

# AVALIAÇÃO EXPERIMENTAL DO ATORDOAMENTO DA TIREÓIDE EM CAMUNDONGOS\*

Marcelo Tatit Sapienza<sup>1</sup>, Bernardo Pedreira Coelho<sup>2</sup>, Miriam R.Y. Okamoto<sup>3</sup>, Fábio L.N. Marques<sup>4</sup>, Tomoco Watanabe<sup>5</sup>, Carla Rachel Ono<sup>6</sup>, Paulo Aguirre Costa<sup>1</sup>, Fausto Hironaka<sup>7</sup>, Carlos Alberto Buchpiguel<sup>8</sup>

**Resumo** **OBJETIVO:** O atordoamento do tecido tireoidiano após doses diagnósticas de iodo-131 é descrito como causa de baixa captação e resposta insatisfatória a doses terapêuticas subseqüentes. O objetivo do presente trabalho foi desenvolver um modelo experimental do atordoamento tireoidiano pós-actínico. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Um total de 63 camundongos recebeu dose equivalente de 45 Sv na tireóide, mediante irradiação com iodo-123. Esta dose é similar à estimada para os remanescentes tireoidianos após administração de 185 MBq (5 mCi) de iodo-131 para pesquisa de corpo inteiro. As medidas de captação tireoidiana de uma dose traçadora de iodo-131 foram efetuadas em subgrupos de nove animais, 2, 3, 5, 7, 12 e 26 dias após a irradiação. A captação nestes subgrupos foi correlacionada à de um grupo controle de nove animais não irradiados. **RESULTADOS:** A captação de iodo no grupo controle foi de 9,26%. Não foi observada variação significativa do valor médio de captação no período de tempo estudado. Houve aumento da variância das medidas efetuadas cinco dias após a irradiação, quando quatro dos nove animais apresentaram captação menor que 60% da média do grupo controle. **CONCLUSÃO:** Não houve queda sistemática da captação nos animais submetidos à dose de 45 Sv, notando-se, entretanto, tendência a maior flutuação na captação cinco dias após a irradiação. Estes achados podem ser decorrentes de diferenças interespecies ou podem indicar que o atordoamento com doses nesta faixa dependa de características individuais ou anormalidades funcionais prévias, que se somam ao efeito da radiação.

*Unitermos:* Neoplasias de tireóide. Radioisótopos do iodo. Tireoidectomia. Adenocarcinoma folicular. Carcinoma papilífero. Imagem com radionuclídeos.

**Abstract** *Experimental assessment of thyroid stunning in mice.*

**OBJECTIVE:** Thyroid tissue stunning after iodine-131 doses is a known cause of low uptake and unsatisfactory response to subsequent therapeutic doses. The objective of this study was to develop an experimental model of postactinic thyroid stunning. **METHODS:** A total of 63 mice received an equivalent dose of 45 Sv on the thyroid, by iodine-123 irradiation. This dose is similar to the estimated dose for the thyroidal remnants after administration of 185 MBq (5 mCi) of iodine-131 for whole body scans. The thyroid uptake of iodine-131 tracer doses were measured in subgroups of 9 animals, 2, 3, 5, 7, 12 and 26 days after irradiation and compared to a control group. **RESULTS:** The iodine uptake in the control group was 9.26%. The mean uptake value variation during the studied period was not significant. There was an increase in variance of the measures performed 5 days after irradiation, when 4 of 9 animals presented uptake 60% lower than the control group mean. **CONCLUSION:** There was not a systematic uptake fall in the animals submitted to the 45 Sv dose, although there was a trend for higher fluctuation in the uptake 5 days after irradiation. These findings may be due to interspecies differences or may indicate that the stunning with such doses may depend on individual characteristics or previous functional thyroid abnormalities, in addition to the radiation effect.

*Key words:* Thyroid cancer. Iodine radioisotopes. Thyroidectomy. Follicular adenocarcinoma. Papillary adenocarcinoma. Radionuclide imaging.

\* Trabalho realizado no Centro de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP.

1. Doutores em Medicina, Médicos Assistentes do Centro de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da FMUSP.  
2. Ex-Residente de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da FMUSP, Médico Nuclear do Instituto de Pesquisas em Cardiologia e Endocrinologia (IPEC), Salvador, BA.

3. Técnica de nível superior, Farmacêutica do Centro de Medicina Nuclear da FMUSP.

4. Mestre em Química, Técnico de nível superior, Farmacêutico do Centro de Medicina Nuclear da FMUSP.

5. Mestre em Medicina, Médica Assistente do Centro de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da FMUSP.

6. Médica Assistente do Centro de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da FMUSP.

7. Doutor em Medicina, Responsável pela Disciplina de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da FMUSP.

8. Livre-Docente, Professor Associado do Departamento de Radiologia, Diretor do Centro de Medicina Nuclear da FMUSP.  
Endereço para correspondência: Dr. Marcelo Tatit Sapienza. Rua Barão de Melgaço, 230, apto. 24. São Paulo, SP, 05684-030. E-mail: tatit@attglobal.net

Recebido para publicação em 10/7/2001. Aceito, após revisão, em 28/7/2001.

## INTRODUÇÃO

A pesquisa de corpo inteiro com iodo-131 (PCI) tem importante papel na detecção de restos tireoidianos e metástases dos carcinomas diferenciados da tireóide. As informações obtidas pela PCI auxiliam a estabelecer a atividade a ser posteriormente ministrada no tratamento desses pacientes.

Nos últimos anos, porém, tem sido descrito o atordoamento da tireóide após a

PCI<sup>(1-3)</sup>. Este atordoamento deve-se à dose de radiação absorvida pelos restos e/ou tumores diferenciados após a administração do iodo-131 com finalidades diagnósticas. O atordoamento leva à redução da captação de iodo-131 em posterior dose terapêutica, reduzindo sua eficácia.

Diferentes medidas são sugeridas para evitar o atordoamento, incluindo a redução da atividade utilizada no estudo diagnóstico, a modificação dos intervalos entre a PCI e o tratamento<sup>(4)</sup>, a substituição do iodo-131 pelo iodo-123<sup>(4)</sup> e até a não realização da PCI pré-dose terapêutica<sup>(4-6)</sup>.

Apesar das implicações do atordoamento no tratamento do carcinoma diferenciado da tireóide, o seu estudo experimental é limitado. Os dados existentes são baseados na prática clínica, comparando-se a captação de iodo-131 nos estudos diagnósticos com a captação durante o tratamento. Um modelo experimental poderia permitir a melhor caracterização do atordoamento, por exemplo, quanto a sua evolução temporal e correlação entre dose equivalente e redução da captação.

Os autores, neste trabalho, tentaram estabelecer um protocolo experimental de atordoamento tireoidiano actínico, avaliando a captação tireoidiana de iodo-131 por 26 dias após sua irradiação. A dose equivalente na tireóide dos camundongos, obtida pela administração de iodo-123, foi similar à de um estudo diagnóstico com 185 MBq de iodo-131.

**MATERIAL E MÉTODOS**

**Irradiação dos camundongos**

Estimou-se, inicialmente, a dose equivalente (D) resultante da administração de 185 MBq em um paciente hipotético, apresentando captação, em 24 horas, de 1% do iodo-131 por grama de tecido tireoidiano, com tempo de decaimento (T<sub>1/2</sub>) efetivo de seis dias.

A dose absorvida foi calculada pela fórmula de Quimby-Marinelli<sup>(7)</sup>:

$$\text{Dose absorvida (Gy)} = \frac{\mu\text{Ci} \cdot \text{captação 24 h} \cdot 6}{\text{massa (g)} \cdot 6,67}$$

A conversão da dose absorvida (Gray) para dose equivalente (Sievert) foi feita diretamente, com fator de ponderação para a radiação β = 1.

A dose equivalente no tecido tireoidiano (D) foi utilizada como referência para calcular a atividade de iodo-123 a ser administrada aos camundongos, a partir dos dados comparativos de dosimetria entre diferentes isótopos e espécies animais<sup>(8)</sup>. O iodo-123 utilizado (IEN/RJ) apresenta pureza radionuclídica acima de 99%.

No total, 63 camundongos Swiss com oito a dez semanas de idade e peso médio de 39,3 ± 4,3 g foram irradiados, recebendo a mesma dose equivalente D. Os animais foram mantidos com ração específica para camundongos, contendo 2 mg de iodo por quilo.

**Medidas de captação**

A captação foi analisada em lotes de nove animais, 2, 3, 5, 7, 12 e 26 dias após a irradiação. Também se mediu a captação, pela mesma técnica, em grupo controle de nove camundongos com as mesmas características de idade e peso, não irradiados previamente.

Cada animal recebeu 2,22 kBq (60 nCi) de iodo-131 na cauda, por via intravenosa. As contagens administradas foram calculadas pela diferença entre as contagens na seringa pré e pós-administração, medidas em contador de poço (Gamma Nuclear NZ-138) durante 20 segundos, com janela de 15% no fotopico de 364 keV.

Os animais foram sacrificados por luxação cervical, 24 horas após a administração do iodo-131. A região cervical foi dissecada e a cauda cortada, e medida a atividade de ambas em contador de poço durante 20 segundos. As contagens da cauda (extravasamento) foram subtraídas das contagens administradas e a captação foi calculada pela relação entre as contagens cervicais e as contagens administradas.

**Variação da captação**

A média e desvio-padrão da captação no tempo 0 (grupo controle) e em cada intervalo após a irradiação foi representada em gráfico “captação × tempo”.

Foram calculados os intervalos de confiança para as medidas de cada grupo e a captação nos diferentes intervalos foi comparada à captação do grupo controle, utilizando a prova de Kruskal-Wallis (Anova não-paramétrica).

**RESULTADOS**

A dose equivalente no tecido tireoidiano (D), estimada pela fórmula de Marinelli, foi de 45 Sv. Este valor foi obtido considerando-se que o paciente receba 185 MBq (5 mCi) de iodo-131 e apresente tecido tireoidiano com captação de 1%/g.

Os camundongos receberam a dose equivalente D (45 Sv) mediante administração de 7,4 MBq (0,2 mCi) de iodo-123.

A captação média nos camundongos do grupo controle, medida 24 horas após administração de 2,22 kBq (60 nCi) de iodo-131, foi de 9,26% (desvio-padrão = 3,4%). A captação do primeiro dia após a irradiação não foi considerada, devido à acentuada interferência do iodo-123 nas leituras do contador de poço. Os valores médios de captação obtidos nos intervalos de 2, 3, 5, 7, 12 e 26 dias após a irradiação e respectivos desvios-padrão estão demonstrados na Tabela 1 e Figura 1.

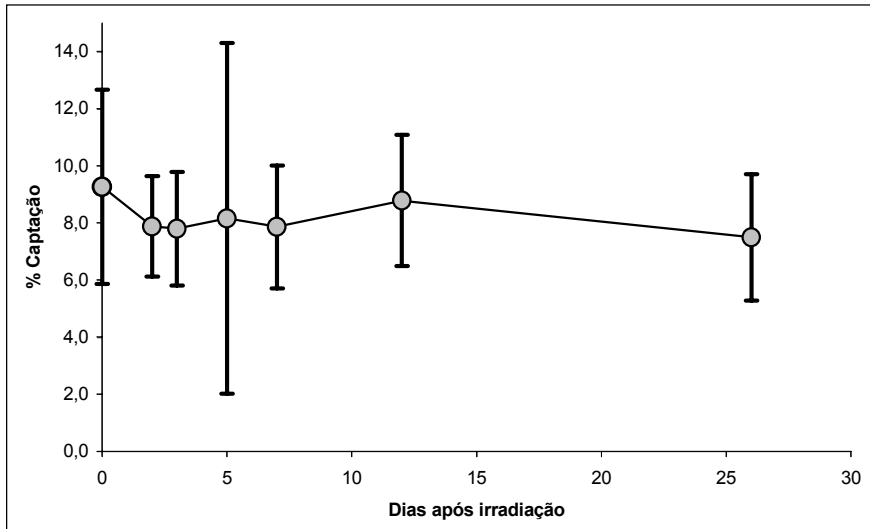
A distribuição das medidas de captação dos camundongos nos grupos foi normal, exceto no grupo 5.

Observou-se aumento do desvio padrão nas medidas efetuadas cinco dias após a irradiação (grupo 5), quando quatro animais apresentavam captação menor que

**Tabela 1.** Médias das captações de I-131 de 24 horas dos grupos e respectivos desvios-padrão após dose equivalente de 45 Sv.

Grupo (dias após irradiação)	Captação (%)	Desvio-padrão (%)	Nº animais com captação < 5,56% (queda > 40% do basal)
0*	9,26	3,400	1
2	7,87	1,762	0
3	7,79	1,992	0
5	8,15	6,137	4
7	7,86	2,152	1
12	8,78	2,299	2
26	7,49	2,217	1

\*Grupo controle (animais não irradiados).



**Figura 1.** Evolução das médias das captções de 24 horas de iodo-131 de cada grupo e respectivos desvios-padrão após dose equivalente de 45 Sv.

5,56% (queda maior que 40% da média das captções do grupo controle).

A diferença entre os intervalos de confiança para as medidas de captção de cada grupo não foi estatisticamente significativa e a prova de Kruskal-Wallis não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre as distribuições das medidas de captção dos grupos.

## DISCUSSÃO

A possibilidade de redução da captção após doses diagnósticas de iodo-131 tem levado à modificação dos protocolos de tratamento, incluindo mesmo a não realização da PCI pré-dose terapêutica. No entanto, apesar de sua repercussão na prática clínica, vários aspectos do atordoamento são mal caracterizados, incluindo a sua evolução temporal.

Outra explicação para a queda de captção, quando comparada a estudos diagnósticos, seria o efeito agudo da própria dose terapêutica, com destruição tecidual e liberação do iodo organificado<sup>(9)</sup>. No entanto, esta explicação não é satisfatória, pois diversos estudos demonstram diferença de comportamento entre pacientes que realizaram PCI com altas e baixas atividades, seguida de idêntica dose ablativa.

O atordoamento dos remanescentes parece ser dose-relacionado, reduzindo-se o sucesso da dose ablativa de 100% para apenas 37%, quando, em vez de 37 MBq

(1 mCi), o estudo diagnóstico foi realizado com 370 MBq (10 mCi)<sup>(10)</sup>. Similarmente, Muratet *et al.*<sup>(4)</sup> relatam sucesso de 76% na ablação após PCI com 37 MBq (1 mCi) e de 50% após PCI com 110 MBq (3 mCi), com piores resultados em pacientes com tireoidite crônica. Park *et al.*<sup>(2,3)</sup> também descrevem redução da captção nas imagens pós-dose terapêutica em relação à PCI em 40% dos indivíduos que receberam 110 MBq (3 mCi), em 67% dos que receberam 185 MBq (5 mCi) e em 89% dos que receberam 370 MBq (10 mCi). O atordoamento parece ser pouco significativo após o uso de 74 MBq (2 mCi) de iodo-131<sup>(11)</sup>.

O tempo de instalação do atordoamento ou se este é transitório são dados pouco conhecidos. A queda da captção é em geral descrita após intervalo de uma a quatro semanas<sup>(1,4,5,11)</sup>.

Uma das limitações dos estudos clínicos é que a maioria deles se baseia na descrição visual e qualitativa da redução da captção. Poucos autores realizaram avaliação quantitativa da captção. Leger *et al.*<sup>(5)</sup> constataram queda da captção, de 3,76% para 1,97%, após realizarem PCI com 185 MBq (5 mCi) de iodo-131, apesar de não terem a comprovação de níveis similares de TSH nos dois estudos. Huic *et al.*<sup>(12)</sup> realizaram também estudo quantitativo após PCI com dose de 74 MBq (2 mCi) em 24 pacientes, evidenciando queda significativa da captção após dose ablativa de 4,4 GBq (120 mCi).

O modelo experimental de atordoamento é difícil de ser estabelecido. A administração de iodo-131 para provocar o atordoamento prejudica qualquer medida de captção posteriormente realizada com o mesmo isótopo. A meia vida de oito dias faz com que a atividade residual de iodo-131 dificulte a determinação da captção com uma segunda dose de iodo-131 inferior à primeira, mesmo com técnicas de subtração. Por outro lado, se a segunda dose de iodo-131 for semelhante ou maior que a primeira, torna-se difícil distinguir entre uma redução de captção por efeito da primeira dose (atordoamento) ou pela reação tecidual à segunda dose, levando a uma aceleração do clareamento.

A interferência do isótopo administrado para gerar o atordoamento sobre as medidas de captção é eliminada se, em vez do iodo-131, utilizarmos um isótopo de meia vida mais curta ou mesmo a irradiação externa. No caso, escolhemos o iodo-123, com radiação gama de 159 keV e meia vida física de 13 horas, por sua disponibilidade e alta pureza radionuclídica. A radiação gama do iodo-123 (159 keV) também apresenta baixa interferência nas medidas feitas na janela do iodo-131 (364 keV), exceto o primeiro dia pós-irradiação. A dose equivalente decorrente dos 2,22 kBq (60 nCi) de iodo-131 usados na medida de captção foi inferior à empregada para atordoamento, próxima a 0,4 Sv<sup>(8)</sup>.

É evidente que a dose equivalente nos animais que receberam iodo-123 é decorrente de radiação  $\gamma$ , enquanto, na prática clínica, com o uso de iodo-131, a maior parte da dose se deve à radiação  $\beta$ . Porém, pela própria definição de dose equivalente, o efeito biológico (atordoamento) deveria se dar independentemente de a radiação ser eletromagnética ou particulada. A comparação de dosimetria dos diferentes isótopos de iodo em seres humanos e camundongos foi realizada de forma criteriosa, considerando inclusive aspectos de microdosimetria, no trabalho de VanBest<sup>(8)</sup> em 1981.

O cálculo de dose equivalente após PCI com 5 mCi de iodo-131 (D) considerou uma captção de 1% por grama de tecido<sup>(13)</sup>. Porém, a definição precisa da massa dos remanescentes tireoidianos e, conseqüentemente, da dosimetria, é difícil, em particular quando eles têm pequenas dimensões.

Nos resultados apresentados neste trabalho não se evidenciou redução significativa da captação até 26 dias após a dose equivalente de 45 Sv no tecido tireoidiano. O atordoamento não pôde, portanto, ser previsto ou ter o seu comportamento temporal predito nestas condições. Uma possível explicação para este resultado seria a variação da radiosensibilidade interespecies, com menor resposta da tireóide dos camundongos. O atordoamento verificado nos estudos clínicos também pode se dever à variação de radiosensibilidade e dosimetria entre os pacientes. Dentre as características individuais dos pacientes que estão associadas a maior chance de atordoamento destaca-se a tireoidite crônica<sup>(4)</sup>. A variação de radiosensibilidade entre os animais poderia ser também uma explicação para a maior variância das medidas feitas após cinco dias.

## CONCLUSÕES

Não houve queda sistemática da captação nos camundongos submetidos a dose

equivalente de 45 Sv, notando-se tendência a maior flutuação na captação cinco dias após a irradiação. Estes achados podem ser decorrentes de diferenças interespecies ou podem indicar que o atordoamento com doses nesta faixa dependa de características individuais ou anormalidades funcionais prévias que se somam ao efeito da radiação.

## REFERÊNCIAS

1. Jeevanram RK, Shah DH, Sharma SM, Ganatra RD. Influence of initial large dose on subsequent uptake of therapeutic radioiodine in thyroid cancer patients. *Int J Rad Appl Instrum B* 1986;13: 277-9.
2. Park HM, Park YH, Zhou XH. Detection of thyroid remnant/metastasis without stunning: an ongoing dilemma. *Thyroid* 1997;7:277-80.
3. Park HM, Perkins OW, Edmonson JW, Schnute RB, Manatunga A. Influence of diagnostic radioiodines on the uptake of ablative dose of iodine-131. *Thyroid* 1994;4:49-54.
4. Muratet JP, Daver A, Minier JF, Larra F. Influence of scanning doses of iodine-131 on subsequent first ablative treatment outcome in patients operated on for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39:1546-50.
5. Leger FA, Izembart M, Dagousset F, *et al.* Decreased uptake of therapeutic doses of iodine-131 after 185-MBq iodine-131 diagnostic imaging for thyroid remnants in differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1998;25:242-6.
6. Reynolds JC, Robbins J. The changing role of radioiodine in the management of differentiated thyroid cancer. *Semin Nucl Med* 1997;27:152-64.
7. Silver S. *Radioactive nuclides in medicine and biology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1968.
8. Van Best JA. Dose calculations for <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I and <sup>131</sup>I in the thyroid gland of the mouse, rat and man and comparison with thyroid function for mice and rats. *Phys Med Biol* 1981;26:1035-53.
9. Hurley JR, Becker DV. The use of radioiodine in the management of thyroid cancer. *In: Freeman LM, Weissman HS, eds. Nuclear medicine annual*. New York: Raven, 1983:329-84.
10. Kim CK, Tse K, SanPedro E, *et al.* Influence of various scanning doses on subsequent I-131 ablation of thyroid remnants. *J Nucl Med* 1994;35:14.
11. McDougall IR. 74 MBq radioiodine <sup>131</sup>I does not prevent uptake of therapeutic doses of <sup>131</sup>I (i.e. it does not cause stunning) in differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 1997;18: 505-12.
12. Huic D, Medvedec M, Dodig D, *et al.* Radioiodine uptake in thyroid cancer patients after diagnostic application of low-dose <sup>131</sup>I. *Nucl Med Commun* 1996;17:839-42.
13. Schlumberger M, Parmentier C, Vathaire F. I-131 and external radiation in the treatment of local and metastatic thyroid cancer. *In: Falk SA, ed. Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy*. New York: Raven, 1990.