

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Compostos Iodados em Diagnóstico e Terapêutica ou como Agentes de Contraste

Ana Filipa Gueifão Moleiro

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria de Fátima Cabral,
Professora Auxiliar e coorientada pela Professora Doutora Lúcia Pinheiro,
Professora Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2022

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Compostos Iodados em Diagnóstico e Terapêutica ou como Agentes de Contraste

Ana Filipa Gueifão Moleiro

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria de Fátima Cabral,
Professora Auxiliar e coorientada pela Professora Doutora Lídia Pinheiro,
Professora Auxiliar

2022

Resumo

A seguinte revisão bibliográfica prende-se com a análise da aplicação de vários compostos químicos iodados no diagnóstico e tratamento de várias patologias. O iodo é um elemento químico não metálico que se encontra no Grupo 17 e Período 5 da Tabela Periódica. Devido ao seu papel na biossíntese de hormonas da tiroide, tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4), é um elemento de extrema importância para o bem-estar e saúde humana. O iodo e os seus isótopos têm sido utilizados numa ampla gama de aplicações com benefícios significativos desde a sua descoberta em 1811. Diversos isótopos de iodo têm sido utilizados no campo da Medicina Nuclear, como marcadores de radiofármacos de diagnóstico, de terapêutica ou como dispositivos médicos terapêuticos. É possível desenvolver vários radiofármacos, compostos que apresentam na sua composição um radionuclídeo, que permitem a aquisição de imagens de processos biológicos e fisiopatológicos ou doses terapêuticas diretas de radioatividade para o tratamento de doenças específicas graças às suas propriedades únicas, tais como o tempo de semi-vida ($t_{1/2}$), o modo de decaimento, e a radiação emitida. Os compostos iodados podem ser utilizados como agentes capazes de gerar contrastes artificiais para além do domínio da Medicina Nuclear, permitindo a sua aplicação em radiologia, na criação de imagens de alta qualidade.

A presente monografia centrar-se-á também nos fundamentos técnicos das aplicações de radioisótopos do iodo em imagiologia de diagnóstico, incluindo a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET). São várias as patologias que podem ser diagnosticadas com estas técnicas. Nesta monografia, vão ser abordadas as doenças tiroideias e do sistema nervoso central.

Ao nível da terapêutica, será abordado o tratamento do carcinoma da tiroide e do hipertiroidismo, com ^{131}I , o tratamento do neuroblastoma com mIBG- ^{131}I , o tratamento do carcinoma da próstata com sementes contendo ^{125}I e, por fim, o tratamento do Linfoma não-Hodgkin (LNH) com o anticorpo monoclonal Tositumomab, marcado radioativamente com ^{131}I , bem como uma breve revisão da radioimunoterapia.

Palavras-chave: iodo; radiofármaco; diagnóstico; terapêutica; agentes de contraste iodados

Abstract

The following literature review assesses the applications of various iodinated chemicals in the diagnosis and treatment of various pathologies. Iodine is a non-metallic chemical element and it is found in Group 17 and Period 5 of the Periodic Table. Due to its role in the biosynthesis of the thyroid hormones, triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4), this element is extremely crucial for human wellness. Iodine and its isotopes have been used in a wide range of applications with significant benefits since its discovery in 1811. Several iodine radioisotopes have been used in the field of Nuclear Medicine, as markers for diagnostic and therapeutic radiopharmaceutical, or as therapeutic medical devices. It is possible to develop various radiopharmaceuticals, compounds that have a radionuclide in their composition, that allow the acquisition of images of biological and physiopathological processes or direct therapeutic dosages of radioactivity for the treatment of specific diseases due to their unique properties, such as half-life, decay mode, and emitted radiation. Iodized compounds can be utilized as agents that produce artificial contrast beyond the realm of nuclear medicine, allowing for their application in radiology, in the creation of high-quality images.

This review will also focus on the technical underpinnings of iodine radioisotope applications in diagnostic imaging, including single photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET). Several pathologies are described that can be diagnosed with these techniques. In this monograph, thyroid and central nervous system diseases will be discussed.

At the therapeutic end, treatment of thyroid carcinoma and hyperthyroidism with ^{131}I , treatment of neuroblastoma with mIBG- ^{131}I , treatment of prostate carcinoma with ^{125}I -containing seeds, and finally, treatment of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) with the monoclonal antibody Tositumomab, radioactively marked with ^{131}I , as well as a brief review of radioimmunotherapy, are discussed.

Keywords: iodine; radiopharmaceutical; diagnosis; therapy; iodinated contrast agents

Agradecimentos

Às minhas orientadoras, Professora Doutora Maria de Fátima Cabral e Professora Doutora Lídia Pinheiro, por todo o tempo dedicado, por todas as chamadas telefônicas, por todos conselhos e sugestões, e por toda a paciência que tiveram para que esta monografia fosse concluída e realizada da melhor forma possível.

Aos meus pais, por serem os melhores pais do mundo, por me apoiarem incondicionalmente, por me tornarem naquilo que sou e permitirem que tudo isto seja possível.

Aos meus avós, por me terem dado casa, por me terem motivado e aturado ao longo destes 5 anos.

À restante família, por terem estado presentes, pelas palavras de motivação e esperança.

A todos os meus amigos que me acompanharam e apoiaram ao longo destes 5 anos. E àqueles que me têm acompanhado ao longo da vida.

À Concha, por ser o cão mais inteligente, mais bonito e mais especial que alguma vez conheci, por ser a minha primeira filha, por me amar imensamente ao jeito dela e ter sido a minha companhia em 90% do tempo em que escrevi esta monografia.

Ao João, por todo o apoio, motivação, paciência e amor. Sem ele esta monografia não seria possível. Estarei eternamente grata por tudo o que faz por mim.

Abreviaturas

μ Ci: Microcuries

ACI: Agentes de contraste iodados

ADCC: Citotoxicidade celular dependente de anticorpos

AFTN: Nódulos tiroidianos com funcionamento autónomo

ANT: Anterior

AuNPs: Nanopartículas de ouro

BHE: Barreira hematoencefálica

CAAF: Citologia aspirativa por agulha fina

CD20: Antigénio de linfócito B CD20

CDC: Citotoxicidade dependente do complemento

CFT: Carcinoma folicular da tiroide

CMT: Carcinoma medular da tiroide

Cpm: Contagens por minuto

CPT: Carcinoma papilar da tiroide

CuS: Sulfeto de cobre

DA: Doença de Alzheimer

DCL: Demência de Corpos de Lewy

DFT: Demência frontotemporal

DIT: Di-iodotirosina

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DV: Demência vascular

ELISA: Ensaio de imunoabsorção enzimática (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

IgE: Imunoglobulina E

IgG: Imunoglobulina G

IMP-¹²³I: Isopropil-p-iodoanfetamina-¹²³I

INF: Vista inferior

IOM: Institute of Medicine

LAO: Oblíqua anterior esquerda

LNH: Linfoma não-Hodgkin

LTLAT: Vista lateral esquerda

LTMED: vista medial esquerda

mAb: Anticorpos monoclonais

MBq: Megabecquerel

mIBG: *meta*-iodobenzilguanidina

MIT: Monoiodotirosina

MN: Medicina Nuclear

NaI(TI): Iodeto de sódio ativado por tálio

NIC: Nefrotoxicidade induzida pelo agente de contraste

NIR: Região do infravermelho próximo

NIS: Proteína simporte de Sódio/Iodeto

OAR: Oblíqua anterior direita.

PEG: Polietilenoglicol

PET: Tomografia por emissão de positrões

POST: Vista posterior

PSA: Antígeno específico da próstata

PTT: Terapia fototérmica

QI: Quociente de Inteligência

RAI: Iodo radioativo

RDA: Ingestão Dietética Recomendada

RGD: Arginina-Glicina-Ácido aspártico

RIA: Radioimunoensaio

RIT: Radioimunoterapia

RMN: Ressonância magnética nuclear

RTLAT: Vista lateral direita

RTMED: Vista medial direita

SPECT: Tomografia computadorizada de emissão de fóton único

SUP: Vista superior

$t_{1/2}$: Tempo de semi-vida

T3: Tri-iodotironina

T4: Tiroxina

TA: Ácido tânico

TC: Tomografia computadorizada

TPO: Tiroide peroxidase

TRH: Hormona libertadora de tirotropina

TSH: Hormona estimuladora da tiroide

TSHR: Recetor da hormona estimuladora da tiroide

Índice

Índice de Figuras.....	13
Métodos.....	16
1. O iodo como elemento químico.....	17
1.1. História.....	17
1.2. Características físico-químicas	17
1.3. Fontes de iodo	18
2. Importância biológica do iodo	19
2.1. Iodo no organismo	19
2.2. Glândula tiroide	19
2.3. Síntese de hormonas tiroideias.....	21
2.4. Patologias da tiroide.....	22
2.4.1. Hipotireoidismo e deficiência em iodo.....	22
2.4.2. Hipertireoidismo e excesso de iodo	24
3. Fundamentos teóricos de Medicina Nuclear.....	25
3.1. Noções de radionuclídeo e radiofármaco.....	25
3.2. Radiofármacos usados em diagnóstico	26
3.3. Radiofármacos usados em terapêutica	27
4. Radioisótopos de iodo.....	28
4.1. ¹²³ Iodo	28
4.2. ¹²⁴ Iodo	29
4.3. ¹²⁵ Iodo	29
4.4. ¹³¹ Iodo	30
5. Técnicas de deteção e de obtenção de imagens	30
5.1. SPECT.....	31
5.2. PET	32
5.3. PET/TC e SPECT/TC	33
6. Aplicações do iodo no diagnóstico	34
6.1. Patologias da tiroide.....	34
6.1.1. Captação de ¹²³ I e ¹³¹ I	34
6.1.2. Cintigrafia da tiroide	35
6.2. Imagiologia do sistema nervoso central.....	39
6.2.1. Isopropil-p-iodoanfetamina- ¹²³ I (IMP- ¹²³ I)	39

6.2.2.	Ioflupano-[¹²³ I].....	41
7.	Aplicações do iodo em terapêutica	42
7.1.	Terapêutica do hipertiroidismo	42
7.2.	Terapêutica do carcinoma da tiroide.....	43
7.3.	Terapêutica do neuroblastoma	45
7.4.	Terapêutica do Carcinoma da Próstata com ¹²⁵ I	46
7.5.	Radioimunoterapia	48
7.5.1.	Tositumomab- ¹³¹ I.....	49
8.	Agentes de Contraste Iodado	49
8.1.	Estruturas dos agentes de contraste iodados	50
8.2.	Propriedades físico-químicas	52
8.2.1.	Osmolalidade	52
8.2.2.	Viscosidade	53
8.2.3.	Opacidade dos raios-X.....	53
8.2.4.	Solubilidade	54
8.3.	Farmacocinética	54
8.4.	Reações adversas	54
9.	Perspetivas Futuras	56
	Conclusões	59
	Referências Bibliográficas	61
	Anexos	67
	Anexo I. Resumo das propriedades do iodo.	67
	Anexo II. Solubilidade do iodo em diferentes solventes a 25°C.....	69
	Anexo III. Efeitos provocados pelo hipotiroidismo e hipertiroidismo.	70
	Anexo IV. Radioisótopos de iodo com maior utilização na área biomédica.	71
	Anexo V. Resumo das características, estadiamento e tratamento de cada tipo de carcinoma da tiroide.....	72
	Anexo VI. Osmolalidade média dos tipos de agentes de contraste.	74
	Anexo VII. Classificação das reações imediatas aos meios de contraste iodados segundo Ring e Messmer.	75

Índice de Figuras

Figura 1. Aspeto físico do iodo no estado sólido.	18
Figura 2. Localização da glândula tiroide.	20
Figura 3. Corte transversal dos folículos com o colóide no interior.	20
Figura 4. Esquema da síntese das hormonas tiroideias.	22
Figura 5. Manifestação de bócio.	23
Figura 6. Esquema representativo da câmara gama.	32
Figura 7. Representação esquemática dos princípios de imagens por PET.	33
Figura 8. Cintigrafia normal da tiroide obtida 24 horas após a administração de ^{131}I . 36	
Figura 9. Cintigrafia da glândula tiroide obtida com ^{131}I	37
Figura 10. Cintigrafia da doença de Graves.	38
Figura 11. Cintigrafia do bócio multinodular tóxico.	38
Figura 12. Estrutura química IMP- ^{123}I	39
Figura 13. Mapas de fluxo sanguíneo cerebral de IMP- ^{123}I em pacientes com demência por subtipo de doença.	40
Figura 14. Estrutura química Ioflupano- ^{123}I	41
Figura 15. Imagens de SPECT do cérebro humano obtidas com ioflupano- ^{123}I	42
Figura 16. Aplicação das sementes de ^{125}I na próstata.	47
Figura 17. Os quatro tipos de agentes de contraste iodados.	52

Introdução

O iodo (I) é essencial para a síntese das hormonas da tiroide e, como não pode ser formado pelo organismo, deve ser ingerido regularmente através da alimentação. É um oligoelemento vital, necessário em todas as fases da vida, mas a vida fetal e a primeira infância constituem as fases mais críticas da exigência. Foi então estabelecido que a Ingestão Dietética Recomendada (RDA) para o iodo seria de 150 µg/dia para adultos, 220 µg/dia para grávidas e 290 µg/dia para mulheres a amamentar.

Devido ao seu elevado número atómico ($Z = 53$) e ao facto do nível K da sua nuvem eletrónica apresentar uma energia de ionização superior à energia média dos fotões do raio-X (RX) (34 keV), o iodo apresenta uma grande capacidade para absorver os seus fotões do RX, permitindo a obtenção de um contraste artificial que possibilita a diferenciação entre tecidos e órgãos de densidades e número atómico médio semelhantes. Para este efeito, têm sido desenvolvidos diversos compostos iodados, tendo sido feitas melhorias das suas características físico-químicas mais relevantes, tais como a osmolalidade, viscosidade, opacidade e solubilidade.

Existem atualmente 37 isótopos de iodo, desde o ^{108}I ao ^{144}I , todos eles radioativos, exceto o ^{127}I . Os isótopos de iodo radioativo mais representativos são o ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I e o ^{131}I . Dependendo do tipo de radiação emitida, estes podem ser utilizados tanto em diagnóstico como em terapêutica. Consoante a sua aplicabilidade, estes radioisótopos podem ser associados a fármacos, a moléculas ou a células.

Na vertente de diagnóstico, são utilizadas as técnicas de SPECT e de PET, as quais podem ser associadas à TC com a finalidade de aumentar a qualidade de imagem. Estão descritas diversas patologias que podem ser diagnosticadas com recurso a estas técnicas, nomeadamente, as doenças tiroideias e do sistema nervoso central.

Os radioisótopos ^{123}I e ^{131}I podem ser utilizados na determinação da captação do RAI e na cintigrafia da glândula tiroide, o que permite a diferenciação entre as patologias da tiroide. Já ao nível das doenças do sistema nervoso central, destacam-se o IMP- ^{123}I e o Ioflupano- ^{123}I . O IMP- ^{123}I é utilizado para diagnosticar patologias cerebrais isquémicas, tais como o acidente vascular cerebral (AVC) e, mais recentemente, descobriu-se que permite diferenciar os diferentes subtipos de demência. O ioflupano- ^{123}I permite diagnosticar a Doença de Parkinson (DP) e a diferenciar entre a Demência de Corpos de Lewy (DCL) e a Doença de Alzheimer (DA).

Ao nível da abordagem terapêutica, podem realizar-se, com recurso aos seguintes radioisótopos, tratamento às seguintes condições/patologias: carcinoma da tiroide e do hipertiroidismo, com ^{131}I , neuroblastoma com mIBG- ^{131}I , carcinoma da próstata com sementes contendo ^{125}I , e tratamento do Linfoma não-Hodgkin (LNH) com o anticorpo monoclonal Tositumomab, marcado radioativamente com ^{131}I .

No decurso desta revisão bibliográfica, são mencionadas as propriedades e características físicas e químicas do iodo, assim como a sua relevância. É também feita referência ao funcionamento da glândula tiroide, produção e funções das hormonas produzidas, assim como às patologias relacionadas. É ainda conseguida uma breve revisão dos fundamentos teóricos de Medicina Nuclear (MN), assim como abordada a descrição de cada radioisótopo, as técnicas de diagnóstico mais importantes, os tipos de agentes de contraste e de radiofármacos utilizados, bem como as suas propriedades.

Métodos

Para a elaboração da presente revisão bibliográfica procedeu-se inicialmente à obtenção de informação credível sobre o tema em estudo, através da consulta de várias fontes, sendo as principais correspondentes a livros relacionados com anatomia, fisiologia, Medicina Nuclear, agentes de contraste, e aplicações do iodo em diagnóstico e em terapêutica.

Seguidamente, de forma a aprofundar e focalizar determinados tópicos, foram consultados artigos científicos, tanto em inglês como em português, nos motores de busca da internet, como a Pubmed, o ScienceDirect, o Google Académico e a Elsevier através da utilização de palavras-chave, entre as quais iodo radioativo, compostos iodados em terapêutica, agentes de contraste iodados, técnicas de diagnóstico de PET e de SPECT, neuroblastoma, Tositumomab-[¹³¹I]. Selecionaram-se os artigos de acordo com os objetivos da presente monografia.

Foram igualmente consultadas e referidas informações relativas aos radiofármacos e aos compostos abordados, mencionados no Resumo das Características do Medicamento (RCM), disponíveis na base de dados do Infarmed.

Por fim, após a reunião e análise de toda a informação obtida, esquematizaram-se os pontos mais pertinentes para a elaboração desta revisão, utilizando-os na elaboração dos capítulos e subcapítulos da mesma.

1. O iodo como elemento químico

1.1. História

Em 1811, o químico francês Bernard Courtois descobriu o iodo, de forma acidental, enquanto fazia reagir as cinzas de algas marinhas com ácido sulfúrico, necessárias para a produção de nitrato de potássio utilizado no fabrico da pólvora. Ao ser adicionado um excesso de ácido sulfúrico, os iodetos presentes nas algas marinhas foram oxidados a iodo, o qual sublimou e formou um vapor violeta com odor irritante, que condensou em cristais brilhantes preto-arroxeados. (1–3)

Sir Humphrey Davy demonstrou depois em 1813, que estes cristais representavam um novo elemento, por ele apelidado de “iodo” do grego *ioeides*, que significa “cor violeta”. O iodo foi então definido pela primeira vez como elemento químico em 1813, depois de se observar que a administração de algas marinhas e seus extratos diminuía o inchaço do pescoço. (1)

1.2. Características físico-químicas

O iodo, representado pelo símbolo I, é um elemento não metálico da família dos halogénios e, por isso, aparece no grupo 17 da tabela periódica. Apresenta massa atômica igual a 126,9 g/mol, número atômico (Z) 53 e configuração eletrônica $[\text{Kr}]4d^{10}5s^25p^5$. (4,5)

Em condições normais, o iodo é um sólido preto-arroxeadado (Figura 1), com aparência cristalina brilhante e densidade de 4,94 g/cm³. A sua temperatura de fusão é de 113,7°C e a temperatura de ebulição 184,3°C. À temperatura ambiente e em recipiente aberto, o iodo sublima lentamente e produz um vapor violeta que é irritante para os olhos, nariz e garganta. No Anexo I encontra-se um resumo das propriedades do iodo. (4,5)



Figura 1. Aspeto físico do iodo no estado sólido. Adaptado de referência (5)

O iodo é pouco solúvel em água, no entanto, essa solubilidade aumenta com a adição de iodeto de sódio ou potássio devido à formação do ião tri-iodeto (I_3^-). O iodo molecular (I_2) pode atuar como um ácido de Lewis, enquanto o ião iodeto (I^-) é considerado uma base, sendo por isso a solubilidade do iodo em água aumentada na presença do ião. Este dissolve-se facilmente na maioria dos solventes orgânicos, sendo que a coloração da solução vai depender da natureza do solvente: castanha para solventes com elevada polaridade (como o etanol e o éter etílico) e violeta para solventes de baixa polaridade (como o clorofórmio, tetracloreto de carbono e dissulfeto de carbono). O iodo é diatômico e, por isso, é constituído por dois átomos de iodo que se encontram livres nas soluções violetas e ligados por uma ligação covalente nas soluções castanhas. No anexo II encontram-se as solubilidades do iodo em diversos solventes, a 25°C. (4–6)

Devido à sua elevada eletronegatividade, o iodo forma iodetos com a maioria dos elementos químicos. No entanto, a eletronegatividade do iodo é baixa o suficiente para permitir que este apresente um comportamento catiónico sob certas condições oxidantes em meio de acidez elevada. Os halogénios agem como bons agentes oxidantes, devido à forte tendência em aceitar eletrões. O estado de oxidação do iodo varia entre -1, +1, +3, +5 e +7. (4,6)

1.3. Fontes de iodo

O peixe e o marisco são geralmente boas fontes já que o oceano contém um teor considerável de iodo. As plantas cultivadas em solos deficientes em iodo carecem desse elemento, assim como a carne e outros produtos de animais que se alimentam de plantas com défice em iodo. Se as vacas consumirem alimentos suficientemente ricos em iodo, os laticínios podem ser uma boa fonte, uma vez que, as glândulas mamárias são ricas em iodo. (7)

O sal iodado é a melhor fonte de suplementação de iodo. Temperar os alimentos com sal iodado é uma prática desejável, pois garante a presença desse elemento. É seguro usar sal iodado e não se registam efeitos adversos, desde que não seja usado em excesso. (7)

2. Importância biológica do iodo

2.1. Iodo no organismo

O iodo é essencial para a síntese das hormonas da tiroide e, como não pode ser formado pelo organismo, deve ser ingerido regularmente através da alimentação. A carência de iodo é considerada, pela Organização Mundial da Saúde, a principal causa evitável de doenças mentais e do desenvolvimento. (7)

O iodo está concentrado principalmente na glândula tiroide, sendo que, um adulto saudável detém cerca de 15-20 mg de iodo, 70-80% dos quais é armazenado nesta glândula. É um oligoelemento vital necessário em todas as fases da vida, mas a vida fetal e a primeira infância constituem as fases mais críticas da exigência. (8)

O Institute of Medicine dos Estados Unidos (IOM, 2001) estabeleceu que a Ingestão Dietética Recomendada (RDA) para o iodo seria de 150 µg/dia para adultos, tanto do sexo masculino como feminino. Para mulheres grávidas a RDA de iodo é de 220 µg/dia devido às necessidades do feto e para mulheres que amamentam aumenta para 290 µg/dia devido à perda média de aproximadamente 140 µg/dia de iodo no processo de amamentação. O IOM estabeleceu ainda um Nível Superior de Ingestão Tolerável para o iodo de 1100 µg/dia. (9)

2.2. Glândula tiroide

A tiroide é uma importante glândula endócrina de estrutura bilobar, localizada na região cervical anterior, e bastante vascularizada. Possui dois lobos, um de cada lado da traqueia, e um istmo localizado entre eles (Figura 2). No interior da glândula existem numerosos folículos, compostos por células foliculares, que circundam uma substância denominada colóide, que é composta pela glicoproteína tiroglobulina, que serve de substrato para a síntese de hormonas tiroideias (Figura 3). (10–12)

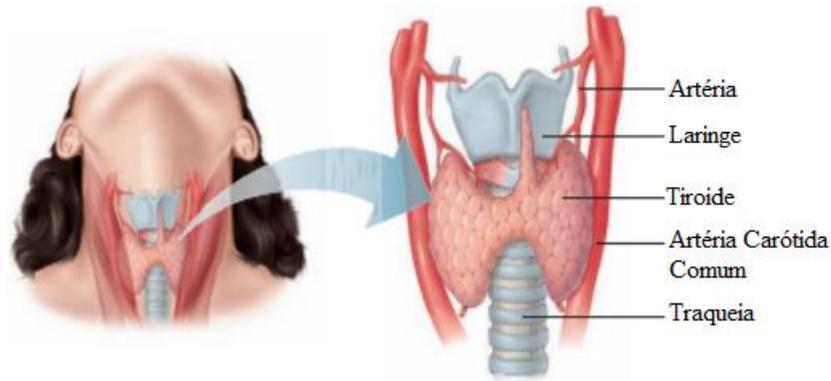


Figura 2. Localização da glândula tiroide. Adaptado de referência (10)

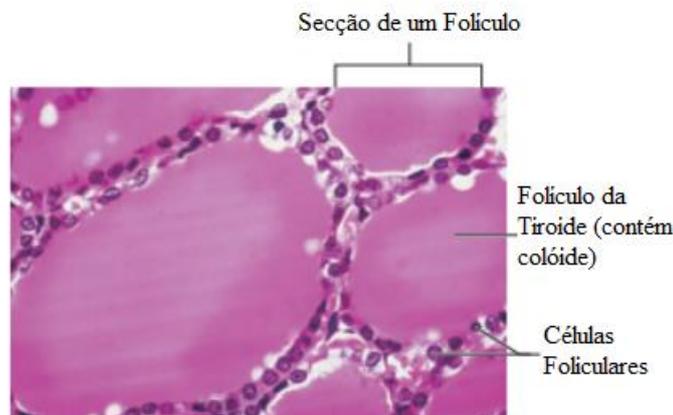


Figura 3. Corte transversal dos folículos com o colóide no interior. Adaptado de referência (10)

A principal função desta glândula é a síntese e liberação de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) das células foliculares e de calcitonina das células parafoliculares da tiroide. As células epiteliais foliculares participam em quase todas as fases da síntese e secreção das hormonas tiroideias. (10,12)

Estas hormonas influenciam a frequência cardíaca, pressão arterial, temperatura corporal, sistema nervoso, sistema digestivo, peso e os níveis de cálcio no corpo. As hormonas tiroideias atuam em todas as vias metabólicas e é necessária uma normal função tiroideia para que exista um equilíbrio no corpo humano. (12)

O tamanho da glândula é amplamente variável na faixa dos valores normais, sendo influenciado pela idade, sexo, área de residência e teor de iodo do ambiente. No caso dos adultos, um lobo da tiroide tem normalmente 4 a 5 cm de altura, 2 cm de largura e 2 cm de espessura, podendo a tiroide pesar cerca de 20 a 30 g. As patologias

que afetam a glândula podem aumentá-la consideravelmente, chegando a pesar até 500 g. (11)

2.3. Síntese de hormonas tiroideias

O ião iodeto é transportado ativamente através da membrana basolateral para o citoplasma das células foliculares da tiroide, através de uma proteína simporte de sódio/iodeto (NIS), que coloca também no interior da célula dois iões sódio. É um processo que envolve gasto de energia pois está associado a uma bomba Na^+/K^+ ATPase para que o sódio seja transportado novamente para fora da célula. (8,9)

O ião iodeto atravessa as células da tiroide e é transportado passivamente para o colóide pela pendrina, uma proteína integral da membrana. Uma vez no colóide, o iodeto é oxidado a iodo na superfície luminal das células foliculares, pela ação da enzima tiroide peroxidase (TPO). O iodo formado reage com os aminoácidos de tirosina da tiroglobulina mediado pela TPO e, desta forma, as tirosinas ficam iodadas. Se uma tirosina tiver apenas um átomo iodo ligado é chamada de moniodotirosina (MIT), se tiver dois átomos de iodo ligados é chamada de di-iodotirosina (DIT). (8–10)

Em seguida ocorre a reação de acoplação, mediada pela TPO, em que duas moléculas de DIT se combinam para formar a T4 (que contém 4 átomos de iodo), ou uma molécula de MIT se combina com uma molécula de DIT para formar a T3 (que contém 3 átomos de iodo), sendo estas produzidas numa proporção de 93% e 7%, respetivamente. (13)

Para que as hormonas sintetizadas sejam libertadas no sangue, ocorre endocitose de porções do colóide que contêm a tiroglobulina iodada. Estas vesículas endocíticas fundem-se com os lisossomas, onde a presença de enzimas proteolíticas provoca a hidrólise da tiroglobulina, ocorrendo a libertação da T3, T4, MIT e DIT. A T3 e T4 difundem-se da célula epitelial folicular para o espaço intersticial e daí para o sangue, e a MIT e DIT são desiodadas no interior da célula, sendo o iodo reutilizado na síntese de hormonas. (9,10)

Nos folículos da tiroide fica armazenada tiroglobulina iodada suficiente para fornecer hormonas tiroideias durante várias semanas, mesmo na ausência de iodo na dieta. (10)

A regulação da função tiroideia é conseguida através do mecanismo de *feedback* negativo do eixo hipotálamo-hipófise-tiroide. A síntese e a secreção de T3 e T4 são estimuladas pela hormona libertadora de tiotropina (TRH), produzida pelo hipotálamo, que por sua vez, estimula a secreção da hormona estimuladora da tiroide (TSH) pela adeno-hipófise. A diminuição dos níveis sanguíneos de TSH leva à diminuição da secreção de T3 e T4 e o aumento de T3 e T4 provoca a inibição da secreção de TRH e TSH. Este mecanismo permite manter as concentrações séricas de T3 e T4 nos níveis normais. No entanto, o TSH aumenta também a síntese proteica nas células epiteliais foliculares, a replicação do DNA (ácido desoxirribonucleico), a divisão celular e a quantidade de retículo endoplasmático rugoso. Portanto, se as células da tiroide forem expostas a concentrações de TSH maiores que o normal, sofrem hipertrofia e aumentam de tamanho. Na figura 4 está representado um esquema da síntese das hormonas tiroideias. (10,12,13)

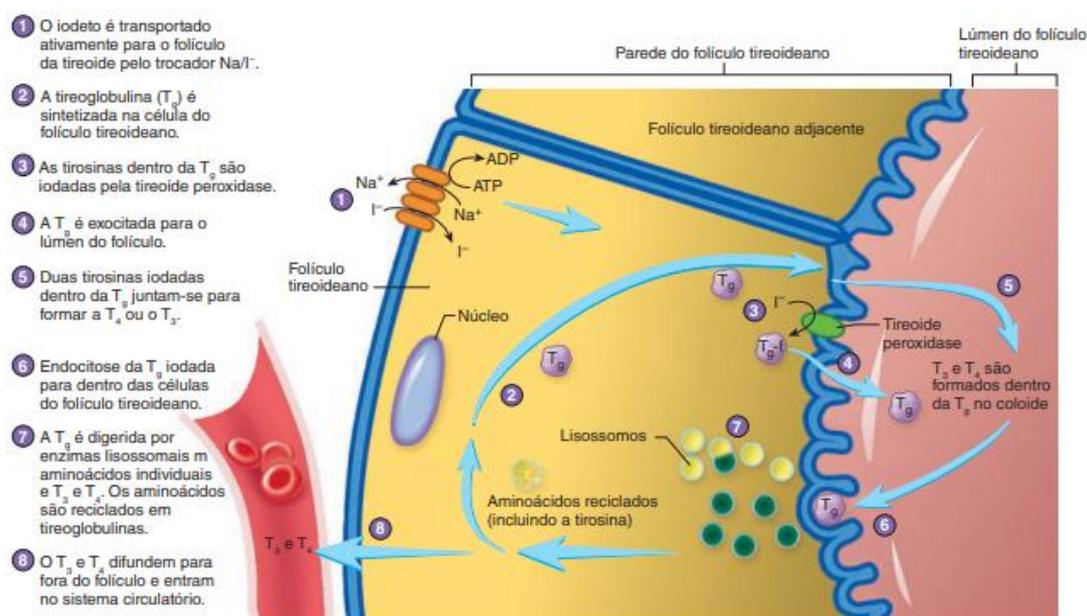


Figura 4. Esquema da síntese das hormonas tiroideias. Adaptado de referência (13)

2.4. Patologias da tiroide

2.4.1. Hipotiroidismo e deficiência em iodo

Qualquer distúrbio caracterizado por concentrações plasmáticas de hormonas tiroideias, cronicamente mais baixas do que o normal, é denominado de hipotiroidismo. A maioria dos casos de hipotiroidismo (cerca de 95%) são defeitos primários resultantes

de dano ou perda do tecido tiroideu funcional ou ingestão insuficiente de iodo. A deficiência em iodo compromete a produção das hormonas tiroideias levando a uma diminuição da concentração plasmática destas hormonas. À medida que as reservas de iodo diminuem, a secreção de TRH e, conseqüentemente, de TSH, aumenta, de modo a maximizar a captação de iodo disponível para a produção de hormonas T3 e T4. A estimulação excessiva da tiroide, pela TSH, provoca hipertrofia e hiperplasia da glândula, produzindo bócios (Figura 5) que podem atingir tamanhos surpreendentes se não forem tratados. (10,13)



Figura 5. Manifestação de bócio. Adaptado de referência (10)

A tiroidite de Hashimoto é uma das tiroidites mais frequentes, sendo uma doença autoimune caracterizada pela produção de anticorpos anti-tiroideus que bloqueiam a síntese de hormonas tiroideias, conduzindo ao hipotireoidismo. As células T ativadas estimulam a secreção de anticorpos anti-tiroideus, ativando processos de citotoxicidade dependente do anticorpo, e podem também ser diretamente citotóxicas para as células tiroideias, induzindo processos de apoptose. As células T desempenham assim dois papéis nesta doença: um papel de *helper* na produção de anticorpos e um papel citotóxico sobre as células da tiroide. É mais comum em mulheres e pode progredir lentamente com a idade. Estão descritas evidências científicas para a existência de uma predisposição genética, que adicionada aos fatores ambientais e hormonais, contribuem para o desenvolvimento desta patologia. (10,14,15)

A deficiência de iodo durante o desenvolvimento fetal e infantil pode causar uma anomalia denominada de cretinismo. A causa mais comum é a deficiência nutricional de iodo na mãe, que provoca o aumento do risco de abortos, complicações na gravidez e infertilidade. As hormonas tiroideias são cruciais para o desenvolvimento

saudável do cérebro, e se o feto ou o recém-nascido forem expostos a quantidades insuficientes de hormonas tiroideias, podem apresentar défices cognitivos. A administração de iodo durante o segundo trimestre de gravidez pode reverter os danos causados pela deficiência de iodo. No entanto, os danos sofridos após o fim do segundo trimestre de gestação são permanentes, uma vez que é no terceiro trimestre que o cérebro fetal se desenvolve. A forma neurológica do cretinismo é caracterizada por atrasos mentais graves e, geralmente, está associada à diplegia cerebral, surdo-mutismo, atrasos no desenvolvimento físico e mental, baixo QI e fraco desempenho escolar. (7-9)

Os sinais e sintomas mais comuns do hipotireoidismo incluem intolerância ao frio, aumento de peso, redução do apetite, pele seca e fria (devido à redução da atividade das glândulas sudoríparas e sebáceas), fraqueza e sonolência. No anexo III encontram-se resumidos os efeitos provocados pelo hipotireoidismo. (13)

2.4.2. Hipertireoidismo e excesso de iodo

A tireotoxicose é o termo aplicado a qualquer condição causada por concentrações elevadas de hormonas tiroideias em circulação, enquanto o termo hipertireoidismo é restrito a situações em que a produção e a libertação das hormonas da tiroide se devem a uma hiperfunção da glândula. As principais causas de tireotoxicose são a doença de Graves, bócio multinodular tóxico, adenomas tóxicos, tumores secretores de TSH, e o excesso de iodo no organismo. (16)

A doença de Graves constitui a causa mais comum de hipertireoidismo sendo responsável por 60-90% dos casos, dependendo da idade e da região geográfica. É uma doença autoimune na qual anticorpos de imunoglobulina G (IgG) se ligam ao recetor de TSH e o ativam, provocando a estimulação excessiva do crescimento e da atividade da glândula tiroide. Uma das manifestações clínicas mais comuns é a oftalmopatia, correspondente à protusão ocular e disfunção dos músculos periorbitais, que ocorre devido à deposição excessiva de proteínas do tecido conjuntivo atrás dos olhos. Esta condição é mais incidente em indivíduos do sexo feminino, sendo considerado como um dos fatores de risco, assim como histórico pessoal ou familiar de doenças autoimunes. (13,16,17)

O bócio multinodular tóxico é a segunda causa mais comum de hipertireoidismo, e a causa mais comum em pessoas idosas que vivem em áreas deficientes de iodo. Os

nódulos tiroideus surgem a partir da replicação frequente de células clonogénicas, células estas que sofrem uma mutação de ativação somática dos recetores de TSH na tiroide. (17,18)

O adenoma tóxico consiste num único nódulo tiroideu, de funcionamento autónomo, responsável pela síntese excessiva e descontrolada de hormonas da tiroide, independentemente do estímulo da TSH. Dá-se quando ocorrem mutações somáticas dos genes TSHR (do recetor da TSH) e da subunidade proteica G, que provocam a ativação constitutiva do recetor de TSH, provocando o crescimento do adenoma e a produção descontrolada de hormonas da tiroide. (17,18)

Os sinais e sintomas mais comuns do hipertiroidismo incluem a intolerância ao calor, perda de peso, aumento do apetite, frequência cardíaca elevada, cabelo e pele macios e sudorese. No anexo III encontram-se resumidos os efeitos provocados pelo hipotiroidismo. (13)

3. Fundamentos teóricos de Medicina Nuclear

3.1. Noções de radionuclídeo e radiofármaco

Os radiofármacos são compostos utilizados em Medicina Nuclear (MN) para diagnóstico e terapia. Não têm ação farmacológica, e são compostos por um ou mais radionuclídeos. Os radionuclídeos ligados aos radiofármacos fornecem o componente de radiação (radioatividade), enquanto a molécula transportadora tem como alvos tecidos ou células específicas. (11,19,20)

O radionuclídeo é caracterizado pelo seu número atómico (Z) e número de massa (A), cuja estabilidade é determinada pela relação entre o número de prótons e neutrões. A radioatividade é o processo pelo qual um núcleo instável (radionuclídeo) se transforma espontaneamente noutro mais estável emitindo partículas (α , β^- , β^+ , eletrões Auger) e/ou radiação eletromagnética (raios γ ou X). As propriedades físicas do radionuclídeo determinam a sua aplicação no diagnóstico ou terapêutica, enquanto as propriedades físico-químicas do radiofármaco determinam a sua farmacocinética, isto é, a sua fixação no órgão alvo, metabolização, e eliminação do organismo. (11,19,21,22)

O tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) de um radionuclídeo deve ser suficientemente longo para permitir a sua produção industrial e distribuição, desde o laboratório produtor até ao local de aplicação, a realização de testes de controlo de qualidade, a administração ao doente e a distribuição adequada do radiofármaco no corpo. (19,22)

A Medicina Nuclear (MN) obtém imagens através da administração de radiofármacos seguida da medição externa da radiação emitida que atravessa o organismo, enquanto, as técnicas radiológicas convencionais, medem a absorção da radiação aplicada externamente. A dose de um radiofármaco necessária em MN é muito mais baixa do que a dose de agentes de contraste utilizada em outras técnicas de diagnóstico, tais como a radiografia e a ressonância magnética nuclear (RMN). Assim, em MN não ocorrem efeitos farmacológicos, tratando-se de técnica não invasiva que permite avaliar o órgão tanto a nível morfológico como funcional. (19)

Na terapia com radionuclídeos, o efeito biológico é obtido pela energia absorvida da radiação emitida pelo radionuclídeo. A MN utiliza radiofármacos, que ao emitir radiação ionizante provoca danos irreversíveis ao DNA nuclear por indução da separação da dupla-hélice, provocando a destruição de células tumorais nos órgãos/tecidos alvo. A captação do radiofármaco no órgão alvo deve ser seletiva, de modo a minimizar os efeitos secundários, que são uma das grandes desvantagens da radioterapia externa em que os tecidos saudáveis estão também expostos a elevadas doses de radiação, o que aumenta o potencial de incidência de leucemias e cancro secundários. (19,20)

3.2. Radiofármacos usados em diagnóstico

A escolha de um radionuclídeo para utilização num radiofármaco para aplicação em diagnóstico baseia-se principalmente das suas propriedades físicas, tais como o tipo de emissão nuclear, $t_{1/2}$ e energia das partículas e/ou radiação eletromagnética emitida. (19)

Os radiofármacos utilizados no diagnóstico sofrem decaimento por emissão de radiação γ ou β^+ e é desejável que o radionuclídeo incorporado no radiofármaco não emita partículas α ou β^- , visto que estas iriam aumentar a dose de radiação absorvida pelo paciente, causando danos nos tecidos. (21)

A energia do fóton γ emitido pelo radionuclídeo que entra na composição do radiofármaco para diagnóstico deve situar-se entre os 80-300 keV. Isto porque os raios γ com energia inferior a 80 keV são absorvidos pelos tecidos e não são detetados exteriormente, e quando a energia é superior a 300 keV a eficiência dos detetores diminui, resultando em imagens de má qualidade. (19)

Classificam-se os radiofármacos utilizados em diagnóstico em radiofármacos de perfusão (ou 1ª geração) ou em radiofármacos específicos (ou 2ª geração). Os radiofármacos de perfusão não têm locais de ligação específicos, sendo transportados a favor do fluxo sanguíneo, de acordo com o tamanho e carga do composto. Os radiofármacos específicos têm como alvo moléculas biologicamente ativas, como, por exemplo, anticorpos e péptidos, que se ligam a recetores celulares ou são transportados para o interior das células alvo. A fixação do radiofármaco ao tecido alvo depende da capacidade da biomolécula reconhecer esses recetores e não deverá ser alterada com a incorporação do radionuclídeo. (19)

3.3. Radiofármacos usados em terapêutica

Os radionuclídeos usados em terapia devem emitir radiações com comprimentos de onda relativamente curtos, para que a energia da radiação apenas atinja as células alvo e poupe os tecidos não-alvo circundantes. (20)

Os radionuclídeos que emitem partículas ionizantes, partículas α , β^- , ou eletrões Auger, são os indicados para tratamento de tumores. O tipo de partícula a utilizar depende do tamanho do tumor, da distribuição intratumoral e farmacocinética do radiofármaco. O $t_{1/2}$ é um parâmetro essencial na escolha de radionuclídeos para terapia, devendo adequar-se à farmacocinética do radiofármaco e ao tipo de tumor. (19)

Os radionuclídeos β^- são os mais utilizados e podem induzir danos em grandes volumes de células que se estendem até vários milímetros. Os radionuclídeos α são utilizados quando se pretende que a radiação tenha um alcance menor, induzindo assim danos em pequenos volumes de células. Os eletrões Auger são efetivos apenas dentro dos núcleos celulares, pelos danos que provocam no DNA. (19)

A emissão de raios γ pode acompanhar a emissão dessas partículas, mas não contribui para a eficácia da terapêutica, uma vez que aumenta a exposição à radiação dos tecidos saudáveis. No entanto, pode ser vantajosa, já que permite visualizar a

distribuição *in vivo* do radiofármaco, obter um estadiamento da doença e monitorizar a resposta à terapêutica em questão. (19,20)

4. Radioisótopos de iodo

Diversos isótopos de iodo têm sido utilizados no campo da MN, como marcadores de radiofármacos de diagnóstico, de terapêutica ou como dispositivos médicos terapêuticos. Esses agentes são administrados por via oral ou intravenosa, com o objetivo de obter imagens, através de radiação localizada emitida por radionuclídeos (raios gama e raios X). A detecção é conseguida do lado de fora do corpo através de um detetor de radiação (por exemplo, câmara de SPECT e PET), sendo feito o diagnóstico da condição do paciente com base em anormalidades na distribuição interna da radioatividade. Radiofármacos terapêuticos são administrados por via oral ou intravenosa com a finalidade de tratar lesões através da radiação interna proveniente de radionuclídeos localizados, que emitem partículas alfa e beta, ou raios gama e X. (4)

Existem atualmente 37 isótopos de iodo, desde o ^{108}I ao ^{144}I , todos eles radioativos, exceto o ^{127}I . Os isótopos de iodo radioativo mais representativos são o ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I e o ^{131}I . No anexo IV estão representados os radioisótopos de iodo com maior utilização na área biomédica. (1,4)

4.1. ^{123}I Iodo

O ^{123}I é um dos radioisótopos mais utilizados em diagnóstico SPECT para rastreamento e despiste de condições cerebrais, renais, cardíacas e da tiroide, já que emite radiação gama (0,159 MeV) e tem um $t_{1/2}$ de 13,2 horas. (1,4)

É mais utilizado que o ^{131}I devido ao menor $t_{1/2}$, assim como a menor emissão de radiação gama, o que expõe os pacientes a uma menor dose de radiação. No entanto, o ^{123}I é mais caro e não está amplamente disponível como o ^{131}I . Para além disso, não emite radiação beta, não permitindo o seu uso em terapêutica, e o $t_{1/2}$ curto limita a sua utilização na vertente de diagnóstico. (4,23)

4.2. ¹²⁴Iodo

O ¹²⁴I é o único radioisótopo de iodo emissor de positrões (β^+) com um longo tempo de semi-vida ($t_{1/2}=4,2$ dias), que permite a captação de imagens funcionais de processos biológicos, através da emissão de PET/TC com administração de doses mais reduzidas. (4,24)

Dado seu $t_{1/2}$ longo, o ¹²⁴I é útil na avaliação da farmacocinética de anticorpos monoclonais com processos biológicos lentos, permitindo o estudo de carcinomas. No entanto, o uso deste radioisótopo em diagnóstico é limitado, devido à possibilidade de exposição a doses elevadas de radiofármaco. (4,24)

Para além destas limitações, tem ainda sido utilizado na captação de imagens da tiroide e paratiroide, em estudos funcionais de recetores de neurotransmissores, assim como na marcação de moléculas como *meta*-iodobenzilguanidina, ácidos gordos e fibrinogénio, possibilitando o estudo de patologias de diferentes órgãos, como o cérebro e o coração. (24)

4.3. ¹²⁵Iodo

O ¹²⁵I tem um $t_{1/2}$ longo (cerca de 60 dias) e emite uma radiação gama fraca de 0,035 MeV. (1,4)

Estas emissões podem danificar as células que absorvem este radioisótopo, mas têm pouco efeito destruidor nas células adjacentes. Isso dá ao ¹²⁵I a vantagem de destruir quantidades pequenas de células de cancro isoladas, uma vez que as radiações beta de 0,608 e 0,806 MeV (E_{max}) do ¹³¹I têm um alcance muito maior (0,6-2,0 mm do local de emissão). O ¹³¹I tem menos interações por emissão do que o ¹²⁵I, conseguindo assim uma maior eficácia terapêutica com massas maiores e relativamente distantes do cancro. (1)

Atualmente, o ¹²⁵I é usado com mais frequência para radioterapia interna (braquiterapia) na forma de dispositivos médicos implantáveis e na marcação de compostos para análises *in vitro*, como marcador de proteínas na técnica de RIA, e após os anos 2000, para a técnica de ELISA. (1,4)

4.4. ¹³¹Iodo

O ¹³¹I é o único isótopo de iodo radioativo que é usado tanto para diagnóstico quanto para terapia e apresenta um $t_{1/2}$ de 8,1 dias. Foi o primeiro isótopo de iodo radioativo usado para captação de imagens, mas a emissão de raios gama de alta energia tornou-se uma desvantagem provocando uma má qualidade da imagem, resultando numa pior avaliação da extensão da doença e da quantificação, sendo então substituído pelo ¹²³I. (4,23)

O ¹³¹I é, no entanto, muito útil como radiofármaco terapêutico, já que emite tanto raios gama como partículas beta. É usado principalmente no tratamento de patologias da tiroide, como no carcinoma da tiroide, hipertiroidismo ou tireotoxicose. (2,4)

Conforme descrito anteriormente, o iodo pode ser administrado com segurança, já que se trata de um oligoelemento essencial para o corpo humano. Estão disponíveis radioisótopos adequados para SPECT (¹²³I) e PET (¹²⁴I), assim como radioisótopos adequados para radioterapia interna (¹²⁵I e ¹³¹I), tornando o iodo num dos elementos que mais contribuem para a MN. (4)

5. Técnicas de detecção e de obtenção de imagens

A MN fornece ferramentas de imagem não invasivas, com vista a detetar uma ampla variedade de patologias. Os principais componentes destes procedimentos de imagem são os radiofármacos e um sistema de obtenção de imagem. Distinguem-se, neste ramo, dois tipos de tomografia computadorizada com base em diferentes radionuclídeos utilizados: SPECT, que utiliza radionuclídeos emissores de radiação γ (como ^{99m}Tc, ¹²³I, ⁶⁷Ga, ¹¹¹In) e PET, que usa radionuclídeos emissores de partículas β^+ (como ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ⁶⁸Ga, ⁸²Rb). (2,25)

A característica mais importante destas abordagens é que apenas os dados provenientes do plano de interesse são utilizados na reconstrução da imagem tomográfica. Esta é uma característica fulcral, que leva a um melhor contraste da imagem em comparação com os métodos que utilizam a tomografia de ângulo restrito. (2,25)

Todas as modalidades tomográficas usadas em diagnóstico por imagem, incluindo SPECT, PET, TC e ressonância magnética (RMN), recolhem dados brutos sob os vários ângulos em torno do paciente. Embora as técnicas SPECT e PET façam uso de diferentes abordagens para a recolha destes dados, a sua natureza é essencialmente a mesma. A reconstrução da imagem é processada através destes dados recolhidos, resultando numa série de imagens transversais, através do objeto de interesse. (2,25)

5.1. SPECT

O sistema SPECT mais comum, é composto por uma câmara gama, constituída por uma a três cabeças detetoras, montadas num pórtico (*gantry*) giratório; um colimador; um computador para recolha e tratamento de dados, e um sistema que permite visualizar e registar as imagens. A cabeça detetora é constituída por um ou mais cristais de iodeto de sódio ativado por tálio (NaI(Tl)) e da interação da radiação γ com estes detetores resulta um sinal luminoso. O campo de radiação é limitado pelo colimador, o que limita a quantidade de radiação que atinge o detetor. A escolha do colimador depende do tipo de estudo clínico e amplifica o sinal enviado através dos tubos fotomultiplicadores. As ionizações produzidas dentro dos cristais de NaI(Tl) emitem radiações secundárias, que são convertidas em fotões pelo detetor de NaI(Tl) e pelo fotodiodo. Os fotões são então amplificados por uma série de tubos fotomultiplicadores, antes da medição, originando uma corrente. A reconstrução é realizada com recurso a um software informático, que converte a corrente detetada nos diferentes pontos do cristal em imagens. (19,20)

Esta técnica produz uma imagem tomográfica, que apresenta a distribuição da radiação no corpo do paciente, à medida que o detetor vai rodando 180° ou 360° à sua volta, permitindo assim a obtenção de imagens nos diversos planos anatómicos. Os dados são armazenados numa matriz 64×64 ou 128×128 , para posterior reconstrução de imagem dos planos de interesse. Imagens transversais, sagitais e coronais podem ser obtidas a partir dos dados recolhidos. Na figura 6 encontra-se um esquema representativo da câmara gama. (2,19,26)

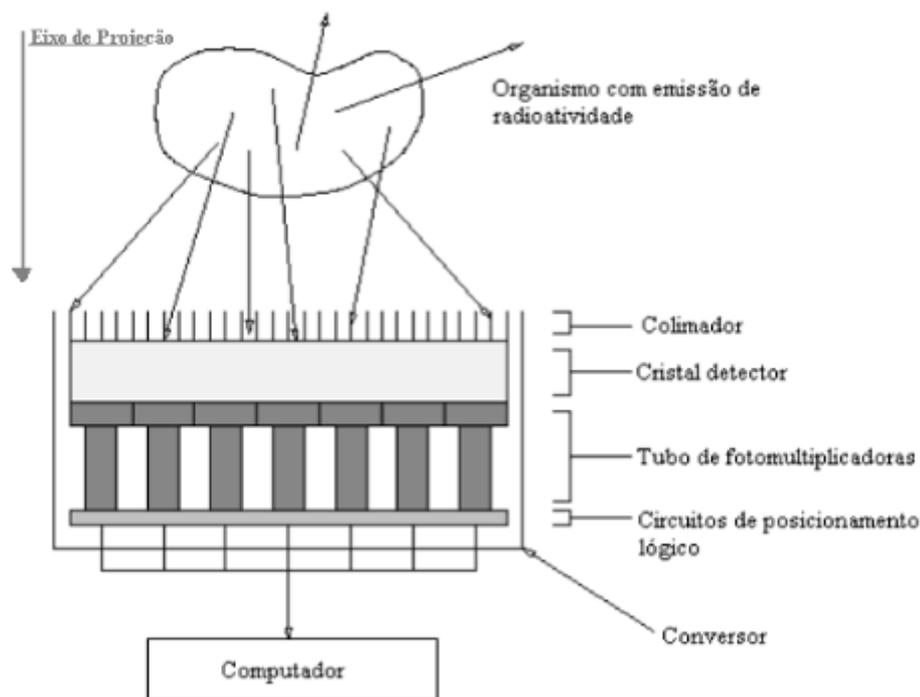


Figura 6. Esquema representativo da câmara gama. Adaptado de referência (27)

5.2. PET

A PET é uma técnica de imagiologia baseada na administração de fármacos marcados com isótopos radioativos, emissores de positrões (β^+). Depois da administração do radiofármaco e este se distribuir pelo organismo, é libertado um positrão que colide com um eletrão, originando assim dois fotões γ com energia de 511 keV cada um, emitidos aproximadamente em sentidos opostos. A obtenção de imagens PET é baseada na deteção simultânea destes dois fotões, sendo que durante o exame são obtidas milhões de deteções de fotões. Estes fotões são detetados por um anel circular de pares de detetores, normalmente com 2 a 8 pares, dispostos em direções opostas. As imagens obtidas permitem observar como o radiofármaco se distribui no organismo e quanto se fixou nos diferentes órgãos ou tecidos, permitindo o diagnóstico clínico. Na figura 7, está representado o esquema desta técnica. (11,19,28,29)

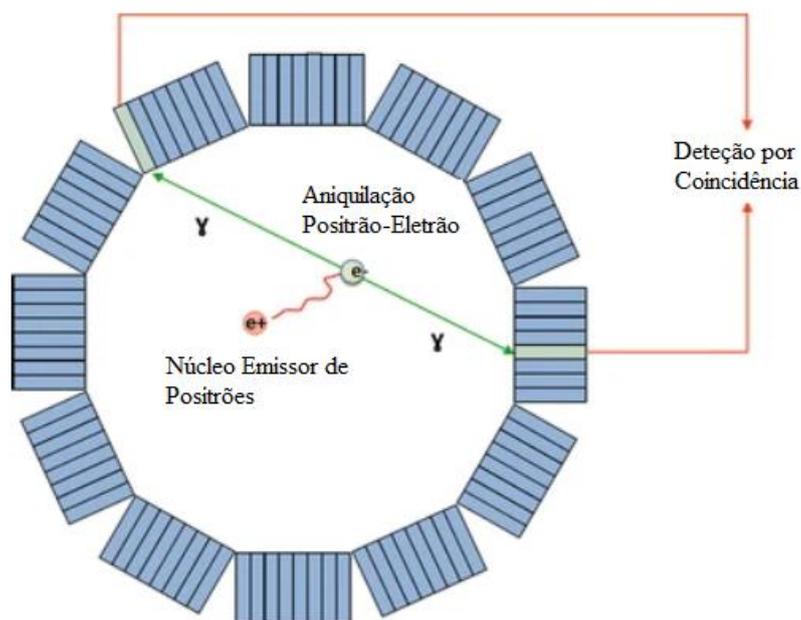


Figura 7. Representação esquemática dos princípios de imagens por PET.
Adaptado de referência (29)

5.3. PET/TC e SPECT/TC

Ambas as técnicas PET e SPECT são reconhecidas e imensamente utilizadas devido às suas propriedades únicas. Ainda assim, estas técnicas apresentam diferenças consideráveis, o que lhes confere vantagens e/ou desvantagens dependendo do contexto clínico. As principais vantagens do sistema PET devem-se ao facto de este apresentar uma maior sensibilidade e uma excelente quantificação das concentrações dos radiofármacos distribuídos pelos tecidos. Por outro lado, a técnica SPECT permite um maior tempo de observação devido ao $t_{1/2}$ mais longo dos radiofármacos emissores de fóton único, que permitem observar os processos biológicos *in vivo* várias horas ou até mesmo dias após a administração do composto marcado. (20)

Embora o SPECT e o PET tenham a capacidade de detetar carcinomas e anormalidades metabólicas através dos radiofármacos apropriados, estas tecnologias geralmente não fornecem as informações anatómicas necessárias para uma localização precisa das lesões. Desta forma, as câmaras de PET e SPECT podem ser associadas à TC, permitindo o registo de ambas as modalidades de imagem, fornecendo assim uma grande capacidade de recolha de detalhes anatómicos, melhorando consideravelmente a precisão do diagnóstico. (20,25)

6. Aplicações do iodo no diagnóstico

6.1. Patologias da tiroide

6.1.1. Captação de ^{123}I e ^{131}I

A determinação da captação de iodo radioativo (RAI) pela tiroide permite medir a quantidade de iodo que se acumula na tiroide em tempos definidos, após a administração, permitindo calcular a captação da tiroide e, conseqüentemente, a sua função. (11,30)

Como o iodo é um elemento essencial para a função da tiroide, o ^{131}I ou ^{123}I têm sido os radioisótopos de eleição para avaliar o seu estado funcional e estrutural. São administrados por via oral, geralmente na forma de cápsulas, embora o ^{131}I possa ser administrado na forma de solução, com doses de 10-15 μCi (0,37–0,56 MBq) de ^{131}I ou 100 μCi (3,7 MBq) de ^{123}I . Após a administração, o iodo é absorvido pelo intestino, atingindo o nível máximo na corrente sanguínea após 3 horas. Cerca de 90% da dose administrada é excretada pelos rins e uma pequena fração é excretada nas fezes e no suor. Cerca de 24 horas após a administração, quase 50% do iodo terá sido excretado por via renal. (2,11)

Antes da determinação da quantidade de iodeto captado pela tiroide do paciente é necessário determinar a atividade da radiação de fundo da sala. Para este efeito, uma cápsula com as mesmas características de captação e a mesma dose de radioatividade que a cápsula a administrar ao paciente, é colocada numa tiroide padrão. A quantidade absorvida pela tiroide padrão é quantificada através de uma sonda que é colocada a uma distância padrão de 25 a 30 cm, e é expressa em cpm (contagens por minuto). Uma contagem da radiação de fundo da sala é obtida e subtraída às contagens da tiroide padrão. Após estas determinações, é administrada ao paciente a dose de radioiodo adequada e é então determinada a absorção da tiroide, normalmente entre 4 a 6 horas e 24 horas após a administração, utilizando a sonda colocada à mesma distância a que estava da tiroide padrão. Para a determinação da quantidade de RAI absorvida pela tiroide, é ainda necessário saber qual a atividade destes compostos em todo o organismo. Para este efeito realizam-se contagens também ao nível da coxa, sendo este valor subtraído à contagem da tiroide, para corrigir a atividade extratiroideia. (2,26,30)

A captação de RAI por parte da tiroide é calculada em percentagem (%) aplicando a seguinte fórmula:

$$\% \text{Captação de RAI} = \frac{A-B}{C-D} \times 100 \quad (1)$$

Em que A é a cpm da tiroide, B é a cpm da coxa, C é a cpm da tiroide padrão corrigido para decaimento ao longo do tempo e D é a cpm da radiação de fundo da sala corrigido para o decaimento ao longo do tempo. (2)

O paciente deve estar em jejum 4 horas antes, assim como entre 1 a 2 horas após a administração, de modo a garantir uma boa absorção. Medicamentos que interferem na captação de radioiodo devem ser descontinuados antes do estudo, durante um período de tempo baseado nos seus $t_{1/2}$. Exemplos desses medicamentos são: hormonas tiroideias, medicamentos anti-tiroideus, suplementos alimentares contendo iodo, e agentes de contraste iodados. (26)

O intervalo normal para a % de captação de RAI é de aproximadamente 7% a 20% da dose de RAI administrada em 4 a 6 horas e 10% a 35% em 24 horas. A medição da captação de RAI é mais útil na avaliação do hipertiroidismo, tendo potencial limitado no caso de diagnóstico de hipotiroidismo. (2,11,31)

6.1.2. Cintigrafia da tiroide

Com o uso generalizado da citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) e da ultrassonografia, a relevância deste tipo de diagnóstico foi diminuindo. No entanto, continua a desempenhar um papel muito importante na avaliação da função da tiroide, na deteção de nódulos e na avaliação da extensão de cancro da tiroide. Estas devem ser interpretadas com base no histórico do paciente, nos estudos da função tiroideia, no exame de palpação da tiroide, na ultrassonografia e na % captação. A cintigrafia da tiroide é o único exame que permite visualizar a presença de nódulos tiroidianos com funcionamento autónomo (AFTN). (26,31,32)

O ^{123}I é o radionuclídeo mais utilizado para aplicação em diagnóstico, quando comparado com o ^{131}I , já que apresenta um menor $t_{1/2}$ e emissão de raios γ de 159 keV, o que possibilita a visualização de imagens com uma qualidade superior. Uma outra vantagem deste radionuclídeo prende-se com o facto de não apresentar emissão de partículas β^- . A sua maior desvantagem comparativamente com ^{131}I é o seu elevado custo de produção. (33,34)

As imagens são obtidas após 24 horas da administração oral de 100 mCi (3,7 MBq) de ^{131}I ou de uma dose entre 200 e 400 mCi (7,4-14,8 MBq) de ^{123}I , sob a forma de solução ou cápsula. No caso do ^{123}I , a cintigrafia também pode ser realizada 3 a 4 horas após a administração. Os detectores mais utilizados neste tipo de estudos são os de câmara gama ou de cintilação, equipados com um colimador, obtendo-se um mapeamento da tiroide que permite efetuar o radiodiagnóstico por comparação com um mapa padrão de uma glândula tiroide sem qualquer tipo de anomalia estrutural ou funcional. Na figura 8 está representada uma imagem normal da tiroide obtida com ^{131}I , 24 horas após a administração, observando-se uma distribuição uniforme da atividade em ambos os lobos. (2)



Figura 8. Cintigrafia normal da tiroide obtida 24 horas após a administração de ^{131}I , que mostra uma distribuição uniforme da atividade em ambos os lobos. Adaptado de referência (2)

Os nódulos da tiroide são classificados de acordo com sua capacidade de captar o RAI em comparação com o tecido extranodular, podendo ser hiperfuncionantes ("quentes", "tóxicos" ou "autónomos"), hipofuncionantes ("frios") ou indeterminados, de acordo com o padrão visível de captação do radiofármaco. (2,31,32)

Os nódulos frios, hipofuncionantes ou não-funcionantes são caracterizados por uma captação reduzida de RAI relativamente ao tecido normal ou anormal adjacente. Embora a maioria dos nódulos representem um tecido benigno (como o adenoma da tiroide), a incidência de carcinoma da tiroide nestes nódulos varia entre 5 a 15%, tratando-se, nestes casos, de um nódulo frio solitário. (2,35)

Os nódulos quentes ou hiperfuncionantes indicam um nódulo metabolicamente ativo, com uma captação aumentada de RAI relativamente aos tecidos da tiroide normais. Estes nódulos podem ser hipertróficos e estar sob regulação da TSH ou autónomos e não depender da regulação por TSH. Na maioria das vezes, a presença destes nódulos está relacionada com um processo benigno. (32,35,36)

Os nódulos indeterminados ou normofuncionantes devem ser submetidos a CAAF, para classificação do nódulo em maligno ou benigno e, nos casos de malignidade, a operação cirúrgica é recomendada. Os nódulos indeterminados podem ser palpados no exame físico, mas não podem ser visualizados na cintigrafia da tiroide. Normalmente, estes nódulos situam-se anteriormente a uma porção funcional da glândula tiroide e, portanto, não são vistos no exame devido à atividade normal sobreposta. Estes representam 6% de todos os nódulos palpáveis solitários. Na figura 9 encontram-se representadas as zonas frias e zonas quentes, obtidas com ^{131}I . (32,36)

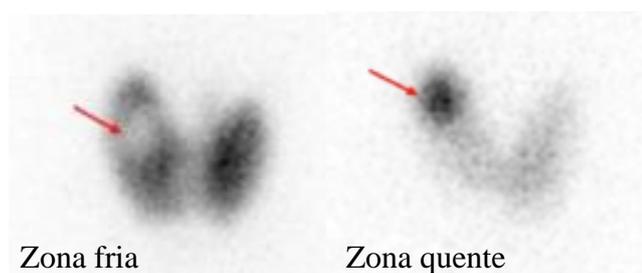


Figura 9. Cintigrafia da glândula tiroide obtida com ^{131}I . Adaptado de referência (26)

A maioria das lesões benignas sólidas são frias nas imagens por terem sofrido necrose, o que indica necessidade de intervenção cirúrgica, principalmente na presença de complicações como desvio ou compressão traqueal, suspeita de carcinoma, e tireotoxicose. (36)

A principal utilidade de uma cintigrafia da tiroide em doentes com hipertireoidismo é a distinção entre a doença de Graves e outras patologias. Na doença de Graves, os pacientes têm uma glândula tiroide difusamente aumentada (bócio), que é firme e geralmente indolor. A cintigrafia da tiroide mostra uma elevada captação pela tiroide em relação ao fundo, com uma distribuição homogénea do radiofármaco. Caracteriza-se também por uma % de captação de RAI elevada, geralmente na faixa de 45% a 80% em 24 horas. Na figura 10 está representado uma cintigrafia de um paciente com doença de Graves. (26,31,36)



Figura 10. Cintigrafia da doença de Graves. A incidência anterior exhibe ambos os lobos da tireoide volumosos com bordos convexos e evidências de um lobo piramidal vindo do istmo. A relação entre a tireoide e a radiação de fundo é alta. A % de captação de RAI foi de 63%. Adaptado de referência (26)

No bócio multinodular tóxico a cintigrafia da tireoide mostra alta captação nos nódulos hiperfuncionantes, mas supressão do tecido extranodular (Figura 11). A % de captação de RAI pode estar apenas moderadamente elevada ou mesmo na faixa de normalidade alta. (26)

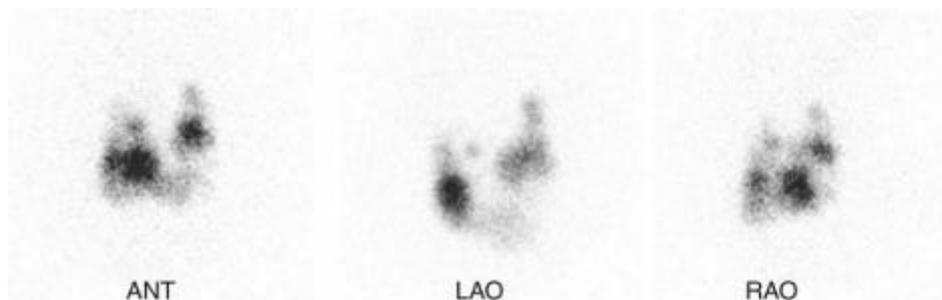


Figura 11. Cintigrafia do bócio multinodular tóxico. A cintigrafia exhibe múltiplas áreas de aumento de captação compatíveis com nódulos quentes, em ambos os lobos, e funcionamento normal dos restantes tecidos da tireoide. ANT, Anterior; LAO, oblíqua anterior esquerda; OAR, oblíqua anterior direita. Adaptado de referência (26)

Na tiroidite subaguda, a inflamação dos folículos da glândula provoca a libertação excessiva de hormonas pré-formadas na circulação sanguínea. Os pacientes são frequentemente dirigidos à realização de uma cintigrafia e captação de RAI. Neste caso, a captação de iodo radioativo, no período de 24 horas, é praticamente nula, sendo quase sempre inferior a 1%. (26)

No caso da tiroidite de Hashimoto, verifica-se uma glândula assimétrica, o que pode indicar a presença de um nódulo, cuja existência deve ser esclarecida por cintigrafia. (26)

6.2. Imagiologia do sistema nervoso central

As patologias do sistema nervoso central são frequentemente difíceis de diferenciar, uma vez que, são caracterizadas por manifestações clínicas muito semelhantes entre si, com mecanismos fisiopatológicos por vezes indistinguíveis, e com causas desconhecidas. Assim, os principais objetivos atuais nesta área são compreender como funciona o cérebro, encontrar novas formas de identificação e diferenciação destas patologias, para que se obtenha um diagnóstico mais específico e precoce das patologias do sistema nervoso central. Consequentemente, os radiofármacos de iodo tornam-se uma mais-valia. (37)

6.2.1. Isopropil-p-iodoanfetamina-¹²³I (IMP-¹²³I)

A IMP-¹²³I (Figura 12) foi aprovada pela primeira vez no ano de 1985 no Japão, contudo, o seu uso clínico encontra-se limitado tanto na Europa como nos Estados Unidos da América. A nível estrutural é uma amina, análogo da anfetamina, responsável por inibir a recaptção de serotonina e de norepinefrina, e por induzir a libertação de dopamina. É um composto lipossolúvel e, como tal, atravessa a BHE e penetra facilmente no cérebro, estabelecendo ligações não específicas com o recetor amina existente na substância cinzenta do cérebro. (2,4)

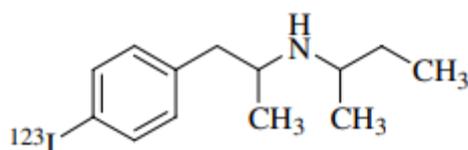


Figura 12. Estrutura química IMP-¹²³I. Adaptado de referência (6)

Como se acumula no cérebro em proporção ao fluxo sanguíneo local, imagens do fluxo sanguíneo cerebral (cintigrafia) podem ser obtidas com uma câmara gama ou câmara SPECT, 15 a 30 minutos após a administração intravenosa de uma dose entre 111 MBq e 222 MBq (1 a 2 mL) de IMP-¹²³I. (4)

Este fármaco permite diagnosticar patologias isquêmicas cerebrais, como por exemplo, o AVC, onde se verificam áreas do cérebro em que o fluxo sanguíneo está diminuído ou bloqueado, identificando assim lesões isquêmicas. (4)

Para além disso, permite diferenciar os diferentes subtipos de demência, uma vez que, o fluxo sanguíneo cerebral apresenta perfis distintos dependendo da demência em causa (Figura 13). A demência deriva em subtipos, que incluem a demência vascular (DV), a demência por corpos de Lewy (DCL), a demência frontotemporal (DFT) e doença de Alzheimer (DA), que representa a maior parte dos casos de demência. Em pacientes com DA, o fluxo sanguíneo é reduzido simetricamente no giro do cíngulo posterior. Em pacientes com DV, observa-se redução do fluxo sanguíneo causada por patologias subjacentes como, por exemplo, o acidente vascular cerebral, e muitas vezes observa-se apenas num hemisfério cerebral (assimétrico). Em pacientes DCL, observa-se uma redução no fluxo sanguíneo no lobo occipital. E, por fim, em pacientes com DFT, observa-se uma redução no fluxo sanguíneo no lobo frontal e temporal. Com o aumento do número de pacientes com demência nos últimos anos, o uso de IMP-¹²³I tem vindo a aumentar substancialmente para diferenciar os subtipos de demência. (4)

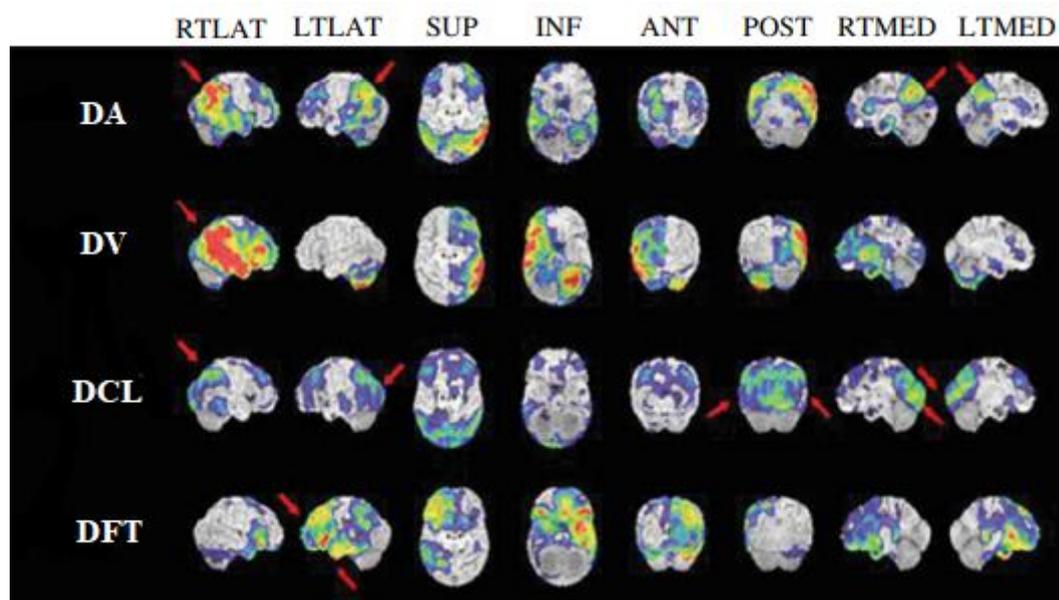


Figura 13. Mapas de fluxo sanguíneo cerebral de IMP-¹²³I em pacientes com demência por subtipo de doença. A distribuição do fluxo sanguíneo é vista em cada seção transversal do cérebro. As áreas brancas representam o fluxo sanguíneo normal e as áreas vermelho-amarelas representam o fluxo sanguíneo reduzido. ANT, vista anterior; INF, vista inferior; LTLAT, vista lateral esquerda; LTMED, vista medial esquerda; POST, vista posterior; RTLAT, vista lateral direita; RTMED, vista medial direita; SUP, vista superior. Adaptado de referência (4)

6.2.2. Ioflupano-^[123I]

O ioflupano-^[123I] (Figura 14) é um análogo da cocaína que possui elevada afinidade ($K_i=0,6$ nM) para os transportadores dopaminérgicos pré-sinápticos, que são intensamente expressos na substância negra do cérebro para recapturar a dopamina libertada pelos neurónios nigrostriatais dopaminérgicos. A expressão destes transportadores encontra-se diminuída na doença de Parkinson (DP). (4,25,38)

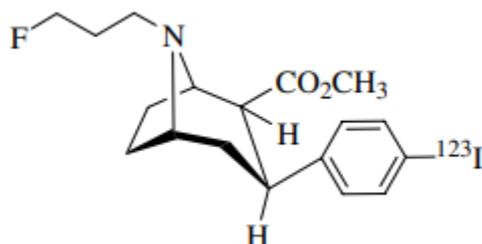


Figura 14. Estrutura química Ioflupano-^[123I]. Adaptado de referência (4)

A sua eficácia tem sido demonstrada através da administração de posologias de 111 MBq a 185 MBq, não sendo recomendada a utilização de valores fora deste intervalo. Antes da sua administração, deve ser realizado um bloqueio adequado da glândula tiroide, de forma a minimizar a absorção de iodo radioativo. Para este efeito, pode-se administrar, oralmente, 120 mg de iodeto de potássio, 1 a 4 horas antes da injeção do radiofármaco ou 1000 mg de perclorato de potássio, 30 minutos antes da injeção, com obtenção de imagens após 3 ou 4 horas. (38,39)

Depois de distribuído pelo organismo através da circulação sanguínea, acumula-se no *striatum*, onde se liga às estruturas de transporte da dopamina. Isto pode ser observado através de SPECT, que deteta o ¹²³I radioativo (Figura 15). (38)

As imagens cerebrais são obtidas 3 a 6 horas após a administração, e as imagens normais são caracterizadas por 2 áreas simétricas em forma crescente com igual intensidade (“forma de vírgula”). Em pacientes com DP, a intensidade vai diminuindo gradualmente, começando a diminuir na cauda da “vírgula”, observando-se apenas a forma de um “ponto final”. A intensidade no início dos sintomas diminui para menos da metade quando comparado com indivíduos saudáveis, sugerindo que os transportadores dopaminérgicos começam a diminuir muito antes do desenvolvimento dos sintomas. Portanto, o diagnóstico precoce por imagem com ioflupano-^[123I] e a intervenção precoce são essenciais para prevenir a progressão da doença. (4,38)

Mais recentemente, o ioflupano-[¹²³I] também se mostrou útil no diagnóstico de DCL, sendo utilizado para ajudar a distinguir entre DCL e a DA. (4,25)

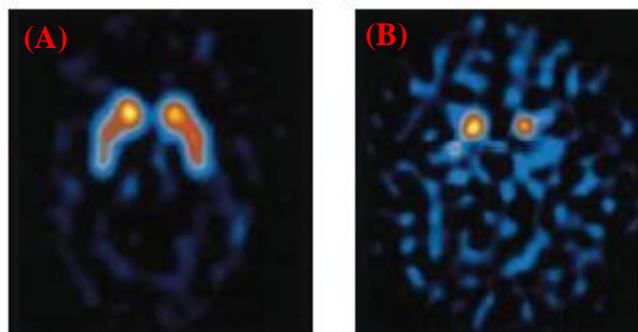


Figura 15. Imagens de SPECT do cérebro humano obtidas com ioflupano-[¹²³I], de dois indivíduos distintos: (A) cérebro saudável, na qual os *striatum* são visualizados como duas imagens vermelho-amarelas “semelhantes a vírgulas”; (B) cérebro com DP, na qual o acúmulo de radioatividade do *striatum* desaparece (parte inferior), e apenas o núcleo caudado (parte superior) é visualizado em forma de “ponto final”. Quando a doença progride, a acumulação de radioatividade no núcleo caudado também desaparece. Adaptado de referência (4)

7. Aplicações do iodo em terapêutica

7.1. Terapêutica do hipertiroidismo

São utilizadas várias estratégias para o tratamento do hipertiroidismo, sendo que as mais utilizadas são a cirurgia, a terapia medicamentosa anti-tiroideia, como o propiltiouracil, carbimazol ou metimazol, e o tratamento com radiofármacos marcados com ¹³¹I. (2,12)

Utiliza-se radioiodo porque este se acumula na tiroide e emite radiações beta e gama, sendo que 90% da dose total de radiação é libertada por partículas beta. (2)

A terapêutica com o ¹³¹I é o tratamento de eleição do hipertiroidismo, sendo recomendado como terapêutica de primeira linha em várias patologias tiroideias, nomeadamente, na doença de Graves e no bócio nodular tóxico. (1)

O método mais comum de tratamento com ¹³¹I é administrar uma quantidade específica do radiofármaco em microcuries (μCi) por grama de tiroide, com base na estimativa de captação da tiroide em 24 horas e na massa da glândula. É necessário

saber o $t_{1/2}$ do ^{131}I para o tecido a tratar e assume-se que é constante e inalterável para todos os doentes (supõem-se ser 4 a 6 dias na doença de Graves). (2,40)

A fórmula empírica para este método é dada por:

$$\text{Quantidade administrada } (\mu\text{Ci}) = \frac{\mu\text{Ci/g} \times \text{massa da tiroide (g)} \times 100}{\text{Captação da tiroide em 24h (\%)}} \quad (2)$$

A massa da tiroide é estimada por palpação ou por imagiologia. Para glândulas muito aumentadas e doentes com hipertiroidismo grave são administradas doses maiores para obter uma resposta rápida. O tratamento com ^{131}I é contraindicado em mulheres grávidas, já que o ^{131}I atravessa a barreira placentária e pode causar danos à tiroide fetal por radiação. Todas as mulheres em idade fértil devem fazer um teste de gravidez até 72 horas antes do tratamento. (2,11,40)

Na doença de Graves, a remissão completa do hipertiroidismo é alcançada em 60% dos pacientes após o tratamento. (2)

Doentes com hipertiroidismo e com idade mais avançada são tratados previamente com fármacos antitiroideos antes da administração do ^{131}I para obter melhores resultados. Após o primeiro tratamento, cerca de 6 a 14% dos doentes têm recorrência do hipertiroidismo e requerem tratamento repetidos com ^{131}I . Cerca de 25 a 40% dos doentes tratados com ^{131}I , principalmente em doses elevadas, desenvolvem hipotiroidismo. Para reduzir a prevalência do hipotiroidismo, deve-se administrar doses menores de ^{131}I ou administrá-las num período de tempo mais alargado. (2)

Os bócios multinodulares tóxicos são altamente resistentes ao tratamento com ^{131}I e, por isso, são tratados com doses mais altas e repetidas de ^{131}I . Nestes doentes, a incidência do hipotiroidismo é baixa devido à resistência ao tratamento e, por isso, deve ser administrada terapia anti-tiroideia antes da administração do ^{131}I . (2)

O ^{131}I está disponível para administração oral na forma de solução líquida e cápsulas. As cápsulas, apesar de mais caras, são a forma preferencial devido à radiação libertada durante a administração da solução líquida. (40,41)

7.2. Terapêutica do carcinoma da tiroide

O carcinoma da tiroide é a doença mais comum do sistema endócrino. O carcinoma pode ser: bem diferenciado (95% dos cancros da tiroide), que inclui o

carcinoma papilar da tireoide (CPT) e o carcinoma folicular da tireoide (CFT) ou indiferenciado, que inclui o carcinoma medular da tireoide (CMT) e o carcinoma anaplásico da tireoide. O prognóstico do carcinoma folicular e papilar apresenta, geralmente, mais otimismo em comparação com os indiferenciados, com taxas de sobrevivência a 10 anos entre 92% e 98%. No entanto, 5-20% dos pacientes com cancro da tireoide bem diferenciado apresentam recidiva loco-regional que requer tratamentos adicionais e/ou cirurgia. No anexo V encontram-se resumidas as características, estadiamento e o tratamento de cada um dos tipos de carcinoma. (42)

Na maioria dos tumores primários da tireoide o tratamento de primeira linha é a intervenção cirúrgica na qual se realiza a remoção total ou quase total da tireoide (tireoidectomia), ou a remoção do lobo da glândula (lobectomia, com ou sem istmectomia). A escolha do procedimento tem como base principalmente a idade do paciente e o tamanho do nódulo. (11,42)

O iodo radioativo é utilizado no pós-operatório para ablação das células da tireoide remanescentes, no tratamento adjuvante para a doença micrometastática ou na terapia para o cancro da tireoide persistente. A maioria dos carcinomas papilares e foliculares absorvem iodo, no entanto, os carcinomas medulares e anaplásicos não o absorvem, pelo que esta terapia não é eficaz para este tipo de tumores. A remoção dos tecidos saudáveis da tireoide provoca hipotireoidismo, aumentando os níveis séricos de TSH. Acredita-se que os níveis elevados de TSH aumentam a expressão do simportador de sódio (NIS) nas células cancerígenas, aumentando assim a captação de iodo. De tal forma que, toda a medicação oral com hormonas tiroideias é interrompida 6 semanas antes do tratamento, é recomendada uma dieta pobre em iodo, assim como a não realização de qualquer exame que faça uso de agentes de contraste iodados 6 a 8 semanas antes do tratamento, de modo a maximizar a captação do ^{131}I . (2,43)

Embora a terapia com radioiodo seja geralmente bem tolerada, o procedimento pode apresentar alguns efeitos adversos a curto e longo prazo. Os efeitos adversos a curto prazo são: tireidite devido à radiação, inchaço do tumor ou metástases (incluindo sintomas de compressão), gastrite e náuseas, sialoadenite (inflamação das glândulas salivares) e anormalidades do paladar e do olfato, depressão da medula óssea e hipospermia. Os riscos a longo prazo incluem depressão permanente da medula óssea, aumento da incidência de leucemia e tumores sólidos, e xerostomia. (43)

No pós-operatório, é necessária a reposição das hormonas da tiroide em doses suficientes para suprimir o TSH, sendo a monoterapia com levotiroxina o método mais utilizado (T4). (2,11)

Para carcinoma da tiroide recorrente ou metástases remanescentes com má resposta ao tratamento anterior, o tratamento repetido com ^{131}I é administrado em intervalos de 3 meses a 1 ano, dependendo da extensão, agressividade e localização dos locais metastáticos. (2)

Após o tratamento, deve ser feita anualmente uma cintigrafia de corpo inteiro até que não se detete tumor ou captação metastática durante dois anos consecutivos. Para além disto, deve recorrer-se a outros indicadores clínicos como o TSH, tiroglobulina sérica e imagens radiográficas para monitorizar a evolução do tratamento. (2)

7.3. Terapêutica do neuroblastoma

O neuroblastoma é um tumor que deriva das células da crista neural, podendo surgir em qualquer parte do sistema nervoso simpático periférico. Cerca de 65% dos neuroblastomas ocorrem no abdómen e mais de metade dos começam na glândula adrenal, sendo as vias linfáticas e hematogénicas as vias de metastização mais comuns. É o tumor sólido extracraniano mais comum em idade pediátrica e a sua manifestação é rara na idade adulta. (44)

Mais de metade dos pacientes apresentam metástases na altura do diagnóstico, na medida em que a idade, o estágio, a histologia e a alteração genética são considerados como determinantes do prognóstico. (45)

O *meta*-iodobenzilguanidina (mIBG) tem utilidade tanto no diagnóstico, se marcado com o ^{123}I , que emite fotões gama (γ), como na terapêutica, se marcado com ^{131}I , que emite partículas beta (β^-). (44)

O mIBG é uma aralquilguanidina estruturalmente semelhante à norepinefrina, e uma vez que aproximadamente 90% dos neuroblastomas expressam o transportador da norepinefrina, este é absorvido pelas células neuroendócrinas de forma semelhante à norepinefrina. (45,46)

O mIBG entra nas células por duas vias: por um sistema de *uptake* específico e um sistema de *uptake* inespecífico. A específica é a via maioritária, ocorrendo a absorção por transporte ativo através do transportador de norepinefrina e, por isso,

envolve gasto de energia, estando dependente do sódio e da temperatura. A absorção inespecífica é um mecanismo de difusão passiva independente da energia. (44,45)

A terapêutica com mIBG-¹³¹I está indicada para o neuroblastoma nos estádios III ou IV, casos refratários ou recidivantes. São elegíveis para tratamento os doentes que apresentem captação de mIBG-¹²³I na cintigrafia, que possuam esperança média de vida superior a 3 meses e que tenham uma avaliação laboratorial adequada a nível hematológico e renal, com leucócitos >3000 / μ L, plaquetas >100.000 / μ L e taxa de filtração glomerular >30 ml/min. A gravidez, a amamentação e a insuficiência renal que requer diálise são contra-indicações absolutas. Inicia-se o bloqueio da glândula tiroideia com Solução de Lugol (contém iodeto de potássio) 72h antes da administração do radiofármaco e mantém-se durante os 5 dias de internamento. A terapêutica consiste na perfusão intravenosa de doses entre 100 e 200 mCi (3,7-7,4 GBq) de mIBG-¹³¹I durante 0,5 a 4 horas, numa veia periférica. A reavaliação analítica hematológica é efetuada 4 a 6 semanas após o tratamento, altura em que se pode atingir a trombocitopenia. (44,47)

As toxicidades agudas que ocorrem dentro de dois a três dias após a administração mIBG-¹³¹I são geralmente náuseas e vômitos, ocorrendo em aproximadamente 10% a 20% dos doentes tratados. Também é passível a observação de sialadenite, anorexia e alterações na pressão arterial, sendo necessário monitorizar o paciente nas primeiras 48 horas após a administração. A toxicidade hematológica é a mais preocupante, ocorrendo mais frequentemente em doentes com metástases na medula óssea e que receberam maiores doses de radiação. Em casos mais graves é necessário o transplante de células hematopoiéticas. O hipotireoidismo é um efeito secundário tardio, que ocorre mesmo com o uso de iodeto de potássio para o bloqueio da absorção pela tiroide. (45)

7.4. Terapêutica do Carcinoma da Próstata com ¹²⁵I

O adenocarcinoma da próstata é a segunda causa mais comum de novos diagnósticos de cancro e a quinta causa mais comum de mortes específicas por cancro mundialmente, entre os homens. A avaliação do PSA (antigénio específico da próstata) conduz ao diagnóstico precoce desta doença, sendo normalmente utilizado como tratamento a prostatectomia radical (cirurgia para remoção da próstata), a radioterapia externa ou a braquiterapia. (48)

A braquiterapia consiste na implantação de sementes radioativas diretamente na próstata. Este método permite fornecer uma maior dose de radiação (em relação à radioterapia externa) e causa menos danos aos tecidos circundantes. A braquiterapia pode ser usada isoladamente, mas o procedimento geralmente é feito em combinação com a terapia hormonal, que ajuda a diminuir o tamanho da próstata, tornando o procedimento mais fácil de realizar. (49)

Numa primeira fase efetua-se uma ecografia transretal que permite fazer o planeamento dosimétrico da próstata. Numa segunda fase, já no bloco operatório, o doente é colocado em posição de litotomia e introduz-se a sonda transretal, tentando reproduzir o mais fielmente o posicionamento da planimetria inicial. Seguidamente introduzem-se as agulhas até à base da próstata, e à medida que a agulha é retirada, as sementes contendo ^{125}I ficam depositadas nas posições previstas (Figura 16). O procedimento é feito ambulatoriamente com anestesia geral ou loco-regional e geralmente dura uma a duas horas. (48,49)

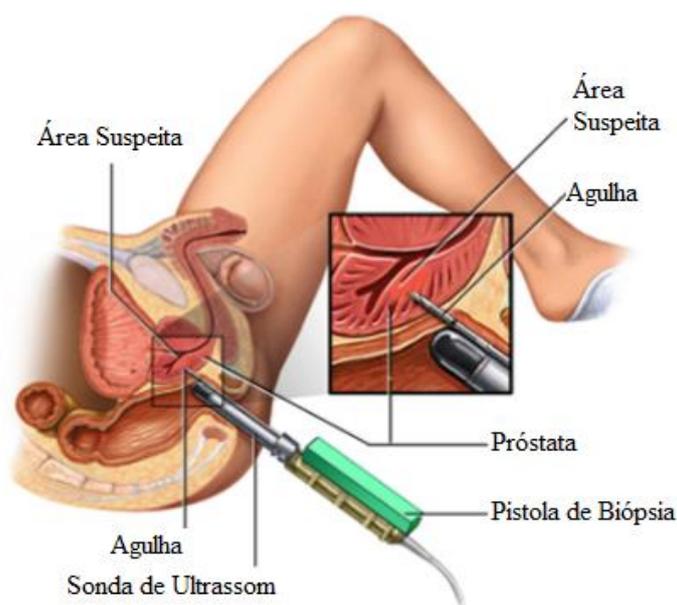


Figura 16. Aplicação das sementes de ^{125}I na próstata. Adaptado de referência (49)

Estas sementes geralmente ficam permanentemente no local, mesmo depois de pararem de emitir radiação (perdem a totalidade da radiação no período de um ano). Esta radiação estende-se apenas alguns milímetros além da sua localização e, por isso, não escapa da área da próstata. São inseridas entre 80 a 120 sementes, dependendo do tamanho da próstata. (49)

A radiação pode danificar os nervos que controlam a ereção, afetando a função sexual. A maioria dos homens não tem problemas no início da terapia, mas muitos desenvolvem complicações mais tarde. As sementes podem também provocar problemas urinários, sendo as queixas mais comuns a sensação de constante vontade de urinar, a sensação de ardor ao urinar e perda de urina. Estes sintomas urinários tendem a melhorar gradualmente, alguns meses após o tratamento. Alguns homens desenvolvem ainda problemas intestinais, como sangramento retal, sensação de ardor ao redor do ânus e urgência para evacuar, que desaparecem geralmente quando o tratamento termina. (49)

7.5. Radioimunoterapia

A radioimunoterapia (RIT) consiste no uso de anticorpos monoclonais (mAb) marcados com radionuclídeos terapêuticos, direcionados contra antígenos tumorais específicos, que emitem radiação específica diretamente no local do tumor. A escolha do antígeno alvo desempenha um papel fundamental na determinação do sucesso da RIT, sendo que, de forma a garantir a especificidade, o antígeno deve ser expresso nas células alvo e ter presença mínima nas células saudáveis. (20)

A maioria das abordagens radioimunes no tratamento de tumores sólidos tem se mostrado ineficaz, já que a dose de radiação aplicada às massas neoplásicas tem sido insuficiente para induzir resposta suficiente. Clinicamente, a RIT é geralmente aplicada a tumores mais radiosensíveis, nomeadamente, leucemias e linfomas. (50)

Os linfomas não-Hodgkin (LNH) são um grupo heterogêneo de neoplasias linforreticulares de largo espectro de agressividade. A maioria dos LNH são linfomas de células B, com os linfomas foliculares e os linfomas difusos de grandes células B, constituindo até 50% dos LNH. O LNH apresenta-se como um candidato ideal para RIT, dada a sua sensibilidade aos anticorpos terapêuticos, bem como à apoptose, citotoxicidade dependente do complemento (CDC) e morte mediada por citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) de células cancerígenas. (20)

O antígeno CD20 é um dos muitos epítomos expressos nas células B maduras, tornando-o um antígeno alvo adequado para anticorpos monoclonais radioativos terapêuticos. O CD20 não está presente nas células-tronco e a sua expressão não varia nos diferentes estádios do ciclo celular. Além disso, este antígeno não internaliza ou

desprende da superfície celular em resposta à ligação do anticorpo. Ao ligar anticorpos monoclonais anti-CD20 a um radionuclídeo terapêutico apropriado, permite que estes sejam direcionados aos locais da disseminação da doença. Os radionuclídeos utilizados em RIT são os emissores de partículas β^- como o ^{90}Y e ^{131}I . (20)

7.5.1. Tositumomab- ^{131}I

O radiofármaco Tositumomab- ^{131}I com o nome comercial Bexxar® foi aprovado nos Estados Unidos em 2003 para tratamento de Linfomas não-Hodgkin folicular com CD20+ em recidiva ou refratários à terapêutica com Rituximab. É um anticorpo monoclonal de rato IgG2a marcado com ^{131}I , direcionado contra marcadores de superfície CD20, que é uma fosfoproteína transmembranar expressa em pré-linfócitos B e linfócitos B maduros. O antígeno CD20 também é expresso em 90% dos LNH de células B. O regime terapêutico Bexaar (Tositumomab e Tositumomab- ^{131}I) é um regime antineoplásico à base de anticorpos monoclonais radioimunoterapêuticos composto pelo anticorpo monoclonal, Tositumomab, e o anticorpo monoclonal radiomarcado, Tositumomab- ^{131}I . Uma vez ligado às células alvo, o Bexxar liberta radiação, o que aumenta o efeito de morte do anticorpo. As células B normais recuperam entre 6 a 9 meses, já que as células B originais não possuem o recetor CD20. (20,51,52)

O regime terapêutico de Tositumomab e Tositumomab- ^{131}I inclui 2 etapas: uma dosimétrica e outra terapêutica. Na etapa dosimétrica, é administrado o Tositumomab não marcado, seguido por uma dose dosimétrica de Tositumomab- ^{131}I . A etapa terapêutica ocorre entre 7 a 14 dias após a dosimétrica, sendo primeiro administrado o Tositumomab não marcado, seguido de uma dose terapêutica específica de Tositumomab- ^{131}I . (52)

No entanto, em 2014, a indústria farmacêutica descontinuou o fabrico de Tositumomab- ^{131}I , devido à sua utilização limitada e ao desenvolvimento de novas opções de tratamento destinada a pacientes com LNH em recidiva. (53)

8. Agentes de Contraste Iodado

Em 1895, Roentgen descobriu o Raio-X (RX), constatando que o grau de atenuação do feixe de RX varia de acordo com o número de eletrões que se encontram

no caminho desse feixe, que depende da espessura e densidade da estrutura a estudar, bem como do seu número atômico. Diferentes estruturas anatômicas vão atenuar os feixes de RX em diferentes graus. Estruturas com diferente densidade ou diferente número atômico médio são facilmente visualizadas numa radiografia devido ao contraste natural existente. No entanto, quando as estruturas apresentam densidades e número atômico médio semelhante, não é possível visualizar a estrutura anatômica, sendo necessário o recurso a agentes de aumento de contraste.(54)

Os agentes de contraste podem ser classificados em positivos (se absorvem mais radiação que os tecidos adjacentes, observando-se branco/cinza) ou em negativos (se absorvem menos radiação que os tecidos adjacentes, observando-se preto/cinza). Os agentes de contraste permitem assim absorver maior quantidade de RX, sendo utilizados em inúmeros exames radiológicos como angiografia, urografia intravenosa, tomografia computadorizada, mielografia e técnicas de intervenção. (54)

Pode diminuir-se a densidade de um órgão preenchendo-o com gás ou ar (contraste negativo) e pode aumentar-se o número atômico médio preenchendo uma cavidade com um líquido que apresente um número atômico médio muito superior ao do sangue, como os agentes de contraste (contraste positivo). O iodo é o elemento químico mais utilizado como agente de contraste dado o seu número atômico elevado. (4,54)

8.1. Estruturas dos agentes de contraste iodados

Todos agentes de contraste iodados são produzidos através de modificações químicas do anel de benzeno tri-iodado, que apresenta átomos de iodo nas posições 1, 3 e 5. Os agentes de contraste inespecíficos apresentam todas as posições restantes (2, 4 e 6) substituídas por grupos hidrofílicos (para não formar ligações covalentes e diminuir a toxicidade) e nos específicos apenas duas das posições são substituídas. (4,54)

A eficácia será tanto maior quanto mais átomos de iodo estiverem presentes na molécula. Os agentes de contraste podem ser compostos por três (monómeros) ou seis átomos de iodo (dímeros). (4)

Os monómeros iônicos consistem num anel de benzeno tri-iodado com duas cadeias orgânicas laterais e um grupo carboxilo. A ligação carboxilcatião é ionizada tornando o ACI solúvel em água. Assim, por cada três átomos de iodo, estão presentes em solução duas partículas (razão 3:2). A sua osmolalidade em solução varia de 600 a 2100 mOsm/kg estando esta hiperosmolalidade associada a efeitos adversos. (4,54)

Nos monómeros não iônicos são adicionados grupos hidroxilo hidrofílicos às cadeias orgânicas laterais do anel de benzeno tri-iodado tornando-os, assim, solúveis em água e, como não têm grupo carboxilo, não ionizam em solução. Assim, por cada três átomos de iodo, apenas está presente uma partícula em solução (razão 3:1). Por consequência, a uma determinada concentração de iodo, os monómeros não iônicos têm aproximadamente metade da osmolalidade dos monómeros iônicos em solução. As grandes cadeias laterais dos monómeros não iônicos aumentam a viscosidade comparativamente aos monómeros iônicos, aumento que torna os monómeros não iônicos mais difíceis de injetar. No entanto, este incremento não parece estar relacionado com um aumento da frequência de efeitos adversos. Monómeros não iônicos comercializados comuns são a iopramida (Ultravist®), o iobitridol (Xenetix®), o iohexol (Omnipaque®), o iopamidol (Isovue®), e o ioversol (Optiray®). Estes são os ACI de eleição por terem natureza não iônica, baixa osmolalidade e serem ainda menos quimiotóxicos que os monómeros iônicos. (4,54)

Os dímeros iônicos são formados por dois monómeros iônicos, com a eliminação de um grupo carboxilo. Estes agentes contêm seis átomos de iodo por cada duas partículas em solução (razão 6:2). O único dímero iônico comercializado é o ioxaglato (Hexabrix®), que apresenta osmolalidade de 600 mOsm/Kg e devido à sua elevada viscosidade, o ioxaglato não é produzido em concentrações elevadas. (4,54)

Os dímeros não iônicos são formados por dois monómeros não iônicos. Estes agentes contêm seis átomos de iodo por cada partícula em solução (razão 6:1). Numa dada concentração de iodo, têm a mais baixa osmolalidade de todos os produtos de contraste. Numa concentração aproximada de 60% são isosmolares com o plasma, mas apresentam elevada viscosidade devido à sua dimensão. Exemplos de dímeros não iônicos são o iodixanol (Visipaque®) e o iotrolan (que já foi descontinuado). (4,54)

Na figura 17 estão representados os quatro tipos de agentes de contraste iodados.

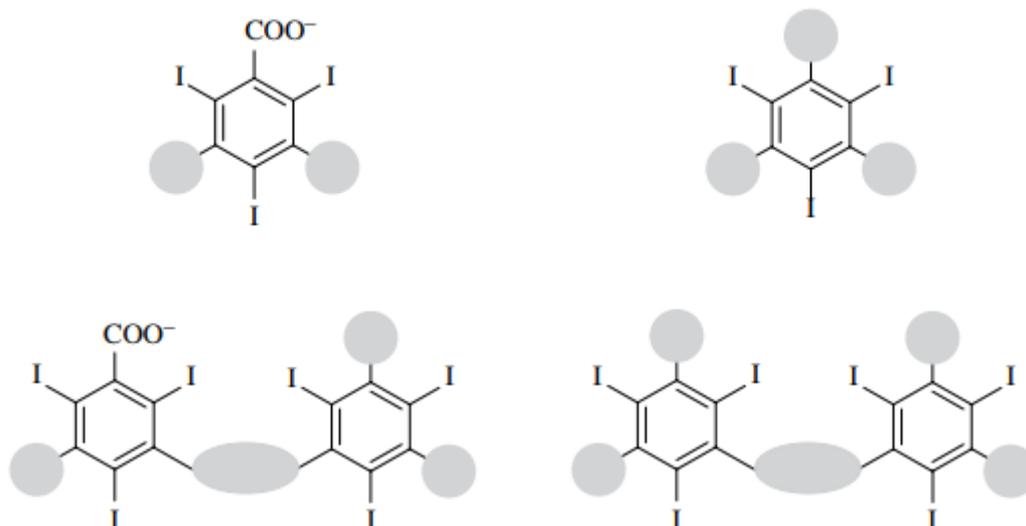


Figura 17. Os quatro tipos de agentes de contraste iodados. As bolas cinzentas representam substituintes hidrofílicos. Canto superior esquerdo: monómero iônico, canto superior direito: monómero não iônico, canto inferior esquerdo: dímero iônico, canto inferior direito: dímero não iônico. (4)

8.2. Propriedades físico-químicas

Os ACI são classificados de acordo com as suas características físicas e químicas, tais como a sua estrutura química, osmolalidade, concentração de iodo e ionização em solução. (4,54)

8.2.1. Osmolalidade

A osmolalidade representa o número de moles de um soluto osmoticamente ativo existente num kg de solução, representando, por isso, a concentração de partículas dessa solução. Pode ser expressa em termos de concentração de partículas (osmoles, Osm) por unidade de peso (quilogramas) do solvente ou, como é mais usual em Medicina, em miliosmoles por kg de água (mOsm/kg H₂O). (54)

A osmolalidade dos ACI depende da dissociação em água (iônicos *versus* não iônicos), da concentração de iodo e do tamanho da molécula (monómero *versus* dímero). A osmolalidade média das soluções e células orgânicas é de cerca de 300 mOsm/kg, por isso, quanto mais próxima a osmolalidade do ACI estiver da osmolalidade das soluções orgânicas, melhor será a sua tolerância. A alta osmolalidade está associada a diurese e a reações adversas cardiovasculares, como aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca. Para além disso, valores de osmolalidade

superiores a 1500 mOsm/kg provocam dores muito fortes durante a injeção, enquanto agentes de contraste isotônicos, de 300 mOsm/kg, são indolores. No anexo VI encontram-se representados os valores médios da osmolalidade relativa aos tipos de agentes de contraste. (4,54)

8.2.2. Viscosidade

A viscosidade varia com o tamanho molecular, estrutura/forma molecular, concentração de iodo e temperatura. (54)

Os dímeros, para além de serem moléculas maiores, têm uma forma elipsóide ao contrário dos monómeros que são esféricos, pelo que muitas vezes são fabricados com menor concentração de iodo com o objetivo de diminuir a sua viscosidade. (54)

A elevada viscosidade vai afetar a força necessária para o injetar através de uma agulha ou cateter, limitando a velocidade de injeção. A elevada viscosidade torna também a mistura do ACI no sangue mais lenta, diminuindo assim a distribuição do contraste no interior dos pequenos vasos. (4,54)

A viscosidade é diretamente proporcional à concentração de iodo, pelo que, pode ser diminuída reduzindo esta concentração, no entanto, esta redução pode provocar uma opacificação inadequada. Como a viscosidade é inversamente proporcional à temperatura, outra estratégia passa por aquecer o ACI à temperatura corporal, com o inconveniente de apenas poder ser usado com o seu máximo efeito imediatamente após o seu aquecimento. (4,54)

Como já mencionado, a viscosidade e a osmolalidade estão diretamente relacionadas com a concentração de iodo e, apesar do aumento da concentração aumentar o poder opacificador do ACI, diminui a sua tolerância. (54)

8.2.3. Opacidade dos raios-X

A opacidade dos ACI aos RX está relacionada com o iodo existente. Esta opacidade é devida ao elevado número atómico do iodo e ao facto do nível K da sua nuvem eletrónica apresentar uma energia de ionização superior à energia média dos fotões do RX (34 keV), tendo assim uma grande capacidade para absorver os seus fotões. Por esta razão, os ACI são permeáveis à luz visível, mas opacos aos RX. A quantidade de iodo necessária vai depender do método de obtenção de imagem

utilizado, sendo necessária uma maior quantidade na obtenção de RX do que na tomografia computadorizada. (54)

8.2.4. Solubilidade

Apesar da elevada concentração de iodo, os ACI são hidrossolúveis e, a tolerância é também influenciada pela sua hidrofília. Assim, quanto mais hidrofílico for o ACI, menor é a sua quimiotoxicidade e, conseqüentemente, maior a sua tolerância. A solubilidade dos ACI iônicos depende da formação de sais de sódio ou de meglumina, e a sua lipofilia aumenta a capacidade de ligação às proteínas, aumentando a sua toxicidade. Já a solubilidade nos ACI não iônicos depende da formação de agregados com grupos hidrofílicos através de pontes de hidrogênio, o que resulta numa molécula mais hidrofílica, mais solúvel em água e com menor toxicidade. (54,55)

8.3. Farmacocinética

A farmacocinética dos ACI pode ser descrita por um modelo de dois compartimentos, formado pelo plasma e pelo espaço intersticial. Aproximadamente 70% da dose do ACI é distribuída do plasma para o espaço intersticial cerca de dois a cinco minutos após a administração do bólus do ACI, atingindo-se o equilíbrio total cerca de 2 horas após a injeção. (54,55)

Os ACI não são metabolizados, sendo eliminados essencialmente via renal (99%), sem sofrerem reabsorção tubular, e apenas 1% sofre excreção extra-renal (biliar, sudorípara, lacrimal). Apresentam um $t_{1/2}$ de duas horas, sendo que após 4 horas 75% da dose já foi excretada e após 24 horas foi eliminada cerca de 98%. A via extra-renal ganha relevância em casos de insuficiência renal com taxa de filtração glomerular reduzida, podendo a excreção prolongar-se por semanas. (54,55)

8.4. Reações adversas

As reações adversas aos ACI podem classificar-se em reações tóxicas, reações não relacionadas com o ACI e reações de hipersensibilidade. As reações tóxicas estão relacionadas com as características moleculares do ACI, que são responsáveis pela quimiotoxicidade, osmotoxicidade ou ligação molecular a ativadores moleculares. Não são reações de hipersensibilidade, mas sim uma resposta fisiológica ao ACI que é

dependente da dose e da concentração. As reações não relacionadas com o ACI ocorrem durante o período de tempo esperável para reações adversas a ACI, mas têm outra origem. E, por fim, as reações de hipersensibilidade, que podem ser alérgicas ou não alérgicas, podem ainda ser classificadas em imediatas (ou agudas), tardias ou muito tardias. São classificadas como imediatas quando ocorrem até 1 hora após a administração do ACI, tardias quando ocorrem de uma hora a até sete dias após a administração (sendo a maioria delas observadas dentro de três horas a dois dias) e muito tardias quando se manifestam após uma semana (como por exemplo, a tireotoxicose). (55–57)

Para além de imediatas, tardias ou muito tardias, podem ainda ser classificadas com base na sua severidade. Podem ser classificadas em reações leves (se autolimitadas e sem a caracterização de progressão dos sinais e sintomas), moderadas (com sinais e sintomas mais exacerbados, necessitando de tratamento farmacológico) ou graves (com potencial risco de morte quando não são corretamente tratadas). A severidade das reações adversas costuma ainda ser classificada segundo a escala de Ring e Messmer, que se encontra no anexo VII. (55,56)

As reações adversas imediatas podem apresentar-se ligeiras, como náuseas, prurido, urticária, sensação de calor, dor abdominal, diarreia e angioedema ou podem apresentar-se graves, que geralmente envolvem os sistemas respiratório e cardiovascular, com dispneia, broncoespasmo, hipotensão grave, choque cardiovascular e edema laríngeo. Cerca de 70% das reações imediatas ocorrem nos primeiros 5 minutos após a administração e 96% das reações graves ou fatais manifestam-se nos primeiros 20 minutos. A frequência das reações agudas está associada ao tipo de meio de contraste utilizado, sendo os ACI iónicos e de alta osmolalidade os mais associados a este tipo de reação. Antecedentes prévios de reação ao meio de contraste, assim como asma, são fatores de risco para reações imediatas. (55)

O mecanismo pelo qual os ACI provocam reações adversas imediatas ainda não está totalmente definido, mas especula-se que esteja associado a mecanismos de ativação, desativação ou inibição de substâncias vasodilatadoras como a histamina, serotonina, bradicinina, entre outras. (55,57)

Pressupõe-se que possam estar envolvidos mecanismos como: efeito direto do contraste na membrana de mastócitos e basófilos, ativação do sistema complemento, produção direta de bradicinina e mecanismo IgE-mediado. (55–57)

As reações adversas tardias são essencialmente ligeiras e os sintomas mais frequentes são a erupção maculopapular, prurido, urticária, angioedema, eritema multiforme e alterações gastrointestinais. Apesar de poderem estar presentes outros mecanismos fisiopatológicos nas reações adversas tardias, acredita-se que o principal mecanismo é o de reação de hipersensibilidade mediado por células T. (55–57)

A nefrotoxicidade induzida pelo contraste (NIC) é uma das causas mais significativas de insuficiência renal adquirida. A sua incidência é reduzida em doentes com função renal normal (<1 %), mas elevada em doentes com insuficiência renal pré-existente (superior a 10 %), principalmente em doentes com nefropatia diabética. Isto ocorre porque as moléculas do ACI filtradas não sofrem reabsorção tubular, criando-se assim um gradiente osmótico que impede a reabsorção de água e sódio nos túbulos renais, aumentando a sua excreção na urina. O aumento da pressão intra-tubular estimula o mecanismo de *feedback* túbulo-glomerular, que provoca vasoconstrição das arteríolas aferentes, o que induz diminuição da taxa de filtração glomerular, com a consequente isquemia medular. Para além disto, o próprio ACI tem efeito tóxico sobre células tubulares renais. (54)

9. Perspetivas Futuras

Para além das técnicas já referidas, têm emergido ao longo dos últimos anos novas estratégias, a maioria ainda em estudo. Uma área que tem evoluído bastante é a área da nanotecnologia, tendo sido feitos inúmeros estudos com o objetivo de desenvolver radiofármacos teranósticos com aplicação na obtenção de imagens moleculares PET e SPECT, e radioimunoterapia. (58)

As nanopartículas oferecem uma panóplia de vantagens recém-descobertas na área de estudo. Primeiramente, oferecem o potencial de uma única nanopartícula, conter múltiplos radionuclídeos, conseguindo assim alcançar cargas muito maiores de radioatividade em comparação com um radiofármaco convencional que carrega apenas um ou alguns radionuclídeos. Como consequência do seu tamanho reduzido, conseguem deslocar-se eficientemente através dos espaços entre as células endoteliais

dos vasos sanguíneos da massa tumoral. Proporcionam ainda uma boa relação entre a sua superfície e a sua área/volume, o que facilita a interação com múltiplas moléculas alvo, promovendo uma ligação eficiente às células tumorais. Como resultado, o uso de nanopartículas-alvo conduz ao aumento da radioatividade ao tumor, o que, por sua vez, induz uma melhor eficácia terapêutica. (58,59)

O conceito de teranóstico refere-se à utilização de um composto que pode ser aplicado à terapêutica e ao diagnóstico, simultaneamente. Uma abordagem utilizada em terapêutica é a terapia fototérmica (PTT) que utiliza nanopartículas com alta absorvância ótica na região do infravermelho próximo (NIR), que geram calor sob a forma de laser aumentando a temperatura local do tumor e provocam, assim, a ablação das células cancerígenas. Em seguida serão dados exemplos de nanopartículas teranósticas em estudo. (60,61)

O composto CuS-PEG-[¹³¹I] consiste num sistema de nanopartículas de sulfeto de cobre (CuS), revestidas com polietilenoglicol (PEG) e marcadas com ¹³¹I. Tem sido estudado como agente teranóstico para radioimunoterapia (devido à captação do ¹³¹I) e terapia fototérmica (devido à elevada absorvância ótica NIR do PEG), sendo usado para tratar tumores subcutâneos e metastáticos. (60,61)

Os sistemas de nanopartículas constituídas de ouro (AuNPs) são um forte candidato para utilização nestes sistemas, uma vez que, estas partículas têm mostrado pouca ou nenhuma citotoxicidade em várias células e modelos animais. Para além disso, permitem que polímeros, como o PEG, sejam facilmente ligados às superfícies das AuNPs permitindo a obtenção de nanopartículas estáveis e específicas, bem como a conjugação eficaz com os ligando alvo. (59)

O composto AuNPs-PEG-RGD-[¹²⁵I] consiste num sistema de nanopartículas de ouro modificadas com PEG e associadas a uma sequência de aminoácidos Arginina-Glicina-Ácido aspártico (RGD), sendo posteriormente marcadas com ¹²⁵I. A sequência RGD tem uma elevada afinidade para a integrina $\alpha_v\beta_3$ que se encontra presente na metástase tumoral humana e na angiogénese induzida por tumores. Os estudos demonstraram que o AuNPs-PEG-RGD-[¹²⁵I] entra nas células através da integrina $\alpha_v\beta_3$ por endocitose mediada por recetores, permitindo dentro de 10 minutos após a injeção,

a detecção de células cancerígenas e imagiologia de sítios tumorais através da obtenção de imagens por SPECT/TC. (59)

Outro estudo recente consistiu em sintetizar um sistema de nanopartículas de ouro revestidas com ácido tânico (AuNPs-TA) e marcá-las com ^{124}I para observar *in vivo* a atividade das células dendríticas utilizando imagens PET/CT. Uma modificação no revestimento de AuNPs com PEG, originou um novo composto (Au@AuCBs-PEG-[^{124}I]). Este composto mostrou resultados promissores na detecção rápida do carcinoma mamário com uma dose baixa de agentes de imagem com recurso a PET. Mostrou ainda capacidade de ser utilizado no tratamento do cancro do cólon através de PTT, utilizando macrófagos marcados com Au@AuCBs-PEG-[^{124}I], seguida de PET para avaliar a distribuição dos macrófagos marcados nas lesões tumorais. (58,62)

A nanotecnologia, particularmente as nanopartículas de ouro, tornaram-se uma ferramenta imagiológica e terapêutica na prática médica, e várias nanopartículas de ouro serão propostas para futuras aplicações clínicas. Atualmente, um dos maiores desafios nesta área, está em melhorar a seletividade para com os tecidos alvo, com o objetivo de diminuir a absorção não específica dos restantes tecidos. (58)

Conclusões

O objetivo desta revisão bibliográfica prendeu-se com a análise das inúmeras formas em como o iodo tem sido utilizado no diagnóstico e tratamento de várias doenças, incluindo as doenças da tireoide.

Destacaram-se as utilizações do IMP-¹²³I e o ioflupano-[¹²³I] no domínio das patologias do sistema nervoso central. Na área oncológica, deu-se também particular enfoque no mIBG, marcado com ¹²³I, ou com ¹³¹I. Abordou-se igualmente a utilização do radiofármaco Tositumomab-¹³¹I no tratamento de LNH.

Um dos campos de investigação que avançou significativamente nos últimos anos é o da nanotecnologia, onde foram realizados numerosos estudos com o objetivo de desenvolver radiofármacos teranósticos com aplicações na aquisição de imagens moleculares, tais como PET e SPECT, e radioimunoterapia.

As nanopartículas teranósticas constituem uma grande vantagem, uma vez que, uma única nanopartícula pode conter múltiplos radionuclídeos, conseguem atingir facilmente a massa tumoral, promovem uma ligação eficiente às células tumorais, e permitem utilizar apenas um composto para a aplicação, simultaneamente, na terapêutica e diagnóstico.

Existem, atualmente, inúmeros compostos em estudo, nomeadamente o CuS-PEG-[¹³¹I], para aplicação em radioimunoterapia e PTT em tumores subcutâneos e metastáticos; o AuNPs-PEG-RGD-[¹²⁵I], para utilização na deteção de células cancerígenas e imagiologia de sítios tumorais através da obtenção de imagens por SPECT/TC; o AuNPs-TA-[¹²⁴I], para observação *in vivo* a atividade das células dendríticas utilizando imagens PET/CT; e ainda o Au@AuCBs-PEG-[¹²⁴I], para uma rápida deteção do carcinoma mamário com recurso a PET e para PTT do cancro do cólon, seguida de PET para avaliar a distribuição do radiofármaco.

Particularmente, as AuNPs têm mostrado inúmeras vantagens para utilização nestes sistemas, uma vez que, estas partículas mostraram uma reduzida citotoxicidade em várias células e modelos animais e, para além disso, permite que os polímeros, sejam facilmente ligados às superfícies das AuNPs, permitindo a preparação de nanopartículas estáveis e específicas, bem como a conjugação eficaz com os ligando alvo.

Assim, a nanotecnologia, particularmente as AuNPs, tornaram-se uma ferramenta imagiológica e terapêutica na prática médica, e várias AuNPs serão propostas para futuras aplicações clínicas. Atualmente, um dos maiores desafios nesta área, está em melhorar a seletividade para com os tecidos alvo, com o objetivo de diminuir a absorção não específica dos restantes tecidos.

Referências Bibliográficas

1. Silberstein EB. Radioiodine: the classic theranostic agent. In: Seminars in nuclear medicine. Elsevier; 2012. p. 164–70.
2. Saha GB, Saha GB. Fundamentals of nuclear pharmacy. Vol. 6. New York: Springer; 2004. 96–100 p.
3. Abraham GE. The history of iodine in medicine part I: from discovery to essentiality. *The Original Internist*. 2006;13(1):29–36.
4. Kaiho T. Iodine chemistry and applications. John Wiley & Sons; 2014. 433–7 p.
5. Christie K., Schneider S. Iodine. *Encyclopedia Britannica*. [Citado em 16 de Junho de 2022]. Disponível em: <https://www.britannica.com/science/iodine>
6. dos Santos V da M, Afonso JC. Iodo. *Química Nova na Escola*, São Paulo. 2011;35(4):297–8.
7. Lopes MS, Castro JJ, Marcelino M, Oliveira MJ, Carrilho F, Llimbert E. Iodo e Tiróide: O que o Clínico deve Saber. *Acta Medica Portuguesa*. 2012;25(3).
8. Ahad F, Ganie SA. Iodine, Iodine metabolism and Iodine deficiency disorders revisited. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2010;14. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21448409>
9. Stipanuk MH, Caudill MA. *Biochemical, Physiological, and Molecular Aspects of Human Nutrition-E-Book*. 3ª edição. Elsevier Health Sciences; 2013. 948 p.
10. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. *Vander's Human Physiology: The Mechanism of Body Function*. 12ª edição. New York: McGraw-Hill; 2010. p. 555–631.
11. Piciu D. *Nuclear endocrinology*. Segunda Edição. Springer Cham; 2017. 299 p.
12. Pestean C, Jerónimo VV, Hogg P. *Radionuclide Metabolic Therapy: Clinical Aspects, Dosimetry and Imaging*. European Association of Nuclear Medicine; 2013. 155 p.
13. VanPutte C, Regan J, Russo A. *Anatomia e Fisiologia de Seeley*. 10ª edição. McGraw Hill Brasil; 2016. 1240 p.
14. Jorge Z, Nobre EL, Santana A, Castro JJ. Doença auto-imune da tiroideia. *Acta med port*. 2005;18:88–92.

15. Morais A, Resende M, Pereira J. Tireoidite de Hashimoto e Doença Periodontal: Uma Revisão Narrativa. *Acta Médica Portuguesa*. 2016;29(10).
16. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*. 13ª edição. Artmed Editora; 2018.
17. Kravets I. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *American Family Physician*. 2016;93(5):363–70.
18. Cebola JS. Hipertireoidismo. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*. 2021;37(1):36–43.
19. Oliveira R, Santos D, Ferreira D, Coelho P, Veiga F. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2006;42(2):151–65.
20. Knapp FF, Dash A. *Radiopharmaceuticals for therapy*. 1ª edição. New Delhi: India: Springer; 2016. 347 p.
21. Ballinger JR, Decristoforo C, Farstad B, McCoubrey B, O'Reilly G, Ryder H, et al. *The radiopharmacy: a technologist's guide*. European Association of Nuclear Medicine; 2008. 52 p.
22. Attard MC; Mada M; Wimana Z; Corrigan LL; Gilmore D; Tempesta D; do Carmo S. Radiopharmacy: An Update “A Technologist's Guide.” In 2019 [Citado em 27 de Junho de 2022]. Disponível em: <https://doi.org/10.52717%2Fgxuo4736>
23. Kuker R, Szejnberg M, Gulec S. I-124 Imaging and Dosimetry. *Mol Imaging Radionucl Ther* [Internet]. 2017;26(1):66–73. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28117290>
24. Braghirolli AMS, Waissmann W, da Silva JB, dos Santos GR. Production of iodine-124 and its applications in nuclear medicine. *Applied Radiation and Isotopes* [Internet]. 2014;90:138–48. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969804314001274>
25. Khalil MM, Zanzonico P. *Basic sciences of nuclear medicine*. 1ª edição. Berlin: Springer; 2011. 423 p.

26. O'Malley JP, Ziessman HA. Nuclear Medicine and Molecular Imaging: The Requisites E-Book. Elsevier Health Sciences; 2020.
27. Lapis AL, Brambilla CR, François DE. Validação da Modelagem de um Sistema de Aquisição de Imagens em Medicina Nuclear [BSc]. Porto Alegre (Brasil): PUCRS; 2008.
28. Fahey FH. Data Acquisition in PET Imaging. *Journal of Nuclear Medicine Technology* [Internet]. 2002;30(2):39. Disponível em: <http://tech.snmjournals.org/content/30/2/39.abstract>
29. Delso G, ter Voert E, Veit-Haibach P. How does PET/MR work? Basic physics for physicians. *Abdominal Imaging* [Internet]. 2015;40(6):1352–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00261-015-0437-5>
30. Balon HR, Silberstein EB, Meier DA. Society of Nuclear Medicine procedure guideline for thyroid uptake measurement. *Thyroid*. 2013;12:0–11.
31. Meier DA, Kaplan MM. Radioiodine uptake and thyroid scintiscanning. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* [Internet]. 2001;30(2):291–313. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889852905701882>
32. Giovanella L, Avram AM, Iakovou I, Kwak J, Lawson SA, Lulaj E, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [Internet]. 2019;46(12):2514–25. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04472-8>
33. Ain K, Rosenthal MS. *The complete thyroid book*. New York: McGraw-Hill; 2005.
34. Mandel SJ, Shankar LK, Benard F, Yamamoto A, Alavi A. Superiority of iodine-123 compared with iodine-131 scanning for thyroid remnants in patients with differentiated thyroid cancer. *Clinical nuclear medicine* . 2001;26(1):6–9.
35. Padhy AK, Agency IAE, Solanki KK. *Nuclear Medicine Resources Manual*. International Atomic Energy Agency; 2006.
36. Friedman M, Toriumi DM, Mafee MF. Diagnostic imaging techniques in thyroid cancer. *The American Journal of Surgery*. 1988;155(2):215–23.

37. Hildebrandt H. Neuropsychological Tools for Dementia: Differential Diagnosis and Treatment. 1ª edição. Academic Press; 2020. 396 p.
38. INFARMED IP. Ioflupano (123I): resumo das características do medicamento [Internet]. [Citado em 28 de Junho de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/datscan-epar-product-information_pt.pdf
39. Nuvoli S, Spanu A, Piras MR, Nieddu A, Mulas A, Rocchitta G, et al. 123I-ioflupane brain SPECT and 123I-MIBG cardiac planar scintigraphy combined use in uncertain parkinsonian disorders. *Medicine* [Internet]. 2017;96(21). Disponível em: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2017/05260/123I_ioflupane_brain_SPECT_and_123I_MIBG_cardiac.35.aspx
40. Eary JF, Brenner W. Nuclear medicine therapy. New York : Informa Healthcare; 2007. 200 p.
41. al Aamri M, Ravichandran R, Binukumar JP, al Balushi N. Therapeutic applications of radioactive 131iodine: Procedures and incidents with capsules. *Indian Journal of Nuclear Medicine: IJNM: The Official Journal of the Society of Nuclear Medicine, India*. 2016;31(3):176.
42. Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(1):30.
43. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated thyroid cancer—treatment: state of the art. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1292.
44. Vaz S, Ferreira TC, Silva A, Sousa R, Patrocínio ID, Ferreira M, et al. Caso clínico de neuroblastoma do adulto: utilidade diagnóstica e terapêutica da Medicina Nuclear. *Acta Radiológica Portuguesa*. 2015;27(105):65–70.
45. Kayano D, Kinuya S. Iodine-131 Metaiodobenzylguanidine Therapy for Neuroblastoma: Reports So Far and Future Perspective. Higuchi T, editor. *The Scientific World Journal* [Internet]. 2015;2015:189135. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2015/189135>

46. Polishchuk AL, DuBois SG, Haas-Kogan D, Hawkins R, Matthay KK. Response, survival, and toxicity after iodine-131–metaiodobenzylguanidine therapy for neuroblastoma in preadolescents, adolescents, and adults. *Cancer* [Internet]. 2011;117(18):4286–93. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cncr.25987>
47. Volkert WA, Hoffman TJ. Therapeutic radiopharmaceuticals. *Chem Rev.* 1999;99(9):2269–92.
48. Varregoso J. Braquiterapia prostática. *Acta Urológica.* 2006;23(3):21–30.
49. Mynderse Cummings Tristan. King Michael A. McDaniel Kent. Srnka Christopher. LA. Mayo Clinic essential guide to prostate health. 2015.
50. Larson SM, Carrasquillo JA, Cheung NK v, Press OW. Radioimmunotherapy of human tumours. *Nature Reviews Cancer.* 2015;15(6):347–60.
51. Srinivasan A, Mukherji SK. Tositumomab and Iodine I 131 Tositumomab (Bexaar). *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 2011;32(4):637. Disponível em: <http://www.ajnr.org/content/32/4/637.abstract>
52. Wahl RL. Tositumomab and 131I Therapy in Non-Hodgkin’s Lymphoma. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2005;46(1):128S. Disponível em: http://jnm.snmjournals.org/content/46/1_suppl/128S.abstract
53. Kuan JW, Law CS, Wong XQ, Ko CT, Awang ZH, Chew LP, et al. A pioneer experience in Malaysia on In-house Radio-labelling of 131I-rituximab in the treatment of Non-Hodgkin’s Lymphoma and a case report of high dose 131I-rituximab-BEAM conditioning autologous transplant. *Applied Radiation and Isotopes.* 2016;116:13–21.
54. Santos AP, Gaivão AM, Tavares AL, Ferreira SP. Produtos de contraste iodados. *Acta Médica Portuguesa.* 2009;261–74.
55. Dutra BG, Bauab Jr T. Meios de Contraste Conceitos e Diretrizes. 2020;261(274).
56. Marcelino J, Carvalho S, Duarte FC, Costa AC, Barbosa MP. Reações adversas a meios de contraste iodados. *Rev Port Imunoalergologia.* 2019;27(1):9–20.

57. Gueant-Rodriguez RM, Romano A, Barbaud A, Brockow K, Gueant JL. Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr Pharm Des.* 2006;12(26):3359–72.
58. Chilug LE, Leonte RA, Ciuca MD, Lavric V. Gold Nanoparticles-based radiopharmaceuticals for nuclear molecular imaging and therapy applications. *UPB Scientific Bulletin, Series B: Chemistry and Materials Science.* 2021;83:73–90.
59. Kim Y, Jeon J, Hong SH, Rhim W, Lee Y, Youn H, et al. Tumor targeting and imaging using cyclic RGD-PEGylated gold nanoparticle probes with directly conjugated iodine-125. *Small.* 2011;7(14):2052–60.
60. Yi X, Yang K, Liang C, Zhong X, Ning P, Song G, et al. Imaging-Guided Combined Photothermal and Radiotherapy to Treat Subcutaneous and Metastatic Tumors Using Iodine-131-Doped Copper Sulfide Nanoparticles. *Advanced Functional Materials.* 2015;25(29):4689–99.
61. Mansouri M, Shahbazi-Gahrouei D. A review on theranostic applications of iodine nanoparticles: Recent findings and perspectives. *Nanomedicine Journal.* 2021;8(4):234–40.
62. Lee SB, Lee JE, Cho SJ, Chin J, Kim SK, Lee IK, et al. Crushed gold shell nanoparticles labeled with radioactive iodine as a theranostic nanoplatform for macrophage-mediated photothermal therapy. *Nanomicro Lett.* 2019;11(1):1–14.

Anexos

Anexo I. Resumo das propriedades do iodo. Adaptado de referência (4,5)

Propriedades Atômicas	
Categoria elementar	Halogênio
Número atômico	53
Grupo	17
Período	5
Massa atômica	126,9 g/mol
Configuração Eletrônica	[Kr]4d ¹⁰ 5s ² 5p ⁵ ou 1s ² 2s ² 2p ⁶ 3s ² 3p ⁶ 3d ¹⁰ 4s ² 4p ⁶ 4d ¹⁰ 5s ² 5p ⁵
Raio atômico	140pm
Raio covalente	139±3 pm
Raio iônico	220pm
Estados de oxidação	-1, +1, +3, +5, +7
Propriedades Físico-Químicas	
1ª Energia de Ionização	1015 KJ/mol
Eletronegatividade	2,66 (Escala de Pauling)

Densidade (25°C)	4,94 g/cm ³
Ponto de fusão	113,7°C
Ponto de ebulição	184,3°C
Solubilidade em água (25°C)	0,34 g/L
Descrição	No estado sólido, coloração preta-arroxeadada, com aparência cristalina brilhante

Anexo II. Solubilidade do iodo em diferentes solventes a 25°C. Adaptado de referência (4)

SOLVENTE	SOLUBILIDADE (g/kg)	COLORAÇÃO
Benzeno	164	Vermelha
Butan-2-ol	97	Castanha
Dissulfeto de carbono	197	Vermelha
Tetracloroeto de carbono	19,2	Violeta
Clorofórmio	49,7	Violeta
Éter	337,3	Castanha
Etanol	271,7	Castanha
Acetato de etilo	157	Castanha
Hexano	13,2	Violeta
Tolueno	182,5	Vermelha
Água	0,34	Castanha

Anexo III. Efeitos provocados pelo hipotireoidismo e hipertireoidismo. Adaptado de referência (13)

Hipotireoidismo	Hipertireoidismo
Diminuição da taxa metabólica, baixa temperatura corporal e intolerância ao frio	Aumento da taxa metabólica, alta temperatura corporal e intolerância ao calor
Aumento de peso e apetite reduzido	Perda de peso e aumentado apetite
Reduzida atividade das glândulas sudoríparas e sebáceas; pele seca e fria	Sudorese; pele avermelhada e quente
Frequência cardíaca e pressão sanguínea reduzidas, coração dilatado	Frequência cardíaca alta, elevada pressão sanguínea, eletrocardiograma anormal
Fraqueza, músculo esquelético sem tônus	Músculo esquelético fraco que exibem tremores, movimentos rápidos com reflexos exagerado
Constipação	Episódios de diarreia
Mixedema (inchaço da face e do corpo) como resultado de depósito subcutâneo de mucoproteínas	Exoftalmia (olhos protuberantes) como resultado da proliferação de tecido conectivo e outros depósitos atrás dos olhos
Apatia, sonolência	Hiperatividade, insônia, inquietude, irritabilidade, falta de atenção
Cabelos ásperos; pele seca e rugosa	Cabelos e peles sedosos e macios
Captação de iodo diminuída	Captação de iodo aumentada
Possibilidade de bócio (aumento do tamanho da tiroide) devido à perda do retroalimentação negativa	Quase sempre se verifica a existência de bócio

Anexo IV. Radioisótopos de iodo com maior utilização na área biomédica.

Adaptado de referência (1)

Radioisótopo	Principais emissões/energia (MeV)	Tempo de semi-vida	Decaimento	Uso Clínico
^{123}I	$\gamma = 0,159$ CE = 1	13,2 horas	^{123}Te	Imagens de tecido tiroideio não maligno
^{124}I	$\beta^+_{\text{max}} = 2,14$ Aniquilação: 0,511 γ : 0,603; 0,723; 1,690	4,2 dias	^{124}Te	Tomografia da tiroide com PET/TC
^{125}I	$\gamma = 0,035$	60,1 dias	^{125}Te	Utilizado em braquiterapia
^{128}I	$\beta_{\text{max}} = 2,12$ $\gamma = 0,441$	25 minutos	^{128}Xe	Utilizado para estudar a captação da tiroide
^{130}I	$\beta^-_{\text{max}} = 1,04; 1,7$ $\gamma = 0,419; 0,538;$ 0,670; 0,743	12,4 horas	^{130}Xe	Terapia de tireotoxicose
^{131}I	$\beta^-_{\text{max}} = 0,608; 0,806$ $\gamma = 0,364; 0,637$	8,1 dias	^{131}Xe	Terapia de tireotoxicose
^{132}I	$\beta^-_{\text{max}} = 2,12$ $\gamma = 0,523; 0,630;$ 0,668; 0,773; 0,954	2,3 horas	^{132}Xe	Raramente usado devido às altas emissões de energia e ao curto $t_{1/2}$

Anexo V. Resumo das características, estadiamento e tratamento de cada tipo de carcinoma da tireoide. Adaptado de referência (42)

Tipo de carcinoma	Papilar	Folicular	Medular	Anaplásico
Prevalência	80%	15%	3%	2%
Diferenciação	Bem diferenciado		Pouco diferenciado	
Estadiamento	<p>I: localizado na glândula tireoide</p> <p>II: tumor com dimensão > 2 cm mas ≤ 4 cm, limitado à glândula tireoide</p> <p>III: tumor com dimensão > 4 cm, limitado à tireoide, ou com extensão extratiroideia mínima, ou presença nos gânglios linfáticos limitados à região traqueal</p> <p>IV: presença de metástases nos tecidos moles do pescoço ou nos gânglios linfáticos ou nos pulmões e ossos</p>		<p>0: sem sintomas</p> <p>I: tumor com dimensão < 2 cm</p> <p>II: tumor com dimensão > 2 cm mas ≤ 4 cm sem metástases ou > 4 cm com extensão extratiroideia mínima</p> <p>III: tumor de qualquer dimensão, com metástases limitadas à região traqueal</p> <p>IVA: tumor moderadamente avançado, com ou sem metástases nos gânglios linfáticos, mas sem metástases noutros órgãos</p> <p>IVB: muito avançado, com ou sem metástases nos gânglios linfáticos, mas sem metástases noutros órgãos</p> <p>IVC: presença de metástases noutros órgãos</p>	<p>Apenas existe estágio IV</p>
Tratamento	<p>I e II: tireoidectomia total, para dimensões ≥ 1 cm, e lobectomia, para dimensões < 1 cm.</p> <p>III: Tireoidectomia total com remoção dos gânglios linfáticos e todos os tecidos afetados. Ablação com ¹³¹I após tireoidectomia total caso o tumor apresente captação</p>		<p>Localizado: tireoidectomia total seguida de radioterapia externa para tumores recorrentes</p> <p>Com metástases: quimioterapia paliativa</p>	<p><u>Cirurgia:</u> traqueostomia se necessário, ou tireoidectomia total.</p> <p><u>Radioterapia externa</u> se não for possível a excisão cirúrgica do tumor.</p>

	<p>do radioisótopo. Radioterapia em casos de captação de ^{131}I baixa.</p> <p>IV: ablação com doses terapêuticas de ^{131}I em metástases que demonstrem captação.</p> <p>Radioterapia de lesões localizadas, sem resposta a ^{131}I. Ressecção de metástases limitadas, em casos sintomáticos, quando não há captação de ^{131}I pelo tumor.</p> <p>Supressão da TSH com tiroxina em casos de lesões não sensíveis a ^{131}I.</p>		<p><u>Quimioterapia</u> com doxorrubicina e cisplatina. Não responde ao ^{131}I.</p>
--	--	--	--

Anexo VI. Osmolalidade média dos tipos de agentes de contraste. Adaptado de referência (4,54)

Tipos de Agente de Contraste	Osmolalidade média (mOsm/kg)
Monómero iónico	1579
Monómero não-iónico	600
Dímero iónico	600
Dímero não iónico	300

Anexo VII. Classificação das reações imediatas aos meios de contraste iodados segundo Ring e Messmer. Adaptado de referência (55,56)

	Sintomas/Sinais			
Grau	Cutâneos	Abdómen	Respiratório	Cardiovascular
I	Prurido Eritema Urticária Angioedema			
II	Prurido Eritema Urticária Angioedema	Náuseas Dor	Rinorreia Rouquidão Dispneia	Taquicardia ($\Delta > 20/\text{min}$)
III	Prurido Eritema Urticária Angioedema	Vômitos Diarreia	Edema laríngeo Broncoespasmo Cianose	Hipotensão ($\Delta > 20/\text{mmHg}$ sistólica) Arritmia Choque
IV	Prurido Eritema Urticária Angioedema	Vômitos Diarreia	Paragem respiratória	Paragem cardiocirculatória