávida por iodo, pode levar ao aumento da atividade terapêutica prescrita para 7,4 GBq (200 mCi), guiada por cálculos dosimétricos³³.

O estadiamento TNM dos pacientes descritos nesse estudo tem como base a biópsia anatomopatológica de fragmentos tireoidianos provenientes de tireoidectomia total ou punção aspirativa por agulha fina (PAAF), assim como a análise dos linfonodos regionais. As metástases à distância foram diagnosticadas por métodos de imagem, principalmente por Pesquisa de Corpo Total (PCI) após dose terapêutica de iodeto de sódio (¹³¹I). Por esse motivo, a maioria dos pacientes estão enquadrados no MX (metástases à distância desconhecidas).

Todos os pacientes que já haviam realizado tratamentos prévios relataram algum evento adverso agudo e apenas uma paciente notou irregularidade menstrual. Por se tratar de eventos agudos e não tardios deve-se considerar a última dose do radiofármaco administrada, que em todos os pacientes, por se tratarem de pacientes de risco alto, foi maior que 5,55 GBq (150 mCi), estabelecendo, neste caso, uma forte correlação entre os eventos adversos e a atividade administrada.

A radioiodoterapia é universalmente considerada um tratamento seguro e bem tolerado, porém alguns eventos adversos são possíveis. Além da glândula tireoide, alguns tecidos demonstram captação significativa de iodo levando a uma maior suscetibilidade de eventos adversos. As glândulas salivares e nasolacrimais são geralmente as mais envolvidas, mas a toxicidade potencial também se estende para tecidos gastrointestinais, medula óssea e gônadas, além dos efeitos de irradiação local²⁷.

O risco de qualquer toxicidade relacionada à radioiodoterapia aumenta com o aumento da atividade administrada, no entanto, eventos adversos podem se desenvolver de qualquer maneira mesmo após os tratamentos de baixa atividade.

No presente estudo, 57 % dos pacientes recuperados apresentaram um ou mais eventos adversos. Desses, 44,7 % apresentaram eventos relacionados ao trato gastrointestinal (TGI).

Alguns estudos demonstraram que os eventos adversos relacionados ao trato gastrointestinal apresentam correlação com a atividade administrada. Estudos anteriores demonstraram que não houve sintomas do TGI com atividades menores ou igual a 1,1 GBq. Náuseas a partir de 1,5 GBq e vômitos em 1% dos pacientes com atividades maiores que 3,7 GBq^{34,35}.

No presente estudo, os números encontrados seguiram o mesmo padrão da literatura consultada, na qual nenhum dos pacientes tratados com 1,1 GBq tiveram relatos relacionados. Os eventos relacionados ao TGI começaram a aparecer a partir das atividades de 3,4 GBq.

Um estudo anterior, realizado no Irã, após investigar os efeitos colaterais gastrointestinais do radioiodo concluiu que há uma correlação significativa entre a atividade e queixa e identificou que o evento mais prevalente foi a náusea, em 26,4 % dos pacientes³⁷. No presente estudo, o evento mais prevalente também foi náuseas, sendo observado para atividades maiores (acima de 3,7 GBq, 100 mCi), e este achado está de acordo com o descrito em bula, sendo caracterizado como muito frequente^{14,15,16}. Assim como encontrado em estudos anteriores, o presente estudo encontrou uma correlação linear do aumento de eventos adversos gastrointestinais com o aumento da atividade prescrita.

Os eventos relacionados à irradiação local encontrados no presente estudo estão de acordo com aqueles descritos em bulas^{14,15,16}. Dor e edema local foram eventos frequentes em pacientes com atividades maiores que 3,7 GBq. Um estudo anterior demonstrou que a dor no pescoço foi significativamente mais frequente entre os pacientes com dose maior para ablação³⁸.

De acordo com a literatura, a tireoidite por radiação com dor cervical leve e transitória e edema não é incomum (10-20 %). Os sintomas de edema e desconforto são mais frequentes em pacientes com grandes tecidos remanescentes de tireoide³⁹.

Um paciente em nosso estudo apresentou paralisia de prega vocal à esquerda. O paciente de paralisia de prega vocal passou por tireoidectomia total e esvaziamento de linfonodos cervicais antes da realização de RIT. Acredita-se que a paralisia se deu devido à abordagem cirúrgica. Apesar de raros, existem trabalhos sobre os efeitos da radioiodoterapia na qualidade vocal e relatos de paralisia de prega vocal por acometimento do nervo laríngeo pós radioiodoterapia⁴⁰.

A disfunção da glândula salivar é a complicação mais comum da terapia com radioiodo para câncer diferenciado da tireoide⁴¹. No presente estudo 12,8 % dos pacientes apresentaram quadros de sialoadenites. Um estudo anterior verificou que aproximadamente um quarto dos pacientes tratados com 3,4 GBq ou mais foram afetados por sialoadenite crônica confirmada por ultrassom e nenhuma lesão foi detectada naqueles pacientes que receberam atividades menores ou iguais a 1,8 GBq, concluindo que o principal fator de risco para lesão é a atividade administrada⁴². O presente estudo não utilizou nenhum método de imagem para detectar os quadros, apenas os relatos dos pacientes que são característicos dessa condição.

Algumas estratégias preventivas foram investigadas em ambientes pré-clínicos e clínicos para a prevenção de eventos adversos relacionados às glândulas salivares^{43,44}. As intervenções profiláticas incluem hidratação, uso de sialogogos (como suco de limão, bala azeda e goma de mascar) que promovem o aumento da função da glândula e, portanto, a eliminação do radioiodo, massagem da glândula parótida, amifostina e agentes colinérgicos. No entanto, não há consenso sobre os métodos recomendados para a prevenção da disfunção das glândulas salivares⁴⁴.

No serviço de Medicina Nuclear onde foi realizado esse estudo os pacientes são orientados a fazer o uso de sialogogos, porém não foi possível rastrear se as recomendações foram seguidas.

Irregularidade menstrual com duração de 4 a 10 meses pode ocorrer em 20-27 % das mulheres após idade fértil. No presente estudo, irregularidade menstrual foi observada em 6,2 % das pacientes, achado próximo a um estudo anterior que observou amenorreia transitória em 8 % das pacientes e graus menores de distúrbios menstruais em 12 %⁴⁵.

Dosagem de beta-HCG deve ser realizada em mulheres em idade fértil, além da avaliação clínica para excluir gravidez antes da administração. A gravidez e amamentação são contraindicações absolutas para radioiodoterapia, além disso recomenda-se também evitar concepção por 12 meses após radioiodo em mulheres e por 3 meses em homens³².

Todas as mulheres em idade fértil do presente estudo fizeram o teste beta-HCG dentro das 24 horas antes de receber o radioiodo e todos os pacientes foram orientados quanto ao planejamento familiar.

Quando observada a relação evento relatado e atividade administrada verificou-se que aqueles pacientes submetidos a atividades menores relataram mal-estar geral (20 %). Apesar de ser um evento descrito como adverso em bulas, acredita-se que esse evento pode ser decorrente da privação hormonal pré-tratamento que resulta em hipotireoidismo, assim como a queda de cabelo que está relacionada à um sintoma dessa condição. Considera-se então um evento secundário e reafirma-se a importância da administração de TSH recombinante (rhTSH).

Diversos estudos mostraram as vantagens do uso do rhTSH em termos de preservação da qualidade de vida, menor atividade de radioiodo absorvida pelos órgãos abdominais e a redução significativa da exposição global à radiação em órgãos sensíveis³².

Um estudo incluindo 228 pacientes que comparou indivíduos com a retirada do hormônio e a utilização do rhTSH concluiu que o hipotireoidismo de curto prazo após a retirada de L-T4 está associado a um declínio significativo na qualidade de vida que é anulado pelo uso de rhTSH⁴⁶.

Não foi possível em nosso estudo verificar se houve diminuição dos sintomas relacionados ao hipotireoidismo naqueles pacientes que fizeram o uso do rhTSH, pois a maioria desses foram excluídos nos critérios de inclusão por serem pacientes provenientes de planos de saúde e deram seguimento em outros centros.

A observação de eventos hematológicos do presente estudo foi altamente prejudicada pela falta de hemogramas nos prontuários dos pacientes. A ausência do hemograma pré-RIT foi o fator de maior exclusão. Além disso, a data de coleta dos hemogramas não seguiam um padrão e para os dados apresentados considerou um tempo até 6 meses após a RIT.

No estudo realizado por Rui e col, a radioiodoterapia teve maior impacto nas contagens de leucócitos em mulheres, enquanto as alterações nas contagens de eritrócitos e Hb foram mais evidentes nos homens e concluiu que os indicadores de hemograma completo com base no sexo e na idade do paciente merecem atenção, mas os riscos associados à um hemograma alterado provavelmente não superam os benefícios da radioiodoterapia⁴⁷.

Um estudo anterior concluiu que tratamento empírico com radioiodo em pacientes idosos causa leve supressão da medula óssea, com pouca significância clínica. Atividades de 150–200 mCi podem ser usadas com segurança quando indicadas⁴⁸.

No presente estudo não foi possível verificar estatisticamente diferenças com base na idade e sexo dos pacientes, considerando o número amostral reduzido. Não foram encontradas alterações na série branca e plaquetária de nenhum dos pacientes, apenas discreta eritropenia transitória que pela falta de padronização de coleta das amostras de hemograma e limitações do estudo, não podem ser ligadas diretamente a radioiodoterapia.

Esse estudo possui limitações por se tratar de um estudo de caráter retrospectivo com informações disponíveis nos prontuários e um número amostral de pacientes pequeno, contudo foi possível verificar que alguns eventos adversos são relatados com maior frequência em pacientes submetidos à RIT e estão de acordo com o descrito em bulas e literatura.

Com base nos resultados desse estudo recomenda-se que os pacientes tratados com iodeto de sódio (¹³¹I) e outros radiofármacos para terapia sejam rastreados com mais precisão para verificação de aspectos de uso e avaliação de segurança em âmbito nacional.

Recomendamos também uma padronização de entrevistas pós-RIT e que os prontuários médicos contenham um maior número de informações sobre o diagnóstico inicial, estadiamento e seguimento da doença.

A rastreabilidade deve se estender por mais tempo, particularmente para pacientes que receberam atividade elevada, uma vez que a literatura demonstrou casos de desenvolvimento de neoplasias secundárias e casos de eventos mais tardios que não puderam ser observados nesse estudo, mas que são de interesse para a avaliação do risco-benefício da terapia radionuclídica.

6 CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, o presente estudo demonstrou a presença de eventos agudos relacionados à terapia na população estudada, e que a incidência dos eventos apresenta correlação com o a atividade prescrita.

Além disso, foi verificado que a frequência dos eventos relatados está de acordo com a frequência descrita em bulas internacionais, corroborando a utilização dos dados de literatura internacional ou mesmo de bulas de fabricantes internacionais de radioiodo para a composição da bula dos radiofármacos produzidos no Brasil.

Apesar dos eventos relatados na literatura, bulas internacionais e na bula do radiofármaco comercializado no Brasil, a terapia com iodeto de sódio (^{131}I) é considerada um tratamento seguro e representa uma das terapias mais difundidas e eficazes para o tratamento do carcinoma diferenciado da tireoide e os eventos adversos aqui encontrados não superam os benefícios do tratamento.

Para estudos futuros relacionados à levantamento de eventos adversos associados à utilização de radiofármacos em geral, ou, de forma específica, do radioiodo, sugere-se realizar avaliação prospectiva para um melhor tratamento dos dados, com tempo e população definida. Para a terapia com radioiodo, sugere-se também uma avaliação da diminuição de sintomas secundários naqueles pacientes que foram beneficiados com o uso do rhTSH em comparação com aqueles que fizeram o esquema de privação hormonal.

7 REFERÊNCIAS

- 1- SPEEDER, T. W. *Targeted Radionuclide Therapy*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011.
- 2- LUSTER, M.; PFESTROFF, A.; Radioiodine Therapy. *Semin Nucl Med*, v. 47, n. 2, p. 126-134, 2017.
- 3- SIPOS, J.A.; MAZZAFERRI, E. L. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists)*, v. 22, n. 6, p. 395-404, 2010.
- 4- MCLEOD, D. A. S.; SAWKA, A. M.; COOPER, D. S. Controversies in primary treatment of low -risk papillary thyroid cancer. *The Lancet*, v. 381, n. 1, p. 1046-1057, 2013.
- 5- CARBALLO, M.; RODERICK, M. Quiros To Treat or Not to Treat: The Role of Adjuvant Radioiodine Therapy in Thyroid Cancer Patients. *Journal of Oncology*. Volume 2012, Article ID 707156.
- 6- DEWARAJA, G. M.; FREY, E. C.; SGOUROS, G.; BRILL, A. B.; ROBERSON, P. Quantitative spect for patient-apefic 3-dimensional. *Dosimetry in Internal Radionuclide Therapya*, v. 53, n. 1, p. 1310-1325, 2012.
- 7- ALVES, F.N.; GIORGIS, L.S.; ARAÚJO, E.B. Registro e Boas Práticas de Fabricação de Radiofármacos. Em: Vieira, F.P.; Redigueri, C.F.; Redigueri, C.F. *A regulação de medicamentos no Brasil*. 2013, Porto Alegre, Artmed, p. 97 – 110.
- 8- OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; FERREIRA, D.; COELHO, P.; VEIGA, F. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações; *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 42, n. 2, 2006.
- 9- ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução dda diretoria colegiada - **RDC 738/2022 de setembro de 2022**.
- 10- CFR 21 Part 315 - Code of Federal Regulations, Title 21, volume 5 - Diagnostic Radiopharmaceuticals. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/> Acesso em: 14/07/22.
- 11- European Medicines Agency. Guideline one core SmPC and Package Leaflet for sodium iodine (131I) for therapeutic use. Out, 2016.
- 12- WYSZOMIRKA, A. Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. *Nuclear Med Ver*, v.15, n.2, p. 120-123, 2012.

- 13- COURA FILHO, G. B. Câncer de Tireoide. In: HIRONAKA, F. H. et al. Medicina nuclear: princípios e aplicações. 2 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017. cap. 23, p. 573-578.
- 14- IOD-IPEN-131. Elaine Bortoleti de Araújo. São Paulo: Centro de Radiofarmácia, IPEN, 2018. Bula de remédio.
- 15- CAPSION 50-3700 MBq (I-131) capsule, hard, 2018. Bula de remédio.
- 16- Sodium Iodine I 131 Capsule USP. Canada: Jubilant DraxImage Inc, 2011. Bula de remédio.
- 17- MIRD DOSE ESTIMATE REPORT No. 5. Summary of Current Radiation Dose Estimates to Humans from I^{123} , I^{124} , I^{125} , I^{126} , I^{130} , I^{131} and I^{132} Sodium Iodine. J. Nucl. Med., 16, No 9, 857-60 (1975).
- 18- GUYTON, A.C. e HALL J.E.– Tratado de Fisiologia Médica. Editora Elsevier. 13ª ed., 2017.
- 19- ROSARIO, P.W. et al. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v. 57 n. 4, 2013.
- 20- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Estimativa 2021 da incidência de câncer no Brasil. Disponível em: [Estimativa 2020 - Apresentação | INCA - Instituto Nacional de Câncer](#). Acesso em 04/2022.
- 21 - HAUGEN, B. R. et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, v. 26, n. 1, p.1-133, jan. 2016.
- 22- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Brasília, DF: Editora MS, 2014b. 355 p.
- 23- WILLEGAIGNON, J. et al. Prediction of iodine-131 biokinetics and radiation doses from therapy on the basis of tracer studies. *Nuclear Medicine Communications*, v. 37, n. 5, p.473-479, mai. 2016.
- 24- MOMESSO D. P., et al. Small differentiated thyroid cancer: Time to reconsider clinical management and treatment. *Surg Oncol.* v. 257 n. 62. 2012.
- 25- NASCIMENTO C. B., et al. Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. *Endocr Relat Cancer.* V. 29 n. 40. 2011.

- 26- ROSARIO P. W., et al. Recombinant human thyrotropin in thyroid remnant ablation with 131-iodine in high-risk patients. *Thyroid*. V. 20. 2010.
- 27- SPARANO, C.; MOOG, S.; HADOUX, J. DUPUY, C.; GHUZLAN, A.; BREUSKIN, I.; et al. Strategies for Radioiodine Treatment: What's New. *Cancers* (Basel). 2022 Aug 4;14(15):3800. doi: 10.3390/cancers14153800. PMID: 35954463; PMCID: PMC9367259.
- 28- SAWKA A. M., et al. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid*. V. 20. 2010.
- 29- BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Comissão Nacional de Energia Nuclear. Norma Nuclear NN 3.05: requisitos de segurança e proteção radiológica para serviços de Medicina Nuclear. *Diário Oficial da União*, 2013.
- 30- BORGES, Anne Karin da Mota et al . Câncer de tireoide no Brasil: estudo descritivo dos casos informados pelos registros hospitalares de câncer, 2000-2016. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília , v. 29, n. 4, e2019503, set. 2020.
- 31- BEM, G. T.; YEDDES, I.; MEDDEB, I. A comparison of low versus high radioiodine administered activity in patients with low-risk differentiated thyroid cancer. *Eur Arch Otolaryngol*, v. 274, n. 2, p. 655-660, 2017.
- 32- AVRAM, A.; GIOVANELLA, L.; GREENSPAN, B.; LOWSON, S. A.; LUSTER, M.; VAN NOSTRAND, D. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Abbreviated Version. *The Journal of Nuclear Medicine*, v. 63, n. 3, p. 15-35, 2022.
- 33-YLLI, D.; VAN NOSTRAND, D.; WARTOFSKY, L. Conventional radioiodine therapy for differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. V. 48, n. 1, p. 181-197, 2019.
- 34- VAN NOSTRAND, D.; NEUTZE, J.; ATKINS, F. Side Effects of "Rational Dose" Iodine-131 Therapy for Metastatic Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *J. Nucl. Med*. V. 27, n. 1, p. 1519-1527, 1986.
- 35- LIN, W. Y.; SHEN, Y. Y.; WANG, S. J. Short-Term Hazards of Low-Dose Radioiodine Ablation Therapy in Postsurgical Thyroid Cancer Patients. *Clin. Nucl. Med*, v. 21, n.1, p. 780-182, 1996.
- 36- KINUYA, S.; HWANG, E. H.; IKEDA, E.; YOKOYAMA, K.; MICHIGISHI, T.; TANOMI, N. Mallory-Weiss Syndrome Caused by Iodine-131 Therapy for Metastatic Thyroid Carcinoma. *J. Nucl. Med*, v.38, n.1, p. 1831, 1997.

- 37- PASHNESAZ, M.; TAKAVAR, A.; IZADYAR, S.; ZAKARIAEE, S. S.; MAHMOUD, M.; PAYDARM R.; GERAMIFAR, P. Gastrointestinal Side Effects of the Radioiodine Therapy for the Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Two Days after Prescription. *World Journal of Nuclear Medicine*, v. 15, n. 1. P. 173-178, 2016.
- 38- VALACHIS, A. A. High versus low radioiodine activity in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Acta Oncol.* v. 52, n. 6, p. 1055-1060, 2013.
- 39- JARZAB, B.; HANDKIEWICZ-JUNAK, D.; WLOCK, J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat Cancer*, v. 12, n.1, p. 773-803, 2005.
- 40- COOVEN, L. Permanent iatrogenic vocal cord paralysis after I-131 therapy: a case report and literature review. *Clin Nucl Med*, v. 25, n. 7, p. 508-510, 2000.
- 41- AUTTARA-ATTHAKORN, A.; SUNGMALA, J.; ANOTHAISINTWEE, T.; REUTRAKUL, S.; SRIPHRAPRADANG, C. Prevention of salivary gland dysfunction in patients treated with radioiodine for differentiated thyroid cancer: A systematic review of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. v. 29, n.13, p. 960-965, 2022.
- 42- HORVATH, E.; SKOKNIC, V.; MAILIS, S.; TALA, H.; SILVA, C.; CASTILHO, E.; WHITTLE, C.; NIEDMANN, J. P.; GONZALEZ, P. Radioiodine-Induced Salivary Gland Damage Detected by Ultrasonography in Patients Treated for Papillary Thyroid Cancer: Radioactive Iodine Activity and Risk. *Thyroid*. V. 30, n. 11, p. 1646-1655, 2020.
- 43- SINGER, M. C.; MARCHAL, F.; ANGELOS, P.; BERNET, V.; BOUCAI, L; BUCHHOLZER, S. et al. Salivary and lacrimal dysfunction after radioactive iodine for differentiated thyroid cancer: American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section and Salivary Gland Section joint multidisciplinary clinical consensus statement of otolaryngology, ophthalmology, nuclear medicine and endocrinology. *Head Neck*. V. 42, n. 11, p. 3446-3459, 2020.
- 44- NOAPARAST, Z.; HOSSEINIMEHR, S. J. Radioprotective agents for the prevention of side effects induced by radioiodine-131 therapy. *Future Oncol*, v. 9, n. 8, p. 1145-1159, 2013.

- 45- VINI, L.; HYER, S.; AL-SAAD, A.; PRATT, B.; HARMER, C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J.*, v. 78, n. 9, p. 92-93, 2002.
- 46- SCHROEDER, P. R.; HAUGEN, B. R.; PACINI, F.; REINERS, C.; SCHLUMBERGER, M.; SHERMAN, S. I.; COOPER, D. S., et al. A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 91, n.3, p. 878-884, 2006.
- 47- RUI, Z.; WU, R.; ZHENG, W.; WANG, X.; MENG, Z.; TAN, J. Effect of ¹³¹I Therapy on Complete Blood Count in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Med Sci Monit*, v. 27, n. 1, p. 929-930, 2021.
- 48- DUSKIN-BITAN, H.; LEIBNER, A.; AMITAI, O.; DIKER-COHEN, T.; HIRSCH, D.; BENBASSAT, C.; SHIMON, I.; ROBENSHTOK, E. Bone-Marrow Suppression in Elderly Patients Following Empiric Radioiodine Therapy: Real-Life Data. *Thyroid*, v. 29, n. 5, p. 683-691, 2019.

