

TRATAMENTO DA TIREOTOXICOSE E DO CARCINOMA DA
TIREÓIDE PELO IÔDO RADIOATIVO

NELSON CARVALHO *

TIREOTOXICOSE

O rádio-iôdo foi usado pela primeira vez no tratamento da tireotoxicose por Hertz e Roberts em 1942. Depois disso numerosos autores, especialmente norte-americanos, apresentaram os resultados de suas observações em milhares de casos tratados.

A tireotoxicose e o adenoma tóxico são usualmente tratados ou pela retirada cirúrgica de uma parte arbitrária da glândula hiperativa ou então pela administração de medicamentos antitireoidianos que visam a impedir a síntese do hormônio tireóideo, cuja presença em excesso na circulação é responsável pela maior parte dos sintomas da moléstia.

A irradiação com raios X é vista por certo número de autores como um método de tratamento satisfatório, mas apresenta a desvantagem de ser difícil administrar uma dose adequada na glândula sem provocar reações por vêzes indesejáveis, na traquéia e esôfago.

O efeito biológico da irradiação do I^{131} sobre os tecidos é o mesmo que o dos raios X, mas, concentrando-se especificamente o rádio-iôdo na tireóide, é possível a administração de doses altas na glândula hiperfuncionante com um mínimo de efeitos sobre os órgãos vizinhos.

Grande parte do efeito terapêutico do I^{131} provém da irradiação β do isótopo, que atravessa apenas 7 mm de tecido, portanto com um efeito mínimo sobre os órgãos situados além da cápsula da glândula.

O I^{131} é, portanto, um meio terapêutico altamente específico para um determinado tipo de tecido que o concentra quase totalmente, o tireoidiano.

O problema da determinação da dose em milicuries a ser dada para cada paciente é de importância fundamental e depende de vários fatores. A maioria dos autores recomenda dar 100 a 200 microcuries por grama de tireóide. Costumamos calcular a dose terapêutica com o mesmo conceito com que agimos nos tratamentos em geral com a radioterapia, isto é, calculamos a quantidade de rádio-isótopo necessária para se obter uma dose pré-determinada. Essa dose é de 8.000 a 10.000 eqüivalentes roentgens.

* Assistente da Secção de Radioterapia e Radioisotopia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Os fatores que devem ser considerados no cálculo da dose a administrar são: a) a percentagem de fixação do rádio-iôdo na tireóide; b) a velocidade de eliminação do I^{131} pela urina, isto é, sua meia-vida biológica; c) o peso em gramas da tireóide.

Os dois primeiros fatores são determinados quando se pratica o teste preliminar de captação do I^{131} pela tireóide. O terceiro até o presente momento ainda é determinado pela palpação manual; por este processo, por maior que seja a experiência de quem palpa, é óbvio que erros grosseiros podem ser cometidos, influenciando o cálculo da dose exata a ser empregada; esse erro pode às vezes exceder 30%. Entretanto, os laboratórios que já dispõem de aparelhagem adequada podem fazer as medidas não só em superfície mas também em profundidade, permitindo o conhecimento exato do volume da glândula.

Seleção dos casos — Devido à ausência de conhecimentos exatos sobre possíveis efeitos tardios da irradiação pelo isótopo, principalmente em mulheres, achamos que essa forma de tratamento deve ficar restrita a pacientes que estejam atingindo o limite da vida sexual ativa.

São, a nosso ver, os seguintes pacientes que devem ser tratados com o I^{131} : 1) pacientes com mais de 35 anos; 2) recidivas após tireoidectomia parcial; 3) pacientes que apresentam reações anormais com o tiouracil e que apresentam contra-indicações para a cirurgia; 4) pacientes que recusam a cirurgia.

Em moléstia como a tireotoxicose, para a qual já existem métodos satisfatórios de cura, uma nova forma de tratamento só pode ser aceita se apresentar sobre as demais vantagens substanciais.

O tratamento médico com os derivados do tiouracil é eficiente em praticamente todos os casos, com exceção daqueles que apresentam compressão traqueal ou desvio, e naqueles cuja supervisão do tratamento é difícil. O valor do medicamento é tal que 50% dos pacientes submetidos a tratamento regular conseguem remissão permanente dos seus sintomas.

A cirurgia é o tratamento de escolha da tireotoxicose, quando a glândula é muito volumosa ou provoca compressão, porque o resultado cosmético é usualmente bom. Tem ainda a vantagem da cura ser mais rápida e mais permanente que nos casos tratados só pelo tiouracil. A principal desvantagem do tratamento cirúrgico é que, em nosso meio, exceto nas clínicas especializadas, a cifra de mortalidade é ainda superior a 2% e geralmente as tireoidectomias parciais não são feitas por especialistas nessa operação. Além disso, apresenta também apreciável cifra de morbidade, resultante da operação ou de suas complicações, principalmente a cicatriz que, para uma mulher jovem, tem muita importância.

A grande vantagem do I^{131} é não apresentar risco imediato de mortalidade ou morbidade e, do ponto de vista do paciente, é completamente desprovido de reações desagradáveis. Há remissão dos sintomas, associada a redução da glândula, sem necessidade de hospitalização. A única razão que impede o seu uso mais generalizado é a necessidade de um equipamento especializado para o seu emprêgo. Custosos e delicados aparelhos são necessários, quando a administração do isótopo é feita em bases científicas.

Uma estreita colaboração entre cirurgião, radioterapeuta e físico é necessária e tal equipe de trabalho só é possível em alguns centros.

Embora nossa experiência pessoal seja limitada, estamos convencidos das múltiplas vantagens desse método terapêutico. Com maior experiência e maior desenvolvimento de novas técnicas baseadas em aparelhagem cada vez mais sensível e mais precisa, esse método de tratamento da tireotoxicose tornar-se-á cada vez mais apropriado a maior número de casos.

A simplicidade, segurança, eficiência e ausência de complicações, tornam o I^{131} o tratamento de escolha da tireotoxicose, em pacientes acima de 35 anos e naqueles que recidivaram após a operação.

CARCINOMA DA TIREÓIDE

Discutiremos ligeiramente os pontos de importância na seleção dos casos para tratamento com o iodo radioativo: o tratamento em si mesmo, as reações imediatas, as seqüelas do tratamento e os resultados por nós observados. Desejamos também realçar os aspectos clínicos do problema, mas não temos intenção de descrever em pormenores a técnica empregada para determinar a captação do rádio-iodo.

Quais são os cânceres suscetíveis de tratamento?

Em primeiro lugar é preciso deixar bem claro que o tratamento de escolha do carcinoma da tireóide é a cirurgia. Assim, apenas os carcinomas da tireóide inoperáveis, que apresentam captação de iodo, natural ou induzida, são casos indicados a este tratamento. O índice de captação do rádio-iodo, entretanto, é apenas uma parte do problema; para que o tratamento seja eficaz é não só necessário que uma quantidade suficiente de iodo radioativo seja absorvida, mas também que ela permaneça no tecido canceroso por tempo suficientemente longo. Alguns carcinomas da tireóide apresentam boa captação inicial, mas sua eliminação é muito rápida durante os 2 ou 3 primeiros dias após a tomada do isótopo radioativo; assim, ele não permanece um tempo suficientemente longo no tumor para aí libertar uma dose adequada que provoque a destruição das células tumorais. Em tais circunstâncias o tratamento não pode ser eficaz.

Outros fatores, como a radiosensibilidade do tumor, seu volume total, o grau de invasão local, influenciam a resposta à radiação; entretanto, um dos principais fatores que decidem da oportunidade ou não do tratamento pelo rádio-iodo é, sem dúvida, o grau da sua captação no tecido tumoral.

A captação em alguns tumores da tireóide só pode ser realizada após a retirada de todo o tecido normal da tireóide.

Como decidir sobre a necessidade da remoção?

O quadro histológico não é o único fator decisivo, mas o estudo das lâminas, levando-se em consideração a história e o quadro clínico, ajuda na seleção dos casos que devem sofrer a ablação da tireóide. Desejamos chamar a atenção sobre alguns pontos significantes na estrutura do tumor. Os carcinomas da tireóide apresentam grandes diferenças de estrutura nas várias porções do tumor e também entre este e as suas metástases.

A biopsia retirada de uma parte do tumor primitivo ou de uma metástase não representa o aspecto de todo o tumor e de suas metástases. O tamanho e o número de folículos têm importância no índice de captação. Um tumor com poucos folículos e tamanhos pequenos pode apresentar uma certa captação do rádio-iôdo, mas a sua retenção é pobre.

Um tumor que mostre regular número de folículos, embora apresente células com características de anaplasia, mostra uma boa captação e uma boa resposta ao tratamento, apesar da presença das células anaplásticas.

Um tumor formado por pequeno número de folículos e grande quantidade de células anaplásticas, mesmo com a retirada do tecido tireoidiano normal, não irá apresentar boa captação do I^{131} e por isso mesmo não responderá ao tratamento. São casos mais indicados à radiação externa com radium, raios X ou cobalto.

Como vemos, a decisão da oportunidade ou não da ablação do tecido tireoidiano normal é difícil apenas pela biopsia; nessas condições, a retirada se impõe em todos os casos porque na maioria ela melhora as possibilidades terapêuticas.

Tendo decidido que a ablação do tecido tireoidiano é aconselhável, qual é a melhor maneira de fazê-lo?

É indubitavelmente a cirurgia: a retirada completa deve ser tentada, ou pelo menos tão completa quanto possível. Por este meio o resultado desejado é obtido mais rapidamente que através da eliminação do tecido tireoidiano pelo próprio rádio-iôdo. Ganha-se muito tempo, que é um importante fator no tratamento de qualquer tumor de crescimento rápido. A cirurgia, entretanto, nem sempre consegue ser radical. Fica-se surpreso como freqüentemente tecido normal da tireóide permanece no pescoço mesmo após aparente tireoidectomia total.

A eliminação do tecido tireoidiano normal pelo rádio-iôdo está indicada se a exérese cirúrgica não for possível por motivos técnicos, mau estado geral do paciente ou simples recusa deste ao ato operatório.

A quantidade de iôdo radioativo necessária a esse fim é determinada por uma prova de captação previamente feita. Na grande maioria dos casos uma dose de 60 milicuries dada de uma só vez consegue esse efeito.

Quando o paciente já apresenta sinais de compressão da traquéia é aconselhável preceder a tomada do iôdo radioativo por uma traqueotomia, evitando, assim, as possíveis conseqüências reacionais do rádio-isótopo.

É inegável que a captação do rádio-iôdo aumenta, em alguns casos de carcinoma da tireóide, após a eliminação de todo o tecido normal, embora alguns trabalhos muito bem controlados (de Kramer, Concannon, Evans e Clark, 1955) tenham demonstrado que a captação não é aumentada além daquela evidenciada antes da retirada do tecido tireóideo normal.

Em uma série de 13 pacientes por nós tratados, 7 mostraram captação somente após a retirada cirúrgica da tireóide. Antes da retirada, uma captação satisfatória foi observada em apenas 2 pacientes, 4 apresentaram captação apenas evidenciável e nos 7 restantes a captação foi negativa.

O emprêgo de medicamentos antireóideos para aumentar a taxa de captação no tumor foi tentado por vários autores, entre eles Peacock e Rawson,

que publicaram os resultados com o uso do propiltiouracil. A captação aumentou consideravelmente nos 6 casos.

Em 4 de nossos pacientes que apresentaram uma captação muito reduzida no tumor, tentamos o propiltiouracil como tratamento preparatório sem observarmos aumento de captação no tumor. Dois entre eles apresentavam metástases ósseas evidenciáveis durante o período em que tomaram o propiltiouracil e, embora o tumor primitivo não tivesse aumentado a sua captação, as metástases captaram em níveis terapêuticos.

Paterson, de Manchester, que tratou um número bem apreciável de casos de carcinoma da tireóide, nega qualquer valor ao propiltiouracil como medicamento preparatório, achando que a ablação cirúrgica do tecido normal da tireóide é o melhor processo, porque alcança o resultado desejado num tempo mais curto que o rádio-iôdo.

A dose total e o espaçamento das doses — Decidir qual a dose necessária para o tratamento do câncer da tireóide, não é fácil. Como princípio geral pode-se dizer que a dose máxima que o paciente puder receber sem risco deve ser aplicada. O fator restritivo é a quantidade de radiação total liberada pelo rádio-iôdo, quando ainda na circulação geral, e não os efeitos locais da radiação do isótopo sobre o tumor. A repetição da dose é essencial, porque, sendo irregular a distribuição do rádio-iôdo no tecido canceroso, a destruição dêste só se faz parceladamente.

Têm sido observadas áreas de tumor que, não mostrando captação por ocasião da primeira dose, passam a apresentá-la nas doses subseqüentes.

Como vemos, nenhum esquema rígido de tratamento pode ser traçado previamente; cada paciente deve ser orientado individualmente, mesmo porque um caso não se assemelha a outro.

Administramos a primeira dose terapêutica quando o metabolismo normal da tiroxina tenha cessado, fato que acontece 6 semanas após a tomada da dose de ablação ou então 2 semanas após a retirada cirúrgica:

Começamos dando uma dose de 100 milicuries, mas a maioria dos autores, já com grande experiência, acredita ser essa dose um pouco baixa, preferindo dar, inicialmente, 150 milicuries e mesmo 200 milicuries.

Qual o espaçamento entre as doses e até quando o tratamento deve ser mantido? Que meio utilizamos para determinar a freqüência das doses?

Acreditamos que as medidas de captação do iôdo são um guia valioso no contróle do tratamento: a queda da captação indica o intervalo que deve ser mantido entre as respectivas doses e também o número de doses necessárias. Após a eliminação do tecido normal o tumor passa a captar 5 a 10% da dose administrada. Esta percentagem de absorção no tumor cai a um terço ou mais, após cada dose.

Administramos novamente 100 milicuries, quando as medidas de captação mostrarem apenas 1% da dose anteriormente administrada ou então quando a captação não mais é evidenciável. Os intervalos em geral são de 3 a 6 semanas, e o tratamento é continuado até que se verifique a ausência de captação, que interpretamos como desaparecimento do tecido canceroso capaz de absorver o rádio-iôdo.

Nos pacientes portadores de metástases ósseas múltiplas, o tratamento só pode ser paliativo; por isso, ministramos o rádio-iôdo até a dose necessária para produzir melhoras dos sintomas causados pelas metástases e suspendemos o tratamento assim que isso fôr obtido.

Reações imediatas — Na maioria dos pacientes a reação imediata à tomada do rádio-iôdo é suave; mesmo com as doses terapêuticas elevadas de 100 milicuries a reação não aumenta.

Alguns pacientes apresentam enjoo, um quadro em tudo semelhante ao que ocorre quando são irradiados pelos raios X. Essa síndrome consiste em astenia, cefaléia, anorexia, náuseas e ocasionalmente vômitos. O período latente entre a tomada do iôdo e o aparecimento dos sintomas é variável, apresentando-se, contudo, dentro das primeiras 24 horas. Um segundo surto de enjoo pode aparecer 4 a 10 dias após a tomada do iôdo. Isso é causado pela radiação total do organismo e especialmente do fígado, pelas proteínas radioativas liberadas pela tireóide ou pela destruição do tumor. Essa segunda fase coincide com uma sensação dolorosa da glândula tireóide, que apresenta todos os matizes, mas é geralmente intensa. Essa sensação dolorosa apresenta-se também ao nível das metástases, tanto ósseas como glandulares, sendo uma prova de boa captação do rádio-iôdo. Rouquidão e secura da bôca também são freqüentes, mas usualmente só aparecem após a tomada da segunda dose.

Edema local, na vizinhança do tumor, pode aparecer na semana seguinte à tomada da dose, atingindo o máximo no 3º ou 4º dia, para declinar no resto da semana. Se as massas tumorais fôrem muito volumosas o edema pode atingir dimensões que acarretam compressão sôbre a traquéia. Mesmo no período agudo da reação a laringoscopia indireta mostra reação eritematosa muito discreta da membrana, ao contrário daquela observada quando a radiação é externa.

Um eritema da pele, ao redor do tumor, é observado em alguns casos, cuja intensidade e tempo de aparecimento são variáveis. Em geral instala-se uma semana após a administração da dose e desaparece em poucos dias sem maiores conseqüências.

A primeira dose de 100 milicuries de rádio-iôdo provoca sôbre a fórmula sangüínea algumas alterações moderadas no número de leucócitos, linfócitos e plaquetas, mas a queda não é progressiva e dura 2 a 3 semanas. Essa queda é observada com as mesmas características após cada dose. A hemoglobina em geral não é afetada em sua taxa.

Essa depressão dos elementos sangüíneos é observada com maior freqüência nos casos com metástases ósseas generalizadas e é impossível dizer se ela é causada apenas pela radiação ou também pela invasão da medula óssea pelo tumor.

Inegavelmente, a ação da radiação sôbre a medula é grande, quando há uma alta concentração do rádio-iôdo nas metástases ósseas, mas a redução dos elementos sangüíneos nunca atinge níveis perigosos que cheguem a impedir a continuação do tratamento, especialmente nos casos que apresentam possibilidades de destruição do tumor pelo rádio-iôdo.

A granulocitopenia é mais freqüente e mais acentuada nos casos que receberam tiouracil em doses altas e prolongadas, como tratamento preparatório ao rádio-iôdo.

O ACTH e a cortisona conseguem trazer a fórmula sangüinea mais rapidamente ao normal, mas não devem ser empregados antes da tomada da dose porque são inibidores da captação do rádio-iôdo.

Nos casos que respondem ao iôdo radioativo observa-se redução do volume tumoral e, se êste fôr superficial, como por exemplo no pescoço, é fácil acompanhar a resposta ao tratamento pela simples palpação. Se estiver localizado no pulmão, pleura ou mediastino, a resposta tem que ser acompanhada pelos filmes radiográficos.

Se as metástases fôrem do tipo osteolítico observa-se comumente sua regeneração osteoplástica e, se provocarem dôres, estas desaparecem antes que qualquer modificação radiológica possa ser observada.

INDICAÇÕES

Tendo discutido as conseqüências que o tratamento pelo rádio-iôdo acarreta, desejamos agora falar sôbre quais os casos que consideramos como indicados para esta terapêutica, tanto após a cirurgia como terapia isolada ou então em associação à radioterapia convencional.

Casos operáveis — Um paciente que sofre a remoção de um tumor aparentemente benigno mas cujo exame histológico mostrou ser maligno, deve ser submetido a tratamento por qualquer forma de radiação ou deve sofrer a tireoidectomia total, ou então não ser tratado e apenas permanecer sob observação?

É uma das decisões mais difíceis que o cirurgião tem que tomar. Em primeiro lugar, é preciso ter em mente que o tratamento com o rádio-iôdo não pode ser feito sem levar o paciente ao mixedema e, sendo os carcinomas da tireóide mais freqüentemente do tipo papilífero, os quais também se apresentam em indivíduos ainda em plena atividade, esta consideração tem grande importância. Os carcinomas papilíferos são os mais benignos e possuem a evolução mais lenta de todos os tipos de carcinomas da tireóide: êles tendem a permanecer localizados e suas recidivas evoluem muito lentamente.

Se, então, o exame histológico revelar um carcinoma papilífero, talvez a melhor decisão é abster-se de qualquer forma de tratamento pelas radiações, manter o paciente sob vigilância e prontamente tratá-lo se a recidiva aparecer.

Entretanto, se o exame histológico revelar um carcinoma folicular, é necessário que a retirada do tumor seja seguida de uma tireoidectomia total e pelo tratamento com o rádio-iôdo mesmo que a captação seja baixa no teste de verificação.

Caso a tireoidectomia não seja possível, empregar uma dose de iôdo radioativo para eliminar o tecido tireoidiano funcionando normal e a seguir as doses terapêuticas.

Se o tumor fôr do tipo indiferenciado, que costuma recidivar muito rapidamente, é aconselhável o emprêgo da radiação externa, tanto com os raios X como com o cobalto, logo após a operação. Êsses tipos anátomo-patológicos costumam responder muito favoravelmente às radiações externas. É aconselhável a indicação do tratamento radioterápico pós-operatório quando a cirurgia não pôde ser radical. Comumente acontece nos tumores muito aderentes à traquéia, ser difícil a dissecação, e também nos casos com propagação intratorácica, não ser possível ao mais hábil cirurgião a remoção total.

Casos inoperáveis — A biopsia deve sempre ser praticada a fim de esclarecer a natureza do tumor, mesmo se o caso fôr inoperável por condições locais, ou pela presença de metástases à distância.

Se o tumor mostrar estrutura bem diferenciada, a biopsia deve ser seguida da retirada cirúrgica da tireóide e, tanto quanto possível, da massa tumoral, principalmente da adjacente à traquéia, cuja estenose poderia provocar. A retirada da massa tumoral, mesmo parcial, aumenta as possibilidades de cura das partes residuais pelo rádio-iôdo.

Se fôr um tumor altamente anaplástico, qualquer manuseio cirúrgico deve ser evitado e o caso entregue a tratamento radioterápico convencional.

Quando a radioterapia convencional deve ser associada ao iôdo radioativo?

Os pacientes que apresentarem determinada lesão que necessite tratamento urgente e ao mesmo tempo apresente uma captação baixa, devem ser irradiados externamente. Isso acontece com pacientes com lesões múltiplas que mostram boa captação em uma e má em outras. Êsses casos são beneficiados com a associação dos dois tipos de radiação, a externa e a interna.

Apesar de não têmos sido capazes de desenvolver o assunto de forma mais minuciosa, como seria desejado, esperamos todavia ter mostrado o importante papel que atualmente o iôdo radioativo desempenha no tratamento da tireotoxicose e do carcinoma da tireóide.

RESUMO

O autor expõe as múltiplas vantagens do tratamento da tireotoxicose pelo iôdo radioativo.

A simplicidade, a segurança, a eficiência e ausência de complicações tornam o I^{131} o tratamento de escolha da tireotoxicose, em pacientes acima de 35 anos de idade e naqueles que recidivaram após a operação.

As conclusões a que chega sôbre o emprêgo do I^{131} nos cânceres da tireóide são: 1) O rádio-iôdo ajuda no diagnóstico dos cânceres tireóideos, localizando as zonas suspeitas, guiando a biopsia, permitindo em certos casos o diagnóstico precoce numa fase em que ainda não existem sinais clínicos suspeitos. 2) A seleção dos cânceres suscetíveis de serem tratados pelo iôdo radioativo é difícil. 3) Sômente podem ser tratados os cânceres primitivos e as metástases que fixarem o iôdo em doses suficientes. 4) Só devem ser tratados pelo I^{131} os casos contra-indicados para a cirurgia.