



TERAPIAS EM MEDICINA NUCLEAR

Tatiane Sabriela Cagol Camozzato (Org.)

Terapias em Medicina Nuclear

Tatiane Sabriela Cagol Camozzato (Org.)

**Florianópolis/SC
2022**



INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SANTA CATARINA (IFSC)

Reitor

Maurício Gariba Júnior

Diretor do Câmpus florianópolis

Zízimo Moreira Filho

Chefe do Departamento Acadêmico de Saúde e Serviços

Adriano Heis

**Curso Superior de Tecnologia em Radiologia
Mestrado Profissiona em Proteção Radiológica**



**INSTITUTO
FEDERAL**
Santa Catarina

Organizadora

Tatiane Sabriela Cagol Camozzato

Colaboradores(as)

Adaobi Bianca Ejidike, Andreia Alexandre Torres,
Caroline Scalabrin de Oliveira Alves, Diego Pianta, Geórgia
Gonçalves, Letícia Machado da Silva, Lucas Faconi Camargo,
Nagela Rosita Conte dos Santos, Otávio Bitencourt de Freitas,
Pietro Paolo de Barros, Rafaela Maria Diniz, Rochelle Zacchi Luz,
Tatiane Sabriela Cagol Camozzato, Thiago Victorino Claus,
Vagner Bolzan.

Elaboração de imagens

Aline Priscilla Gomes da Silva

Revisão da língua portuguesa

Raymi Link

Revisão de conteúdo

Fábio Figueiredo Ribeiro

Médico pela UFSC / Residência médica em medicina interna no HGCR /
Residência médica em cardiologia pelo ICSC / Especialização em Medicina Nuclear
pelo Centro de Medicina Nuclear USP

Tiago Jahn

Físico médico pela PUC/RS / Supervisor em Radioproteção pela Comissão Nacional
de Energia Nuclear / Diretor fundador da empresa BrasilRad

Projeto gráfico e diagramação

Glauco Borges

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Santa Catarina (IFSC)

Reitoria:

Rua 14 de Julho, 150, Coqueiros, Florianópolis/ SC - CEP: 88075-010
Telefone: (48) 3877-9000 | www.ifsc.edu.br

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra.

Catálogo na fonte pelo
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia

T315 Terapias em medicina nuclear [recurso eletrônico] /
Organizadora: Tatiane Sabriela Cagol Camozzato. - Florianópolis:
Publicação do IFSC, 2022.
124 p. : il.

ISBN 9786599642258.

1. Medicina nuclear. I. Camozzato, Tatiane Sabriela Cagol.

CDD 616.07575

Elaborada pela Bibliotecária Renata Ivone Garcia – CRB-14/1417

Elaborado com a colaboração de profissionais da educação, profissionais de saúde, alunos do Curso Superior de Tecnologia em Radiologia (IFSC) e alunos do Mestrado Profissional em Proteção Radiológica (IFSC).

Adaobi Bianca Ejidike

Graduanda de Tecnologia em Radiologia pelo Instituto Federal de Santa Catarina.

Andreia Alexandre Torres

Enfermeira pela Universidade do Sul de Santa Catarina. Especialista em Enfermagem do Trabalho pela Faculdade Luiza de Marillac. Especialista em Auditoria e Sistemas de Regulação em Saúde pela Universidade Gama Filho. Mestranda em Proteção Radiológica.

Caroline Scalabrin de Oliveira Alves

Tecnóloga em Radiologia pelo Instituto Federal de Santa Catarina. Mestranda em Proteção Radiológica.

Diego Pianta

Médico pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Residência médica em Medicina Nuclear pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com título de especialista em Medicina Nuclear pelo MEC e pela SBMN/CNEN. Médico Nuclear do Instituto do Cérebro (InsCer) do Rio Grande do Sul. Membro da comissão científica permanente da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN) no biênio de 2021/2022.

Geórgia Gonçalves

Administradora pela Universidade Leonardo da Vinci. Mestranda em Proteção Radiológica.

Letícia Machado da Silva

Tecnóloga em Radiologia pelo Instituto Federal de Santa Catarina.

Lucas Faconi Camargo

Físico Médico. Especialista em Medicina Nuclear. Supervisor em Radioproteção pela Comissão Nacional de Energia Nuclear.

Nagela Rosita Conte dos Santos

Tecnóloga em Radiologia pelo Instituto Federal de Santa Catarina. Mestranda em Proteção Radiológica.

Otávio Bitencourt de Freitas

Fisioterapeuta pela Instituição de Ensino Superior da Grande Florianópolis. Especialista em Fisiologia pela Universidade Estácio de Sá. Especialista em Gestão de Saúde pelo Instituto Federal de Santa Catarina. Mestre em Proteção Radiológica.

Pietro Paolo de Barros

Tecnólogo em Radiologia pelo Instituto Federal de Santa Catarina. Mestre em Proteção Radiológica pelo Instituto Federal de Santa Catarina.

Rafaela Maria Diniz

Licenciada em Ciências pela Faculdade de Formação de Professores de Araripina. Odontóloga pela Universidade do Extremo Sul Catarinense. Especialista em Bioquímica e Biologia Molecular pela Faculdade Leão Sampaio
Mestranda em Proteção Radiológica.

Rochelle Zacchi Luz

Enfermeira pela Universidade do Sul de Santa Catarina. Especialista em Gestão da Assistência e Promoção de Saúde pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Mestranda em Proteção Radiológica.

Tatiane Sabriela Cagol Camozzato

Tecnóloga em Radiologia pela ULBRA. Mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Professora do CST em Radiologia e Mestrado Profissional em Proteção Radiológica do Instituto Federal de Santa Catarina.

Thiago Victorino Claus

Tecnólogo em Radiologia pela Universidade Nove de Julho. Físico pela Universidade Federal de Santa Maria. Físico Médico pelo Centro Universitário Franciscano - UNIFRA. Especialista em Imaginologia pela Faculdade Unyleya. Especialista em Formação Tecnológica pela Faculdade de Ciências Sociais Aplicadas. Mestre em Proteção Radiológica.

Vagner Bolzan

Físico Médico pela Universidade Franciscana. Mestre em Proteção Radiológica

Lista de Figuras

- Figura 1** Anatomia da glândula tireoide 17
- Figura 2** Classificação das neoplasias malignas da tireoide 21
- Figura 3** Pia da radiofarmácia 27
- Figura 4** Bancadas da radiofarmácia e sistema de exaustão de ar 28
- Figura 5** Bancada de manipulação de radiofármacos 28
- Figura 6** Blindagem da entrada dos leitos com biombo plumbífero móvel 30
- Figura 7** Separação dos leitos por barreira protetora 31
- Figura 8** Sinalização na porta do quarto terapêutico 32
- Figura 9** Objetos recobertos com plástico impermeável 33
- Figura 10** Na figura 10, pode-se ver uma pesquisa de corpo inteiro após tratamento com ^{131}I em que aponta alguns tecidos iodo captantes na região das glândulas salivares (A), glândula tireoide (B), fígado (C) e bexiga (D) 46
- Figura 11** Método de administração nº1 48
- Figura 12** Administração do radioiodo com Método nº1 49
- Figura 13** Método de administração nº2 49
- Figura 14** Fluxograma trajeto do paciente em RIT 51
- Figura 15** Processo de administração do MIBG- ^{131}I 69
- Figura 16** Na figura pode-se observar uma pesquisa de corpo inteiro após terapia com MIBG- ^{131}I , em que o radiofármacos se concentram em sistemas altamente inervados como glândulas salivares (A), fígado (B), bexiga (C) e baço (D) 72
- Figura 17** Decaimento e meia vida física do Ra^{223} 75
- Figura 18** Tipos de câncer mais incidentes e mortes estimadas para 2019 76
- Figura 19** Número estimado de casos incidentes de 2018 a 2040, todos os cânceres, ambos os sexos, todas as idades 77
- Figura 20** Número estimado de casos incidentes de câncer de próstata no Brasil, de 2018 a 2020 77
- Figura 21** Distribuição dos tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020, exceto pele não melanoma* 78
- Figura 22** Informações necessárias para as etapas do tratamento em RT 81

- Figura 23** Mecanismo de ação do tratamento com o cloreto de Ra²²³ **83**
- Figura 24** Processo de administração do cloreto de ²²³Ra **87**
- Figura 25** Poder de penetração das radiações α , β e γ **89**
- Figura 26** Representação do processo fisiológico do Octreotato-DOTA¹⁷⁷Lu **97**
- Figura 27** Representação da biodistribuição do Octreotato-DOTA¹⁷⁷Lu no organismo **98**
- Figura 28** Processo de administração do ¹⁷⁷Lu **102**
- Figura 29** Fluxograma geral do ciclo do ¹⁷⁷Lu **103**
- Figura 30** Fluxograma do tratamento com ¹⁷⁷Lu-PSMA **117**

Lista de Quadros

Quadro 1 Captação de radioiodo (^{131}I ou ^{123}I) nas diferentes causas de tireotoxicose **24**

Quadro 2 Indicação da RIT para tratamento de CDT **37**

Quadro 3 Contraindicação da RIT para tratamento de CDT **39**

Quadro 4 Resposta na reavaliação 6-12 meses após a RIT **48**

Quadro 5 Relaciona a classificação do CaP, técnica mais indicada de RT externa e dose-volume recomendada **81**

Quadro 6 Critérios hematológicos mínimos para o tratamento com cloreto de ^{223}Ra **87**

Quadro 7 Recomendações para monitoramento do tratamento com cloreto de ^{223}Ra **89**

Quadro 8 Relaciona ações e cuidados para equipe e pacientes submetidos ao tratamento com ^{223}Ra **92**

Quadro 9 Orientações para o paciente submetidos à terapia com Octreotato- $\text{DOTA}^{177}\text{Lu}$ **105**

Quadro 10 Taxa de dose a um metro do paciente **106**

Quadro 11 Relação entre o tempo, ciclo e a dose efetiva aos indivíduos do público **106**

Lista de Quadros

Tabela 1 Interrupção do tratamento com medicamentos antes da RIT **41**

Tabela 2 Relação de alimentos da dieta pobre em iodo **44**

Tabela 3 Incidência estimada conforme a localização primária do tumor para o sexo masculino **111**

Tabela 4 Toxicidade em pacientes submetidos à terapia com ¹⁷⁷Lu-PSMA **115**

Lista de abreviaturas e siglas

ALARA	Acrônimo da expressão em inglês as low as reasonable achievable
α	Alfa
ATA	American Thyroid Association (Associação Americana de Tireoide)
ACR	Análise de Causa e Raiz
EAU	Associação Europeia de Urologia
ASTRO	Associação Americana de Oncologia da Radiação
β	Beta
Bq	Bequerel
CaP	Câncer de Próstata
CDT	Carcinoma Diferenciado da Tireoide
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
CMT	Carcinomas Medulares da Tireoide
CAT	Carcinomas Anaplásicos da Tireoide
CPRC	Câncer de Próstata Resistente a Castração
Ci	Curie
eV	Eletron-volt
EPC	Equipamento de proteção coletiva
EPI	Equipamento de proteção individual
EANM	European Association of Nuclear Medicine (Associação Europeia de Medicina Nuclear)
ETA	European Thyroid Association (Associação Europeia de Tireoide)

γ	Gama
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
IAEA	International Atomic Energy Agency (Agência Internacional de Energia Atômica)
ICRP	International Commission on Radiological Protection (Comissão Internacional de Proteção Radiológica)
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IGRT	Image Guided Radiotherapy (Radioterapia Tridimensional ou com Modulação do Feixe de Radiação)
IOE	Indivíduo Ocupacionalmente Exposto
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
MIRD	Medical Internal Radiation Dose
MN	Medicina Nuclear
MLC	Multileaf Collimators (Colimadores Multilâminas)
NSP	Núcleos de Segurança do Paciente
PI	Paciente Injetado
PSP	Plano de Segurança do Paciente
PSMA	Prostate Specific Membrane Antigen (Antígeno de Membrana Específico Prostática)
PNSP	Programa Nacional de Segurança do Paciente
RT	Radioterapia
RIE	Radioimunoensaio
RIT	Radioiodoterapia
3D-CRT	Radioterapia Tridimensional Conformacional
IMRT	Radioterapia com Modulação da Intensidade do Feixe

SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SI	Sistema Internacional de Medidas
Sv	Sievert
SMN	Serviço de Medicina Nuclear
SPR	Supervisor de proteção radiológica
SUS	Sistema Único de Saúde
SNMMI	Sociedade de Medicina Nuclear e a Imagem Molecular
SBMN	Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear
LET	Transferência Linear de Energia
rhTSH	Tirotropina humana recombinante
ATP	Trifosfato de adenosina
TGB	Tireoglobulina
TRH	Tireotrofina
PET/CT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons
PET/CT ⁶⁸ Ga-PSMA	Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons marcado com o gálio-68
NET	Tumores Neuroendócrinos
VPR	Vestimenta de Proteção Radiológica

Sumário

INTRODUÇÃO 17

1 - TRATAMENTO COM IODETO DE SÓDIO (¹³¹I) 20

1.1 Características do Iodo 20

1.2 Fisiopatologia da Glândula Tireoide 21

1.2.1 Fisiologia do Câncer de Tireoide 23

1.2.2 Fisiopatologia do Hipertireoidismo 25

1.3 Terapia 28

1.3.1 Instalações Físicas 30

1.4 Biodistribuição 38

1.5 Indicações 39

1.6 Contraindicações 41

1.7 As interações medicamentosas e os efeitos adversos 42

1.8 Preparo 45

1.9 Orientações pós-tratamento 47

1.10 Protocolo de administração 52

1.11 Proteção radiológica 56

2 TRATAMENTO COM MIBG-¹³¹I 68

2.1 Características do MIBG-¹³¹I 68

2.2 Fisiopatologia do Câncer no Sistema Endócrino 68

2.3 Terapia 69

2.4 Dose Terapêutica 70

2.5 Biodistribuição 70

2.6 Indicações 71

2.7 Contraindicações 71

2.8 Interações medicamentosas e efeitos colaterais 71

2.9 Protocolo de administração 72

- 2.10 Proteção Radiológica **72**
- 2.11 Orientações pós-tratamento **73**

3 - TRATAMENTO COM RÁDIO-223 (²²³Ra) **78**

- 3.1. Características do ²²³Ra **78**
- 3.2 Fisiopatologia do Câncer de Próstata **79**
- 3.3 Terapia **86**
 - 3.3.1 Dose terapêutica **86**
- 3.5 Indicações **88**
- 3.6 Contraindicações **88**
- 3.7 Interações medicamentosas e efeitos colaterais **89**
- 3.8 Preparo e orientações **90**
- 3.9 Protocolo de administração **90**
- 3.10 Proteção radiológica **92**

4 - TRATAMENTO COM OCTREOTATO-DOTA¹⁷⁷LU **100**

- 4.1 Características do ¹⁷⁷Lu **100**
- 4.2 Terapia de Tumores Neuroendócrinos (NET) **100**
- 4.3 Fisiopatologia dos Tumores Neuroendócrinos **101**
- 4.4 Biodistribuição **102**
- 4.5 Indicações **102**
- 4.6 Contraindicações **103**
 - 4.6.1 Exames laboratoriais para a terapia **103**
- 4.7 Interações medicamentosas e efeitos colaterais **103**
 - 4.7.1 Efeitos colaterais crônicos **104**
- 4.8 Preparo e orientações **104**
- 4.9 Protocolo de administração **105**
- 4.10 Proteção radiológica **107**
 - 4.10.1 Proteção Radiológica de Indivíduo Ocupacionalmente Exposto (IOE) **108**

5 - TRATAMENTO COM PSMA-¹⁷⁷LUTÉCIO 111

5.1 Características do elemento **111**

5.2 Terapia **112**

5.3 Fisiopatologia do Paciente com Câncer Resistente à Castração **113**

5.3.1 Câncer de próstata: uma breve introdução **113**

5.3.2 PSMA - Antígeno Específico de Membrana Prostática **115**

5.4 Biodistribuição **116**

5.5 Indicações **116**

5.6 Contraindicações **117**

5.7 Interações medicamentosas e efeitos colaterais **117**

5.8 Preparo e orientações **119**

5.9 Orientações pós-tratamento **120**

5.10 Protocolo de administração **121**

5.11 Proteção radiológica **122**

INTRODUÇÃO

Este e-book foi redigido por docentes, discentes do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Santa Catarina e coautores externos. A proposta de escrita surgiu para a turma na disciplina de Proteção Radiológica em Medicina Nuclear do Mestrado Profissional em Proteção Radiológica. Com o intuito de buscar material e agregar conhecimento, os alunos participaram do Congresso Brasileiro de Medicina Nuclear em 2019. Após o evento, iniciou-se a escrita dos capítulos, sendo, posteriormente, revisados por especialistas da área.

A publicação deste e-book é de grande importância para a área acadêmica, pois os estudantes brasileiros possuem dificuldades para encontrar estudos e livros de Medicina Nuclear (MN) em Língua Portuguesa, tendo em vista que os trabalhos disponíveis nas bases de dados e publicados por órgãos internacionais nem sempre são de livre acesso e correspondem às práticas vivenciadas nos Serviços de Medicina Nuclear (SMN) brasileiros.

Os teranósticos, radiofármacos, com funções tanto diagnósticas quanto terapêuticas, são ferramentas muito úteis e diferenciadas na medicina personalizada, os quais permitem a detecção de alvos potenciais, auxiliando a prever se um paciente se beneficiará de um tratamento específico e estimulando o potencial de resposta e grau de toxicidade. Dessa forma, durante o tratamento, a teranóstica pode ser aplicada no monitoramento do curso da terapia, ou seja, quando a mesma molécula ligante possibilita o diagnóstico, viabiliza avaliar o potencial terapêutico e se for observada a retenção satisfatória pelos tecidos doentes, em uma próxima etapa, pode levar consigo um radiofármaco com finalidade terapêutica.

Este ebook está organizado em cinco capítulos, cada um deles traz um tipo de tratamento específico. No primeiro capítulo, apresenta-se o tratamento com IODO-131 (¹³¹I); no segundo, tratamento com MIBG-¹³¹I; no terceiro, com RÁDIO-223 (²²³Ra); no quarto, tratamento com OCTREOTATO-DOTA-¹⁷⁷Lu e, por fim, no quinto capítulo, o tratamento com o PSMA-¹⁷⁷Lu.

O tratamento com ¹³¹I é uma terapia em MN indicada para tratamento de algumas lesões benignas da tireoide, como também para ablação ou como adjuvante no tratamento de doenças malignas da tireoide sensíveis ao ¹³¹I. Desenvolvido em 1934, é incolor e foi empregado pela primeira vez em 1941, quando Hertz e Roberts trataram pacientes com hipertireoidismo, principiando a área da MN e, em 1943, seu uso foi estendido ao câncer de tireoide.

O tratamento com MIBG-¹³¹I representa uma ótima abordagem para tratamentos oncológicos. Durante as primeiras investigações pré-clínicas realizadas com MIBG-¹³¹I, observou-se que grande parte das células tumorais neuroendócrinas possuíam uma captação específica do MIBG-¹³¹I, aproximadamente 60% a 70% dos tumores carcinoides mostram essa captação.

O tratamento com ^{223}Ra é realizado desde 2013 em pacientes com câncer de próstata com metástases ósseas. Essa opção terapêutica é inovadora, tendo em vista que o cloreto de rádio-223 é um radionuclídeo emissor alfa (α) com um importante efeito antitumoral devido à sua alta energia e o seu curto alcance, sendo um importante benefício.

O tratamento com OCTREOTATO-DOTA ^{177}Lu se aproveita do fato de o radiofármaco ser emissor de radiação beta (β), uma vez que é empregado para terapia de neoplasias neuroendócrinas que apresentam receptores para análogos de somatostatina. Ademais, é muito eficiente no processo terapêutico de micrometástases em razão da forma de deposição de energia. Outra utilidade do radionuclídeo é a capacidade de emitir radiação gama (γ), pois permite a aquisição de imagens cintilográficas. Em MN, a aplicação do radionuclídeo terapêutico é algo recente que vem crescendo com o passar dos anos.

Ademais, o tratamento com PSMA- ^{177}Lu é direcionado ao câncer de próstata metastático resistente à castração (CPmRC), quando a doença se encontra disseminada em outros órgãos do corpo. A combinação deste radionuclídeo com *Prostate Specific Membrane Antigen* (PSMA) ou Antígeno Específico de Membrana Prostática em português permite a redução do volume das lesões, melhora de sintomas e, como mais recentemente publicado, beneficia a sobrevida nestes pacientes, com melhora na qualidade de vida.

Apesar de o tratamento com ^{131}I ser consagrado e bastante difundido, as demais terapias aqui mencionadas são inovadoras na área e, infelizmente, no presente momento em que este livro está sendo publicado, de acesso limitado e disponível apenas em grandes centros e, muitas vezes, apenas para pacientes economicamente privilegiados, já que não estão disponíveis por meio do Sistema Único de Saúde (SUS) e de outros planos de saúde suplementar, em vista disso, este e-book auxiliará os alunos no estudo das terapias, bem como os profissionais na prática das terapias nos SMN com a perspectiva de contribuir com o desenvolvimento de pesquisas e publicações de estudos nesta área do conhecimento.

Esperamos que a leitura deste livro seja útil e agradável.

1 - TRATAMENTO COM IODETO DE SÓDIO (^{131}I)

Tatiane Sabriela Cagol Camozzato
Caroline Scalabrin de Oliveira Alves
Pietro Paolo de Barros
Letícia Machado da Silva
Andreia Alexandre Torres
Geórgia Gonçalves

1.1 Características do Iodo

No início do século XIX, o Iodo estável (^{127}I) foi descoberto pelos cientistas franceses Barnard Courtois e Joseph Louis Gay-Lussac, sendo considerado o elemento químico de símbolo I e um não metal do grupo dos halogênios na classificação periódica dos elementos. Além disso, apresenta número atômico 53 e massa atômica 126,9 u, tendo um nome originado da palavra grega *iodes*, que significa violeta, em virtude da cor.

O iodo à temperatura ambiente é um sólido negro e lustroso, que possui leve brilho metálico, se sofrer evaporação, transforma-se em um gás. É pouco solúvel em água, porém dissolve-se facilmente, produzindo soluções de coloração violeta e odor irritante, possui afinidade com o tecido da tireoide, pois tem relação direta com o metabolismo desta glândula. Apresenta quatro isótopos principais: ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I e ^{131}I , considerando o ^{131}I como o mais utilizado na MN para tratamento. Ademais, ele possui uma meia-vida física de 8,02 dias e é obtido como produto da fissão do Urânio-235 (^{235}U) ou pelo bombardeio, em reator, do elemento Telúrio-130 (^{130}Te).

O iodo é obtido a partir do decaimento do Telúrio-131. O ^{131}Te é produzido em reator, bombardeando-se ^{130}Te com nêutrons para se transformar em ^{131}Te e esse decai em ^{131}I por emissão β . O ^{131}I emite radiações β e γ , uma vez que o decaimento β possui uma energia média de emissão β é 192 KeV (máxima de 610 KeV) e um alcance médio no tecido de 0,4 mm, permitindo tratar localmente nódulos benignos, metástases e remanescentes teciduais nos casos de tireoidectomia. Ainda, por emitir radiação γ , com energias de 364 keV (83%) e 637 keV (7%), permite a aquisição de imagens diagnósticas, fazendo um rastreamento da existência de lesões.

Em 1934, desenvolveu-se o IODO-131 (^{131}I), volátil e incolor, empregou-se pela primeira vez em 1941, quando Hertz e Roberts trataram pacientes com hipertireoidismo, principiando a área da MN. Em 1943, seu uso foi estendido ao câncer de tireoide.

No Brasil, a produção e a distribuição do ^{131}I é de responsabilidade do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), instituição autorizada pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), já a produção experimental do ^{131}I teve seu início no ano de 1959.

Sua produção no IPEN é realizada utilizando um reator nuclear a partir da reação indireta: $^{130}\text{Te} \rightarrow ^{131\text{m}}\text{Te} \rightarrow ^{131}\text{Te} \rightarrow ^{131}\text{I}$, em que são irradiados alvos contendo Telúrio. Pode também ser produzido via produto de fissão do ^{235}U , uma vez que ele é irradiado produz cerca de 300 elementos diferentes, entre eles o ^{131}I .

1.2 Fisiopatologia da Glândula Tireoide

A tireoide, cujo nome origina da palavra grega *thyreos*, que significa escudo, é uma glândula com formato de borboleta, localizada logo abaixo da laringe, composta por dois lobos (direito e esquerdo), um de cada lado da traqueia, conectados por um istmo anterior a ela. Cerca de metade das pessoas possui um terceiro lobo na tireoide, menor, chamado de lobo piramidal, localizado superiormente ao istmo, sendo irrigada pelas artérias tireoidianas superior e inferior e pesa, normalmente, 20 gramas (g), podendo variar entre as pessoas.

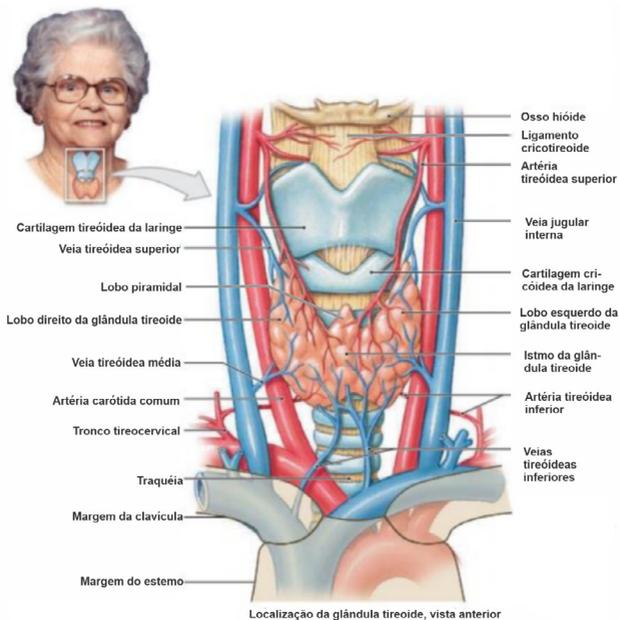


Figura 1 - Anatomia da glândula tireoide

Fonte: Adaptado de Kaori (2020).

A maior parte da glândula é composta por sacos esféricos chamados de folículos tireoideos, cujas paredes estão estruturadas por células foliculares revestidas por uma membrana basal e que, na maior parte, se estendem para o lúmen do folículo. O tamanho dos folículos pode variar entre 50 e 500 μm .

As células foliculares produzem dois hormônios tireoideos distintos: a tiroxina, também chamada de tetraiodotironina (T4), pois apresenta quatro átomos de iodo e a triiodotironina (T3) com três átomos de iodo. Um pequeno número de células parafoliculares (ou células C) que ficam entre os folículos e produzem o hormônio calcitonina (CT), o qual ajuda a regular a homeostase do cálcio no organismo. Na Figura 1, é apresentada a anatomia da glândula e das principais estruturas adjacentes.

A glândula tireoide, dentre todas as glândulas endócrinas, é a única capaz de armazenar o produto secretado por um longo período, cerca de 100 dias. Já os hormônios tireoideos ficam depositados na cavidade central de cada folículo a fim de que as células foliculares capturem I^- (íons iodeto), transportando-os do sangue para o citosol por ação da proteína cotransportadora de sódio/iodeto, conhecida como NIS, do inglês *sodium iodide symporter* e sintetizem a tireoglobulina (TGB), uma glicoproteína produzida no retículo endoplasmático rugoso, modificada no complexo de Golgi e armazenada nas vesículas celulares; essas, por exocitose, liberam a TGB no lúmen do folículo. Alguns dos aminoácidos na TGB são tirosinas que sofrem oxidação ($\text{I} \rightarrow \text{I}^0$), tornando-se iodadas, reagindo com tirosinas.

A ligação de um átomo de iodo produz a monoiodotirosina (T1) e uma segunda iodação gera a diiodotirosina (T2). Assim, tem-se o coloide, um material pegajoso que resulta da ligação dos átomos de iodo ao TGB, esse acumula e fica armazenado no lúmen do folículo. Assim, a formação do hormônio tireoide T3 se dá com a ligação de uma molécula T1 e outra T2, ao passo que T4 é formado pela junção de duas moléculas T2. Em seguida, pequenas porções do coloide entram na célula folicular por pinocitose e, com a ajuda de lisossomos, tem-se a TGB quebrada, liberando, por difusão, ao plasma e, em seguida, ao sangue as moléculas de T3 e T4.

Tendo em vista que a maioria das células corporais têm receptores para os hormônios tireoideos, esses exercem seus efeitos de forma global em todo o corpo. Os hormônios tireoideos aumentam a taxa metabólica basal, que representa a taxa de consumo de energia em condições basais, de repouso, como ao acordar, durante o descanso ou em jejum, por exemplo. A taxa metabólica basal aumenta em virtude da síntese e do uso aumentados de trifosfato de adenosina (ATP).

O aumento do consumo de oxigênio necessário para a produção de mais ATP gera calor, elevando a temperatura corporal. Desse modo, os hormônios tireoideos possuem um papel importante na regulação térmica corporal, uma vez que esses hormônios estimulam a síntese das proteínas,

aumentam o uso de glicose e ácidos graxos para a produção de ATP, além de ampliarem a degradação de triglicerídeos e intensificarem a excreção do colesterol, reduzindo, assim, o nível de colesterol no sangue. Ainda, junto à insulina e aos demais fatores de crescimento semelhantes a ela, os hormônios tireoidianos estimulam o crescimento corporal, especialmente o crescimento e o desenvolvimento do tecido nervoso.

O processo de síntese e de liberação dos hormônios T3 e T4 são regulados por dois mecanismos distintos. No primeiro deles, tem-se a chamada autorregulação, a qual depende diretamente da concentração de iodo orgânico na tireoide, tanto com os hormônios tireoideos quanto com os seus precursores. É inegável que o iodo tem a capacidade de gerar efeitos estimulantes ou inibitórios na tireoide; dessa forma, quando a ingestão desse é elevada, o iodo é inicialmente capturado pela glândula, fazendo com que o seu conteúdo aumente em virtude do iodo organificado. Entretanto, os mecanismos reguladores se ativam, levando à normalidade a síntese e à secreção dos hormônios tireoideos. Desse modo, embora o iodo seja necessário para a síntese hormonal, um nível anormalmente alto de iodo no sangue acaba por suprimir a sua liberação.

O segundo processo de regulação da síntese e liberação de T3 e T4 consiste na estimulação do hipotálamo a secretar um hormônio chamado de liberador de tireotrofina (TRH) quando existe uma baixa quantidade de hormônios tireoidianos no sangue ou uma redução na taxa metabólica. O TRH é transportado para a adeno-hipófise, o qual incita a secreção do hormônio estimulante da tireoide (TSH). O TSH, por sua vez, impulsiona a atividade das células foliculares da tireoide, incluindo a síntese e a secreção dos seus hormônios, bem como o crescimento das células foliculares. Assim, as células foliculares liberam os hormônios tireoidianos no sangue até que a taxa metabólica seja normalizada.

Um nível elevado de hormônios tireoideos inibe a liberação de TRH e TSH, visando ao controle hormonal. Este processo é denominado retroalimentação negativa, pois o aumento da presença dos hormônios leva à redução da sua produção. Outras condições que exigem mais ATP, como estar em um ambiente frio, grandes altitudes, um baixo teor de glicose no sangue e, ainda, a gravidez acabam por estimular a produção dos hormônios tireoideos.

Sob aspectos fisiológicos, a tireoide é uma glândula muito sensível, uma vez que responde, constantemente, a vários estímulos externos e tem de se adaptar a eles.

1.2.1 Fisiologia do Câncer de Tireoide

O câncer de tireoide é uma doença que acomete milhares de pessoas no mundo, essa incidência triplicou nas últimas três décadas, sendo consi-

deravelmente mais comum em mulheres, com uma taxa de 3 por 1. As taxas mais elevadas de ocorrência estimadas para este tipo de câncer estão na América do Norte (6,3 casos a cada 100 mil homens e 20,0 casos a cada 100 mil mulheres) e na Oceania (3,4 e 11,3 casos a cada 100 mil homens e mulheres, respectivamente). Com relação à mortalidade, o câncer de tireoide é fatal para cerca de 40 mil casos, ou seja, 0,5 % do total de mortes. As maiores taxas de incidência do câncer de tireoide são encontradas nos países de maior renda se comparados ao de baixa e média renda.

Espera-se que surjam no Brasil 13.780 novos casos de câncer de tireoide, sendo 1.830 em homens e 11.950 em mulheres, conforme estimativa 2020 de incidência de câncer do Instituto Nacional do Câncer. Segundo o Atlas de mortalidade por câncer, no Brasil em 2018, foram registradas 837 mortes por câncer de tireoide.

A explicação para tal crescimento na incidência do câncer de tireoide pode ser, de alguma forma, ligada ao fato de os países de maior renda terem disponíveis tecnologias mais eficazes para a detecção de doenças se comparados às regiões mais subdesenvolvidas. Além disso, o acesso adequado aos serviços de saúde é fundamental para que a doença seja diagnosticada logo no seu início e possa ser tratada, melhorando o prognóstico da doença, elevando, assim, a expectativa de cura.

Além disso, também se discute o aumento na incidência do câncer de tireoide como sendo o resultado direto e indireto da influência dos padrões modernos de alimentação inadequada, estilo de vida e de outros fatores ambientais que podem impactar na saúde das pessoas. Embora não se tenha chegado a um consenso quanto aos resultados e às relações destes fatores com o surgimento da doença, o câncer pode ser resultado de múltiplos fatores relacionados às características genéticas, ambientais e de estilo de vida que, acumuladas e em sinergia, podem aumentar o risco de surgimento da doença.

As neoplasias malignas da tireoide podem ser divididas em três grupos distintos, de acordo com a sua origem. O primeiro grupo corresponde às neoplasias que têm origem nas células parafoliculares, produtoras de calcitonina. Nesse grupo, incluem-se os carcinomas medulares da tireoide (CMT), responsáveis por 5% do total de carcinomas tireoidianos. O segundo grupo corresponde aos carcinomas que têm origem nas células foliculares da tireoide, não medulares, que correspondem a cerca de 90% das neoplasias malignas desta glândula. Os tumores neste grupo podem, ainda, ser classificados como carcinomas diferenciados da tireoide (CDT) ou carcinomas anaplásicos da tireoide (CAT), também ditos como indiferenciados de acordo com o grau de diferenciação histológica. A Figura 2 apresenta um esquema ilustrativo da classificação dos tumores da tireoide.

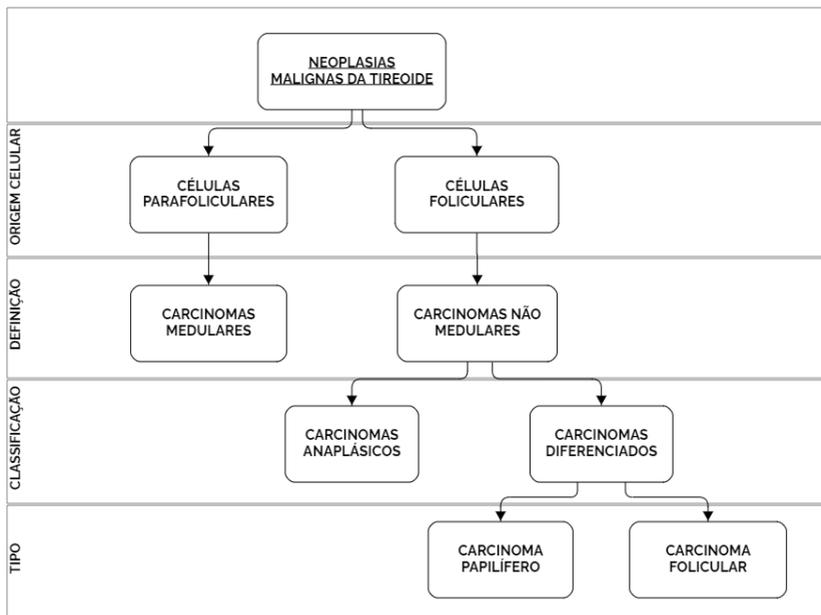


Figura 2 - - Classificação das neoplasias malignas da tireoide
 Fonte: Adaptado de Who (2004).

Os CDT representam 96,8% dos carcinomas foliculares e podem ser divididos em foliculares (9,7% dos CDT) e papilíferos (85% dos CDT). Já os CAT são mais raros, constituindo apenas 1,6% dos carcinomas tireoidianos.

Ainda existe um terceiro grupo dentro da classificação dos tumores da tireoide. Nele estão presentes os diversos tumores malignos da tireoide causados por células não-tireoidianas. Pode-se destacar, neste grupo, os linfomas da tireoide, as lesões metastáticas, os teratomas e os hemangioendoteliomas, entre outros. Estes são responsáveis por 5% do total de tumores malignos.

1.2.2 Fisiopatologia do Hipertireoidismo

O termo hipertireoidismo refere-se ao aumento da síntese e a liberação dos hormônios tireoidianos pela glândula tireoide. Tireotoxicose faz alusão à síndrome clínica decorrente do excesso de hormônios tireoidianos circulantes, secundário à hiperfunção da glândula tireoide ou não. O hipertireoidismo é causado por uma produção excessiva de T4 e T3 e afeta aproximadamente 2% de mulheres e 0,2% de homens mundialmente. Entre as diversas causas de hipertireoidismo, a doença de Graves representa a

etiologia mais comum, ou seja, 80% dos casos, tendo origem autoimune e sua prevalência é incerta, mas estima-se que afete 0,4 a 1% da população. Ocorre em mais de 2% de mulheres e 0,2% em homens, uma vez que a maior incidência se dá entre a segunda e a quarta década de vida, estando associada a outras doenças autoimunes endócrinas e não endócrinas.

A doença de Graves representa entre 60 e 80% das tireotoxicoses, mas sua prevalência varia de acordo com as populações. É caracterizada por bócio difuso, tireotoxicose, orbitopatia infiltrativa e, ocasionalmente, dermatopatia infiltrativa. Em alguns pacientes, a doença da tireoide e o fenômeno infiltrativo podem ocorrer sozinhos ou independentes. O hipertireoidismo, na doença de Graves, ocorre quando há alguns graus de tireoidite crônica e pode, ultimamente, ser substituída, por hipofunção tireoidiana. Já a doença da tireoide autoimune é caracterizada pela ocorrência no soro de anticorpos contra peroxidase tireoide (o antígeno microssomal), TG e receptores de TSH em que há infiltração não homogênea de linfócitos, mas também uma ausência de destruição folicular.

De modo geral, as manifestações clínicas encontradas no hipertireoidismo são observadas por uma correlação entre os níveis hormonais e a apresentação clínica, sendo que os sinais e os sintomas secundários ao estímulo adrenérgico, como taquicardia e ansiedade, são mais evidentes em pacientes jovens e com bócios volumosos. Perda de peso é um achado frequente, no entanto alguns pacientes, especialmente os mais jovens, podem relatar ganho ponderal devido ao aumento do apetite. Em idosos, predominam sintomas cardiopulmonares, tais como taquicardia (ou fibrilação atrial), dispneia e edema. O termo “tireotoxicose apática” é utilizado para descrever o paciente idoso assintomático, exceto quando há fraqueza e astenia.

A produção excessiva dos hormônios tireoideos leva a um aumento de todo o metabolismo que é regulado pela glândula da tireoide e seus hormônios. Assim, no hipertireoidismo os principais sintomas são intolerância ao calor, palpitações, tremor, ansiedade, fadiga, perda de peso, fraqueza muscular, diarreia, dificuldade em dormir, irritabilidade e pele quente e úmida. Quanto aos sinais mais visíveis, verificam-se taquicardia, olhar fixo, retração palpebral, bócio, hiperreflexia. As manifestações mais raras que podem ocorrer em menos de 1% dos indivíduos com hipertireoidismo são a dermatopatia localizada, isto é, mixedema pré-tibial e o inchaço das extremidades dos dedos, denominada de acropaquia tiroideia.

As causas principais de hipertireoidismo incluem a doença de Graves (doença autoimune), adenoma benigno ou neoplásico (que raramente promove uma hipossecreção hormonal), infecção viral (tireoidite), tumor hipofisário, tempestade tiroideia (libertação repentina de grande quantidade de hormônios tireoideos desencadeada por uma cirurgia, estresse, infecção ou mesmo de causa desconhecida).

O diagnóstico de hipertireoidismo é confirmado a partir de exames laboratoriais de quantificação da concentração dos hormônios T4, T3 e TSH no sangue. Numa condição de hiperatividade tiroideia, será possível verificar níveis de T4 e T3 elevados, uma vez que já existem elevadas concentrações de T4 e T3, sendo os níveis de TSH estarão suprimidos. Se a causa de hipertireoidismo não for clara, existe sempre a possibilidade de realizar uma cintilografia de forma a conseguir detectar doença nodular ou tireoidite subaguda.

O iodo é um elemento fundamental para síntese dos hormônios tireoidianos, visto que a captação de iodo é um excelente indicador da função tireoidiana. A taxa de captação de iodo pela tireoide pode ser avaliada utilizando-se iodo radioativo (^{131}I ou ^{123}I) e permite diferenciar as causas de tireotoxicose associadas ao aumento da captação (hipertireoidismo) daquelas com captação baixa ou ausente (Quadro 1). A captação de iodo é geralmente elevada em pacientes com DG ou bócio multinodular tóxico (BMNT), estando praticamente ausente nas tireoidites ou na tireotoxicose factícia. Além disso, a captação também diminui em indivíduos que usaram contrastes radiológicos iodados nos 30 a 60 dias prévios ou que possuem dieta muito rica em iodo (alimentos como algas marinhas). Ainda, nos casos de pacientes que utilizam amiodarona para controle de disfunções rítmicas do coração, apesar de a droga ser altamente iodada, é possível que se tenha alguma captação tecidual.

CAPTAÇÃO NORMAL OU ELEVADA	CAPTAÇÃO BAIXA OU AUSENTE
Doença de Graves	Tireoidite indolor (silenciosa)
Bócio multinodular tóxico	Tireoidite induzida por amiodarona
Adenoma tóxico	Tireoidite subaguda (granulomatosa, de Quervain)
Doença trofoblástica	Tireotoxicose iatrogênica
Adenoma de hipófise secretor de TSH	Ingestão factícia de hormônios tireoidianos
Resistência aos hormônios tireoidianos	Struma ovarii, Tireoidite aguda, Metástases extensas de carcinoma folicular de tireoide

Quadro 1 - Captação de radioiodo (^{131}I ou ^{123}I) nas diferentes causas de tireotoxicose. Fonte: Adaptado de Maia et al., (2013).

A cintilografia de tireoide evidencia a distribuição do radiomarcador na glândula e tem indicações limitadas na avaliação do hipertireoidismo. É,

caracteristicamente, difusa na DG e heterogênea no BMNT (focos de hiper-captação entremeados com áreas hipocaptantes). A principal indicação da cintilografia é na suspeita de adenoma folicular hiperfuncionante (nódulo quente). A captação de iodo radioativo (^{131}I ou ^{123}I) é útil no diagnóstico diferencial da causa da tireotoxicose, especialmente para diferenciar as tireoidites da DG e do BMNT, sendo contraindicada na gestação e na lactação.

Em termos de tratamento, vai variar consoante a causa do hipertireoidismo. No entanto, pode incluir uma abordagem farmacoterapêutica com um bloqueador β adrenérgico não seletivo como, por exemplo, o propranolol para rápido controle dos sintomas, medicamentos anti-tireoideos (metimazol ou propiltiouracil) que diminuem a quantidade de hormônios tireoideos em circulação, iodo radioativo que permite lesionar as células da tireoide, levando à diminuição da capacidade de produção de hormônios tireoideos e, ainda, tireoidectomia subtotal. Embora haja várias opções de tratamento, o hipertireoidismo pode trazer algumas consequências graves se não for tratado adequadamente, como arritmias cardíacas, osteoporose e alterações na visão.

Hoje, o ^{131}I é amplamente utilizado na terapia do hipertireoidismo. Assim como a cirurgia, é classificado como um tratamento definitivo do hipertireoidismo. É considerado um tratamento simples, seguro e até mesmo a opção mais econômica quando comparada aos outros tratamentos disponíveis, incluindo as drogas antitireoidianas (DAT).

Ademais, o ^{131}I é indicado como primeira escolha terapêutica nos casos de pacientes com contraindicações para o uso de DAT e/ou cirurgia, ou recidiva do hipertireoidismo após tratamento com DAT. Também deve ser considerado como terapia inicial em casos em que o controle definitivo e rápido do hipertireoidismo é desejado, como em pacientes cardiopatas e idosos, e mulheres em idade fértil que planejam gravidez no futuro, evitando os riscos do hipertireoidismo para a gestação e puerpério.

A administração do ^{131}I é realizada por via oral e esse pode ser em líquido ou em cápsula, sendo prontamente absorvido e organificado pelas células foliculares da tireoide. A radiação induzida pelo ^{131}I provoca uma resposta inflamatória seguida de destruição local e fibrose progressiva, contribuindo para a redução do volume da glândula, mais pronunciada no primeiro ano após a dose terapêutica.

1.3 Terapia

Os usos radioterápicos da MN possuem denominações diversas que variam de acordo com as características do ligante, do receptor, da doença ou do tipo de radiação emitida pelo radionuclídeo, podendo ser chamada radioterapia molecular “*Molecular radiotherapy - MRT*”, terapia radioliga-

da “Radioligand Therapy-RLT”, terapia com radionuclídeos “radionuclide therapy”, terapia com radionuclídeos direcionados “Targeted radionuclide therapy - TRT”, terapia alfa direcionada “targeted alpha therapy - TAT”, “PSMA-radioligand” “therapy-PRLT” ou simplesmente terapia de medicina nuclear. Desde 1941, ano da primeira publicação de uso do Iodeto de sódio ($\text{NaI}^{131\text{I}}$), para tratamento de enfermidades da tireoide, a MN apresenta novidades com relevância para o CP.

A RIT é uma terapia em MN que utiliza o $\text{NaI}^{131\text{I}}$ em que o iodo é o componente radioativo. Além disso, a RIT é indicada para o tratamento de lesões benignas da tireoide como a doença de Graves, doença autoimune, bócio multinodular tóxico (doença de Plummer) ou nódulos tireoidianos tóxicos de funcionamento autônomo, mas também para o tratamento de doenças malignas como: o carcinoma papilar, o carcinoma folicular e CDT, além do tratamento de metástase por esse tipo de tumor.

O uso de $\text{NaI}^{131\text{I}}$ para tratamento de doenças da tireoide corresponde a maior parte dos tratamentos com radionuclídeos. Terapias utilizando $^{131\text{I}}$ representam 84% de todos os tratamentos em MN. Além de doenças da tireoide, o iodo radioativo quando ligado à Metaiodobenzilguanidina também é empregado em terapias de tumores neuroendócrinos.

No caso do CDT, normalmente o $^{131\text{I}}$ é administrado após procedimentos cirúrgicos de retirada da glândula tireoide. A Associação Americana de Tireoide (ATA) recomenda o uso do $^{131\text{I}}$ para a ablação de remanescentes em todos os pacientes que apresentam fatores de alto risco e que possuam tumores maiores de quatro centímetros (4 cm), além dos tumores de tamanho intermediário, entre 1 e 4 cm, que apresentem histologia mais agressiva e linfonodos positivos.

A radiação β emitida pelo $^{131\text{I}}$ gera um processo inflamatório no local, reduzindo a replicação celular e, ainda, causa um dano extenso, sendo considerável a fita dupla de DNA, o que leva à morte e à destruição do tecido tumoral. Por ter uma baixa Transferência Linear de Energia (LET), fica mais restrita ao tecido tumoral e age localmente. Além disso, o $^{131\text{I}}$ também emite ondas eletromagnéticas do tipo γ , que possui alto LET e consegue atravessar os tecidos, o que proporciona a geração de imagem das estruturas relacionadas por meio da execução de uma cintilografia.

As características das emissões β e γ são favoráveis em termos de terapia. A RIT emite partículas β , similares aos elétrons, que são capazes de causar grande ionização quando perdem energia ao atravessar um determinado meio. Além disso, possui um poder de penetração baixo, pois são facilmente desaceleradas. Isso é importante do ponto de vista de proteção radiológica, pois mantendo a ação da radiação no local do tumor otimiza o processo terapêutico.

De acordo com a CNEN, o tratamento com ^{131}I é realizado de forma ambulatorial quando o paciente recebe uma atividade abaixo de 50 mCi (1850 Mbq), no SMN, sendo, posteriormente, liberado. No entanto, acima dessa atividade, o tratamento deve ser realizado em quarto terapêutico especificado no Plano de Proteção Radiológica (PPR). Esses pacientes permanecem sob supervisão do SMN até que sua taxa de dose a dois metros seja inferior ao estabelecido pela legislação na Norma 3.05 da CNEN. Após isso, o paciente recebe alta, mas deve seguir orientações específicas, conforme o item 10 deste capítulo.

A RIT se baseia no fato de que a tireoide é uma glândula com alta captação de iodo, a qual absorve praticamente todo o ^{131}I presente no sangue. Dessa forma, a terapia age de forma seletiva, autoirradiando a tireoide e o tumor, preservando as demais células que não absorvem e retém o ^{131}I . No pré-tratamento, o paciente submetido a essa terapia é orientado a seguir uma dieta restrita de iodo e a suspender a terapia hormonal. Os níveis de TSH aumentam e a quantidade de iodo não-radioativo no sangue diminui; portanto, quando o ^{131}I é ingerido pelo paciente, as células da tireoide absorverão o máximo de ^{131}I , permitindo uma maior eficácia da terapia. Contudo, ao ser suspensa a terapia hormonal, o paciente pode entrar em um estado de hipotireoidismo, gerando um impacto negativo sobretudo à qualidade de vida, como fadiga, transtornos de humor, problemas cognitivos e ganho de peso, por exemplo. Assim, como alternativa à suspensão hormonal é possível que se utilize a tirotropina humana recombinante (rhTSH), administrada por via intramuscular, em duas doses diárias, sendo a última aplicada 24 horas antes da administração do radioiodo. Dessa forma, não é necessário que o paciente aguarde várias semanas sem o uso do hormônio, podendo a RIT ser realizada logo após a tireoidectomia.

O nível de captação do ^{131}I pela glândula tireoide difere de um paciente para outro em função de vários fatores como o grau de captação do ^{131}I , a massa de tecido captante, a meia-vida efetiva do iodo na tireoide e a distribuição da radioatividade no tecido.

1.3.1 Instalações Físicas

1.3.1.1 Radiofarmácia - Sala Quente

O fracionamento do ^{131}I deve ser feito no setor chamado laboratório de radiofármaco, também conhecido como local de manipulação, em que estão armazenadas as fontes radioativas, o fracionamento, a dispensação dos radiofármacos e o controle de qualidade. Esse espaço deve conter bancadas com superfícies impermeáveis, lisas, livres de rachaduras e feitas com materiais que não permitam que partículas se desprendam, além de

facilitarem a descontaminação, recobertas com plástico e papel absorvente, de acordo com as Figuras 3, 4 e 5 a seguir. O piso deve ser liso e lavável, deve conter cuba com, no mínimo, 40 cm de profundidade, torneira sem controle manual, de modo a evitar respingos ao redor da cuba e do sistema de exaustão de ar, projetado de maneira a manter, no local de manipulação do radiofármaco, os níveis de doses para Indivíduos Ocupacionalmente Expostos (IOE) dentro dos níveis operacionais estabelecidos pelo SMN.

O ^{131}I é volátil e de fácil evaporação, causando aumento no risco de exposição interna do IOE que o manipula, isto é, na possibilidade de inalação do radionuclídeo de forma indesejada, por isso são necessários cuidados adicionais quando manipulados e fracionados. Nesse caso, necessita a utilização de máscara e dos equipamentos com sistema de exaustão para lidar com a fonte. É preciso usar luvas ao manusear o material radioativo e devem ser descartadas imediatamente após a conclusão dessa tarefa. Ao transportar o material manipulado, novas luvas devem ser utilizadas para evitar que possível contaminação se espalhe para outras áreas do setor.

O cuidado com as fontes radioativas sempre deverá passar pelos três pilares da proteção radiológica que são: blindagem, tempo e distância. E, com isso, aumentará a segurança dos trabalhadores, da instalação e até de outros funcionários que não tem relação com o setor em que há fontes radioativas. Critérios como as sinalizações e barreiras de contenção, monitoramento contínuo e controle de acesso conduzem ao cuidado com as fontes radioativas, são essenciais para a segurança e eficácia dessas fontes.

A administração da dose terapêutica ao paciente em RIT ocorre diretamente no quarto terapêutico, devido às características do ^{131}I , conforme descrito no tópico 1.1 Características do Iodo.



Figura 3 - Pia da radiofarmácia



Figura 4 - Bancadas da radiofarmácia e sistema de exatuação de ar



Figura 5 - Bancada de manipulação de radiofármacos

Na radiofarmácia, deve haver um local blindado destinado ao armazenamento provisório de rejeitos radioativos, segregados conforme suas meias-vidas físicas e características físicas, químicas e biológicas.

1.3.1.2 Quarto Terapêutico

A internação dos pacientes para a RIT inicia-se com a orientação do paciente com relação a todo o processo de internação. Cada paciente deve ser orientado previamente acerca dos cuidados necessários antes da internação, durante o período em que ficará internado e, ainda, com relação à alta hospitalar e aos demais cuidados quando já estiver em seu domicílio.

A internação de paciente injetado (PI) submetidos à terapia com outros radionuclídeos que não o ^{131}I deve ocorrer caso seja verificada, pelo Supervisor de Proteção Radiológica (SPR), a possibilidade de exposição de indivíduos do público a níveis superiores aos limites estabelecidos nas resoluções da CNEN. Os PI submetidos à terapia com radiofármacos devem ficar sob a guarda do SMN até que sejam atendidos os requisitos necessários para a liberação.

Conforme preconizado pela Norma 3.05 da CNEN, o quarto terapêutico consiste em uma estrutura presente nos SMN que tem a função de internação dos pacientes durante o processo terapêutico quando as atividades administradas forem superiores a 50 mCi (1850 Mbq). Com relação à estrutura física, o quarto terapêutico consiste em um quarto comum, com paredes e pisos com cantos arredondados, construídos com materiais impermeáveis que permitam possíveis descontaminações. Além disso, deve possuir sanitário privativo e ser projetado e construído de forma que blinde a radiação emitida pelo paciente, mantendo os níveis de dose do público nas áreas externas adjacentes dentro dos limites estabelecidos pela CNEN. Deve também possuir lixeira específica para depósito dos rejeitos do paciente, pois é importante que papéis higiênicos e outros itens de higiene utilizados fiquem armazenados até que estejam em condições de serem liberados.

A NN 3.05 da CNEN exige a realização de um plano de gerenciamento de rejeitos radioativos e nele deve conter informações sobre como ocorrerá a dispensa de rejeitos radioativos líquidos na rede de esgoto; que são as excretas eliminadas por pacientes internados que receberam doses terapêuticas de radiofármacos. A eliminação de rejeitos radioativos líquidos no sistema de esgoto deve ser realizada em quantidades absolutas e concentrações inferiores às especificadas na norma NN 8.01 da CNEN.

Os cálculos de blindagem devem ser efetuados por físico nuclear devidamente licenciado pela CNEN. Além da blindagem intrínseca, construída nas paredes do quarto terapêutico, a NN 3.05 da CNEN também determina que sejam utilizados biombos ou outras barreiras protetoras junto ao leito, protegendo os IOE que podem entrar no local durante a internação do paciente, como mostra a Figura 6 abaixo.



Figura 6 - Blindagem da entrada dos leitos com biombo plumbífero móvel
Fonte: BARROS (2018).

Durante o período de internação o paciente fica em isolamento no quarto terapêutico e, caso haja mais de um paciente internado no mesmo quarto, a NN 3.05 determina o uso obrigatório de biombos blindados ou quaisquer outras barreiras equivalentes entre os leitos dos pacientes. Os pacientes são orientados a manterem certa distância entre si, resguardando-os da exposição à radiação emitida pelo outro. A separação dos leitos por uma estrutura física blindada é mostrada na Figura 7.

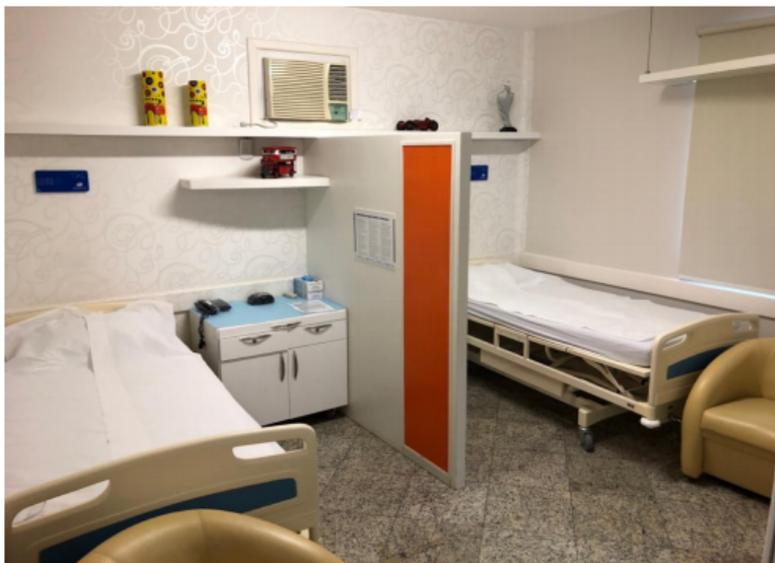


Figura 7 - Separação dos leitos por barreira protetora
Fonte: BARROS (2018).

A CNEN também determina que o quarto terapêutico seja sinalizado com o símbolo internacional de radiação e a classificação da área, indicando que há no local a presença de emissão de radiação ionizante. Além disso, deve conter o registro do nome e da atividade do radionuclídeo administrado, data e hora de administração, com anotação da taxa de dose medida a 2 (dois) metros do PI e, também, informações como nome e telefone do médico nuclear responsável pelo paciente, bem como os dados do SPR.

O acesso ao quarto deve ser restrito, sendo permitida a entrada apenas dos profissionais que farão as medidas periódicas da taxa de dose, bem como da equipe de Enfermagem, que atenderão o paciente nas suas necessidades e a equipe do setor de nutrição, a qual fornece ao paciente as refeições ao longo do período de internação, sem interagir diretamente com ele(a), deixando as bandejas em local perto da porta de entrada, avisando-o(a) e, em seguida, saindo da sala. A classificação da área na porta do quarto terapêutico, com locais específicos para colocação dos prontuários dos pacientes e os demais documentos relacionados que estão exemplificados na Figura 8.



Figura 8 - Sinalização na porta do quarto terapêutico
Fonte: BARROS (2018).

Dentro do quarto terapêutico, todos os objetos devem ser recobertos com plástico impermeável, permitindo o uso desses pelo paciente, reduzindo, assim, possíveis contaminações em virtude do manuseio. Dentre tais objetos, é possível citar controles remotos, aparelhos de telefone e rádios, como mostra a Figura 9. Ainda, pode-se forrar as superfícies nas quais os objetos ficam guardados com material plástico isolante ou absorvível descartável, o que auxilia ainda mais na descontaminação quando necessária.

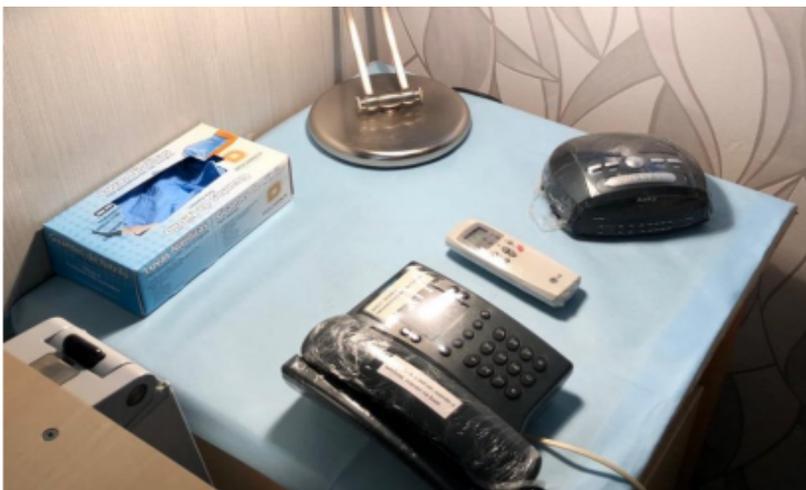


Figura 9 - Objetos recobertos com plástico impermeável
Fonte: BARROS (2018).

A NN 3.05 descreve que a presença do acompanhante pode ser permitida, apesar de não recomendada, a critério médico e sempre sob a supervisão do SPR, desde que obedecidos aos procedimentos e aos requisitos de proteção radiológica estabelecidos nas resoluções da CNEN.

No caso de pacientes que possuam quaisquer dificuldades de locomoção, crianças ou pacientes com distúrbios psicológicos, o processo de internação pode-se dar com a presença de um acompanhante, que compartilhará do mesmo quarto terapêutico. Recomenda-se que tal acompanhante não esteja em idade fértil ou não tenha intenção de gerar filhos. Se for mulher, faz-se, ainda, um teste de gravidez para garantir que não haja riscos associados à exposição do feto às radiações ionizantes. Além disso, acompanhante e paciente recebem as orientações de proteção radiológica da equipe que participa do processo de internação, sendo a mais importante delas a de se aproximarem somente quando houver necessidade, evitando, assim, quaisquer exposições desnecessárias do acompanhante à radiação ionizante do ^{131}I emitida pelo paciente.

Após a administração do ^{131}I , o paciente passa a ficar sob a guarda do SMN, permanecendo internado nele até que sejam atendidos os requisitos necessários para a sua liberação, em que o valor de taxa de dose seja inferior a 0,03 mSv/h, medido a dois metros de distância do PI, sendo tal paciente, acompanhado por uma equipe multidisciplinar.

O SMN possui uma estrutura composta por especialistas de diversas áreas: técnicos e tecnólogos em Radiologia, médicos nucleares, físicos,

farmacêuticos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, nutricionistas, assistentes sociais, psicólogos e toda uma equipe de apoio capacitada para que a internação e o tratamento do paciente sejam realizados com êxito. A presença de uma equipe multiprofissional é fundamental para o bom andamento do serviço, a fim de que as peculiaridades sejam colocadas à prova em todos os momentos.

Cerca de 1 hora após a administração do ^{131}I , o paciente é orientado a realizar bochecho com suco de limão, tendo em vista que esse deve descartado no vaso sanitário, apresentando o cuidado para que não haja respingos. Este procedimento visa aumentar a excreção das glândulas salivares, evitando que o ^{131}I fique retido nelas. O paciente também recebe orientações quanto à estada no quarto terapêutico. Os pertences pessoais devem ser manuseados com o uso de luvas descartáveis, reduzindo, dessa forma, a contaminação. Quaisquer objetos de uso pessoal, como escova de dentes, creme dental e desodorante, podem ser levados para casa.

Quanto ao uso dos sanitários, recomenda-se que o paciente dê ao menos três descargas. É importante que se evite quaisquer respingos ao redor, por isso se indica que homens também urinem sentados. Além disso, os papéis higiênicos, papéis toalhas, luvas e restos de alimentos devem ser descartados na lixeira específica. O descarte dos papéis higiênicos no vaso sanitário só deve ocorrer nas instalações preparadas para tal, pois possíveis entupimentos podem gerar grandes problemas de contaminação.

1.4 Biodistribuição

Radiofármacos são medicamentos com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando pronto para o uso, contém um ou mais radionuclídeos. Os radiofármacos compreendem, também, os componentes não-radioativos para marcação e os precursores radiofarmacêuticos, incluindo os componentes extraídos dos geradores de radionuclídeos.

Os radiofármacos utilizados em procedimentos de MN são definidos de acordo com a biodistribuição, isto é, os fármacos ligados ao radionuclídeo não possuem ação farmacológica, são direcionadores do radionuclídeo correspondente, apenas têm afinidade com determinado órgão a ser examinado. Portanto, o radiofármaco deve ser fixado seletivamente pelo órgão ou pelo sistema que se deseja analisar, sendo também desejável localização rápida no órgão alvo, metabolização e excreção eficientes, de modo a aumentar o contraste da imagem e reduzir a dose de radiação absorvida pelo paciente.

Após a administração oral, o radiofármaco é apresentado como uma solução de NaI^{131}I a qual é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal após a ingestão, tendo distribuição para a tireoide, sendo excretado pelos rins. Além disso, também se distribui, de forma menos extensiva, ao plexo

coroideo, à mucosa gástrica, às glândulas salivares, as glândulas sudoríparas, à mucosa nasal, à placenta e ao tecido mamário lactante.

Na tireoide, o iodeto é removido da circulação sanguínea por transporte ativo até às células epiteliais, sendo oxidado a iodo e ligado aos resíduos tirosina da tireoglobulina no tecido folicular. A meia-vida biológica na tireoide é de 80 dias em pacientes com função tireoidiana normal, sendo reduzida entre 5 e 40 dias para os pacientes que possuem hipertireoidismo. A excreção é majoritariamente por via renal, tendo em vista que a taxa de excreção urinária em 24 horas pode variar entre 37% e 75% do total da atividade administrada. Essa variação se dá conforme as funções renal e tireoidiana de cada paciente. Além disso, a excreção também se dá, de forma muito menor (entre 1 e 3%), pela saliva e pelas fezes.

As características que alteram a distribuição do ^{131}I são idade, sexo, função renal, extensão da lesão, entre outros. A individualização da atividade administrada é realizada por meio de um planejamento terapêutico utilizando procedimentos dosimétricos. A dosimetria interna fornece informações sobre a distribuição do iodo no organismo do paciente a fim de estimar a atividade a ser utilizada prevenindo os efeitos biológicos da radiação ionizante.

1.5 Indicações

A RIT é indicada para tratamento de lesões benignas da tireoide e do câncer de tireoide. No uso para CDT, normalmente o ^{131}I é administrado após procedimentos cirúrgicos de retirada da glândula tireoide com o objetivo do uso pós-operatório do material radioativo pode ser dividido em três categorias: tratar qualquer tecido cancerígeno remanescente da tireoide e linfonodos, tratar e prevenir metástases e destruir todos os tireócitos saudáveis a fim de facilitar o acompanhamento do tratamento. O Quadro 2 classifica a indicação da RIT pelo quadro clínico do paciente.

INDICAÇÃO	QUADRO CLÍNICO
Indicação definitiva	<ol style="list-style-type: none"> 1. Metástases linfonodais não ressecadas ávidas por iodo considerando uma ou mais características: <ul style="list-style-type: none"> - Imagem morfológica não revela a localização - Cirurgia de alto risco ou contraindicada - Envolvimento distante presente que indicaria Radioiodoterapia de qualquer forma. 2. Micrometástases pulmonares ávidas por iodo, especialmente, antes de serem visíveis na TC. 3. Macrometástases pulmonares ávidas por iodo não ressecadas ou parcialmente ressecadas. 4. Metástases em tecidos ávidas por iodo não ressecadas ou parcialmente ressecadas.
Indicação opcional	<ol style="list-style-type: none"> 1. Recorrência de metástases distantes ou linfonodais ávidas por iodo. 2. Metástases linfonodais não ressecadas ávidas por iodo considerando uma ou mais características: <ul style="list-style-type: none"> - Pequeno tamanho - Envolvimento de muitos nódulos ou amplo espalhamento. 3. Metástases ósseas ávidas por iodo não ressecadas ou parcialmente ressecadas, especialmente quando estruturas vitais sintomáticas ou ameaçadas. 4. Conhecida ou suspeita de CDT metastático onde o iodo ávido não é conhecido, especialmente se o TG é detectável ou aumentado. 5. CDT pouco diferenciado ou anaplásico que possui áreas bem diferenciadas ou TG expresso, especialmente, se sintomático ou progressivo.

Quadro 2 - Indicação da RIT para tratamento de CDT

Fonte: Adaptado de Luster et al., (2008).

O tratamento para doenças benignas com ^{131}I é indicado quando os pacientes não respondem ao tratamento convencional (com medicamentos que bloqueiam o funcionamento da glândula), em casos de alergias a estes medicamentos ou quando está associado a doenças, principalmente, cardíacas. No tratamento de doenças malignas, utiliza-se como complemento

pós-cirúrgico de retirada da glândula; dependendo do tamanho do tumor, indica-se este tratamento complementar para eliminar qualquer tecido que a cirurgia não tenha conseguido a fim de evitar ao máximo o retorno da doença.

No hipertireoidismo, especialmente na doença de Graves e na doença de Plummer, indica-se quando os pacientes não respondem ao tratamento convencional, em caso de alergia aos medicamentos convencionais e quando se associa a outras doenças, principalmente as cardíacas.

Para o câncer de tireoide, o tratamento irá depender de seu tipo histopatológico e de seu estágio quando diagnosticado. Geralmente realiza-se primeiro a intervenção cirúrgica, removendo-a, total ou parcialmente, a remoção de linfonodos anormais. Após remoção cirúrgica, o paciente é submetido à terapia com ^{131}I (inclusive para o tratamento de metástase) para eliminar qualquer tecido tireoideano que a cirurgia não tenha retirado. A radioablação com administração de ^{131}I deve ocorrer com o paciente em hipotireoidismos ou após uso de rhTSH.

O CDT e suas metástases mantêm as características biológicas da tireoide saudável, incluindo a expressão da proteína de transporte do NaI^{131}I , principal responsável celular pela captação específica de iodo. Dessa forma, a RIT é indicada para a ablação do tecido remanescente não-resssecados ou incompletamente ressecados cirurgicamente.

1.6 Contraindicações

O ^{131}I não deve ser administrado ao paciente que possui hipersensibilidade ao NaI^{131}I ou a qualquer componente da formulação. Também não deve ser utilizado em casos de pacientes com disfagia, redução da motilidade do trato gastrointestinal, úlceras, vômito e diarreia, depressão medular, função respiratória restrita, restrição funcional das glândulas salivares, níveis baixos de captação de ^{131}I , uso recente de meios de contraste iodado (< 3 meses) e dano neurológico ou inflamação decorrentes de RIT de metástases.

O estudo não é indicado para gestantes ou mulheres com planos de gestação, em período inferior a seis meses, podendo a administração do radiofármaco durante a gravidez ocasionar alterações mutagênicas no feto.

A amamentação deve ser suspensa seis meses antes da RIT para reduzir exposição do tecido mamário à radiação. Além de suspender a amamentação pós RIT permanentemente pela excreção de radiação no leite materno.

Ressalta-se que exposição à radiação ionizante durante o período gestacional ou de amamentação deve ser realizada somente em casos de extrema necessidade; deve ser solicitado exame para exclusão de gravidez a todas as mulheres em idade fértil, antes da administração da dose terapêutica.

CONTRAINDICAÇÕES DA RIT PARA TRATAMENTO DE CDT

Não indicado	<ol style="list-style-type: none">1. Metástases linfonodais não ávidas por iodo.2. Macrometástases pulmonares não ávidas por iodo.3. Metástases ósseas não ávidas por iodo.
Contraindicação relativa	<ol style="list-style-type: none">1. Depressão na medula óssea clinicamente relevante.2. Restrição da função pulmonar, nos casos de metástases pulmonares com um significativo acúmulo de ¹³¹I.3. Restrição da glândula salivar clinicamente relevante.
Contraindicado	<ol style="list-style-type: none">1. Gravidez.2. Lactante

Quadro 3 - Contraindicação da RIT para tratamento de CDT

Fonte: Adaptado de Luster *et al.*, (2008).

O paciente deve ser informado sobre essa forma de terapia, mas também sobre a elevada incidência do hipotireoidismo iatrogênico. Assim, a recusa ou o receio à utilização do iodo radioativo pelo paciente deve ser considerado uma contraindicação.

1.7 As interações medicamentosas e os efeitos adversos

Apesar de a RIT ter um papel de grande importância no tratamento de neoplasias da tireoide, ela pode trazer alguns efeitos adversos agudos ou crônicos, causados direta ou indiretamente por ela. Além disso, a intensidade e gravidade dos efeitos pode variar de acordo com a condição do paciente e seu metabolismo, bem como com a sua doença, sendo os efeitos mais frequentes os de menor intensidade. A privação da levotiroxina, o hormônio sintético usado no tratamento de reposição hormonal quando há déficit de produção de tiroxina pela glândula tireoide, leva os pacientes a relatarem na entrevista pré-internação sinais e sintomas variados, entre eles dor à palpação, dificuldades de deglutição, insônia, falta de ar, queda de cabelo, unhas quebradiças, irritabilidade, tristeza e alterações de peso (ganho ou perda). Embora não tenham relação direta com a realização da RIT, tais sinais e sintomas interferem na qualidade de vida do paciente.

Outra droga que pode gerar efeitos colaterais nos pacientes e afetar o tratamento é a amiodarona, medicação rica em iodo que é utilizada na área da cardiologia clínica para o tratamento de arritmias cardíacas. O uso crônico desta medicação pode alterar a função tireoidiana e o metabolismo dos seus hormônios, o que causa alterações na captação do iodo radioativo durante a RIT. Assim, é importante que, sob avaliação do cardiologista e do médico nuclear, tal medicação seja suspensa antes do tratamento.

Dentre os efeitos diretamente relacionados à RIT, existem alguns efeitos agudos e outros crônicos. Como efeito agudo, é possível citar a tireoidite actínica com edema, com desconforto, que surge com a ablação de grandes remanescentes. Nesses casos, os sintomas costumam ser combatidos com o uso de corticosteroides. Ainda, considerando que a proteína NIS participa do processo metabólico de outros tecidos, como as mamas, o estômago e as glândulas salivares, o ^{131}I também é captado por estes tecidos, mesmo que não seja organificado. Assim, existem riscos da exposição de tais tecidos à radiação ionizante, sendo estes diretamente dependentes da atividade administrada. Os sintomas podem ocorrer logo após a administração do ^{131}I ou surgir meses depois do tratamento. Quanto aos eventos adversos, os metabólicos incluem hipotireoidismo ou hipertireoidismo exacerbado pela tireoide, sendo causada pela radiação. Fraqueza do pescoço, dor e sudorese, dor de garganta e tosse podem ocorrer três dias após o início do tratamento.

Já as reações adversas imediatamente, após a administração, estão tipicamente relacionadas à hipersensibilidade tais como: choque anafilático, erupções cutâneas, urticária e broncoespasmos. Essas patologias podem ser complicações da RIT a sialoadenite, uma inflamação da glândula salivar em decorrência da obliteração do ducto salivar em função da dose de radiação, a xerostomia, condição na qual ocorre a falta de saliva e as alterações no paladar, entre outros sintomas. Massagem glandular, boa higiene oral e estimulação com agentes sialogogos, como o suco de limão e balas cítricas, por exemplo, que auxiliam acelerando o trânsito do ^{131}I pela glândula, têm sido práticas comuns na área clínica. Uma hidratação adequada e o uso de agentes colinérgicos também podem contribuir de forma significativa para a redução dos efeitos.

Os efeitos crônicos, ao contrário dos agudos, são difíceis de serem avaliados, visto que o número de pacientes com CDT que são tratados em cada SMN é bastante variável. A longo prazo, pode haver algum risco de malignidades secundárias, como lesões ósseas, salivares e de partes moles, sendo que o surgimento delas é dependente da dose. Doses terapêuticas com atividades acima de 100 mCi, por exemplo, podem induzir o surgimento de leucemia. Ainda, a exposição dos tecidos saudáveis à radiação ionizante pode induzir ao surgimento de outros cânceres, como o de estômago, rins e mamas.

Da mesma forma, homens e mulheres estão sujeitos a sofrer os efeitos do uso de ¹³¹I. Estudos sugerem que, por exemplo, mulheres brancas com câncer de tireoide têm certa propensão a desenvolverem câncer de mama, sendo o risco aumentado sobretudo na pré-menopausa. Além disso, a administração de doses terapêuticas com atividades elevadas de ¹³¹I podem levar a alterações transitórias no hemograma, especialmente na contagem de hemácias e leucócitos, bem como amenorreia ou irregularidades menstruais.

Por outro lado, nos homens pode ocorrer hipospermia transitória e, nos casos de atividades cumulativas altas, azoospermia. Não existe um consenso acerca deste limiar. Haja vista que as alterações podem ocorrer com atividades cumulativas de radioiodo entre 18,5 GBq (500 mCi) e 29,6 GBq (800 mCi), sendo que, a partir dos 14,8 GBq (400 mCi), é interessante a coleta de esperma para conservação em banco. Assim, é de consenso a recomendação de que os pacientes do sexo masculino jovens sejam alertados quanto ao possível risco de infertilidade.

Além do fato de o paciente estar internado em isolamento dos demais indivíduos, é possível que surjam efeitos psicológicos importantes, pois a internação em si já é fruto de um problema de saúde. Eles podem ficar confusos e assustados em virtude de todo o contexto da doença, mesmo que o período total de internação não seja muito longo.

O IPEN recomenda a interrupção do tratamento com os seguintes medicamentos antes da terapia com ¹³¹I, conforme Tabela 1 abaixo.

PERÍODO ANTES DA TERAPIA COM ¹³¹ I	MEDICAMENTO
7 dias	Propitilouracil, metimazol, salicilatos, esteróides, nitroprussiato de sódio, sulfonamidas, tolbutamida e tiopentona.
10 a 14 dias	Triiodotironina.
1 a 2 semanas	Expectorantes, polivitamínicos com ¹³¹ I-Nal e fenilbutazona.
3 a 4 semanas	Hormônio tireoidiano sintético.
2 a 4 semanas	Solução tópica de iodo.
4 semanas	Benzodiazepínicos; meios de contraste iodado.
3 a 6 meses	Amiodarona.

Tabela 1 - Interrupção do tratamento com medicamentos antes da RIT

Fonte: Adaptado de IOD-IPEN-131 (2018).

É necessário considerar todos os medicamentos que o paciente utiliza antes da administração, a fim de analisar a interferência deles no tratamento.

1.8 Preparo

Para o preparo do paciente em RIT, emprega-se como conduta a realização de uma dieta pobre em iodo, com valores diários variando entre 150 e 200 µg/dia (dose diária recomendada para um indivíduo adulto), durante um período de 15 dias antes da internação. A mesma dieta se estende por todo o período de internação até que o paciente esteja de alta hospitalar. O paciente não deve utilizar medicamentos ou suplementos que contenham iodo em sua composição, suspendendo o uso de reposição hormonal 30 dias antes do tratamento, sendo indicado que o paciente realize exames de dosagem dos hormônios tireoidianos do TSH e da tireoglobulina. Com esses preparos, os tecidos ficam ávidos por iodo e o TSH é elevado, aumentando a captação do ¹³¹I.

Para realizar o preparo para o tratamento com RIT, deve-se seguir corretamente todas as orientações, verificar todos os medicamentos utilizados e os exames realizados anteriormente ao tratamento, seguindo as orientações descritas no item 7 deste capítulo, sobre interações medicamentosas e efeitos adversos. A elevação dos níveis de TSH está relacionada à eficácia do tratamento. Pode-se obter a elevação deste hormônio interrompendo o uso de levotiroxina, induzindo o hipotireoidismo endógeno (causando elevação fisiológica do TSH), ou pela administração exógena de rhTSH.

Assim, para a internação, o paciente deve estar em jejum de seis horas e com uma dieta pobre em iodo de 15 dias anteriormente passada. A Tabela 2 apresenta as principais restrições alimentares, uma vez que a redução no consumo de iodo nos alimentos torna a tireoide mais ávida por ele, otimizando a ablação dos remanescentes tireoidianos pelo ¹³¹I.

ALIMENTOS	NÃO PERMITIDO	PERMITIDO
Sal	Sal iodado, salgadinho, batata frita industrializada	Sal não iodado
Óleos/Molhos	Óleo de soja, molho de soja (shoyu), aceto balsâmico, maionese, catchup, mostarda, temperos prontos	Óleo de milho, girassol, canola, azeite de oliva, óleo de coco, vinagres claros, temperos naturais (cebolinha, salsinha, tomilho, coentro, manjeriçã, orégano, hortelã, canela, alho, cebola, pimenta, açafrão...)
Peixes	Frutos do mar (peixes, moluscos, crustáceos e algas)	-----
Leites e derivados/ Soja e derivados	Leite, queijos em geral, requeijão, iogurte / soja, leite de soja, tofu, nata, creme de leite	Leite em pó desnatado, margarina (sem sal) e manteiga (sem sal)
Carnes frescas	Carne defumada, carne de sol, caldo de carne, presunto, embutidos, bacon, salsicha	Carne vermelha, carne de frango, frescas ou congeladas
Ovos	Gema de ovo	Clara de ovo
Frutas	Frutas enlatadas ou em calda, frutas secas salgadas e abacaxi	Frutas frescas e sucos de frutas frescas
Vegetais	Enlatados (azeitonas, conservas), cogumelos, agrião, repolho, aipo, berinjela, couve de bruxelas	Alface, batatas (doce, inglesa ou baroa), beterraba, brócolis, cenoura, cebola, couve mineira, espinafre, pepino, tomate, rúcula, abóbora, aspargo (fresco), pimentão, vagem

Continua.

Continuação

ALIMENTOS	NÃO PERMITIDO	PERMITIDO
Pães, massas, cereais e grãos	Pães industrializados, pizza, cereais em caixa, granola, nozes, amendoim, castanhas, pistache	Pão caseiro, macarrão (de sêmola ou de arroz), arroz, aveia, linhaça (semente e farinha), amaranto, gergelim, quinoa, chia, feijão (preto, branco, vermelho), milho, farinha de trigo, farinha de mandioca, fubá, amido de milho, tapioca, pinhão, grão de bico, lentilha, fermento químico ou biológico
Doces	Doces com gema de ovo, chocolate, leite	Açúcar, açúcar mascavo, adoçante, mel, geleia, cacau em pó 100%
Bebidas	Chás industrializados, café solúvel, sucos industrializados e refrigerantes	Café de filtro, chá por infusão das folhas e flores, chimarrão/erva mate, sucos integrais de laranja e uva, água de coco natural

Tabela 2 - Relação de alimentos da dieta pobre em iodo

Fonte: Adaptado de SBCCP (2018).

É importante evitar, também, refeições fora de casa, pois é difícil determinar quando é usado sal iodado ou corantes, evitar banhos de mar, piscina tratada com sal ou contato com a areia da praia, além de consumir balas, chicletes e gelatinas com corantes artificiais. Cosméticos e produtos de coloração escura, maquiagens, batons, bronzeadores, esmaltes e tinturas de cabelo também não devem ser utilizados. O paciente será orientado previamente a cuidados durante a internação, sobre a importância do uso de luvas de procedimentos, higiene pessoal, necessidade de uma boa hidratação, entre outras. As orientações sobre a dieta com restrição de iodo é parte importante do processo e objetiva aumentar a eficácia do tratamento, devendo ser seguida rigorosamente.

1.9 Orientações pós-tratamento

A alta do paciente se dá sob dois aspectos diferentes: o clínico e o radiométrico, os quais devem estar em concordância. No entanto, as reco-

mendações para a liberação do paciente variam bastante ao redor do mundo. Conforme NN 3.05, do ponto de vista radiométrico, a liberação deve acontecer apenas após verificar que o valor da taxa de dose está inferior ao estabelecido pela legislação, sendo medida a 2 m de distância do paciente. Contudo, um paciente que já tenha atingido os limites radiométricos, mas que esteja clinicamente instável, não pode ser liberado. Ainda que o tratamento com o iodo radioativo apresenta baixíssimos índices de efeitos colaterais, é possível que, no contexto da internação, o paciente apresente sintomas, como mencionado no item 1.7 deste capítulo.

A NN 3.05 afirma que, a fim de preservar os indivíduos do público de riscos desnecessários de contaminação e de exposição radiológica, a liberação do PI deve levar em conta as condições clínicas, sociais e domiciliares, bem como os meios de transporte a serem utilizados pelos PI. Cabe salientar que a NN 3.05 considera como paciente injetado todo e qualquer paciente se administrou algum radiofármaco. Ainda, a mesma norma determina que o endereço no qual o paciente permanecerá seja conhecido para que eventuais avaliações, visitas técnicas, fiscalizações ou planos de contingência para situações médicas adversas sejam realizadas. Após a liberação e a desocupação do leito, o quarto terapêutico deve ser monitorado, verificando-se a presença de eventuais contaminações, as quais devem ser removidas antes da internação do paciente seguinte. Roupas de cama e banho, bem como as vestimentas pessoais do PI também devem ser monitoradas e, no caso de eventual contaminação, devem ser armazenadas em local apropriado.

Ao ser liberado, o paciente deve receber novamente as orientações quanto à proteção dos demais indivíduos. A orientação mais importante é que o paciente mantenha distância das outras pessoas, procurando não se sentar ou ficar muito próximo delas por longos períodos, seja em casa ou no trabalho. Após o tratamento, o paciente receberá alta com as seguintes orientações:

- Evitar contato com crianças menores de 5 anos e gestantes;
- Não permanecer durante longos períodos próximos a outras pessoas;
- Preferencialmente dormir sozinho;
- Não manter contato sexual;
- Dar duas descargas após o uso do vaso sanitário;
- Não urinar durante o banho;
- Ingerir bastante líquido.

Recomenda-se manter uma distância mínima de 1 metro para períodos de permanência curtos, com tempos menores de 1 hora e 2 metros para períodos mais longos, como a permanência no ambiente de trabalho, por exemplo. É interessante fazer uso de balas, chiclete ou consumir frutas cítricas para estimular a salivação e, assim, evitar o acúmulo de ¹³¹I nas glândulas

salivares. Além disso, deve lavar bem as mãos várias vezes ao dia, principalmente após o uso do banheiro, utilizando bastante água e sabão. As roupas devem ser lavadas separadamente, bem como as toalhas e roupas de cama, mantendo o uso exclusivo destes pertences. Lembrar-se da importância de manter o uso de escova de dentes, pratos e talheres de modo exclusivo.

É recomendável que o casal não conceba filhos no período de 4 a 6 meses após o tratamento. O contato com mulheres grávidas ou crianças deve ser o menor possível, devendo o paciente manter pelo menos 2 m de distância sempre que possível. No caso de pacientes mulheres lactantes, a amamentação deve ser suspensa, visto que o ¹³¹I passa para o leite materno.

São três os princípios básicos para evitar exposições desnecessárias à radiação de pessoas que não estão em tratamento:

- 1 - Distância: não permanecer muito perto (a menos de um metro) das pessoas e dos animais, pois a radiação diminui significativamente com o aumento da distância.
- 2 - Tempo: a exposição da radiação a outra pessoa dependerá do tempo que elas ficarem próximas do paciente; portanto, o contato prolongado deve ser evitado.
- 3 - Higiene: uma boa higiene minimiza as possibilidades de contaminação direta com o iodo radioativo, evitando assim a própria contaminação e a contaminação de pessoas próximas.

Além disso, independente da atividade administrada, da classificação de risco ou da presença ou não de doença residual e metástases, todos os pacientes devem ser avaliados por meio de uma Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI), como exemplificado, na Figura 10.

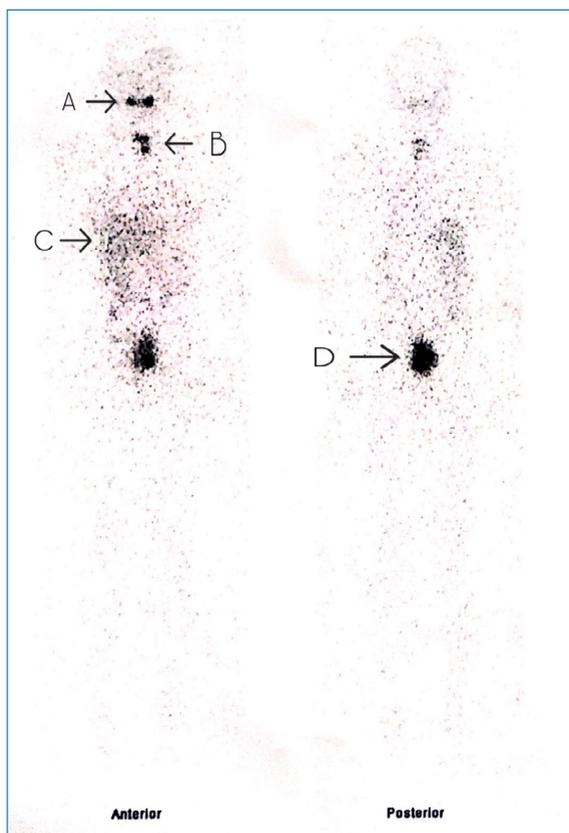


Figura 10 - Na figura 10, pode-se ver uma pesquisa de corpo inteiro após tratamento com ^{131}I em que aponta alguns tecidos iodo captantes na região das glândulas salivares (A), glândula tireoide (B), fígado (C) e bexiga (D)

Fonte: dos Autores (2022).

Este exame deve ser realizado entre 7 e 10 dias após a administração do radioiodo e consiste na geração de imagens cintilográficas a partir do ^{131}I presente no corpo do paciente, o que permite a evidenciação de possíveis focos de doença metastática desconhecidas. Não é preciso realizar preparo com a dieta restritiva ao iodo ou jejum, tampouco realizar novos exames laboratoriais. Contudo, com o intuito de reduzir quaisquer influências do alimento digerido no intestino, é importante que o paciente faça um preparo intestinal na noite anterior ao exame com laxante.

Os pacientes que precisaram suspender o uso de levotiroxina para aumento do TSH devem voltar a usar o medicamento após a alta hospitalar, tendo em vista que eles devem ser orientados a manter o uso contínuo do

medicamento, prevenindo a recidiva tumoral a fim de permitir o controle de doença residual por meio da manutenção dos níveis adequados de TSH de acordo com cada paciente.

Embora não exista uma definição acerca do tempo que o paciente deve ser acompanhado após a realização da RIT, os pacientes devem ser avaliados de acordo com o potencial de risco de recidiva. O acompanhamento ambulatorial deve ser realizado anualmente ou adaptado para intervalos menores conforme cada caso, com USG da região cervical e dosagens da TGB, bem como anticorpos antitireoglobulina. Na prática, o tempo de seguimento depende diretamente da presença ou não de recorrência da doença.

Quanto maior for o tempo sem evidências de recorrência da doença, maiores serão as chances de cura, já que a maior parte das recidivas locais se desenvolvem nos primeiros cinco anos após o diagnóstico da doença. Na minoria dos casos de recidivas locais ou lesões distantes, podem ocorrer até mesmo 20 anos após o tratamento inicial. Dessa forma, o acompanhamento da doença deve ser periódico, permitindo que, em casos de recidivas, a doença seja tratada o quanto antes.

Os pacientes, considerados como sendo de risco baixo ou intermediário, devem ter a dosagem de TGB estimulada com a interrupção da levotiroxina dentro de 6 a 12 meses após a RIT. Pacientes, considerados de alto risco, devem ser submetidos à reavaliação por meio de dosagens de TGB, anticorpos antitireoglobulina e PCI seis meses após a realização da RIT.

O Quadro 4 apresenta as classificações das respostas frente aos exames laboratoriais e de imagem realizados durante o acompanhamento dos pacientes após a realização da RIT.

RESPOSTA EXCELENTE	RESPOSTA ACEITÁVEL	RESPOSTA INCOMPLETA
Todos os critérios:	Qualquer um dos seguintes:	Qualquer um dos seguintes:
TGB suprimida e estimulada	TGB suprimida abaixo de 1 ng/mL e estimulada entre 1 e 10 ng/mL	TGB suprimida acima de 1 ng/mL e estimulada acima de 10 ng/mL
USG cervical sem evidência	USG cervical com alterações não específicas com linfonodos estáveis com menos de 1 cm	TGB em elevação
Estudos de imagem ou de MN negativos (quando indicados)	Exame de imagem ou de MN com alterações não específicas, não estando completamente normal	Evidência de doença persistente ou novas lesões em exames de imagem ou de MN

Quadro 4 - Resposta na reavaliação 6-12 meses após a RIT

Fonte: Adaptado de Brasil (2014).

1.10 Protocolo de administração

As doses terapêuticas de ^{131}I são administradas via oral na forma líquida ou por meio de cápsula, podendo ser ambulatorial ou em regime de internação em quarto de isolamento, a decisão dependerá da atividade a ser administrada. As vantagens do ^{131}I incluem fácil controle, eficácia, baixo custo e ausência de dor.

O tratamento com RIT consiste em uma dose terapêutica administrada via oral, após o endocrinologista encaminhar o paciente para o tratamento, a determinação da atividade de ^{131}I a ser aplicada é de responsabilidade do médico nuclear.

O fracionamento da dose terapêutica de ^{131}I ocorre na sala de radiofarmácia, em que o profissional, posiciona-se atrás da barreira de chumbo contendo um vidro plumbífero, a fim de o profissional visualizar o fracionamento, fazendo-se a aspiração do conteúdo do frasco de ^{131}I para a seringa, conforme prescrição médica e, em seguida, conferindo a atividade por meio do calibrador de dose. Após o fracionamento, a seringa é mantida dentro de um protetor plumbífero até ser transportada ao quarto terapêutico, em que a dose terapêutica será administrada. Realiza-se o transporte do elemento radioativo da radiofarmácia até o quarto terapêutico com o uso de recipientes devidamente blindados, assegurando a mínima exposição para facilitar o posterior descarte.

Diferentes métodos de administração de dose terapêutica de ^{131}I são empregados nos SMN após o seu fracionamento, dentre eles, o método em que se utiliza uma cânula para o paciente fazer a sucção do líquido do frasco de ^{131}I , o qual é mantido no protetor plumbífero até o momento da administração, demonstrado na Figura 11 e 12. Outra opção de administração, consiste em dose terapêutica em cápsula, que vem diretamente do IPEN dentro de um protetor plumbífero (Figura 13).



Figura 11 - Método de administração nº1
Fonte: dos Autores (2022).



Figura 12 - Administração do radioiodo com Método n°1
Fonte: BARROS (2018).



Figura 13 - Método de administração n°2
Fonte: IPEN (2018).

Na ablação do tecido remanescente no leito tireoidiano após tireoidectomia, prescreve-se uma atividade entre 30 e 100 mCi (1110 e 3700 Mbq) dependendo da medida de captação e de quantidade residual de tecidos.

do funcional. No entanto, em pacientes de alto risco, recomenda-se que se utilizem atividades entre 100 mCi e 150 mCi (3700 Mbq e 5550 Mbq) na ablação inicial, sendo recomendada a atividade mais alta nos casos de ressecção tumoral incompleta. Restringem-se às atividades a partir de 200 mCi (7400 Mbq) aos pacientes que possuem metástases à distância conhecidas.

No tratamento de linfonodos cervical ou mediastinal, a atividade pode variar entre 148,65 e 200 mCi (5500 a 7400 Mbq) e, ainda, no tratamento de metástases distantes, emprega-se atividade igual ou maior de 200 mCi (7400 Mbq). Essa abordagem com atividades fixas determinadas de forma empírica não leva em consideração as individualidades de cada paciente. Já a atividade acumulada, conseqüentemente a dose absorvida, pode alterar consideravelmente de paciente para paciente.

No tratamento de hipertireoidismo, podem-se usar atividades fixas ou calculadas. Na atividade calculada, determina-se qual a atividade de ^{131}I a ser incorporada por grama de tecido glandular, corrigido pela captação de 24 horas; nas atividades recomendadas para Doença de Graves, varia-se de 55-80 $\mu\text{Ci/g}$. Por outro lado, as atividades fixas e empíricas oscilam de 10 a 15 mCi (370 a 555 Mbq).

Para o cálculo da atividade a ser administrada em crianças, recomenda-se a utilização do Dosage Card, método desenvolvido pela Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM). Esse método leva em consideração a massa do paciente pediátrico, e não somente a idade. Assim, para o cálculo da atividade a ser administrada, emprega-se um fator de multiplicação relativo à massa da criança, com a atividade de referência do radiofármaco, sendo esse um valor tabelado.

Abaixo, o fluxograma com o trajeto que o paciente irá realizar dentro do SMN.

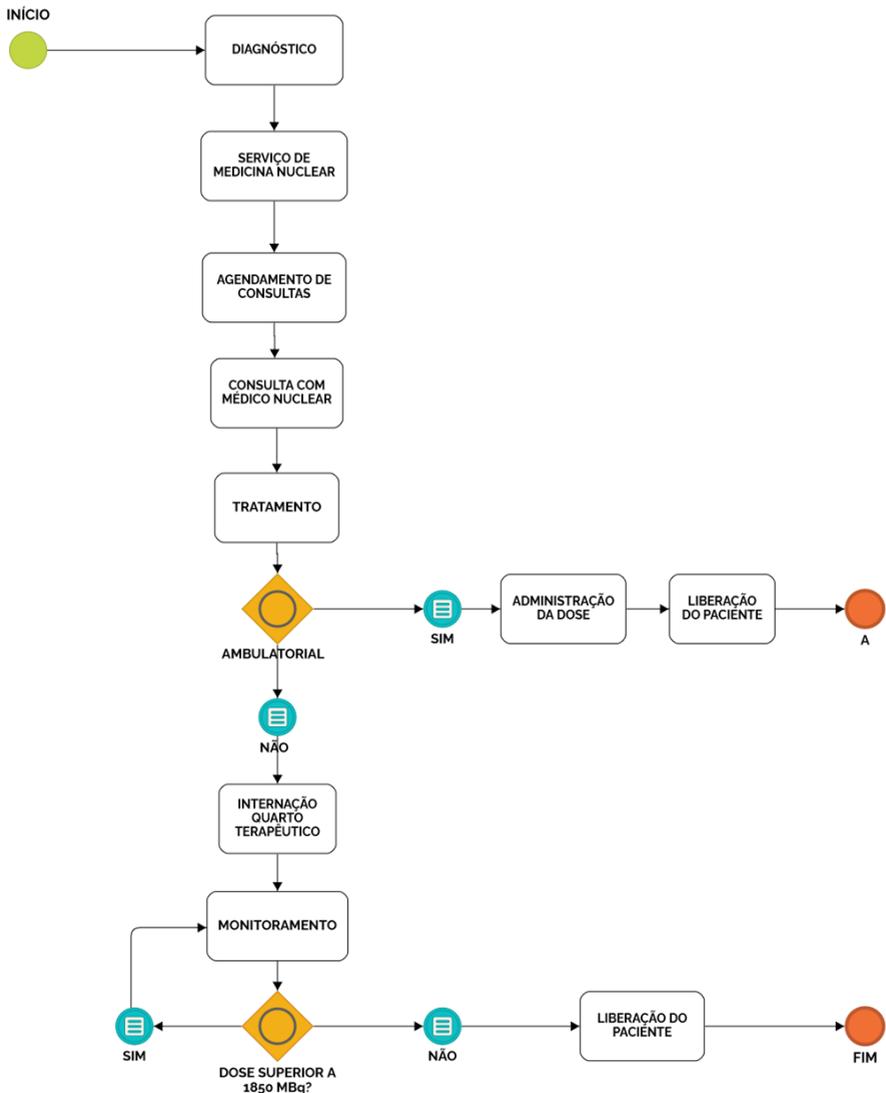


Figura 14 - Fluxograma trajeto do paciente em RIT
 Fonte: dos Autores (2022).

Segundo o art. 50 da norma CNEN NN 3.05, no paciente em que se administra uma atividade superior a 50 mCi (1850 Mbq) pode expor outras pessoas desnecessariamente, por isso a necessidade do isolamento no quar-

to terapêutico. A taxa será avaliada diariamente e o paciente será liberado do isolamento quando o nível de radiação for inferior ao estabelecido pela CNEN, geralmente o tempo de permanência varia de acordo com a atividade prescrita, passando de $12,11 \pm 2,66$ horas para pacientes que receberam 100 mCi (3700 MBq), para $13,77 \pm 4,96$ horas para pacientes que receberam 200 mCi (7400 MBq) e 35 horas para as atividades superiores, como 250 mCi (9250 MBq).

1.11 Proteção radiológica

O SMN deve possuir espaços específicos para PI, tais como: sala de espera, banheiro, sala de administração dos radiofármacos, sala de exames, sala de armazenamento provisório de rejeitos radioativos, contendo os requisitos necessários para proteção radiológica do IOE e indivíduos do público.

Na radiofarmácia, acontece a manipulação de radiofármacos a fim de garantir a proteção dos IOE e manter os níveis de dose dentro dos níveis operacionais os quais devem seguir algumas especificações, como mencionadas no tópico 3.2.1 deste capítulo. Além disso, os IOE que manipulam os radiofármacos também devem seguir algumas diretrizes para sua proteção: armazenar corretamente os radionuclídeos e radiofármacos, preparar e fracionar o radiofármaco em conformidade com os protocolos estabelecidos pelo serviço, registrar a atividade prescrita e a administrada no paciente.

A proteção radiológica para trabalhadores é dificultada pelo ^{131}I por ser um produto incolor e volátil. Em MN, o processo de trabalho necessita de uma espessura de blindagem adequada para proteção dos trabalhadores, sendo calculada de acordo com a taxa de dose e a atividade do radionuclídeo, preocupando-se com a redução do tempo de exposição e a distância em relação à fonte de radiação.

Após o preparo de todo o material necessário para a internação, o profissional segue para o quarto terapêutico para dar início ao processo de administração, paramentado com as Vestimentas de Proteção Radiológica (VPR) necessários, como colete e protetor de tireoide plumbíferos, luvas de procedimentos e óculos de proteção, tendo em vista que o profissional que atende o paciente se mantém protegido com colete plumbífero e o auxilia a iniciar o processo de administração da dose terapêutica. No entanto, enquanto o paciente está sugando o conteúdo do frasco, o profissional se afasta, reduzindo a sua exposição à radiação.

Por outro lado, existe um risco iminente de exposição à radiação de pacientes, acompanhantes, profissionais da saúde e população em geral, sendo assim, todos os procedimentos realizados que envolvam exposição interna ou externa ao material radioativo devem seguir as recomendações de segurança publicadas pela CNEN, pela Agência Internacional de Energia

Atômica (IAEA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Destaca-se também entre as medidas de proteção radiológica necessárias:

- A utilização de Equipamentos de Proteção Individual (EPI) e VPR para os trabalhadores que atuam com pacientes;
- O revestimento dos objetos do quarto terapêutico, com plástico impermeável;
- A monitoração da contaminação de superfície;
- A necessidade de fornecer orientações específicas aos pacientes para reduzir a contaminação;
- A execução de outros procedimentos previstos no plano de gerência de rejeitos radioativos da instalação, sendo considerados rejeitos as vestimentas pessoais, as roupas de cama e banho, os copos, os pratos, os talheres e os restos alimentares que estejam contaminados, entre outros.

É fundamental que o serviço de MN possua EPI, como luvas descartáveis e jalecos com mangas longas, bem como Equipamentos de Proteção Coletiva (EPC), como blindagens para manipulação, transporte e armazenamento das fontes e transportadores blindados para frascos e seringas contendo material radioativo.

Ao paciente se tornar a fonte de radiação e permanecer internado no quarto terapêutico, aumenta o risco de exposição dos colaboradores que atuam no serviço, mesmo que interajam direta ou indiretamente com ele. O impacto dessa exposição pode ser controlado com instalações físicas adequadas, com objetivo de reduzir a exposição dos profissionais. Conforme a IAEA (2014), o ^{131}I é responsável pela maior parte da exposição ocupacional dentro de um serviço de MN que oferece terapia com radionuclídeos, pois emite fótons de 364 keV os quais são minimamente atenuados por aventais de chumbo, não proporcionando uma redução significativa da dose. Por esse motivo, é importante que o ambiente seja preparado com protetores de chumbo mais espessos, sejam eles fixos ou móveis.

A realização de treinamentos específicos dos profissionais permite um melhor gerenciamento das exposições. A Norma 3.05 determina que todos os IOE devam receber um treinamento inicial acerca de proteção radiológica, uma vez que os IOE precisam ser monitorados e mantenham suas doses controladas de acordo com os limites de dose estabelecidos. A Norma 3.01 determina que a exposição normal dos indivíduos deve ser restrita de tal modo que nem a dose efetiva nem a dose equivalente nos órgãos ou tecidos de interesse, causadas pela possível combinação de exposições originadas por práticas autorizadas, excedam o limite de dose especificado, salvo em circunstâncias especiais, autorizadas pela CNEN, haja vista que esses limites de dose não se aplicam às exposições médicas.

REFERÊNCIAS

AL-SHARIFF, A., *et al.* Contribution of radioiodine uptake measurement and thyroid scintigraphy to the differential diagnosis of thyrotoxicosis. **Hell J Nucl Med**, v.13, n.2, p. 132-7, 2010.

ANDRADE, V. A.; GROSS, J. L.; MAIA, A. L. Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, v.84, n.11, p.4012-6, 1999.

ANDRADE, V. A.; GROSS, J. L.; MAIA, A. L. Iodo Radioativo no Manejo do Hipertireoidismo da Doença de Graves. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.48, n.1, São Paulo, fev. 2004.

BARROS, Pietro Paolo de. Análise da radiometria realizada em pacientes submetidos à radioiodoterapia. 6 fotografias. color. 2018. 159 p. Dissertação (Mestrado em Proteção Radiológica) - Programa de Pós-graduação Strictu Sensu em Proteção Radiológica, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Santa Catarina, Florianópolis, 2018.

BHAT, M., *et al.* Dosing of radioactive iodine in end-stage renal disease patient with thyroid cancer. **Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports**, v. 2017, n.1, 10 nov. 2017.

BIANCARDI, R. **Protocolo para adaptação de técnicas de dosimetria interna para planejamento de doses individualizadas de ¹³¹I em pacientes pediátricos.** 2011. 147 f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Radioproteção e Dosimetria, Rio de Janeiro, 2011.

BOELAERT, K., *et al.* Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.95, n.6, p. 2715-26, 2010.

BOGAZZI, F., *et al.* Thyroid color flow Doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. **J Endocrinol Investigation**, v.26, n.7, p. 635-40, 2003.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. (org). **RESOLUÇÃO:** rdc nº 451, de 16 de dezembro de 2020. RDC N° 451, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2020. 2020. Disponível em:<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-451-de-16-de-dezembro-de-2020-295779110>. Acesso em: 18/02/2022.

_____. Comissão Nacional de Energia Nuclear. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. Centro de radiofarmácia. Disponível em: < https://www.ipen.br/portal_por/portal/interna.php?secao_id=632>. Acesso em 09 out. 2018.

_____. 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.

_____. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Comissão Nacional de Energia Nuclear. **Norma Nuclear NN 3.01**: diretrizes básicas de proteção radiológica. Diário Oficial da União, 2014.

_____. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Comissão Nacional de Energia Nuclear. **Norma Nuclear NN 8.01**: gerência de rejeitos radioativos de baixo e médio níveis de radiação. Rio de Janeiro, 2014.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Brasília, DF: Editora MS, 2014b. 355 p.

_____. DVS.saúde.gov.br. **Deficiência de iodo**- Biblioteca Virtual em Saúde -2015. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/dicas-em-saude/1936-deficiencia-de-iodo>. Acesso: 17/11/2020.

_____. Secretaria de Saúde do Distrito Federal. **Realização de Iodoterapia por hipertireodismo**. Distrito Federal 2019. Disponível em: saude.df.gov.br. Acesso 16/11/2020.

_____. Ministério da Saúde. **Protocolos Clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia**. Brasília, DF: Editora MS, 2014. Disponível em: portal.arquivos.saude.gov.br. Acesso em 19/11/2020.

_____. **Requisitos de Segurança e Proteção Radiológica para Serviços de Medicina Nuclear**. Portaria CNEN/DExI 01/89, Resolução CNEN 10/96, Resolução CNEN 159/13 Normas para Proteção Radiológica. CNEN 2013. Disponível em: <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm305.pdf>. Acesso 17/11/2019.

CAMOZZATO, Tatiane Sabriela Cagol *et al.* Medicina Nuclear. In: DOROW, Patrícia Fernanda *et al.* **Proteção Radiológica no Diagnóstico e Terapia**. Florianópolis: Publicações do Ifsc, 2019. Cap. 5. p. 85-109. Disponível em: <https://www.ifsc.edu.br/documents/30701/523474/PROTE%C3%87%C3%83O+RADIOLOGICA+ebook+final.pdf/10be750c-0d7c-484f-8baf-c33053f203cd> Acesso em: 22 jul. 2020.

CAMPOS, Rafael Ferreira. **Avaliação da contribuição da contaminação de superfícies do quarto terapêutico na medida da taxa de exposição de pacientes de radioiodoterapia**. Instituto de Radioproteção e Dosimetria. 2015.

CARNEIRO, Luana Gomes; ALMEIDA, Ana Paula Fonseca de; DANTAS, Ana Letícia Almeida; LUCENA, Eder Augusto; SANTOS, Maristela Souza; DANTAS, Bernardo Maranhão. Avaliação da Exposição Interna de trabalhadores em serviços de medicina nuclear através da análise de aerossóis contendo ¹³¹I. **Brazilian Journal Of Radiation Sciences**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 1-12, 21 maio 2015. Sociedade Brasileira de Proteção Radiológica - SBPR. <http://dx.doi.org/10.15392/bjrs.v3i1a.90>.

CHERRY, Simon R. *et al.* **Physics in Nuclear Medicine**. 4. ed. Philadelphia: Elsevier, 2012. 523 p.

CHIEN, W.; KOEFFLER, H. P. Molecular biology of thyroid cancer. In:

BRAUNSTEIN, G. D. (Ed). **Thyroid cancer**. New York: Springer, 2012. cap. 2, p. 35-44.

CORDEIRO, E. A. K. **Abrindo as portas do quarto terapêutico: significando a radioiodoterapia**. 2012. 201 p. Tese (Doutorado) - Curso de Enfermagem, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012.

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.

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. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.50, n.6, p. 1096- 101, 2006.

DARROUZET, E. *et al.* The sodium/iodide symporter: State of the art of its molecular characterization. **Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes**, v. 1838, n. 1, p.244-253, jan. 2014.

DELAM, H.; BAZRAFSHAN, M.; EIDI, A. Thyroid cancer in the world: an epidemiological review. **Journal Of Health Sciences & Surveillance System**, v. 8, n. 2, p. 1-6, abr. 2020. Shiraz University Of Medical Sciences.

EANM. Internal Dosimetry Task Force. **Treatment Planning for Molecular Radiotherapy: Potential and Prospects**. European Association of Nuclear Medicine, 2017. 68p.

METSO, Saara; AUVINEN, Anssi; HUHTALA, Heini; SALMI, Jorma; OKSALA, Heikki; JAATINEN, Pia. Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. **Cancer**, [S.L.], v. 109, n. 10, p. 1972-1979, 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22635>.

GEAR, Jonathan *et al.* EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for internal dosimetry for ¹³¹I MIBG treatment of neuroendocrine tumours. **Ejnm Physics**, v. 7, n. 1, p. 1-21, 6 mar. 2020.

GEFFNER, D. L.; HERSHMAN, J. M. Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. **Am J Med**, v.93, n.1, p. 61-8, 1992.

SEO, Gi Hyeon; CHO, Yoon Young; CHUNG, Jae Hoon; KIM, Sun Wook. Increased Risk of Leukemia After Radioactive Iodine Therapy in Patients with Thyroid Cancer: a nationwide, population-based study in korea. **Thyroid**, [S.L.], v. 25, n. 8, p. 927-934, ago. 2015. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2014.0557>.

GRAF, H. Importância do Iodo Radioativo no Tratamento da Doença de Graves. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.43, n.2, São Paulo, 1999.

HAUGEN, Bryan 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**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 1-133, jan. 2016. Mary Ann Liebert Inc.

HAYMART, M. R.; ESFANDIARI, N. H. Incidence and epidemiology. In: ROMAN, S. A.; SOSA, J. A.; SOLÓRZANO, C. C. (Eds.). **Management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: a practical guide**. Switzerland: Springer, 2017. cap 1, p. 1-10.

HERRMANN, K.; LARSON, S. M.; WEBER, W.A. Theranostic concepts: more than just a fashion trend—introduction and overview. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 58, n. Supplement 2, p. 1S-2S, 2017. Disponível em: <https://jnm.snmjournals.org/content/58/Supplement_2/1S> Acesso em: 9 nov. 2020.

HIRONAKA, Fausto Haruki et al. **Medicina nuclear - princípios e aplicações**. 2. ed. (S.L.): Atheneu, 2017. 656 p.

_____. Release of patients after radionuclide therapy. Safety Reports Series No 63. Vienna: IAEA, 2009. 77 p.

_____. Nuclear Medicine physics: a handbook for teachers and students. Vienna: IAEA, 2014. 736 p.

_____. Applying radiation safety standards in Nuclear Medicine. Safety Reports Series No 40. Vienna: IAEA, 2005. 21 p.

_____. ICRP Publication 94. Release of patients after radionuclide therapy with unsealed radionuclides. Annals of ICRP 34. Oxford: Elsevier, 2004.

_____. ICRP Publication 105. *Radiological protection in Medicine*. Annals of ICRP 37. Oxford: Elsevier, 2008.

INCA. **Câncer de tireoide**. Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-tireoide>>. Acesso em: 02 abril. 2020.

INCA. **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.

INCA. **Atlas de Mortalidade por Câncer**. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>. Acesso em: 07 ago. 2020.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES. Elaine Bortoleti de Araújo. Cápsulas de iodeto de sódio (131 I). São Paulo: Centro de Radiofarmácia, IPEN, 2018. Bula de remédio. Disponível em: https://www.ipen.br/porta_por/conteudo/geral/BULA%20CAPS-IPEN%20Profissional%20da%20saude.pdf Acesso em: 02 out. 2020.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES. Elaine Bortoleti de Araújo. **Iodeto de sódio (131 I)**. São Paulo: Centro de Radiofarmácia,

IPEN, 2018. Bula de remédio. Disponível em: https://www.ipen.br/portal_por/conteudo/geral/BULA%20IOD-IPEN-131%20Profissional%20da%20saude.pdf
Acesso em: 02 out. 2020.

JIANG, X. S.; MAYGARDEN, S.; DODD, L. G. Pathologic diagnosis of thyroid cancer. In: MANCINO, A. T.; KIM, L. T. (Eds.) **Management of differentiated thyroid cancer**. 1 fotografia. color. Switzerland: Springer, 2017. cap. 4, p. 37-63.

KAIHO, T. (Ed.). **Iodine chemistry and applications**. Hoboken: Wiley, 2015. 636 p. KAORI, L. **Tireoide**. 2020. 1 fotografia, color. Disponível em: <<https://laristudy.com.br/farmacia/resumo-anatomia-sistema-endocrino/>>. Acesso em 18 nov. 2020.

KILFOY, B. A. *et al.* Dietary nitrate and nitrite and the risk of thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. **International Journal of Cancer**, v. 129, n. 1, p.160-172, 18 nov. 2010.

LEVINE, R.; KRENNING, E. P. Clinical history of the theranostic radionuclide approach to neuroendocrine tumors and other types of cancer: historical review based on an interview of Eric P. Krenning by Rachel Levine. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 58, n. Supplement 2, p. 3S-9S, 2017. Disponível em: <https://jnm.snmjournals.org/content/58/Supplement_2/3S> Acesso em: 15 dez. 2020.

LOPES, Maria Honorina C. Terapia com I131 para a resolução do hipertireoidismo doença de graves: seleção da dose. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.51, n.7, São Paulo, out. 2007.

LUSTER, M. *et al.* Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 35, n. 10, p.1941-1959, 1 ago. 2008.

LUSTER, M. *et al.* Radioiodine Therapy. **Seminars In Nuclear Medicine**, v. 47, n. 2, p. 126-134, mar. 2017. Elsevier BV.

MACIEL, R. M. B. Carcinoma diferenciado da tireoide (papilífero e folicular): diagnóstico e conduta. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 42, n. 4, p.299-305, ago. 1998.

MACK, W. J. *et al.* A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. **Cancer Causes and Control**, v. 14, n. 8, p. 773-785, nov. 2003.

MCGOWAN, D R; GUY, M J. Time to demand dosimetry for molecular radiotherapy? **The British Journal Of Radiology**, [S.L.], v. 88, n. 1047, p. 20140720, mar. 2015. British Institute of Radiology. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20140720>.

MAIA, A. L. *et al.* Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.57, n.3, p.205-32, 2013.

MAIA, A. L. *et al.* Nódulos de tireoide e câncer diferenciado de tireoide: consenso brasileiro. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, n. 5, p. 867-893, jul. 2007.

MANDEL, S. J.; MANDEL, L. Radioactive Iodine and the salivary glands. **Thyroid**, v. 13, n. 3, p.265-271, mar. 2003.

MANZANO, Afonso Celso de Moraes. **Perfil Epidemiológico do Câncer da Tireoide**: Estudo de 186 Pacientes Atendidos de 1996 a 2017. Sistema de Bibliotecas da Unicamp. Campinas 2019.

NAGARAJAH, James *et al.* Iodine symporter targeting with $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ theranostics. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 58, n. Supplement 2, p. 34S-38S, 2017. Disponível em: <https://jnm.snmjournals.org/content/58/Supplement_2/34S> Acesso em: 14 dez.2020.

NORDYKE, R.A.; GILBERT, F.I. JR.; HARADA, A.S. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. **Arch Intern Med**, v.148, n. 3, p.626-31, 1988.

OLIVEIRA, Caio Vinicius de. **Caracterização de protocolo de dosimetria interna para planejamento individualizado de iodoterapia**. 2020. 105 p. Dissertação (Mestrado em Proteção Radiológica) - Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Proteção Radiológica, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Santa Catarina, Florianópolis, 2020.

OLIVEIRA, J. P. *et al.* Análise dosimétrica de acompanhantes de pacientes de medicina nuclear internados em quarto terapêutico. **Radiol Bras**, São Paulo, v. 41, n. 1, p. 35-38, Feb. 2008.

OLIVEIRA, Adriana Silva. **Transporte de hormônios tireoidianos em hemácias de pacientes vom hipertireoidismo ou hipotireoidismo primário**. 2009. 104 p. Tese (Doutorado) - Pós-graduação em Patologia Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, 2009.

PACINI, F. *et al.* Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 23, n. 7, p.110-119, 20 set. 2012.

PASQUETA, J. **Dosimetria externa simulada a partir da bolsa coletora de urina de pacientes submetidos à cintilografia óssea**, Florianópolis. 2019.89f. Dissertação (Mestrado em Proteção Radiológica) - Instituto Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.

PELLEGRITI, G. *et al.* Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. **Journal of Cancer Epidemiology**, v. 2013, p.1-10, 2013.

PETERSON, E.; DE, P.; NUTTALL, R. BMI, diet and female reproductive factors as risks for thyroid cancer: a systematic review. **Plos One**, v. 7, n. 1, p.1-10, jan. 2012.

RISSATO, Maria Lúcia, *et al.* Iodoterapia: Avaliação Crítica de Procedimentos de Preocupação e Manuseio dos Rejeitos Radioativos. **Rev Inst Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 68, n. 2, p. 245-53, 2009.

ROKACH, A. Psychological, emotional and physical experiences of hospitalized children. **Clinical Case Reports And Reviews**, [s.l.], v. 2, n. 4, p.399-401, 2016.

ROSS, D. S. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. **N Engl J Med**, v. 364, n.6, p. 542-50, 2011.

SAPIENZA, M. T.; WILLEGAIGNON, J. Radionuclide therapy: current status and prospects for internal dosimetry in individualized therapeutic planning. **Clinics**, v. 74, e835, p. 1-8, 2019.

SAPIENZA, M. T., *et al.* Tratamento do Carcinoma Diferenciado da Tireoide com Iodo-131: Intervenções para aumentar a dose absorvida de radiação. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.49, n.3, São Paulo, 2005.

SBCCP. Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço. **Orientações para dieta pobre em iodo.** 2018. Disponível em: <http://sbccp.org.br/sua-saude/perguntas-e-respostas/orientacoes-para-dieta-pobre-em-iodo/> Acesso em: 15 nov.2020.

SILBERSTEIN, E. B. *et al.* The SNMMI Practice Guideline for Therapy of Thyroid Disease with ¹³¹I 3.0. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 53, n. 10, p. 1633-1651, 11 jul. 2012. Society of Nuclear Medicine.

SILVA, Catarina Correia. **Alterações do Funcionamento da Glândula da Tireoide.** 2013. 69 p. Dissertação (Mestrado) Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2013.

SILVEIRA, Leila Cunha. **A atividade dos profissionais de medicina nuclear com o Iodo-131:** um estudo em psicodinâmica do trabalho. 2012. 89f. Dissertação (Mestrado) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2012.

SMILGYS, Barbara. **Radioiodoterapia do câncer diferenciado de tireoide com dosimetria personalizada simplificada.** 2018. 84 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências na área de Oncologia, Universidade Estadual de Campinas, 2018.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Principles of anatomy & physiology.** 15 ed. New York: John Willey & Sons, 2017

TRZEPACZ, P.T., *et al.* Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. **Am J Med**, v.87, n.5, p. 558-61, 1989.

TUTTLE, R. Michael *et al.* Empiric Radioactive Iodine Dosing Regimens Frequently Exceed Maximum Tolerated Activity Levels in Elderly Patients with Thyroid Cancer. **Journal of Nuclear Medicine**, v.47, n. 10, p.1587-1591, jul. 2006

UNICAMP. Sala de Radiofarmácia. 2013. 2 fotografias. color. Disponível em: <https://www.unicamp.br/unicamp/noticias/2013/03/04/hc-ganha-novas-areas-de-broncoscopia-e-de-radiofarmaco> Acesso em: 18 nov.2020.

VACCARELLA, S. *et al.* The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in selected high-resource countries.

Thyroid, New York, v. 25, n. 10, p. 1127-1136, 2015.

WATANABE, T. Pesquisa de corpo inteiro (PCI). In: HIRONAKA, F. H. *et al.* **Medicina nuclear: princípios e aplicações**. 2 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017. cap. 11.2, p. 186-196.

WEISS, R. L.; LEUNG, A. M. Initial radioiodine ablation. In: ROMAN, S. A.; SOSA, J. A.; SOLÓRZANO, C. C. (Eds.). **Management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: a practical guide**. Switzerland: Springer, 2017. cap. 20, p. 297-313.

WILLEGAINON, J. *et al.* ^{131}I effective half-life (T_{eff}) for patients with thyroid cancer. **Health Physics**, v. 91, n. 2, p.119-122, ago. 2006.

WILLEGAINON, J. *et al.* Determining thyroid ^{131}I effective half-life for the treatment planning of Graves' disease. **Medical Physics**, v. 40, n. 2, p.022502-1-022502-5, fev. 2013.

WOEBER, K.A. Thyrotoxicosis and the heart. **N Engl J Med**, v. 327, n. 2, p. 94-8, 1992.

ZIESSMAN, H. A. *et al.* **Medicina Nuclear**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. 442 p.

2 - TRATAMENTO COM MIBG-¹³¹I

Tatiane Sabriela Cagnol Camozzato
Adaobi Bianca Ejidike
Lucas Faconi Camargo

2.1 Características do MIBG-¹³¹I

A Metaiodobenzilguanidina radiomarcada com Iodo-131 (MIBG-¹³¹I) é um traçador que devido sua analogia à norepinefrina é captado tanto por células neuroendócrinas como também em tecidos que são ricos em inervação simpática, como coração e glândulas salivares.

Esse radiofármaco pode ser amplamente utilizado tanto no diagnóstico quanto no tratamento oncológico e apresenta características físicas do ¹³¹I, como o tempo de meia-vida física. Já o tempo de meia-vida biológica se difere, para o ¹³¹I a meia-vida biológica na tireoide é de 80 dias em pacientes com função tireoidiana normal e de 5 a 40 dias em pacientes com hipertireoidismo, já para o MIBG-¹³¹I esse tempo é de aproximadamente 40 horas.

Assim como o ¹³¹I, o MIBG-¹³¹I decai por emissão de fótons gama e partículas beta. Essa emissão permite a utilização desse radiofármaco para procedimentos de diagnóstico e de terapia, sendo o ¹³¹I um teranóstico natural.

Entre as décadas de 1970 e 1980 foi demonstrada a eficácia desse radionuclídeo em se acumular no tecido adrenal e em tumores neuroendócrinos, acontecendo em 1984 a primeira terapia com MIBG-¹³¹I descrita em pacientes com feocromocitoma e, posteriormente, surgiram relatos sobre o seu uso em pacientes com neuroblastoma e carcinomas neuroendócrino.

2.2 Fisiopatologia do Câncer no Sistema Endócrino

O feocromocitoma é um tumor secretor de catecolaminas que surge das células cromafins localizadas nas glândulas adrenais. Sua incidência é de 0,1-0,8 por 100.000 ocorrendo em ambos os sexos e desses cerca de 10% ocorrem em crianças. O tumor tem como pico de incidência entre 20 e 40 anos, mas também pode ocorrer em qualquer idade.

Essas catecolaminas secretadas são responsáveis pela elevação sustentada dos níveis de pressão arterial e paroxística como o sinal de apresentação em até 80% dos casos. O diagnóstico se faz por meio da medição dos produtos das catecolaminas no sangue ou na urina.

O neuroblastoma é um tipo de tumor sólido extracraniano do sistema nervoso autônomo, também tratado com MIBG-¹³¹I, comum em crianças,

mas ainda não se sabe a causa. Ele se desenvolve normalmente nos nervos do abdômen ou do tórax, com maior frequência nas glândulas adrenais, existe uma variabilidade muito grande no comportamento clínico desse carcinoma, podendo variar de regressão espontânea a rápida progressão fatal, tudo isso está ligado à idade de apresentação do tumor.

Crianças menores de 12 meses de idade apresentam uma evolução quando se realiza a cirurgia acompanhada da terapia, porém, em crianças maiores de 12 meses, geralmente as respostas são insatisfatórias à terapia. Nas últimas décadas, as taxas de sobrevivência para essas crianças maiores de 12 meses aumentaram de 48% para 67%.

O sistema neuroendócrino é um sistema presente em diversos órgãos do corpo e é responsável por regular inúmeras funções, nele pode surgir os carcinomas neuroendócrino, um grupo raro de doenças cuja incidência é de 0,1–0,14 por 100.000 e se originam a partir da mutação das células neuroendócrinas que pode ocorrer por motivos hereditários ou como na maioria dos casos surgir ao acaso.

Mais comum no trato digestivo, costumam atingir homens e mulheres com idade entre 50 e 60 anos e se caracterizam pela multiplicação de forma desordenada das células do sistema neuroendócrino, levando ao crescimento de uma massa anormal de tecido.

2.3 Terapia

A terapia direcionada com o MIBG-¹³¹I representa uma ótima abordagem para tratamentos oncológicos. Durante as primeiras investigações pré-clínicas realizadas com MIBG-¹³¹I, observou-se que grande parte das células tumorais neuroendócrinas possuíam uma captação específica do MIBG-¹³¹I, aproximadamente 60% a 70% dos tumores carcinoides mostram essa captação.

Essa captação pode ser devido ao fato de que sua analogia à norepinefrina faz com que esse radiotraçador seja absorvido pelas moléculas transportadoras de norepinefrina de forma competitiva.

Uma série de fatores adicionais foram encontrados para caracterizar a captação de MIBG-¹³¹I por células tumorais neuroendócrinas. O grau de malignidade é cada vez mais reconhecido como uma importante característica tumoral na terapia, é comum que tumores neuroendócrinos malignos de baixo grau, bem diferenciados, demonstrem uma maior captação de MIBG-¹³¹I, como os tumores neuroendócrinos de alto grau, pouco diferenciados, tenham uma menor captação. No que diz respeito as afinidades do MIBG-¹³¹I, há uma diferença significativa quando se analisam suas interações entre os subtipos de carcinomas neuroendócrinos, haja vista que existem alguns pré-tratamentos que auxiliam na captação do radiotraçador.

Vários relatos de casos mostraram a capacidade do tratamento com MIBG-¹³¹I em fornecer alívio sintomático significativo a pacientes com tumores carcinoides metastáticos de uma forma segura e econômica. A maioria dos estudos usou a resposta do tumor e o efeito paliativo da terapia como conclusão.

2.4 Dose Terapêutica

O material radioativo chega ao Serviço de Medicina Nuclear congelado e leva uma hora aproximadamente em temperatura ambiente para descongelar. Antes que possa ser utilizado, é necessário aferir o índice de transporte do embalado para verificação das condições de segurança mínima quanto ao transporte e à integridade física.

A administração do radiofármaco deve ser feita preferencialmente em acesso venoso central, no entanto, a administração em acesso venoso periférico também é possível, com velocidade de infusão periférica de 90 a 120 minutos.

Para fracionamento da dose terapêutica, a atividade máxima tolerada é de 444 MBq (12 mCi) por kg sem transplante de medula óssea programada após a terapia e de 666 MBq (18 mCi) por kg quando o transplante está programado.

Quando a atividade administrada é de 18 mCi, aproximadamente um terço dos pacientes necessita de resgate hematológico e essa conclusão se dá com base no valor de neutrófilo inferior a 200/microlitro por um período superior a duas semanas ou em decorrência da plaquetopenia refratária à transfusão.

2.5 Biodistribuição

Assim que administrada de forma intravenosa, o MIBG-¹³¹I é clareado no sangue, sendo absorvido nos tecidos inervados pelo sistema adrenérgico, acumulando-se principalmente no fígado e, em baixa proporção, se concentra nos pulmões, coração, baço e glândulas salivares, devido a esses órgãos serem altamente inervados.

No decorrer das primeiras horas após administração, o radiofármaco se concentra nos pulmões e, mais tardiamente no coração, em que se observa o máximo de captação nas primeiras três horas.

Este radiofármaco possui dentre suas características a captação tardia em tumores ou em tecidos metastáticos, em que a concentração máxima observada ocorre de 6 a 24 horas após sua administração. A maior parte do material administrado é excretado de forma inalterada pelos rins via filtração glomerular.

Pacientes que possuem função renal normal, cerca de 50% do material é excretado em 24 horas e cerca de 90% após quatro dias. Apenas uma pequena porção do radiofármaco (aproximadamente 1%) é eliminada pelo intestino.

2.6 Indicações

O MIBG-¹³¹I é indicado tanto para diagnóstico de feocromocitomas e neuroblastomas como também para terapia desse. Para diagnóstico, ela auxilia na detecção, na localização, no estadiamento e no acompanhamento de tumores neuroendócrinos e suas metástases, como por exemplo feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioneuroma, tumores carcinoides, entre outros.

Contribui também no estudo de captação tumoral e tempo de planejamento no tratamento. Além de obter, uma avaliação da resposta tumoral à terapia e confirmação da suspeita de tumores derivados do sistema neuroendócrino.

Quanto à terapia, o MIBG-¹³¹I auxilia com feocromocitomas, paragangliomas e tumores carcinoides inoperáveis, neuroblastomas estágio III ou IV e carcinoma medular da tireoide metastático ou recorrente.

2.7 Contraindicações

A terapia com a MIBG-¹³¹I não é indicada para gestantes e lactantes. Em caso de hipersensibilidade ao ¹³¹I ou qualquer outro componente presente na formulação do radiofármaco; quando há uma expectativa de vida menor do que três meses, apenas tendo como exceção casos de dor óssea intratável; insuficiência renal que requer diálise; incontinência urinária não manejável; piora rápida da função renal, com taxa de filtração glomerular menor que 30mL/min; toxicidade hematológica ou renal devido ao primeiro tratamento e mielossupressão que é quando há contagem de células brancas menor que 3,0x10⁹/L e contagem de plaqueta menor que 100 x 10⁹/L.

2.8 Interações medicamentosas e efeitos colaterais

Medicamentos que interferem na captação de MIBG-¹³¹I devem ser suspensos por um tempo, é comum que os agentes que mais interfiram na absorção da MIBG-¹³¹I sejam agentes antagonistas alfa e beta-adrenérgicos, como por exemplo a pseudoefedrina e o labetalol. O Labetalol é um fármaco geralmente utilizado e bastante eficaz para o tratamento da hipertensão associada ao neuroblastoma, mas deve ser interrompido durante alguns dias antes da administração de MIBG-¹³¹I.

Para sedação é necessário evitar sedativos como as fenotiazinas, visto que elas podem prejudicar a captação do radiofármaco. Drogas como cocaína, antidepressivos tricíclicos também devem ser evitados alguns dias antes da administração do MIBG-¹³¹I.

Durante a infusão da MIBG-¹³¹I, pode haver efeito cardiovascular decorrente da alteração na atividade simpática do corpo, devido a isso, os pacientes são acompanhados com monitor cardíaco e medidores reguladores de pressão durante a administração do radiofármaco.

As reações adversas que podem ocorrer durante o uso do radiofármaco são náuseas e vômitos, podendo ocorrer nos primeiros dois dias após a administração, como também a elevação transitória da pressão sanguínea. A toxicidade mais comum durante a terapia com MIBG-¹³¹I é a mielossupressão temporária que pode ocorrer tipicamente de 4 a 6 semanas após a terapia, principalmente a trombocitopenia, que evidentemente está correlacionada com a atividade administrada.

Efeitos como depressão medular é comum em pacientes com comprometimento da medula óssea; implicações da função renal é raro durante a terapia, mas pode ocorrer; o hipotireoidismo e os efeitos hematológicos persistentes podem aparecer tardiamente e a indução de leucemia ou outros tumores sólidos secundários são situações raras de se ocorrer, porém podem acontecer quando a terapia é realizada em conjunto com o tratamento quimioterápico.

2.9 Protocolo de administração

Previamente a administração do radiotraçador MIBG-¹³¹I é realizado pelo (IPEN) um controle de qualidade para verificar a quantidade de ¹³¹I livre e mesmo com a realização desse teste, ainda é considerada a presença de alguma quantidade de iodo livre no material. Em vista disso, para preparo do paciente, é necessária a proteção da glândula tireoide, utilizando substâncias que evitem a captação do radiofármaco pela glândula. Essa administração deve iniciar dois dias antes do início da terapia e ser mantida até 10 dias após, podendo utilizar como substância o iodeto de potássio, o lugol ou o perclorato de potássio.

O paciente pode ser submetido antes de realizar a terapia com MIBG-¹³¹I a um exame diagnóstico para avaliação da taxa de filtração glomerular, denominado cintilografia renal com ácido dietilenotriaminopentacético marcado com tecnécio-^{99m} (DTPA-^{99m}Tc) que avalia a taxa de filtração glomerular de cada um dos rins, possibilitando ao médico uma avaliação completa da principal via de excreção deste radiofármaco, auxiliando na tomada de decisões antes, durante e após o procedimento terapêutico.

Geralmente, a atividade recomendada para administração do MIBG-¹³¹I depende do uso pretendido. Para terapia de feocromocitoma ou neuroblastoma, a atividade que será administrada para o paciente, a quantidade de vezes que será necessário repetir a sessão e o tempo entre as doses terapêuticas vai depender do tamanho do tumor, como também a redução da atividade terapêutica deve ser considerada em pacientes com função renal ou mielossupressão comprometida.

A faixa de atividade recomendada de administração única varia entre 100 e 300 mCi (3,7 e 11,2 GBq), podendo ser modificada por razões médicas ou de acordo com a legislação local. Na Figura 15, observa-se um exemplo de protocolo com a utilização de MIBG-¹³¹I em um SMN.

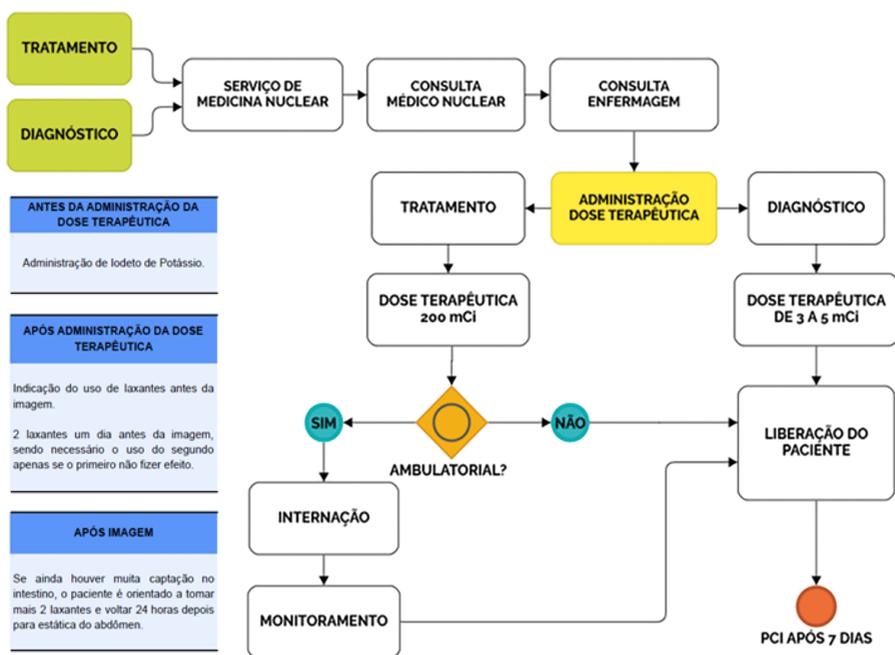


Figura 15 - Processo de administração do MIBG-¹³¹I
 Fonte: dos Autores (2022).

2.10 Proteção Radiológica

Os cuidados de proteção radiológica são similares às orientações passadas aos pacientes submetidos à terapia somente com ¹³¹I, em que o período de internação se torna necessário.

Devido a eliminação do material radioativo ser mais acentuada nas primeiras horas, é necessário que o paciente permaneça dentro do SMN durante o período de internação, para que de forma segura e adequada elimine a maior concentração radioativa ainda dentro do SMN, minimizando sua taxa de dose e o risco de contaminação que pode ocorrer em seu domicílio.

O Supervisor de Proteção Radiológica deve instruir tanto a equipe da radiologia, quanto a de enfermagem, quando estes setores ficam responsáveis pela administração da dose terapêutica, possuindo objetivo de minimizar qualquer possível contaminação e exposição no trabalhador ocupacionalmente exposto. Haja vista que a excreção urinária é preocupante durante a terapia com MIBG-¹³¹I, bem como nos primeiros cinco dias após a administração do radiofármaco, pois o nível de eliminação do material radioativo é mais acentuado neste período. Os pacientes devem ser orientados a manter uma higienização rigorosa para minimizar contaminações e exposições a pessoas que compartilham o mesmo ambiente.

Para internação da população pediátrica que necessita realizar este tipo de terapia, e que já possui o controle da micção, os pacientes são encorajados a urinar frequentemente, minimizando a dose absorvida na bexiga, para os casos em que o paciente não possua ainda o controle da micção, é recomendado o uso de um cateter urinário mantido até a alta hospitalar e durante o uso, o saco coletor deve ser acondicionado em compartimento adequado e blindado, sendo esvaziado com frequência.

A equipe envolvida neste processo terapêutico deve usar equipamentos de proteção individual, como luvas e jaleco de manga longa, como também deve fazer o uso de proteção coletiva, como blindagens específicas e pinças para manusear o radiofármaco.

A norma NN 3.05 da Comissão Nacional de Energia Nuclear estabelece em suas diretrizes que, para alta dosimétrica do paciente, a taxa de dose do paciente submetido à terapia radioisotópica com ¹³¹I, deve-se respeitar um valor mínimo preconizado mensurado em Sv/h. Sendo essa a grandeza que expressa o dano causado pela interação da radiação ionizante com os tecidos.

Essas medidas de segurança, servem não só para segurança do paciente e de seus familiares bem como a qualidade em relação ao convívio social, a fim de preservar os indivíduos do público de riscos desnecessários de contaminação e exposição.

2.11 Orientações pós-tratamento

Geralmente, a alta dosimétrica é realizada com o auxílio do detector a gás do tipo *Geiger-Müller*, sendo mensurado a taxa de dose a 2 m de distância e abaixo de um mínimo preconizado (< 30µSv/h), o paciente pode retornar ao domicílio para continuar o período de restrição.

O período de internação tem por finalidade reduzir os níveis radio-métricos, ou seja, a taxa de dose emitida pelo paciente após ingestão do MIBG-¹³¹I, durante este período o paciente é orientado a realizar hidratação principalmente com água, pois como 90% de todo material radioativo excedente é eliminado pela urina, uma boa ingestão de água aumenta a eficiência de eliminação do radiofármaco.

Os cuidados de radioproteção podem variar de acordo com o protocolo utilizado e variar de acordo com cada SMN responsável pelo tratamento. Em geral, o paciente precisa ficar restrito a atividades que promovam o contato físico com outras pessoas, devido à exposição desnecessária que pode ser causada pelo paciente, tendo em vista as características físicas do ¹³¹I.

Basicamente, todo cuidado de proteção radiológica não deve intervir no bem-estar do paciente, essa avaliação é feita pelo Médico Nuclear e o Supervisor de Proteção Radiológica. Entre as necessidades personalizadas a cada paciente, todos devem respeitar os cuidados mínimos quanto ao distanciamento, ao tempo em contato com outras pessoas e a higiene pessoal. Abaixo são exemplificadas algumas orientações passadas ao paciente que continuará o período de restrição em casa, sendo eles:

- Durante aproximadamente 15 dias, deve-se manter restrição quanto ao contato com pessoas, principalmente com crianças e gestantes (abraços prolongados, dormir junto, proximidade prolongada etc.), também se deve evitar dormir na mesma cama.
- **Ingestão de líquidos (mais que o normal) por pelo menos 7 dias ou até a data do exame de PCI.**
- Após utilizar o sanitário, acionar no **mínimo três descargas para minimizar a contaminação no vaso sanitário.**
- Não deve manter relações sexuais por pelo menos 15 dias.
- Lave separadamente suas roupas e toalhas durante o período de restrição, mantendo o uso exclusivo de toalhas, escovas de dente, pratos e talheres.
- **Em casos de amamentação, deve-se interromper por completo antes de realizar o tratamento, pois o ¹³¹I também é excretado pelo leite mamário. Como alternativa, é possível fazer a substituição por outro tipo de leite.**
- Pacientes do sexo feminino são aconselhadas a evitar gravidez por pelo menos quatro meses e pacientes do sexo masculino devem considerar bancos de esperma antes do início da terapia.

Além dos cuidados de proteção radiológica, o protocolo de administração na terapia com MIBG-¹³¹I abrange a avaliação de uma imagem pós-terapia, conhecida como PCI, essa técnica cintilográfica é realizada após 48h da data da administração da dose terapêutica, sendo realizado uma varredura de corpo inteiro identificando a biodistribuição do MIBG-¹³¹I e o moni-

toramento hematológico, esse responsável pela avaliação de uma possível mielossupressão significativa, dando segurança para o planejamento dos demais ciclos que serão subsequentes a ele, quando necessário. Na Figura 16, pode-se ver um exemplo de PCI após administração de MIBG-¹³¹I.

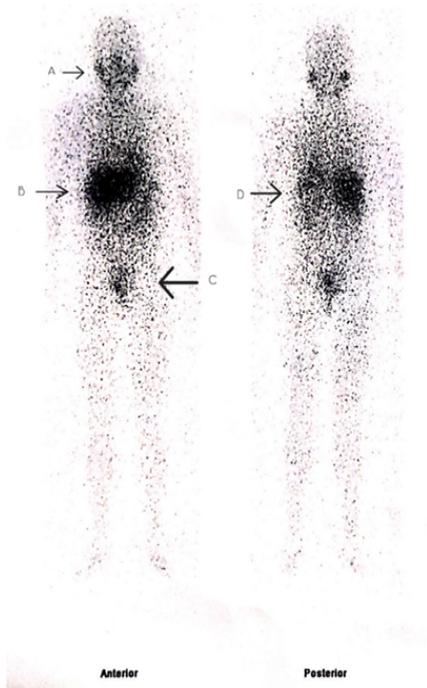


Figura 16 - Na figura pode-se observar uma pesquisa de corpo inteiro após terapia com MIBG-¹³¹I, em que o radiofármaco se concentra em sistemas altamente inervados como glândulas salivares (A), fígado (B), bexiga (C) e baço (D)

Fonte: dos Autores (2022).

Esta imagem de PCI utiliza colimadores de alta energia (do inglês *High Energy - HE*) devido a energia característica do fóton gama do ¹³¹I (364 keV), com imagens de 300.000 a 500.000 contagens, auxiliando no esclarecimento e na melhor compreensão da extensão do tumor, pois carrega informações pertinentes à localização do radiofármaco que foi administrado e, também, características quanto à atividade integrada no tempo, sendo possível realizar dosimetria interna quando necessário e quantificar valores de dose absorvida, que expressam informações sobre a radiotoxicidade em órgãos alvos, como rim e bexiga.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO EUROPEIA DE MEDICINA NUCLEAR (org.). **EANM procedure guidelines for ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I-mIBG) therapy. 2008.**

Disponível em: https://eanm.org/publications/guidelines/gl_radio_ther_benzyl.pdf. Acesso em: 06 jan. 2022.

BERTHOLD, Frank *et al.* Neuroblastoma: current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. **Disease Management.** Alemanha, p. 1261-1277. 17 set. 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200059060-00006>. Acesso em: 06 jan. 2022.

BRENDA GUMZ (São Paulo). Hospital Sírio-Libanês. **Um mal silencioso.** 2018. Disponível em: <https://www.hospitalsiriolibanes.org.br/imprensa/noticias/Paginas/Um-mal-silencioso.aspx>. Acesso em: 06 jan. 2022.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR (Brasil) (org.). **GUAN-IPEN-131:** iobenguano 131 i. iobenguano 131 I. Disponível em: https://www.ipen.br/portal_por/conteudo/geral/BULA%20GUAN-IPEN-131%20Profissional%20da%20saude.pdf. Acesso em: 06 jan. 2022.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. **NN 3.05:** REQUISITOS DE SEGURANÇA E PROTEÇÃO RADIOLÓGICA PARA SERVIÇOS DE MEDICINA NUCLEAR. São Paulo: Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, 2013. 26 p. Disponível em: <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm305.pdf>. Acesso em: 13 jan. 2022.

MALACHIAS, Marcus Vinícius Bolívar. Feocromocitoma: diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Hipertensão**, Minas Gerais, v. 9, n. 2, p. 160-164, jun. 2002. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/9-2/feocromocitoma.pdf>. Acesso em: 06 jan. 2022.

SYWAK, Mark S. *et al.* ¹³¹I-Meta-iodobenzylguanidine in the Management of Metastatic Midgut Carcinoid Tumors. **World Journal Of Surgery.** S.I, p. 1157-1162. 28 nov. 2004. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00268-004-7603-1>. Acesso em: 06 jan. 2022.

VÖÖ, Stefan. *et al.* I-131-MIBG therapies. **Elsevier.** S.I, p. 238-245. 25 out. 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1046202311002076?via%3Dihub>. Acesso em: 06 jan. 2022.

TRATAMENTO COM RÁDIO-223 (^{223}Ra)

Tatiane Sabriela Cagnol Camozzato
Nagela Rosita Conte dos Santos
Otávio Bitencourt de Freitas
Thiago Victorino Claus

3.1. Características do ^{223}Ra

O rádio (Ra) e o polônio (Po) foram descritos pela primeira vez por Marie e Pierre Curie em 1898, quando investigaram as propriedades radioativas de um minério complexo, a *pitchblende*, que apresentou emissões radioativas além daquelas explicáveis pelo teor de urânio. Essa descoberta ganhou o prêmio Nobel de física em 1903, junto a Henri Becquerel, reconhecendo os tão importantes serviços prestados por suas pesquisas a respeito da radiação.

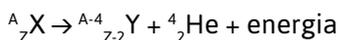
Marie Curie passou a isolar e purificar Ra metálico puro e recebeu o prêmio Nobel de química de 1911 pela descoberta do Ra e do Po e pelos isolamentos do Ra, bem como o estudo da natureza e os compostos desse elemento. Essas descobertas desencadearam uma odisseia científica que continua mais de um século depois. Curiosamente, o uso médico esporádico de Ra data do início do século 20, mas seu uso intravenoso como agente antineoplásico é recente.

À temperatura ambiente, o Ra encontra-se no estado sólido. Quando recentemente obtido, o metal puro do Ra é branco brilhante, escurecendo quando exposto ao ar; o Ra é luminescente; reage com a água e é um pouco mais volátil que o bário.

Atualmente o Rádio-223 (^{223}Ra) é obtido por irradiação de nêutrons do Rádio-226 (^{226}Ra) produzindo Actínio-227 (^{227}Ac), que decai para Tório-227 (^{227}Th) e Frâncio-223 (^{223}Fr), ambos decaindo para ^{223}Ra .

O ^{223}Ra é um emissor de partículas alfa com meia-vida de 11,4 dias. A atividade específica de ^{223}Ra é 1,9 MBq/ng (0,0514 mCi/ng). O ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{226}Ra e o ^{228}Ra são todos gerados a partir da deterioração de urânio ou tório.

Quando um elemento apresenta número de prótons e nêutrons elevado, o núcleo pode se tornar instável devido à repulsão elétrica entre os prótons, podendo superar a força nuclear atrativa, de alcance restrito, da ordem do diâmetro nuclear. Nesses casos, pode ocorrer a emissão da partícula α pelo núcleo, constituídas de dois prótons e dois nêutrons (núcleo de ^4_2He), que permite o descarte de duas cargas elétricas positivas (dois prótons e dois nêutrons), num total de quatro nucleons (prótons + nêutrons), e grande quantidade de energia:



em que X e Y são elementos químicos genéricos, respectivamente o elemento pai e o filho após o decaimento.

Logo um átomo que se desintegra por emissão α perde quatro unidades em sua massa atômica, A, e duas unidades em seu número atômico, Z, como mostrado na Figura 17.

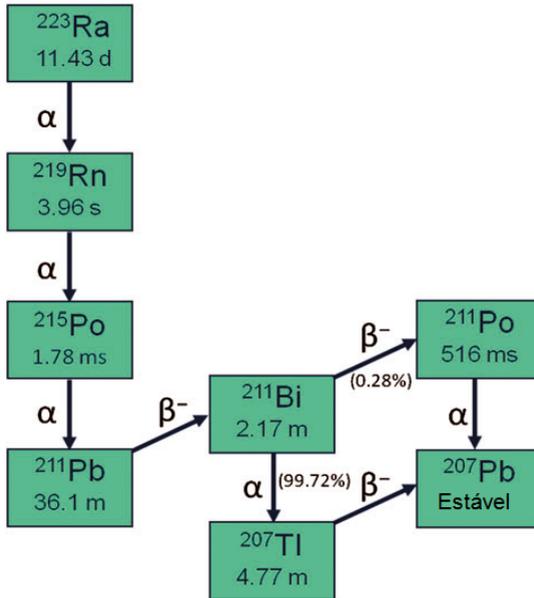


Figura 17 - Decaimento e meia vida física do Ra^{223}
Fonte: Lien *et al.*, (2015).

Como mostra na Figura 17, o ^{223}Ra é predominantemente um emissor α (95,3%) com meia-vida de 11,42 dias.

O uso do ^{223}Ra , na forma de cloreto, apresenta evidência da melhora na sobrevivência dos pacientes, um bom perfil de segurança e a oportunidade de evitar a seleção clonal de células tumorais.

3.2 Fisiopatologia do Câncer de Próstata

O câncer de próstata (CaP) é o mais comum entre os homens, a radioterapia (RT), a cirurgia e a hormonioterapia são parte essencial do tratamento da maioria desses pacientes. Com uma estimativa de quase 1,4 milhão de novos casos e 375.000 mortes em todo o mundo, o câncer de próstata é

o segundo câncer mais frequente e é a quinta causa de morte por câncer entre os homens em 2020.

Além disso, o câncer de próstata é a principal causa de morte por câncer entre homens em 48 países, incluindo muitos países da África Subsaariana, Caribe e América Central e do Sul (por exemplo, Equador, Chile e Venezuela), bem como na Suécia. As taxas de incidência variam de 6,3 a 83,4 por 100.000 homens em todas as regiões, com as taxas mais altas encontradas na Europa do Norte e Ocidental, Caribe, Austrália / Nova Zelândia, América do Norte e África do Sul e as taxas mais baixas na Ásia e Norte da África (Figura 18).

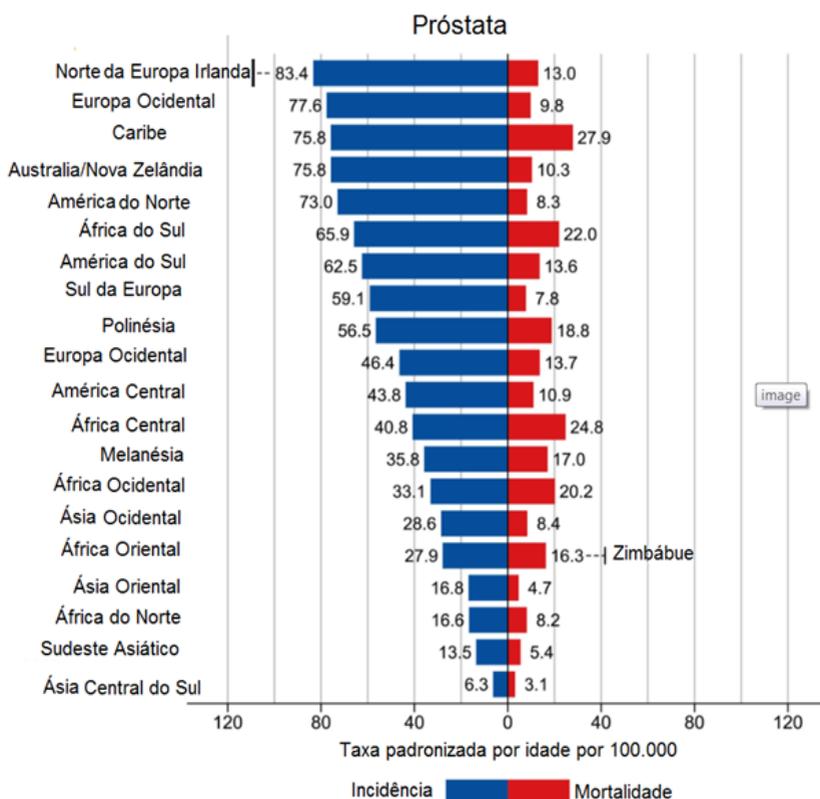


Figura 18 - Tipos de câncer mais incidentes e mortes estimadas para 2019
 Fonte: Adaptado de Sung *et al.* (2021).

Para uma doença tão comum como o câncer de próstata, relativamente pouco se sabe sobre a etiologia. Os fatores de risco estabelecidos

são limitados à idade avançada, história familiar desta malignidade e certas mutações genéticas (por exemplo, BRCA1 e BRCA2) e condições (síndrome de Lynch). Homens negros nos Estados Unidos e no Caribe têm as maiores taxas de incidência globalmente, apoiando o papel da ancestralidade da África Ocidental na modulação do risco de câncer de próstata. Poucos estilos de vida e fatores ambientais identificados até agora para os quais as evidências são convincentes, embora isso possa estar se acumulando devido ao fumo, ao excesso de peso corporal e a alguns fatores nutricionais que podem aumentar o risco de câncer de próstata avançado.

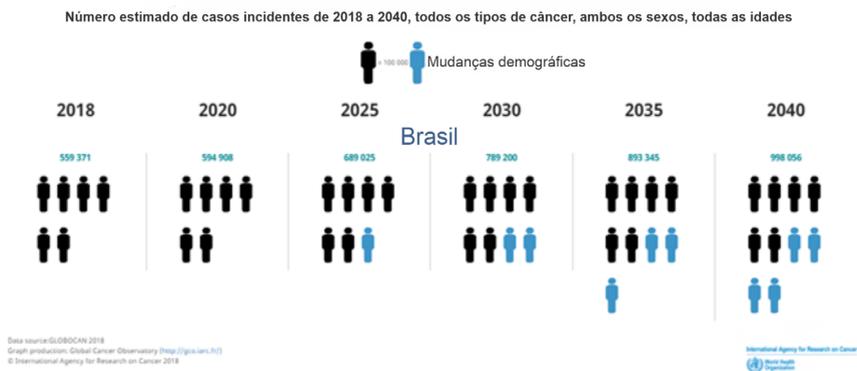


Figura 19 - Número estimado de casos incidentes de 2018 a 2040, todos os cânceres, ambos os sexos, todas as idades
 Fonte: Adaptado de *American Cancer Society* (2021).

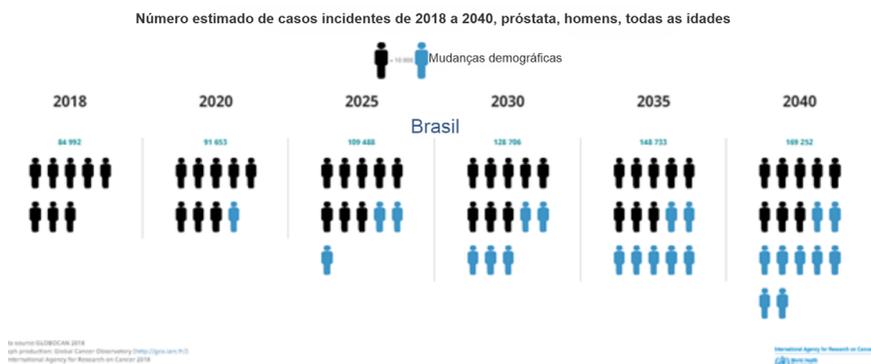


Figura 20 - Número estimado de casos incidentes de câncer de próstata no Brasil, de 2018 a 2020
 Fonte: Adaptado de *American Cancer Society* (2021).

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), para cada ano do triênio 2020-2022, aponta-se que ocorrerão 625 mil casos novos de câncer (450 mil, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma). O câncer de pele não melanoma será o mais incidente (177 mil), seguido pelos cânceres de mama e próstata (66 mil cada), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil) como mostra a Figura 21.

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%	Homens	Mulheres	Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.520	9,1%			Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 21 - Distribuição dos tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020, exceto pele não melanoma*

Fonte: INCA (2020).

No Brasil, estimam-se 65.840 casos novos de câncer de próstata para cada ano do triênio 2020-2022. Esse valor corresponde a um risco estimado de 62,95 casos novos a cada 100 mil homens. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de próstata ocupa a primeira posição no país em todas as Regiões brasileiras, com um risco estimado de 72,35/100 mil na Região Nordeste; de 65,29/100 mil na Região Centro-Oeste; de 63,94/100 mil na Região Sudeste; de 62,00/100 mil na Região Sul; e de 29,39/100 mil na Região Norte.

As estratégias para a detecção precoce do CaP são o diagnóstico precoce abordando pessoas com sinais e/ou sintomas iniciais da doença e o rastreamento com a aplicação de teste ou exame numa população assintomática, aparentemente saudável, com o objetivo de identificar lesões sugestivas de câncer e a partir daí encaminhar os pacientes com resultados alterados para investigação diagnóstica e tratamento. No caso do CaP, esses exames são o toque retal e o antígeno prostático específico (PSA).

O PSA é um marcador utilizado no acompanhamento do CaP. A presença, em baixos níveis, deste antígeno é observada em homens saudáveis. A elevação destes níveis pode compor parte do diagnóstico de CaP. Contudo, nem todo CaP obedece à mesma regra, uma vez que existem casos em que se manifestam em baixas dosagens, por isso a necessidade de um conjunto de informações para o diagnóstico.

O estadiamento do CaP utiliza o sistema classificação de tumores malignos (TNM) da *American Joint Committee on Cancer*, de 2018. Assim, para o estadiamento é considerada a extensão do tumor primário; a presença de metástases; o desenvolvimento de tumores secundário; os índices de PSA no organismo no diagnóstico e o grau, de acordo com a escala de Gleason, com base no resultado da biópsia ou cirurgia prostática.

O excesso de peso corporal está associado ao maior risco de CaP avançado. Desse modo, alguns mecanismos biológicos têm sido propostos para explicar essa associação, como o metabolismo esteroide sexual desregulado, a hiperinsulinêmica e os níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias. Contudo, as evidências que ligam essas vias especificamente ao câncer de próstata são limitadas.

Os tratamentos mais comuns para o câncer da próstata incluem: 1) Prostatectomia radical (cirurgia para remoção total da próstata e estruturas ao redor); 2) Radioterapia de feixe externo que inclui a radioterapia convencional (2D), a radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT), a radioterapia com modulação da intensidade do feixe (IMRT) e a radioterapia tridimensional ou com modulação do feixe de radiação e direcionada à movimentação do alvo a ser tratado – *Image Guided Radiotherapy* (IGRT); 3) Braquiterapia; 4) Crioterapia e 5) Terapia de supressão andrógena (terapia hormonal). A RT é muito utilizada no resgate de pacientes com CaP, em até 70% dos casos de neoplasias malignas os pacientes irão receber essa terapia de forma curativa ou paliativa.

A 3D-CRT é a modalidade terapêutica indicada para o CaP e pode ser empregada de diferentes formas: exclusiva, quando empregada isoladamente; combinada à hormonioterapia; de forma pré-operatória ou neoadjuvante, com o objetivo de reduzir o volume tumoral, evitando assim cirurgias mais radicais.

A indicação da RT depende basicamente do tipo histológico, do estadiamento e das condições clínicas do paciente. Apesar dos grandes avanços na biologia e na imagenologia, ainda o exame retal e o exame de sangue do PSA continuam sendo os fatores decisivos no manejo de pacientes com CaP, conforme Quadro 5.

CLASSIFICAÇÃO	TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA/ DOSE-VOLUME NO CTV GERALMENTE RECOMENDADA
Baixo Risco	RT externa 3D-CRT ou IMRT com altas doses (≥ 72 Gy) CTV- somente próstata
Risco Intermediário	RT externa 3D-CRT ou IMRT com altas doses (≥ 78 Gy) CTV- próstata e vesículas seminais
Alto Risco	RT externa 3D-CRT ou IMRT com altas doses (≥ 78 Gy) CTV- próstata e vesículas seminais
Prostatectomizados com margens positivas	RT externa 3D-CRT ou IMRT 60 a 66 Gy CTV - 7 a 10mm poupando a bexiga e o reto - com base em na TC, delineando artéria e veia (contrastados)
Recorrência bioquímica após prostatectomia radical	RT externa de salvamento (66 Gy sem doença grosseira no leito prostático e 70 Gy, nos casos com doença grosseira)

a] A técnica de IMRT é uma evolução do 3DCRT, permite modular a fluência do feixe de radiação, ou seja, nessa técnica há uma variação da intensidade da dose dentro de um mesmo campo de radiação, podendo ser pela movimentação das múltiplas lâminas do colimador ou por blocos.

Quadro 5 - Relaciona a classificação do CaP, técnica mais indicada de RT externa e dose-volume recomendada

Fonte: ASTRO, 2019.

O avanço tecnológico da RT nos últimos anos, destacou-se principalmente em *software* de sistemas de planejamento (TPS), colimadores multi-lâminas (MLC) e dos aceleradores lineares que culminaram com a implementação de alta tecnologia e acurácia no emprego da radiação.

Após a aquisição das imagens do paciente por TC, simulando o posicionamento com acessórios, as imagens são enviadas pela rede para o TPS, nesta etapa o médico radio oncologista define os volumes e a dose de tratamento. Os volumes incluem o volume grosso (GTV), margens de segurança que geram o volume alvo (PTV) e órgãos de risco (OR), para o CaP a região da próstata é o volume-alvo e a bexiga, o reto e a cabeça dos fêmures são os órgãos de risco (Figura 22).

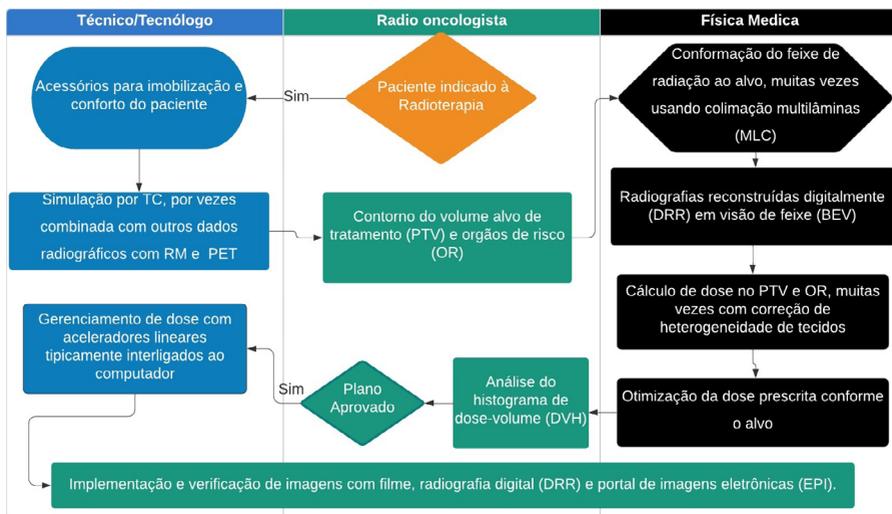


Figura 22 - Informações necessárias para as etapas do tratamento em RT

Fonte: Claus *et al.*, (2020).

O manejo de pacientes com CaP que apresenta recidiva bioquímica após a terapia local com intenção curativa está mudando com os novos exames de imagens e a introdução de testes cada vez mais sensíveis do PSA.

A limitação dos métodos de imagem tradicionalmente utilizados como, por exemplo, tomografia computadorizada (TC) e cintilografia óssea (CO), que são críticas para identificar a doença fora do campo planejado de cirurgia ou radioterapia que podem levar à persistência do PSA e podem influenciar no manejo desses pacientes, bem como o atraso no tratamento subsequente.

A Associação Europeia de Urologia (EAU) e a Associação Americana de Oncologia da Radiação (ASTRO) definiram recorrência bioquímica (RB) após prostatectomia como um valor confirmado de PSA sérico de 0,2 ng/ml e os fatores prognósticos são: tempo desde a cirurgia até a RB, e/ou, tempo de duplicação do PSA e características locais da doença.

Inovações como a do antígeno de membrana específico da próstata - PSMA, usado em Tomografia por Emissão de Pósitrons acoplada à Tomografia Computadorizada (PET/CT) marcado com o gálio-68 (PET/CT PSMA-⁶⁸Ga) vem mostrando resultados promissores em comparação às técnicas convencionais de imagem.

Imagens mais precisas com PET/CT PSMA-⁶⁸Ga pode ajudar a identificar resíduos regionais ou distantes do CaP, assim pode permitir uma seleção mais racional de indicação da terapia ideal subsequente.

A RT ainda pode ser indicada para metástases ósseas, podendo ser administrada em 1 ou 2 doses maiores ou em doses menores fracionadas em 5 a 10 sessões, o que resultaria em uma dose total um pouco maior. Ambos os esquemas têm o objetivo de alívio e conforto ao paciente.

Atualmente, a terapia com ^{223}Ra é indicada para o tratamento de adultos com carcinoma da próstata resistente à castração, com metástases ósseas sintomáticas e sem metástases viscerais conhecidas.

3.3 Terapia

O cloreto de ^{223}Ra é um medicamento classificado como isótopo radioativo, tecnicamente não um agente teranóstico, mas um agente terapêutico dentro do atual arsenal de opções de tratamento em MN. O cloreto de ^{223}Ra é um radionuclídeo emissor alfa (α), que mimetiza cálcio, assim, direciona-se seletivamente aos ossos, ou seja, o cloreto de ^{223}Ra foi desenvolvido como uma terapia alvo para metástases ósseas sintomáticas no câncer de próstata.

A alta transferência linear de energia da radiação α emitida do cloreto de ^{223}Ra provoca quebras da fita dupla de DNA em células adjacentes, resultando no seu efeito antitumoral e, ainda, seu curto alcance representam o grande benefício característica dessa terapia.

3.3.1 Dose terapêutica

Este radiofármaco deve ser visualmente inspecionado antes de manipulado. O cloreto de ^{223}Ra é uma solução límpida, incolor e não se deve empregar em caso de descoloração, ocorrência de partículas ou se o recipiente apresentar um defeito. O cloreto de ^{223}Ra é uma solução pronta a utilizar e não deve ser diluído ou misturado com outras soluções. Cada frasco para injetáveis é apenas para uma dose terapêutica única.

O volume a ser administrado deve ser calculado conforme:

- a) o peso corporal do paciente (kg);
- b) o nível de atividade (55 kBq/kg de massa corporal);
- c) a concentração da radioatividade do produto (1.100 kBq/ml) na data de referência. A data de referência é indicada no rótulo do frasco para injetáveis e da blindagem de chumbo;
- d) o fator de correção do decaimento (DK) para corrigir o decaimento físico do cloreto de ^{223}Ra . É fornecida uma tabela de fatores DK com cada frasco para injetáveis como parte do folheto (precedendo o folheto informativo).

A quantidade de radioatividade no volume dispensado deve ser confirmada por medições de atividade, com o calibrador, popularmente

conhecido por curiômetro, corretamente calibrado. O volume total a ser administrado a um paciente deve seguir:

$$\text{Volume a ser administrado (ml)} = \frac{\text{Massa corporal (kg)} \times \text{Atividade (55 kBq/kg de massa)}}{\text{Fator DK} \times 1.100 \text{ kBq/ml}}$$

em que a massa corporal do paciente deve ser medida em uma balança calibrada no serviço de medicina nuclear, DK e o fator de decaimento do ^{223}Ra tabelado no folheto que acompanha a bula do fármaco. Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

3.4 Biodistribuição

Por ser muito semelhante ao cálcio, o ^{223}Ra se concentra nas áreas de metástases ósseas do câncer de próstata, que tipicamente são áreas com grande renovação óssea, ou seja, necessitam de cálcio para essa finalidade. Como o elemento fica depositado bem próximo às células metastáticas, a partícula alfa emitida quebra as moléculas de DNA dessas células. O fato é que, por ser grande, tal partícula consegue disseminar uma quantidade expressiva de energia (poder de ionização da radiação), ocasionando importantes danos às células metastáticas, porém sem penetração significativa na medula óssea e, portanto, com menor toxicidade medular. O mecanismo de ação do ^{223}Ra concentra-se principalmente nas metástases osteoblásticas do câncer de próstata, como mostra a Figura 23.

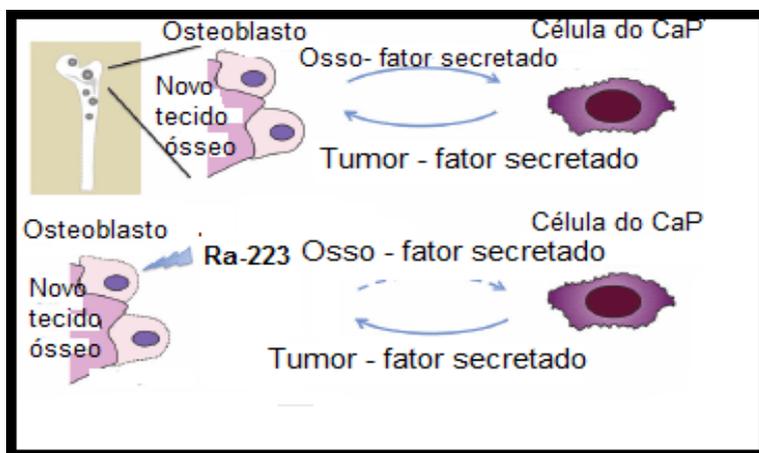


Figura 23 - Mecanismo de ação do tratamento com o cloreto de Ra^{223}

Fonte: Adaptado de TU (2015).

O cloreto de ^{223}Ra é um medicamento ideal para o tratamento direcionado de metástases osteoblásticas e possui um perfil de eficácia e toxicidade favoráveis.

3.5 Indicações

Essa terapia é indicada a pacientes que apresentavam CaP e foram submetidos a diferentes tratamentos, como: RT, cirurgia radical (prostatectomia), castração bioquímica (hormonioterapia). A Sociedade de Medicina Nuclear e a Imagem Molecular (SNMMI) considera o cloreto de ^{223}Ra uma terapia de primeira linha de tratamento; entretanto, a EANM indica o tratamento com o cloreto de ^{223}Ra após duas alternativas de tratamento.

O uso do cloreto de ^{223}Ra é uma terapia de radionuclídeos relativamente nova para pacientes com CPRC com presença de metástases ósseas e inexistência de metástases viscerais. Entre as terapias disponíveis atualmente para gerenciar metástases ósseas em pacientes com estágios avançados de câncer, o cloreto de ^{223}Ra é a única terapia alfa (α) direcionada, aprovada pelas autoridades de saúde para prolongar a sobrevivência desses pacientes com CaP.

Um estudo com 921 pacientes com CPRC e metástases esqueléticas, desenvolvido nos Estados Unidos da América (EUA) em 2011 chamado *ALpharadin in SYMPtomatic Prostate Cancer (ALSYMPCA)*, teve como objetivo comparar a eficácia do melhor padrão de tratamento mais o dicloreto de ^{223}Ra , versus o melhor padrão de tratamento mais placebo. A terapia com ^{223}Ra foi considerada segura e eficaz, provando a sobrevivência global, com uma redução de 30% na mortalidade, incluindo um tempo significativamente mais longo para recidiva sintomática óssea, como uma fratura, a necessidade de uma radioterapia orientada, uma intervenção em traumatologia para metástase esquelética ou compressão da medula espinal.

Esse benefício de melhora na sobrevida leva a exploração desse elemento como tratamento exclusivo ou combinado com outras terapias. Lembrando que a individualidade de cada paciente deve ser considerada, como seus sintomas gerais, carga patológica, perfil hematológico, bem como, os objetivos do tratamento.

3.6 Contraindicações

Esta terapia é vetada a crianças e a adolescentes. Todavia, nos casos em que o paciente estiver empregando cálcio, fosfato e/ou vitamina D, é necessária a interrupção temporária desses medicamentos.

Estudos relataram que fora do ensaio clínico, os benefícios da terapia com cloreto de ^{223}Ra no tratamento do CRPC ainda não foram totalmente

delineados na prática clínica e concluíram que outras considerações devem ser dadas à sequência no tratamento com cloreto de ^{223}Ra , incluindo o uso concomitante de outras drogas.

3.7 Interações medicamentosas e efeitos colaterais

Os estudos relacionados a interações medicamentosas são incipientes. O uso concomitante de outras terapias a que o paciente está submetido, como quimioterapia ou outra RT extensa deve ser informado ao médico nuclear. Outro cuidado deve ser as interações, como medicações como abiraterona associada à prednisona/prednisolona, pois isso pode aumentar o risco de fraturas ósseas e morte.

Em alguns casos clínicos, poderá haver a necessidade de interromper a terapia permanentemente devido a problemas na medula óssea. Os efeitos colaterais mais comuns durante o tratamento consistem em diarreia, náuseas, êmese, trombocitopenia e edema dos membros superiores e inferiores (edema periférico).

Para reduzir suas chances de desenvolver pressão alta ou efeitos cardíacos ou hipocalcemia, o médico prescreverá prednisona ou prednisolona. Ao tomar abiraterona, o paciente deve tomar um desses medicamentos todos os dias. Não deve parar a menos que seu médico o(a) aconselhe. Em uma emergência médica, pode ser necessário aumentar a dose de prednisona ou prednisolona. Se isso acontecer, o médico irá vê-lo(la) e aconselhá-lo(la) sobre como proceder. Enquanto estiver sendo tratado com abiraterona e prednisona ou prednisolona, o médico pode pedir-lhe para continuar com outros tratamentos. A abiraterona é usada com prednisona ou prednisolona em baixas doses, a dose recomendada de prednisona ou prednisolona é de 5 mg duas vezes ao dia. O medicamento é usado em combinação para:

- tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração assintomático ou levemente sintomático após falha da terapia de privação androgênica e
- tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração avançado previamente tratados com quimioterapia com docetaxel.

A abiraterona combinada com prednisona e terapia de privação de androgênio (agonista do hormônio liberador de gonadotrofina ou castração cirúrgica) é adequada para:

- tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático de alto risco, recém-diagnosticado, que não receberam terapia hormonal anteriormente (mHNPC) ou que receberam terapia hormonal por menos de três meses e continuam a responder à terapia hormonal (mHSPC).

3.8 Preparo e orientações

Faz-se necessário análises de sangue antes e durante o tratamento com o cloreto de ^{223}Ra . O médico nuclear solicita análises do sangue antes de iniciar o tratamento e antes de cada injeção para verificar o número de células do sangue e de plaquetas, pois se espera a diminuição do número de plaquetas (trombocitopenia), bem como a redução do número de neutrófilos (neutropenia, que pode causar um maior risco de infecções) (Quadro 6).

PERIODICIDADE	NEUTRÓFILOS	PLAQUETAS	HEMOGLOBINA
Antes da primeira administração	$\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{L}$	$\geq 10^9/\text{L}$	10,0 g/dL
Antes das demais administrações	$\geq 10^9/\text{L}$	$\geq 10^9/\text{L}$	8,0 g/dL

Quadro 6 - Critérios hematológicos mínimos para o tratamento com cloreto de ^{223}Ra
Fonte: Adaptado de Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2019).

3.9 Protocolo de administração

Para uma compreensão global da administração do cloreto de ^{223}Ra é importante conhecer o fluxo de um SMN (Figura 24).

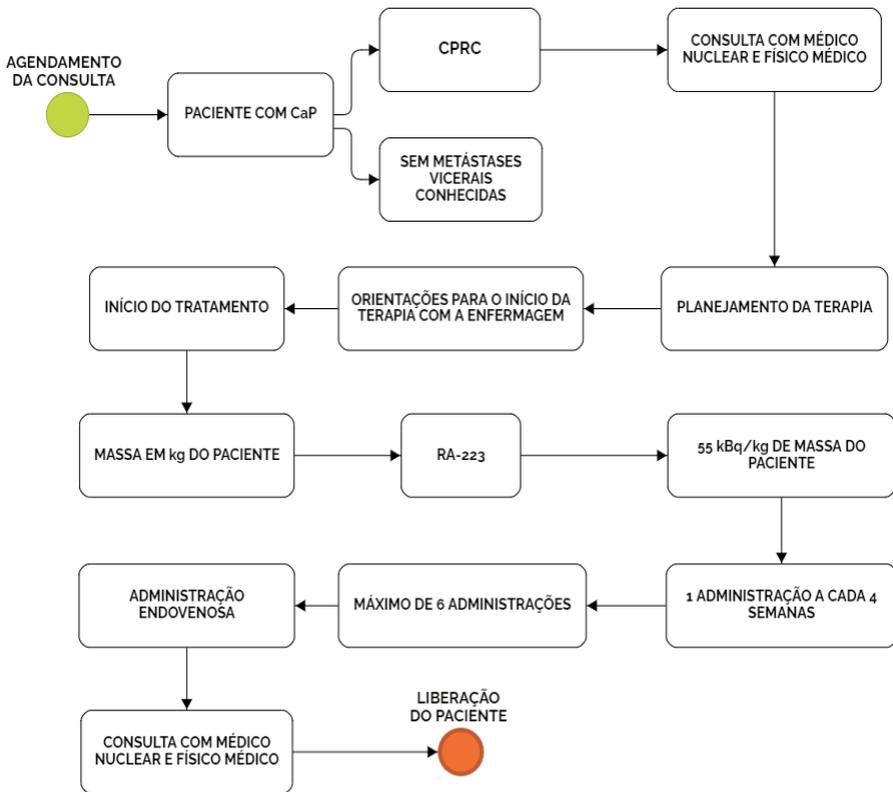


Figura 24 - Processo de administração do cloreto de ^{223}Ra
 Fonte: dos Autores (2022).

O cloreto de ^{223}Ra é enviado em doses terapêuticas individuais calibradas para a concentração de 1000 KBq/mL (27 μCi /mL) na data de referência em um volume de 6 mL. A previsão inicial de aquisição é de dez doses terapêuticas semanais com atividade de 59,94 MBq (1,62 mCi).

A atividade a ser administrada depende do peso do paciente e deve seguir as recomendações do fabricante, a prescrição do médico para o tratamento com, geralmente, 55 kBq (0,00149 mCi) por quilograma de peso corpóreo.

O cloreto de ^{223}Ra é uma solução injetável, utilizada no tratamento de metástases ósseas sintomáticas em pacientes com CPRC sem metástases viscerais conhecidas. Uma injeção endovenosa a cada quatro (4) semanas totalizando no máximo seis (6) aplicações.

A atividade prescrita pelo médico nuclear e as especificações de proteção radiológica estabelecida pelo SPR deve constar, também, o volume a ser retirado de acordo com o período decorrido em relação à data de referência e à atividade prescrita para o paciente. O Quadro 7 apresenta recomendações para o monitoramento do tratamento com cloreto de ^{223}Ra .

AVALIAÇÃO INICIAL		CICLO DE TRATAMENTO						ACOMPANHAMENTO
		C1 ^[a]	C2 ^[a]	C3 ^[a]	C4 ^[a]	C5 ^[a]	C6 ^[a]	
Biomarcadores	FA total ^[b]	I	I	R	I	I	R	R
	PSA ^[c]	NR	NR	I	NR	NR	R	R
	LDH	R	R	R	R	R	R	R
Exames de Imagem	Cintilografia óssea	NR	NR	NR	NR	NR	R	NR
	TC	NR	NR	I	NR	NR	R	R
	RM axial	NR	NR	I	NR	NR	I	I
Outros	Sintomas	R	R	R	R	R	R	R
	Hematológicos	R	R	R	R	R	R	R

I - Se clinicamente Indicado; **R** - recomendado e **NR** - Não é rotineiramente recomendado.

[a] Ciclo do tratamento com cloreto de ^{223}Ra .

[b] A fosfatase alcalina total (FA ou Total ALP) é medida por meio de sua atividade e corresponde à soma das diversas isoformas presentes no soro.

[c] Os níveis de PSA não apresentam com o ganho sobrevida em pacientes em tratamento com cloreto de ^{223}Ra .

Quadro 7 - Recomendações para monitoramento do tratamento com cloreto de ^{223}Ra

Fonte: Adaptado de Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2019).

3.10 Proteção radiológica

As recomendações das autoridades internacionais e nacionais por meio de diretrizes de proteção radiológica para uso do ^{223}Ra na prática clínica são recentes e aplicadas no manuseio do medicamento para o atendimento ao paciente.

A radiação α apresenta grande poder de ionização e pequeno poder de penetração (Figura 25), assim as ações de proteção radiológica estão relacionadas à contaminação, tanto para profissionais como para pacientes submetidos a terapia com ^{223}Ra .

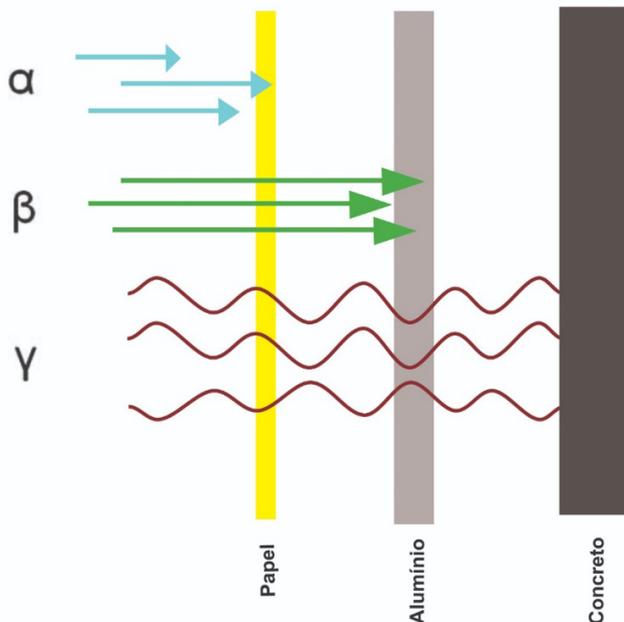


Figura 25 - Poder de penetração das radiações α , β e γ
Fonte: Adaptado de Lien *et al.* (2015).

Com base na Figura 25, o uso típico de luvas pode ser suficiente tanto para blindagem da radiação α , quanto para evitar o contato com a pele (contaminação) durante a manipulação, o preparo, a administração e o descarte do material contendo ^{223}Ra .

Uma partícula α ao mover-se num material interage, por forças de Coulomb, com os elétrons negativos e os núcleos positivos que constituem o átomo do material. Como resultado destas interações, as partículas carregadas perdem energia continuamente e, finalmente, são paradas após atravessar uma distância finita denominado alcance R .

O alcance depende do tipo e da energia da partícula e do material pelos quais as partículas exercem sua trajetória. A probabilidade de uma partícula atravessar um material sem sofrer uma interação é praticamente zero.

Para as partículas α , o alcance no ar em temperatura e pressão normais, 0°C e 760 mm é dado pela equação:

$$R(cm) = 0,56 \times E (MeV) \text{ para } E < 4 MeV$$

$$R(cm) = 1,24 \times E (MeV) - 2,62 \text{ para } 4 < E < 8 MeV$$

Para qualquer outro meio o alcance (R_m) de partículas α é dado por

$$R_m (mg/cm^2) = 0,56 \times A^{1/3} \times R$$

em que A é a massa atômica do meio, e R é o alcance da partícula α no ar.

Como mostrado, o alcance da radiação α emitida pelo ^{223}Ra , no ar, é dependente da energia, restrito a alguns centímetros. Na interação da partícula α , qualquer espessura de material pode ser uma blindagem eficiente na prática clínica, assim os riscos externos não são considerados, no entanto os riscos internos são graves.

Após administração do ^{223}Ra , o paciente submetido ao tratamento recebe um cartão sinalizando que foi administrado medicamento radioativo. Não há restrições quanto ao contato com outras pessoas depois de receber a terapia, entretanto durante a primeira semana após a injeção, pode haver alguma radioatividade no sangue, na urina e nas fezes, portanto deve-se tomar as seguintes precauções, tais como:

- o profissional deve usar luvas de procedimentos sempre que manipular ou executar procedimentos junto ao paciente;
- o paciente ao usar o vaso sanitário deve ser recomendado a usar a posição sentado e posteriormente, lavar as mãos;
- as roupas do paciente devem ser lavadas separadamente, principalmente as peças íntimas;
- o uso de preservativo durante a relação na primeira semana após a administração do ^{223}Ra é obrigatório;
- os exames de sangue, urina e fezes devem ser evitados na primeira semana;
- o paciente deve evitar qualquer procedimento médico invasivo na primeira semana após administração do ^{223}Ra .

O Quadro 8 apresenta outras ações, recomendações e cuidados que envolvem a proteção radiológica na prática clínica com ^{223}Ra .

AÇÃO	RECOMENDAÇÕES	CUIDADOS
Antes de iniciar o tratamento	Licenças para prática clínica do ^{223}Ra atualizadas, treinamento e pessoal autorizado no manuseio seguro do ^{223}Ra .	Monitores de radioatividade calibrados para o ^{223}Ra .
Entrega e armazenamento	O ^{223}Ra é fornecido em um frasco de vidro selado em um recipiente de chumbo (4 mm de espessura) e embalado em uma lata selada e acompanhado de documentação.	Deve ser armazenado no recipiente de chumbo em uma instalação segura e devidamente rotulado de acordo com as diretrizes da CNEN.
Preparo	Deve ser manipulado por profissional autorizado.	Uma seringa deve ser preparada com ^{223}Ra de acordo com as diretrizes relacionadas à proteção radiológica e a biossegurança.
Administração	A administração do ^{223}Ra deve ser realizada em uma área controlada. Administrar a injeção por via intravenosa lenta em até 1 minuto.	Siga os procedimentos normais de trabalho para o manuseio de radiofármacos e use precauções universais para manuseio e para a administração, evitando contaminação.
Dispensa	Em caso de contaminação e materiais expostos aos fluidos corporais e excremento.	Deve ser tratado como lixo radioativo de curta duração e de acordo com os procedimentos locais.
Contaminação	Se o contato com a pele ou os olhos, a área afetada deve ser lavada imediatamente com água.	Comunicar o supervisor de proteção radiológica e responsável técnico para iniciar as medições necessárias e os procedimentos para descontaminar a área.
Familiares e pacientes	Instruções (verbais e escritas) devem ser dadas aos pacientes e aos familiares.	Sobre os procedimentos de proteção radiológica a fim de minimizar a exposição à família e ao público após injeção.

Quadro 8 - Relaciona ações e cuidados para equipe e pacientes submetidos ao tratamento com ^{223}Ra

Fonte: Adaptado de Lien *et al.*, (2015).

A quantidade de radiação absorvida por uma pessoa a certa distância de uma fonte radioativa, durante certo período, pode ser avaliada, utilizando um detector apropriado ou um modelo de cálculo para obter o valor de alguma grandeza radiológica que a expresse. No caso particular do ^{223}Ra , a

exposição externa é mínima, no entanto, a exposição interna (tratamento) é máxima no órgão tratado.

REFERÊNCIAS

ADJAKLY, Mawussi et al. Prostate cancer: The main risk and protective factors– Epigenetic modifications. In: **Annales d'endocrinologie**. Elsevier Masson, v. 76, n. 1, p. 25-41, 2015. DOI: 10.1016/j.ando.2014.09.001

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts & Figures 2019**. American Cancer Society: Atlanta, GA, USA, 2019. Disponível em: <<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2019.html#:~:text=In%202019%2C%20that%20will%20be%20approximately%20140%2C690%20cancer%20cases%20diagnosed,17%25%20of%20all%20cancer%20deaths>> Acesso em: 26 out. 2019.

ASTRO. **Safety is No Accident**. American Society For Radiation Oncology. 2019. Disponível em: <<https://www.astro.org/Patient-Care-and-Research/Patient-Safety/Safety-is-no-Accident/SINA-Digital-Book>> Acesso em: 19 out. 2019.

BAYER S.A. Dirce Eiko Mimura. **Xofigo (cloreto de rádio (²²³ Ra))**. São Paulo, 2015. Bula de remédio. Disponível em: <https://pharma.bayer.com.br/html/bulas/publico_geral/Xofigo.pdf> Acesso em: 19 set. 2019.

BOLLA, Michel et al. The role of radiotherapy in localised and locally advanced prostate cancer. **Asian journal of urology**, v.6, n. 2, p. 153-61, abr. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n°. 529, de 1 de abril de 2013. **Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP)**. Disponível em:<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html>. Acesso em: 26 out. 2019

_____. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n°. 63, de 25 de novembro de 2011. **Dispõe sobre os requisitos de boas práticas de funcionamento para os serviços de saúde**. Disponível em:< http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0063_25_11_2011.html>. Acesso em: 26 out. 2019.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Resolução n° 38, de 4 de junho de 2008. **Dispõe sobre a instalação e funcionamento de serviços de medicina nuclear” in vivo”**. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0038_04_06_2008.html> Acess em: 25 set. 2020.

CARROLL P. R, *et al.* NCCN guidelines insights: Prostate cancer early detection, Version 2.2016. **J Natl Compr Canc Netw**, v.14, n. 5, p. 509-19, 2016. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0060

CLAUS, T. V.; ZOTTIS, A.; FLOR, R. C. Política de segurança para o paciente submetido ao tratamento de radioterapia. **Brazilian Journal of Radiation Sciences**, v. 8, n. 1, 2020.

DEN, R. B.; DOYLE, L. A.; KNUDSEN, K. E. Practical guide to the use of radium 223 dichloride. **Can J Urol**, v. 21, n. 2 Suppl 1, p. 70-76, 2014.

DOYLE, C. M, *et al.* Integration of radium-223 dichloride (Xofigo) into clinical practice for the treatment of castration-resistant prostate cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 7, p. 312-312, 2019.

GAO, R. W, *et al.* Single-fraction Stereotactic Body Radiation Therapy versus Conventionally Fractionated Radiation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer Bone Metastases. **Advances in radiation oncology**, v. 4, n. 2, p. 314-322, 2019.

GILLESSEN, S. *et al.* Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. **European Urology**, jan. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.01.012>> Acesso em: 18 abr. 2020.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2018 – Incidência de Câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, n. 1, p. 119-20, 2018. Disponível em <<https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/115/55>> Acesso em: 20 de outubro de 2019.

LIEN, Li. M. E.; TVEDT, B.; HEINRICH, D. Treatment of castration-resistant prostate cancer and bone metastases with radium-223 dichloride. **International Journal of Urological Nursing**, v. 9, n. 1, p. 3-13, 2015.

MORIKAWA, L.; FERREIRA, C. G. M. **Radioterapia Contemporânea**. 1.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018.

PALMEDO, H. *et al.* 860P Pain evaluation in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with radium-223 (Ra-223) in the PARABO observation study. **Annals of Oncology**, v. 30, n. Supplement_5, p. 325-35, 2019.

PARKER, C. *et al.* Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. **N Engl J Med**, v. 369, p. 213–223, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755

POEPEL, T. D. *et al.* EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v.45, n. 5, p. 824-45, mai. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29234845>> Acesso em: 19 set. 2019.

SILVA, A. T. *et al.* Assistência de enfermagem e o enfoque da segurança do paciente no cenário brasileiro. **Saúde Debate**. Rio de Janeiro, v. 40, n.111, p. 292-301, out-dez 2016. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/sdeb/v40n111/0103-1104-sdeb-40-111-0292.pdf>>. Acesso em: 26 out. 2019.

SIMÕES, Rafael Figueiredo Pohlmann. **PADRONIZAÇÃO ABSOLUTA DO Ra-223 E CALIBRAÇÃO DOS SISTEMAS DE REFERÊNCIA DO LNMRI**. 2018. 134 f. Tese (Doutorado) - Curso de Física Médica, Programa de Pós-Graduação em Radioproteção e Dosimetria do Instituto de Radioproteção e Dosimetria da Comissão Nacional de Energia Nuclear, Rio de Janeiro, 2018.

SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING. **Xofigo® (radium Ra 223 dichloride)**. Virginia, 2019. Disponível em: <<http://www.snmmi.org/ClinicalPractice/QandADetail.aspx?ItemNumber=1895>> Acesso em: 19 set. 2019.

SOLNES, L. B. *et al.* Theranostics: leveraging molecular imaging and therapy to impact patient management and secure the future of nuclear medicine. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 61, n. 3, p. 311-318, 2020.

SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

TAUHATA, L. *et al.* **Radioproteção e Dosimetria: Fundamentos**. 9ª revisão. Rio de Janeiro: IRD/ CNEN, 2013.

TEO, Min Yuen; RATHKOPF, Dana E.; KANTOFF, Philip. Treatment of Advanced Prostate Cancer. **Annual Review Of Medicine**, [S.L.], v. 70, n. 1, p. 479-499, 27 jan. 2019. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-med-051517-011947>.

WONDERGEM, M. *et al.* Early lesion detection with 18 F-DCFPyL PET/CT in 248 patients with biochemically recurrent prostate cancer. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 46, n. 9, p. 1911-18, 2019.

YEKU, O.; SLOVIN, S. F. Metabolism and pharmacokinetics of radium-223 in prostate cancer. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v. 11, n. 5, p. 843-849, 2015.

TRATAMENTO COM OCTREOTATO-DOTA¹⁷⁷LU

Tatiane Sabriela Cagol Camozzato
Rafaela Maria Diniz
Rochelle Zacchi Luz
Vagner Bolzan

4.1 Características do ¹⁷⁷Lu

O Lutécio-177 (¹⁷⁷Lu) é um isótopo radioativo, emissor de radiação β, aplicado em MN para a terapêutica de neoplasias do sistema neuroendócrino e radioimunoterapia. Devido este elemento possuir uma energia β de média energia (490 Kev com energia máxima de 500 Kev), ele se torna muito eficiente quando utilizado no processo terapêutico de micrometástases, uma vez que resulta em baixa dose nos tecidos não-alvos e, também, por ter a capacidade de emitir radiação γ ele permite a aquisição de imagens cintilográficas. Apresenta-se meia-vida de 6,7 dias.

O emprego deste radionuclídeo terapêutico em MN é algo recente, que se acentua progressivamente. Uma das moléculas radiomarcadas com ¹⁷⁷Lu para terapia com radionuclídeo para tratamento das neoplasias do sistema neuroendócrino, é o que provém da somatostatina Octreotato tetra-xetana DOTA resultando Octreotato-DOTA¹⁷⁷Lu. Os análogos dos receptores podem ter outros marcadores, como o DOTATOC (DOTA-Tyr3-octreotide), DOTANOC (DOTA-1NaI3 octreotide), DOTATATE (DOTA-Tyr3-octreotate).

4.2 Terapia de Tumores Neuroendócrinos (NET)

Os NET foram inicialmente descritos em 1888 por Lubarsch e se caracterizam pela produção de substâncias conhecidas como peptídeos vasoativos, capazes de gerar quadros clínicos extremamente desconfortáveis conhecidos como Síndrome Carcinoide (rubor, taquicardia, cólicas intestinais e diarreia).

Dentre as principais finalidades da terapia com Octreotato-DOTA-¹⁷⁷Lu, destacam-se a

- consolidação da enfermidade;
- diminuição geralmente parcial do volume do tumor;
- diminuição da função do tumor (tumor hipofuncionante);
- melhoria dos sintomas e da qualidade de vida.

A efetividade desta terapia é maior nos pacientes cujo tumor possui captação elevada do radiofármaco e que não se encontram em estágio terminal, tendo em vista que quem desenvolve esta Síndrome geralmente são indivíduos que já apresentam metástases. O tratamento destes tumores, sempre que possível, deve ser cirúrgico para ressecção total do tumor, porém nem sempre o diagnóstico é realizado há tempo. Os medicamentos habitualmente utilizados para os tumores metastáticos são os quimioterápicos e os análogos da somatostatina.

4.3 Fisiopatologia dos Tumores Neuroendócrinos

Apesar de a ocorrência destes tumores em pulmão, estômago, apêndice vermiforme, ceco, timo, pâncreas, fígado, duodeno, jejuno, íleo e reto, habitualmente são os tumores localizados no intestino, apêndice e ceco que mais produzem os peptídeos vasoativos. Os análogos da somatostatina são úteis em bloquear a secreção de peptídeos vasoativos e dessa forma controlar os sintomas da Síndrome Carcinoide. Os dois análogos frequentemente empregados são o Octreotide e o Lanreotide.

Esta doença tem baixa incidência; candidatos à terapia com tumores que super expressam receptores da somatostatina subtipo dois normalmente apresentam tumores gastroenteropancreáticos ou bronquiais.

Pacientes com feocromocitomas, paragangliomas, neuroblastomas e carcinoma medular de tireoide também podem tratar. Idealmente os pacientes devem apresentar NETs bem diferenciados ou moderadamente diferenciados, definidos como NETs grau 1 ou 2. A Figura 26 apresenta um esquema representando o processo fisiológico do Octreotato-DOTA¹⁷⁷Lu.

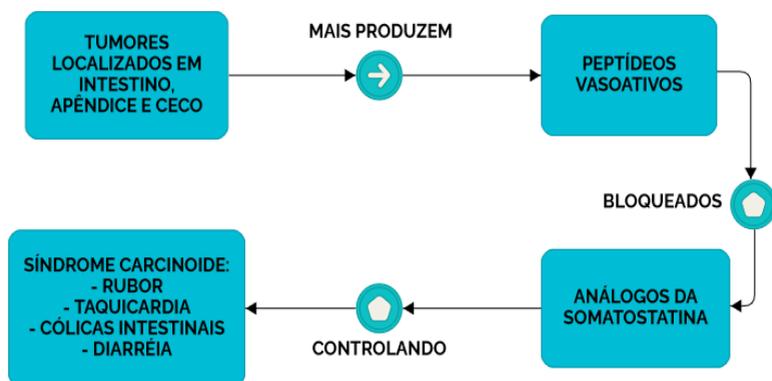


Figura 26 - Representação do processo fisiológico do Octreotato-DOTA¹⁷⁷Lu
Fonte: dos Autores (2022).

4.4 Biodistribuição

Assim que o medicamento se encontra na circulação sanguínea, o seu componente octreotídico, análogo fisiológico da somatostatina identifica todas as células tumorais que apresentam tais receptores em sua superfície e conecta-se a elas. De modo simultâneo, as emissões radioativas do ^{177}Lu interagem com os tecidos doentes e agredem as células dos volumes tumorais que podem se instalar nos pulmões, estômago, apêndice, ceco, timo, pâncreas, duodeno, jejuno, íleo e reto, fígado, órbita ocular. O radionuclídeo é excretado 64% nas primeiras 24 horas pelos rins por meio da urina. A Figura 27, abaixo, mostra o esquema representando a biodistribuição do Octreotato- ^{177}Lu no organismo.

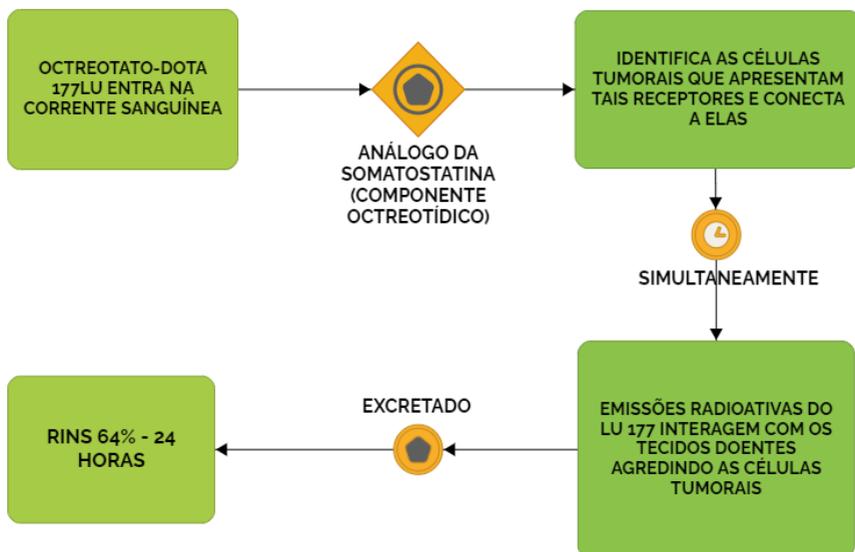


Figura 27 - Representação da biodistribuição do Octreotato- ^{177}Lu no organismo

Fonte: dos Autores (2020).

4.5 Indicações

Este tratamento está indicado para pacientes com neoplasias do sistema neuroendócrino e não neuroendócrino, com considerável expressão de receptores da somatostatina subtipo 2, metastáticos ou inoperáveis,

evidenciada pela cintilografia ou PET/CT com ^{68}Ga , realizada geralmente com OCTREOSCAN (droga semelhante a somatostatina)¹.

4.6 Contraindicações

Esta terapia é vetada para pacientes com insuficiência renal (elevação dos níveis de creatinina ou ureia); pacientes com depressão da medula óssea (redução de glóbulos vermelhos ou brancos ou de plaquetas); NET mal diferenciados; mulheres grávidas ou em período de amamentação e pacientes psiquiátricos graves.

Quanto às condições que necessitam de cuidados especiais, porém não impedem o paciente de realizar a terapia são pacientes cuja doença não esteja estável; pacientes pouco colaborativos; enfermos com vasto e disseminado comprometimento hepático e pacientes com Índice de Karnofsky menor que 60% e cuja expectativa de vida seja menor que três meses.

4.6.1 Exames laboratoriais para a terapia

Os valores necessários dos exames laboratoriais para a execução da terapia são:

- Hemograma (hemoglobina $\geq 8,86$ g/dL; leucócitos $\geq 2.000/\text{mm}^3$ e plaquetas $\geq 80.000/\mu\text{L}$);
- Bilirrubina total: menor ou igual a 3x o limiar superior da normalidade;
- Albumina sérica: valor depende do tempo de protrombina; se normal: menor que 30g/L; se alterada $\geq 30\text{g/L}$;
- Creatinina de 24h ou de EDTA marcado com 51cromo: deve ser inferior a 40-50 ml/min e a creatinina deve ser abaixo de 1,40 $\mu\text{mol/L}$ ou 1,5 mg/dL.

4.7 Interações medicamentosas e efeitos colaterais

Previamente, a terapêutica é essencial à suspensão do seguinte medicamento:

- Acetato de Octreotida (Sandostatin): se for via subcutânea: suspender por 24 horas; se for de longa duração a suspensão deve ser por quatro semanas.

1 Pesquisas atuais têm recomendado, nos casos em que a ressecção cirúrgica com finalidade curativa não é apropriada, o emprego da terapia antes do tratamento principal para a retirada do tumor, pois resultados indicam que em alguns pacientes foi possível a remoção efetiva e completa do tumor.

A localização, o volume e a atividade das metástases devem ser estudadas previamente para o planejamento terapêutico dos possíveis efeitos colaterais como metástases hepáticas ou função comprometida do órgão, toxicidade hepática pode ocorrer.

Apesar de a maioria das vezes acontecer de forma leve, a toxicidade renal constitui uma das reações adversas possíveis, devido à filtração de pequenos peptídeos pelos capilares glomerulares e sua consequente reabsorção e sua retenção no sistema tubular, ocasionando com isso um acúmulo de radiação nos rins. Dessa forma, é preciso um tratamento personalizado com dosimetria, visto que um planejamento terapêutico é indispensável para que o Médico Nuclear reduza a toxicidade hepática e renal. Além disso, observou-se nos pacientes que se submeteram a terapia, outras reações adversas, bem como suas incidências:

- Enjoo: 30%;
- Êmese: 15%;
- Alopecia pequena e temporária: 65%;
- Diminuição da hemoglobina (anemia): em torno de 6%;
- Redução dos leucócitos (leucocitopenia): em torno de 12%;
- Número reduzido de plaquetas no sangue (Plaquetopenia): em torno de 5%.

4.7.1 Efeitos colaterais crônicos

Os efeitos colaterais crônicos são:

- toxicidade renal ocorrer com piora da creatinina de 3,8% ao ano;
- mielotoxicidade severa (grau 3 e 4), geralmente, reversível.

Os rins são os órgãos críticos a reabsorção tubular proximal do radiopeptídeo e a subsequente retenção no interstício resultam em irradiação renal. A nefrotoxicidade é acelerada por fatores de risco, como hipertensão pré-existente ou diabetes.

4.8 Preparo e orientações

É importante que, no máximo três meses, antes de iniciar a terapia o paciente tenha realizado uma TC ou RM para estudo anatômico, bem como tenha feito também uma cintilografia ou PET/CT com ^{68}Ga , a fim de demonstrar uma aceitável captação do análogo radiomarcado da somatostatina.

Também são necessárias a realização e a avaliação de exames laboratoriais em um período anterior a duas semanas da aplicação. Esses precisam apresentar os valores necessários descritos no item 4.6.1 deste capítulo. Se os valores encontrados não alcançarem os parâmetros recomendados,

entre uma aplicação e outra, deve-se realizar a seguinte instrução:

- refazer os exames a cada 1 ou 2 semanas até que alcancem o limiar mínimo necessário;
- se o tempo para recuperação dos parâmetros mínimos de sangue e urina, após a última aplicação, for entre 10 e 16 semanas, deve-se realizar a terapêutica com a metade da atividade (3,7 GBq -100 mCi);
- se o tempo para recuperação dos parâmetros mínimos de sangue e urina, após a última aplicação, for maior que 16 semanas, deve-se considerar a suspensão da terapêutica;
- realizar imagens cintilográficas entre 1 e 5 dias após a administração da dose terapêutica (PCI pós-dose), preferencialmente com colimador de média energia. Caso esse não esteja disponível, recomenda-se realizar imagens com 1 dia utilizando colimador de alta energia e 3 a 5 dias após com colimador de baixa energia.

Nos pacientes que possuem comprometimento dos rins ou que já tiveram episódios de cálculo e/ou obstrução renal, é necessária, antes das aplicações, a realização de uma cintilografia dinâmica com radiofármaco DTPA-^{99m}Tc e avaliação por meio da realização do método de Gates da taxa de filtração glomerular

Os pacientes que apresentam incontinência urinária devem ser cate-terizados antes da administração, uma vez que o cateter deve permanecer no local por dois dias. Antes de iniciar o tratamento, o paciente deverá ser comunicado verbal e por escrito, bem como terá que assinar um termo de consentimento informado. Após o tratamento, as pacientes do sexo feminino devem evitar a gravidez por pelo menos seis meses e os do sexo masculino devem considerar o esperma bancário antes da terapia.

4.9 Protocolo de administração

Nos pacientes internados, o processo terapêutico será realizado de forma ambulatorial:

- Primeiramente, será necessária a punção de uma veia periférica no paciente com a colocação de extensor de três vias (uma para infusão do Soro fisiológico (SF) com aminoácidos, outra para infusão do Octreotato-DOTA¹⁷⁷Lu e outra para infusão de medicações) ou se o paciente preferir, pode ser realizado uma punção periférica em cada membro superior (um acesso para infusão do Octreotato-DOTA¹⁷⁷Lu e outra punção para infusão de SF com aminoácidos e demais medicações).
- Após começar a infusão de SF de 1 litro, com aminoácidos, em bomba de infusão a 250ml/h, no tempo de quatro horas.

- Após 30 minutos de infusão dos aminoácidos, iniciar a infusão de SF de 100ml com o conteúdo do frasco de Octreotato- ^{177}Lu , a 200ml/h, no tempo máximo de 30 minutos.
- Encerrada a administração de SF de 100ml com o conteúdo do frasco, lavar o equipo de soro com 50 ml de SF.
- O Octreotato- ^{177}Lu deverá ser administrado de três a cinco vezes, com intervalo mínimo de seis semanas e máximo de 10 semanas entre as aplicações.

A fim de diminuir as reações adversas provenientes da terapêutica, é recomendada antes e após a infusão dos aminoácidos, conforme prescrição padrão, a administração dos seguintes medicamentos:

→ **Antes da infusão dos aminoácidos:**

ONDANSETRONA 8 mg 01 ampola, diluída em 50 ml de SF, por via endovenosa;

RANITIDINA 150 mg, 01 Comprimido por via oral;

DIMENIDRINATO 50 mg por via oral, 1 comprimido de 8/8 horas.

→ **Depois da infusão dos aminoácidos:**

PARACETAMOL (750 mg, 01 comprimido por via oral, em caso de algia, de 6/6 horas.

A Figura 28 mostra o processo de administração do Octreotato- ^{177}Lu .

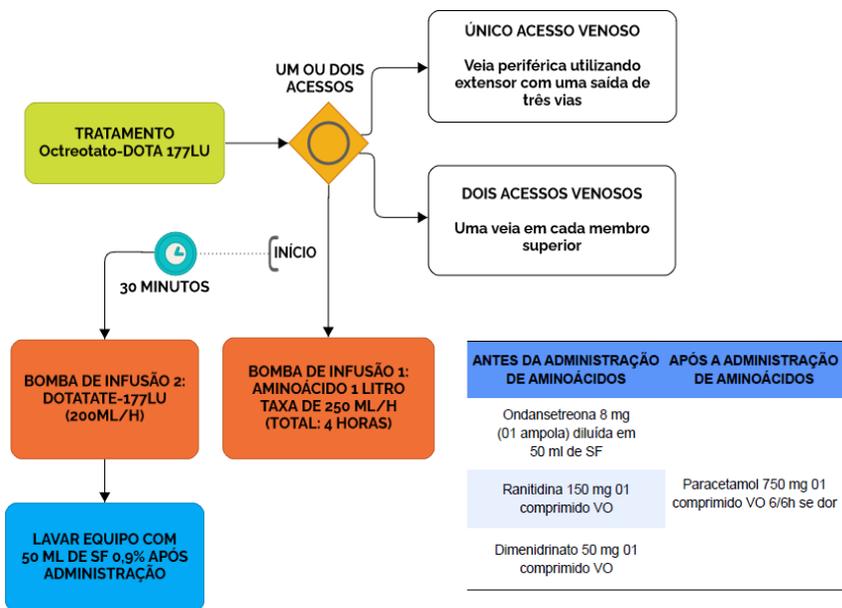


Figura 28 - Processo de administração do ^{177}Lu

Fonte: dos Autores (2022).

A Figura 29 mostra o fluxo feito pelo paciente em um SMN para o tratamento com Octreotato- ^{177}Lu .

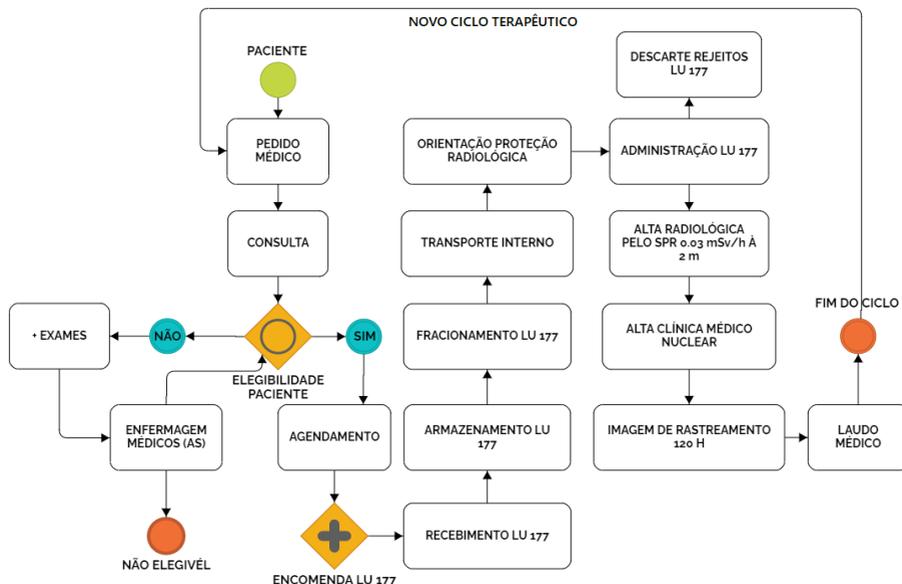


Figura 29 - Fluxograma geral do ciclo do ^{177}Lu
 Fonte: dos Autores (2022).

4.10 Proteção radiológica

Sempre que possível, é essencial a realização da dosimetria específica do paciente, a fim de verificar a dose absorvida e, possivelmente, prever o risco de toxicidade renal. Dessa forma, diferentes métodos de dosimetria, práticos ou sofisticados, podem ser aplicados dependendo das finalidades e da disponibilidade de recursos.

Os dados de entrada incluem amostras de sangue, urina e imagens cintilográficas programadas, permitindo uma visão detalhada sobre a distribuição das atividades. Já o Medical Internal Radiation Dose (MIRD) representa o formalismo de referência para dosimetria interna, esse software (OLINDA / EXM) tem sido utilizado para derivar estimativas médias de doses absorvidas para ^{177}Lu .

Ao longo de uma semana após a infusão da terapia, é necessário que os pacientes sigam as seguintes recomendações:

- não ter contato com crianças até 5 anos e com mulheres grávidas;
- não ter relações sexuais;
- ao usar o vaso sanitário, desferir sempre duas descargas;
- ao tomar banho, não urinar;
- aumentar a ingestão hídrica;
- seguir preparo e orientações conforme tópico 3.8 deste capítulo;
- seguir as orientações do Médico Nuclear e do SPR da Instituição.

No Quadro 9 abaixo, apresentam-se as orientações relacionadas ao número de dias, para os pacientes que foram submetidos à terapia com Octreotato- ^{177}Lu .

ORIENTAÇÕES PARA O PACIENTE	Nº DE DIAS
Número de dias que você deve dormir sozinho.	5
Número de dias que você deve dormir sem a presença de gestantes ou crianças no quarto.	14
Número de dias que você não deve trabalhar*.	3*
Número de dias que você deve manter a distância de pelo menos 1 metro de um adulto.	2
Número de dias que você deve manter a distância de pelo menos 2 metros de gestantes ou crianças.	7
Número de dias que você deve evitar locais públicos.	2
Número de dias que você deve evitar presença em escolas ou creches.	14
Número de dias que você deve lavar suas roupas separadamente.	10

*Apenas uma recomendação em função dos possíveis efeitos colaterais.

Quadro 9 - Orientações para o paciente submetidos à terapia com Octreotato- ^{177}Lu
 FONTE: DOT-IPEN-177 octreotato tetraxetana (^{177}Lu).

4.10.1 Proteção Radiológica de Indivíduo Ocupacionalmente Exposto (IOE)

As recomendações gerais aos IOE envolvem os cuidados com relação à radiação emitida pelo paciente. O Quadro 10 relaciona o tempo e a taxa de dose a um metro do paciente em terapia com Octreotato- ^{177}Lu .

TEMPO APÓS ADMINISTRAÇÃO	ATIVIDADE ADM 7.4GBQ/200MCI
1 hora	38 ± 7 µSv/h à 1m
4 horas	23 ± 6 µSv/h à 1m
24 horas	7 ± 2 µSv/h à 1m
48 horas	5 ± 1 µSv/h à 1m
Meia-vida efetiva	30 ± 10 h

Quadro 10 - Taxa de dose a um metro do paciente

De acordo com o Quadro 11, observa-se a relação entre o tempo de internação, o ciclo de tratamento em que o paciente se encontra e a dose efetiva aos indivíduos do público, para pacientes em terapia com Octreotato-DOTA¹⁷⁷Lu.

TEMPO DE INTERNAÇÃO	DOSE EFETIVA / CICLO	4 CICLOS	6 CICLOS	8 CICLOS
48 horas	139±53 µSv	0.6mSv	0.8mSv	1.2mSv
6 horas	202±43 µSv	0.8mSv	1.2mSv	1.6mSv

Quadro 11 - Relação entre o tempo, ciclo e a dose efetiva aos indivíduos do público

REFERÊNCIAS

BODEI, L. *et al.* Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Y-DOTATOC and ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 35, n. 10, p. 1847-1856, 2008.

COSTA, A. F. E., *et al.* Tratamento De Tumores Neuroendócrinos Por Medicina Nuclear: Revisão Sistemática Da Eficácia E Segurança Do Radiofármaco Dotatate-¹⁷⁷Lu. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, Rio de Janeiro, v. 6, n. único, p.15-21, 2014. Disponível em:<<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/06/964730/24006-texto-do-artigo-94576-1-10-20141214.pdf>> Acesso em: 17 out. 2019.

HENDIFAR, Andrew E.; MARCHEVSKY, Alberto M.; TULI, Richard. Neuroendocrine Tumors of the Lung: current challenges and advances in the diagnosis and management of well-differentiated disease. **Journal Of Thoracic Oncology**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 425-436, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.2222>.

HOPE T. A., *et al.* Procedure standard for somatostatin receptor based peptide receptor radionuclide therapy with (177) LuDOTATATE. **J Nucl Med**, v. 60, n. 7, p. 937-43, 2019. DOI: 10.2967/jnumed.118.230607

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES. Elaine Bortoleti de Araújo. **DOT-IPEN-177 octreotato tetraxetana (177 Lu)**. São Paulo: Centro de Radiofarmácia, IPEN, 2019. Bula de remédio. Disponível em: <https://www.ipen.br/portal_por/conteudo/geral/BULA%20DOT-IPEN-177%20Profissional%20da%20saude.pdf> Acesso em: 19 set. 2019.

LUBARSCH, O. Ueber den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberculose. **Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin**, v. 111, n. 2, p. 280-317, 1888.

SILVA, Jefferson de Jesus. **Radiomarcção de Inibidor de PSMA COM ¹⁷⁷Lu e avaliação biológica do potencial para aplicação no tratamento do câncer de próstata**. 2017. 133 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências na Área de Tecnologia Nuclear, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2017.

SILVA, Fabrício Fernandes Vaz da. **Medida absoluta da atividade e determinação da probabilidade de emissão gama por decaimento do Lu-177**. 2011. 88 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências na Área de Tecnologia Nuclear, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR. (SBM). 2019. Disponível em: <<http://sbmn.org.br/educacao/guidelines-e-orientacoes/>> Acesso em: 19 out. 2019.

TRATAMENTO COM PSMA-¹⁷⁷LUTÉCIO

Tatiane Sabriela Cagol Camozzato
Diego Pianta
Caroline Scalabrin de Oliveira Alves
Vagner Bolzan

5.1 Características do elemento

Como se viu, anteriormente, o ¹⁷⁷Lu é um radionuclídeo em que a maior parte do seu decaimento se dá a partir da emissão de partículas β de média energia (490 keV) com uma energia máxima de (500 keV) e penetração máxima inferior a dois milímetros, responsáveis pelo efeito terapêutico do isótopo em questão. O alcance mais curto da partícula β do ¹⁷⁷Lu fornece melhor irradiação de tumores pequenos em contraste com outros radionuclídeos equivalentes.

A partícula β apresenta moderado poder de penetração e de ionização no meio celular. Ao entrar em contato com o material biológico, ocorrem danos diretos e indiretos causados pela ionização. De forma direta, a quebra da fita de dupla hélice do DNA celular é um dos mecanismos de apoptose (morte programada) celular. Indiretamente, as partículas β causam ionização do meio, levando à criação de radicais livres de oxigênio que, então, também levam à morte celular. Além da emissão de partículas β, o ¹⁷⁷Lu emite, em menor proporção, radiação γ de baixa energia a 208 e 113 keV, o que permite a realização de imagens cintilográficas.

Assim como para tumores neuroendócrinos, em que se combina o isótopo ¹⁷⁷Lu com análogos de somatostatina, em casos de CaP o ¹⁷⁷Lu é utilizado em combinação com PSMA (uma proteína localizada na membrana das células cancerosas prostáticas), resultando em PSMA-¹⁷⁷Lu.

Além disso, ¹⁷⁷Lu tem uma meia-vida física relativamente longa de 6,73 dias (162 horas). São essas propriedades físicas que permitem a entrega de altas atividades de PSMA-¹⁷⁷Lu às células do CaP.

Lutécio-¹⁷⁷ pode afetar diretamente na radiomarcagem de moléculas, a partir de duas rotas diferentes. A produção direta consiste em uma irradiação de nêutrons (n, γ) do lutécio-176, convertendo-o em lutécio-¹⁷⁷, entretanto a conversão não é 100%. Na amostra ainda sobrarão lutécio-176 não radioativo, chamado de transportador. O emprego do lutécio-177 com transportador apresenta duas principais desvantagens: a possibilidade de alteração da atividade específica de marcação entre diferentes lotes e o maior consumo de peptídeo. Esses fatos explicam o estudo de escolamento dos lotes piloto de produção com lutécio-177 isento de transportador.

O segundo método de produção do lutécio-177 é indireta e envolve a irradiação com nêutrons (n, γ) do itérbio-176, modificando-o em itérbio-177 que, por sua vez, torna-se em lutécio-176 por meio de um decaimento beta (tempo de meia vida de 1,9 horas), de modo que o lutécio obtido no final está livre de massa lutécio não radioativo, ou seja, nenhum transportador.

Levando-se em conta as duas rotas de produção de lutécio-177, a atividade específica do lutécio-177 produzida pela via direta é em torno de 30% menor do que a produzida pela via indireta. No entanto, estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que a radiomarcagem de PSMA-617 com lutécio-177 em suas diferentes atividades específicas não influenciou na captação tumoral do radiofármaco, independente da presença ou da ausência do transportador no radionuclídeo.

5.2 Terapia

O PSMA-¹⁷⁷Lu, uma pequena molécula radiomarcada, liga-se com alta afinidade ao PSMA, permitindo a terapia de partículas β direcionada à patologia mencionada. Os pacientes ao evoluírem para doença em tecidos moles ficam sem alternativa de tratamento. Embasados nesta realidade, pesquisadores europeus publicaram, no segundo semestre de 2019, diretrizes para terapia com ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, em virtude da segurança e do impressionante percentual de resposta obtido em inúmeros pequenos estudos. Confirmados na publicação de ensaio clínico internacional fase III em junho de 2021 VISION (NCT03511664) em que se observaram altas taxas de resposta, baixa toxicidade, redução da dor e, em alguns casos, remissão a longo prazo de marcadores da doença. Dessa forma, o desfecho mostrou aumento da sobrevida livre de progressão baseada em imagens e sobrevida global, quando comparado ao tratamento padrão aplicado em pacientes com CPmRC avançado.

A terapia com PSMA-¹⁷⁷Lu é voltada ao tratamento da doença disseminada em outros órgãos do corpo e permite redução do volume das lesões, declínio do PSA, melhora na qualidade de vida, redução das complicações de metástases, incluindo dores e sobrevida média, de acordo com estudos de 15,1 meses.

Após a administração do radionuclídeo, o paciente deve ser isolado em um quarto blindado com chumbo (no item 1.3.1.2 do capítulo 1 explica como é o Quarto terapêutico) para garantir a proteção radiológica adequada. A terapia com PSMA-¹⁷⁷Lu geralmente requer a hospitalização de pacientes por um período com o objetivo de diminuir a taxa de dose, evitando exposição desnecessária à radiação dos membros do SMN, aos familiares e ao público em geral.

5.3 Fisiopatologia do Paciente com Câncer Resistente à Castração

O CPRC é uma patologia altamente letal, sendo imperativa a busca de novas terapias mais promissoras aos pacientes. É o carcinoma mais comum e a segunda causa de morte por tumores malignos, sendo mais frequente em adultos do sexo masculino, sobretudo naqueles com mais de 65 anos de idade, os quais correspondem a 64% dos novos casos de pacientes diagnosticados com a doença.

Esta neoplasia é derivada de tecido glandular, responsável pela maioria das neoplasias que, geralmente, avançam localmente antes de se tornarem metastáticas. A possibilidade de o paciente estar com a doença pode ser observada no exame de próstata, de acordo com a presença de áreas nodulares ou assimétricas; também se pode observar no exame de sangue um nível elevado de PSA. Vale ressaltar que o aumento do PSA não é causado apenas pelo CaP, mas pode ocorrer em outras doenças benignas, como a hiperplasia prostática benigna. É indicado a biópsia da próstata para pacientes com expectativa de vida maior que 10 anos ou com sintomas de metástase, para confirmar a suspeita e dar início ao tratamento.

5.3.1 Câncer de próstata: uma breve introdução

O CaP é o segundo câncer mais comum na população masculina no Brasil, atrás apenas do câncer de pele não-melanoma. Em mortes, também, ocupa a segunda posição, dessa vez sendo suplantado por câncer de pulmão. Em 2020, o INCA estimou em 65.840 o número de novos diagnósticos de câncer de próstata no Brasil, como mostra a Tabela 3 abaixo:

LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA	CASOS NOVOS	%
Próstata	65.840	29,2
Cólon e Reto	20.540	9,1
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.760	7,9
Estômago	13.360	5,9
Cavidade Oral	11.200	5,0
Esôfago	8.690	3,9
Bexiga	7.590	3,4
Laringe	6.470	2,9
Leucemias	5.920	2,6
Sistema Nervoso Central	5.870	2,6
Todas as Neoplasias, exceto pele não melanoma	225.980	100,0
Todas as Neoplasias	309.750	

Tabela 3 - Incidência estimada conforme a localização primária do tumor para o sexo masculino

Fonte: Adaptado de INCA (2020).

Se detectado de forma precoce, o CaP apresenta altas taxas de cura, com sobrevida em cinco anos de aproximadamente 100% dos casos. Nos casos de CPRC, quando a doença se espalhou e se encontra em ossos ou outros órgãos a taxa de sobrevida em cinco anos cai a 31% dos casos, de acordo com a Sociedade Americana de Câncer. Nos casos de CaP inicial com necessidade de tratamento, as opções mais comuns são cirurgia ou radioterapia externa.

Em alguns pacientes, entretanto, mesmo que submetidos a tratamentos curativos (aqueles que têm intenção de curar o paciente) e o câncer pode voltar a se manifestar, o que é conhecido como recidiva. Nesse estágio de doença, conhecido como CPRC paciente com câncer resistente à castração (seja castração química - com fármacos - ou cirúrgica - retirada de testículos), novas modalidades de tratamento ganham importância como terapia de privação hormonal (a maioria dos casos de CaP depende de estímulo de androgênio para seu desenvolvimento). Dessa forma, a retirada do estímulo hormonal tende a controlar, de forma muito satisfatória, a doença, por período que pode se prolongar por vários anos.

Eventualmente, o CaP se modifica e deixa de necessitar de estímulo hormonal para seu desenvolvimento. Nesse momento de privação hormonal, já não apresenta capacidade de controlar a doença e outras terapias são indicadas, como tratamentos quimioterápicos e, mais recentemente, terapia com radionuclídeos.

5.3.2 PSMA - Antígeno Específico de Membrana Prostática

O PSMA é uma proteína transmembrana que, apesar do nome, não é específica de próstata. Existe expressão também desta proteína em outros órgãos do corpo, como glândulas salivares. De forma resumida; entretanto, sabe-se que a expressão de PSMA, ainda que não específica, é muito maior em células do CaP do que em células benignas de próstata, na ordem de 100 a 1000 vezes maior. Esse conhecimento de significativa expressão de PSMA por células malignas permitiu a adoção de métodos moleculares de diagnóstico por imagem e de tratamento tendo a expressão desta proteína como terapia alvo.

O uso de PET/CT com PSMA como alvo, conhecido como PET/CT PSMA-⁶⁸Ga, ganhou importância nos últimos anos, sendo capaz de identificar pequenos focos de recidiva da doença. A importância disso reside no fato de que, até sua introdução, os métodos tradicionais de imagem, muitas vezes, não eram capazes de determinar o local de recidiva de doença nos casos em que o valor de PSA sanguíneo se eleva, mas em pequena monta. A identificação precoce do sítio de recidiva apresenta significado clínico ao permitir terapias guiadas e, potencialmente, mais curativas, se comparados aos casos em que o paciente se encontra com doença metastática disseminada.

Mais recentemente, apoiado no conhecimento da alta expressão de PSMA pelas células de CaP, PSMA assume, também, papel em terapia, ao ser combinado com ¹⁷⁷Lu. De acordo com a característica físico-química do ¹⁷⁷Lu, que emite partícula β no seu decaimento radioativo, a sua combinação com PSMA permite que a doença metastática de CaP, localizada em ossos, linfonodos, fígado e outros locais em que eventualmente haja implante metastático, seja irradiada, com efeito terapêutico importante.

5.4 Biodistribuição

A excreção do PSMA-¹⁷⁷Lu é empregada principalmente por via renal nas primeiras 48 horas após a injeção e recomenda-se que sejam dadas instruções aos pacientes, aos IOE e aos familiares sobre possíveis contaminações. Dada a rápida excreção renal de PSMA-¹⁷⁷Lu, os pacientes devem permanecer no Serviço de Medicina Nuclear até que a taxa de dose esteja abaixo de 0,03 mSv/h, como determina a legislação vigente.

5.5 Indicações

O tratamento PSMA-¹⁷⁷Lu é indicado aos pacientes portadores de CPRC, quando as respostas terapêuticas não apresentam boas taxas de remissão e a taxa de sobrevida média diminui, bem como apresentam grande dificuldade em ter bons biomarcadores para guiar a decisão terapêutica.

Este tratamento é indicado para paciente com:

- expectativa de vida acima de 6 meses (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status de desempenho 0–2);
- confirmação histológica, patológica e/ou citológica do CaP;
- orquiectomia anterior e/ou terapia de privação de androgênica em andamento e um nível de castração de testosterona sérica (<50 ng/dL ou <1,7 nmol/L); ≥1 NAAD anterior (enzalutamida e/ou abiraterona) e 1–2 anterior aos regimes de taxano ou incapacidade de se submeter a regimes de taxano;
- sem RLT anterior ou irradiação de hemicorpo dentro de 6 meses antes do início do tratamento;
- MCRPC progressivo (progressão de PSA sérico, progressão de tecido mole ou progressão da doença óssea);
- função de órgão adequada:
 - Creatinina sérica <150 µmol/L ou eGFR > 30ml/min./1,73m²;
 - Enzimas hepáticas <5 vezes o ULN;
 - Hemoglobina ≥5,5 mmol/L;
 - Contagem de leucócitos ≥3 × 10⁹ L;
 - Contagem absoluta de neutrófilos > 1,5 × 10⁹ L;
 - Contagem de plaquetas ≥100 × 10⁹ L;

PET/CT de PSMA positivo (avaliação visual; captação do radiotraçador em locais de tumor de preferência significativamente maior do que a captação no parênquima hepático normal);

- sem superscan de linha de base (cintilografia esquelética);
- sem compressão da medula espinal sintomática ou achados clínicos ou radiológicos com indicativo de compressão iminente do cabo;
- taxa de filtração glomerular estimada de eGFR, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, NAAD Novel Androgen Axis Drug, ULN Upper Limit of Normal.

A decisão da aplicação do tratamento deve ser baseada na avaliação clínica e nos achados de imagem. Para decidir se o paciente é elegível ou não ao tratamento, é importante e necessário o conselho de um médico urologista e um oncologista certificado.

5.6 Contraindicações

As contraindicações para o tratamento com PSMA-¹⁷⁷Lu são:

- a expectativa de vida inferior a seis meses, realizada por meio da escala de performance (ECOG superior a 2). No entanto, a realização do tratamento pode ser discutida com o médico oncologista, nos casos em que o objetivo principal do tratamento seja o alívio dos sintomas relacionados à doença.
- a incapacidade de executar as medidas de proteção radiológica;
- a obstrução do trato urinário ou hidronefrose que não seja passível de intervenção clínica em paciente com risco de retenção urinária; deve ser considerado como um exame de base a cintilografia renal $\text{MAG}_3\text{-}^{99\text{mTc}}$ ou $\text{DTPA-}^{99\text{mTc}}$;
- a deterioração da função renal (creatinina sérica com valor duas vezes acima do limite superior da normalidade ou ritmo de filtração glomerular inferior a 30 ml/min);
- a supressão medular com leucócitos abaixo de 3,000/ml e plaquetas abaixo de 75,000/mL;
- a elevação de enzimas hepáticas (cinco vezes acima do valor da normalidade);
- as condições clínicas que requeiram intervenção imediata como, por exemplo, compressão medular aguda com necessidade de RT ou de cirurgia para descompressão ou estabilização de fraturas;
- as terapias que levam à supressão medular devem ser descontinuidas seis semanas antes do início do tratamento.

5.7 Interações medicamentosas e efeitos colaterais

De acordo com estudos realizados nos últimos anos, como mostra a Tabela 4, as toxicidades relacionadas à terapia com $\text{PSMA-}^{177\text{Lu}}$ foram de baixo grau. Até 87% dos homens relataram xerostomia de grau 1 após o tratamento. Isso ocorre, pois as glândulas salivares concentram, fisiologicamente, o PSMA e, conseqüentemente, o material radioativo ligado. A fadiga de grau 1 ou 2 é um efeito colateral comum em até 50% dos homens tratados. Já a náusea de grau 1 ou 2 foi relatada em até 50% dos homens, particularmente nas 24–48 horas em torno do momento da injeção.

A toxicidade hematológica é o efeito colateral grave mais comum relacionado à terapia com $\text{PSMA-}^{177\text{Lu}}$. Em homens com metástases ósseas significativas, até 10–25% tiveram uma redução de Grau 1–2 na hemoglobina ou plaquetas. Os efeitos tóxicos mais comuns foram linfocitopenia grau 3, em 37%, anemia de grau 3 em 13% e trombocitopenia grau 3 ou 4 em 13% dos pacientes.

Nenhuma toxicidade medular significativa é observada em homens que não tenham uma carga elevada de metástases esqueléticas. Devido ao intervalo de partículas mais longo de $^{177\text{Lu}}$ (maior penetração), em compa-

ração com emissores α , é provável que ^{177}Lu leve a uma dose de radiação mais alta na medula circundante em homens com doença óssea metastática extensa do que as opções de tratamento com emissor α .

ARTIGO	TOXICIDADE HEMATOLÓGICA			TOXICIDADE NÃO HEMATOLÓGICA
	Hemoglobina	Glóbulos brancos	Plaquetas	Salivar
Zechmann 2014 <i>et al.</i>	Abaixo da faixa normal 75%	15%	10%	25%
Ahmadzadehfar 2015 <i>et al.</i>	10%	10%	10%	20%
Ahmadzadehfar 2016 <i>et al.</i>	25%	12%	0%	9%
Kratochwil 2016 <i>et al.</i>	10%	7%	7%	7%
Baum 2016 <i>et al.</i>	5% N/S mudanças	9% Sem mudanças	0%	4%
Rahbar 2016 <i>et al.</i>	15% Sem mudanças	5,40%	3% Sem mudanças	9%
Rahbar 2016 <i>et al.</i>	9-20%	0-11%	0%	15%
Heck 2016 <i>et al.</i>	32% (G1-2)	Neutropenia 5%	25% (G1-2)	37%
Yadav 2016 <i>et al.</i>	6,5%	3%	0%	Não relatado

**A fadiga e a xerostomia aparecem mais comumente. Problemas hematológicos ocorrem e podem ser significativos no grupo de homens com função medular limitrofe devido a extensas metástases ósseas.

Tabela 4 - Toxicidade em pacientes submetidos à terapia com ^{177}Lu -PSMA

Fonte: Adaptado de EMMETT *et al.*, (2017).

5.8 Preparo e orientações

Indica-se o fornecimento de medicamentos antieméticos a fim de prevenir náuseas. Para monitorar a resposta bioquímica e a toxicidade, são realizados testes de laboratório (hemograma completo, testes de função renal e hepática e PSA após cada ciclo de tratamento. Um exame de cintilografia pós-terapêutica após cada ciclo de terapia deve ser realizado para investigar a captação do radiotraçador que pode avaliar a resposta de imagem de lesões positivas para PSMA. Após dois, quatro e seis ciclos, indicam-se varreduras com PSMA-⁶⁸Ga PET/CT. Independente da resposta dos exames para continuar a terapia é indicada a análise do caso do paciente por um conselho multidisciplinar a cada dois ciclos.

Devem ser colhidos com antecedência de duas semanas antes da aplicação, para acompanhamento laboratorial do paciente e para avaliação laboratorial de critérios de inclusão, exames laboratoriais de sangue e urina listados abaixo:

- Hemograma Completo com contagem de plaquetas
- Ureia - Creatinina - Bilirrubina total e frações
- Fosfatase Alcalina
- TP, TTPA
- LDH
- Gama-GT
- TGO
- TGP
- Proteínas totais e frações (principalmente albumina sérica)
- Sódio, Potássio, Cálcio séricos
- Glicemia
- Clearance de creatinina (24 horas)
- Sumário de urina/urina tipo I
- Ácido 5- hidroxindolácetico urinário
- Cromogranina A (sérica).

Caso os exames colhidos, entre uma aplicação e a seguinte, não apresentem os limites mínimos necessários referidos acima, devem ser repetidos a cada 1-2 semanas até que alcancem os valores ínfimos recomendados.

Em pacientes com função renal previamente comprometida e história de cálculo e ou obstrução renal, uma cintilografia renal dinâmica com DTPA-^{99m}Tc, incluindo o cálculo da taxa de filtração glomerular pelo método de Gates, é recomendada antes das administrações. Nos casos em que a interrupção seja impossível ou não recomendada devido à intensidade dos sintomas clínicos, o tratamento pode ser realizado sem a suspensão, desde que a cintilografia ou PET/CT com PSMA-⁶⁸Ga tenha demonstrado captação suficiente nas mesmas condições.

O paciente deve ser informado sobre o procedimento, verbalmente e por escrito, antes do tratamento, bem como é aconselhável a assinatura de

um consentimento informado.

5.9 Orientações pós-tratamento

O paciente recebe alta em relação ao fator clínico e o radiométrico que devem estar em concordância. De acordo com a Norma 3.05, para a alta radiométrica, o paciente só é liberado após a verificação do valor da taxa de dose, que deve ser inferior a 0,03 mSv/h, medida a 2 m de distância do paciente. No entanto, por mais que o paciente já tenha atingido os limites radiométricos, deve ser liberado apenas quando estiver clinicamente estável.

Após a liberação e a desocupação do leito, o quarto terapêutico precisa ser monitorado e verifica-se a presença de contaminações as quais devem ser removidas antes da internação do próximo paciente.

O paciente receberá as seguintes orientações quanto à sua proteção e dos demais indivíduos:

- evitar contato com crianças menores de 5 anos e gestantes;
- não permanecer, durante longo período, próximo a outras pessoas, preferencialmente dormir sozinho;
- não manter contato sexual;
- dar duas descargas após o uso do vaso sanitário;
- não urinar durante o banho;
- ingerir bastante líquido;
- seguir as orientações do Médico Nuclear e do SPR da instituição.

Segundo a diretriz publicada pela EANM no ano de 2019, haja vista que os seguintes exames de acompanhamento devem ser feitos após o início da terapia com PSMA-¹⁷⁷Lu:

Verificação da contagem de células sanguíneas a cada 2 a 3 semanas (dependendo das condições basais), por até 12 semanas após cada ciclo. O acompanhamento do PSA deve ser realizado e interpretado de acordo com os critérios do PCWG3.

- Avaliação do fígado e rins a cada 6 a 8 semanas.
- O exame físico deve ser realizado antes de cada tratamento.
- Cintilografia intraterapêutica (0 a 3 dias após a aplicação) a fim de confirmar a captação do traçador, mas também pode servir como imagem para acompanhar a resposta de lesões positivas para PSMA-¹⁷⁷Lu.

A cada ciclo é indicada a avaliação de varreduras pós-terapêuticas e de exames de estadiamento, usando imagem transversal, de preferência PET/CT ligante de PSMA-⁶⁸Ga, sendo considerado a cada dois ciclos.

5.10 Protocolo de administração

O tratamento consiste em duas a seis aplicações de PSMA-¹⁷⁷Lu com atividade radioativa calculada em uma faixa de 162 a 202 mCi (6,0 a 7,5 GBq) por ciclo, sendo uma injeção por sessão, com intervalo de seis a oito semanas entre as doses terapêuticas. Os cálculos de atividade são determinados a partir de uma combinação de carga de doença, peso do paciente e função renal.

A duração da terapia é orientada pela necessidade individual, considerando as doses absorvidas cumulativas nas glândulas salivares e rins. A repetição da terapia a cada seis a oito semanas permite a recuperação da hematotoxicidade na maioria dos casos e está de acordo com os protocolos publicados para PSMA-RLT e PRRT.

O PSMA-¹⁷⁷Lu é aplicado por injeção intravenosa lenta (30–60 segs.), em um volume de 5 ml (diluído com solução de cloreto de sódio estéril a 0,9%), com taxa de fluxo de 20 ml por minuto e, em seguida, é feita uma lavagem com cloreto de sódio a 0,9% estéril. Recomenda-se que os pacientes sejam hidratados antes e depois da administração de PSMA-¹⁷⁷Lu com 1 a 1,5 L de água e encorajados a urinar frequentemente. Na Figura 30, apresenta-se o fluxo pelo qual o paciente passa para o tratamento com PSMA-¹⁷⁷Lu.

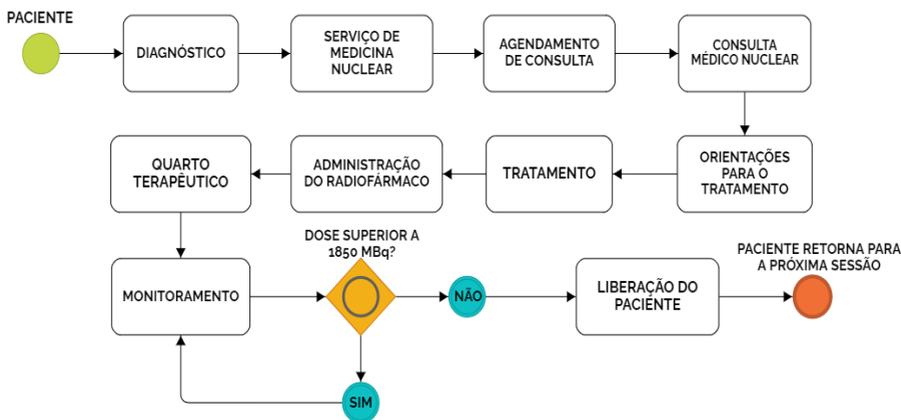


Figura 30 - Fluxograma do tratamento com ¹⁷⁷Lu-PSMA
 Fonte: dos Autores (2022).

Segundo a diretriz publicada pela EANM no ano de 2019, a dose cumulativa absorvida pelo rim de 40 Gy não deve ser excedida em pacientes com expectativa de vida > 1 ano. No entanto, para atividades que resultam em absorção renal sendo doses próximas ou superiores a este limite, a relação entre os riscos e os benefícios devem ser avaliados individualmente para cada paciente.

5.11 Proteção radiológica

Os cuidados recomendados aos pacientes submetidos à terapia, durante 7 dias após a administração da dose terapêutica, estão listados no tópico 4.9 - Orientações pós-tratamento deste capítulo.

Além desses cuidados, é indicada a realização da dosimetria específica do paciente, pois permite a avaliação da dose absorvida e prevê o risco de toxicidade renal. Os dados de entrada incluem amostras de sangue, urina e imagens cintilográficas programadas permitindo uma visão detalhada sobre a distribuição das atividades. O Software OLINDA/EXM tem sido utilizado para derivar estimativas médias de doses absorvidas para ^{177}Lu .

De acordo com EANM, os limites para a medula vermelha é de 2 Gy (exposição única) e rins é de 28 a 40 Gy (dependendo dos fatores de risco). De acordo com a diretiva europeia 2013/59/Euratom, as exposições de volumes-alvo devem ser planejadas individualmente e verificadas, levando em consideração que as doses para volumes não-alvo devem ser tão baixas quanto razoavelmente possível. A diretiva também indica que, em práticas radioterapêuticas diferente das práticas de medicina nuclear terapêutica padronizada, um médico especialista em física deve estar intimamente envolvido.

As avaliações da dosimetria podem ser realizadas após um ciclo de tratamento para validar a eficácia de administrações futuras. No entanto, as doses absorvidas pelo tumor de ciclos subsequentes podem ser menores devido ao efeito da terapia do ciclo inicial. Absorções fisiológicas em órgãos normais não parecem ser influenciadas por ciclos de terapia anteriores. Para ocorrer uma dosimetria ideal, devem-se realizar imagens sequenciais ao longo de vários pontos de tempo, usando técnicas 3D, como SPECT/CT.

REFERÊNCIAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Survival Rates for Prostate Cancer**. Jan. 2020. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> Acesso em: 16 dez. 2020.

AFSHAR-OROMIEH, A. *et al.* PET imaging with a [^{68}Ga] gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 40 n. 4, p. 486–95, 2012. Doi:10.1007/s00259-012-2298-2

BAUM, R. P., *et al.* ^{177}Lu -Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 57, n. 7, p.1006-1013, july 2016. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.168443>

BOAS, Cristian Antonio Wieczorek Villas. **Obtenção de kit de PSMA-617 para pronta marcação com lutécio-177 e a sua avaliação na aplicabilidade no tratamento do câncer de próstata**. 2020. 210 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências na Área de Tecnologia Nuclear, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2020.

DEMIR, M. *et al.* Evaluation of radiation safety in ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy and development of outpatient treatment protocol. **Journal of Radiological Protection**, v. 36, n. 2, p.269–78, 2016. Doi:10.1088/0952-4746/36/2/269

EMMETT, L. *et al.* Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. **Journal of medical radiation sciences**, v. 64, n. 1, p. 52-60, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5355374/>

HESTON, W.D. Characterization and glutamyl preferring carboxypeptidase function of prostate specific membrane antigen: a novel folate hydrolase. **Urology**, v. 49, n. suppl, p. 104-12, 1997.

HOFMAN, M. S., *et al.* [¹⁷⁷ Lu] - PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. **The Lancet Oncology**, v. 19, n. 6, p.825–33, 2018. Doi:10.1016/s1470-2045(18)30198-0

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Câncer de próstata: Saúde do Homem. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/campanhas/cancer-de-prostata/2020/saude-do-homem> Acesso em 16 dez. 2020.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estatísticas de câncer**. Incidência estimada conforme a localização primária do tumor para o sexo masculino. 1 fotografia. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer> Acesso em: 06 jan. 2021.

INSTITUTO ONCOGUIA. Novembro Azul: Nova terapia para o câncer de próstata avançado. Oncoguia, 2019. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/novembro-azul-nova-terapia-para-o-cancer-de-prostata-avancado/13197/7/> Acesso em: 11 jan.2021.

KARANTANOS, T.; CORN, P. G.; THOMPSON, T. C. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: Mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches. **Oncogene**, Houston, v. 32, n. 49, p. 5501–5511, 10 jun. 2013.

KRATOCHWIL, C. *et al.* EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-labelled PSMA-ligands (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v. 46, p. 2536–2544, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04485-3>

LITWIN, M.S., Tan, H.J. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. **JAMA**, v.317, n. 24, p. 2532-2542, 2017. Doi: 10.1001/jama.2017.7248. PMID: 28655021.

MCCLURE, T. *et al.* Prostate cancer. In: **Encyclopedia of Endocrine Diseases**. [s.l.] Elsevier, 2018. p. 784–792.

NELSON, William G.; DE MARZO, Angelo M.; ISAACS, William B. Prostate cancer. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 349, n. 4, p. 366-381, 24 jul. 2003.

NEVES, U. **Nova terapia para o câncer de próstata avançado chega ao Brasil**. Portal PEBMED, out.2019. Disponível em: <https://pebmed.com.br/nova-terapia-para-o-cancer-de-prostata-avancado-chega-ao-brasil/> Acesso em: 07 jan.2021.

SARTOR, O. *et al.* Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322

VAN KALMTHOUT, L.W.M., *et al.* Lutetium-177-PSMA therapy for prostate cancer patients—a brief overview of the literature. **Tijdschr Urol**, v. 10, p.141–146, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13629-020-00300-z>

VELLOSO, Leonardo Pompeu Leão. *Et al.* Estado da arte no tratamento do câncer de próstata metastático. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, Ano 05, n. 08, v. 02, p. 52-71. agosto de 2020. ISSN: 2448-0959, Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/prostata-metastatico>. Acesso em: 11 jan.2021.



**INSTITUTO
FEDERAL**
Santa Catarina

