MEDIDAS TERAPÊUTICAS PARA REDUÇÃO DA CONTAMINAÇÃO INTERNA POR RADIOISÓTOPOS DE IODO: RECOMENDAÇÕES

Celina Lopes Duarte e Glan Maria A. A. Sordi

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
Comissão Nacional de Energia Nuclear - São Paulo
C.P. 11049 - CEP 05499 - São Paulo - Brasil

RESUMO

Foi feito um estudo na literatura sobre as drogas a serem utilizadas em casos de contaminação interna por radioisótopos de iodo. Este estudo compreendeu mecanismos de ação, efeitos colaterais e dosagens utilizadas com o objetivo de fornecer um guia de primeiros cuidados em casos de contaminação interna de trabalhadores que manuseiam estes radioisótopos. Fornecemos também a disponibilidade comercial destas drogas no Brasil.

ABSTRACT

It has been assessed by a search of the literature, the drugs used in the treatment of internal contamination by radioiodine. This study involved fate, side effects and dosages used with the objective of providing a first aid guide to internal contamination cases of workers that handle those radioisotopes. We also provide the manufacturers of these drugs in Brazil.

1-INTRODUÇXO

A irradiação interna resulta da incorporação de material radioativo que, caso ocorra em quantidades significativas, precisa ser removido terapeuticamente do indivíduo contaminado: essa terapia é diferente para cada tipo de elemento e composto.

A literatura para cuidados médicos em caso de contaminação interna é parca e alguns médicos ou especialistas em proteção radiológica possuem experiência apenas com números limitados de elementos e condições de irradiação. Estudos experimentais mostram que algumas drogas são efetivas, mas não foram aprovadas pela FDA (Food and Drug Administration), ou existem apenas como uma droga em estudo para ser aprovada.Mesmo as drogas aprovadas, muitas vezes não são produzidas no Brasil na forma e dosagem apropriadas para uso imediato. Na ocorrência de um acidente temos que recorrer às importações,as quais demoram e o tempo é um fator de extrema importância na eficácia terapêutica do tratamento.

Não existe no Brasil nenhum laboratório farmacêutico que produza drogas dirigidas para descontaminação interna de materiais radioativos, mas existem drogas produzidas para outras finalidades que podem ser usadas com sucesso e segurança nesses casos, desde que sejam conhecidos seus efeitos colaterais e dosagens.

Antes que uma droga seja administrada, é preciso ter conhecimento dos efeitos colaterais produzidos por ela e das interações com outros medicamentos que o paciente possa estar tomando; pois não sendo assim, uma reação adversa da droga pode ser confundida com um efeito causado pelo próprio material radioativo.

O presente trabalho tem por objetivo descrever, para os radioisótopos de iodo,a terapia adequada na forma de recomendações e indicar a disponibilidade no Brasil das drogas utilizadas. Estas recomendações serão baseadas em dados da literatura, servirão como guia de primeiros socorros em acidentes e formarão parte do plano de emergência radiológica para o IPEN.

Neste trabalho trataremos dos isótopos radioativos do iodo que além de serem importantes como produtos de fissão liberados no caso de um acidente com reator também são processados em quantidades significativas no IPEN, para uso em medicina nuclear.

Dentre os isótopos de iodo que ocorrem como produto de fissão, o que mais contribui para a dose interna é o I-131, sendo que nas primeiras horas após a fissão os isótopos I-132, I-133, I-134 e I-135 contribuem significativamente para a dose interna. O I-131 decai, com meia-vida de 8,0 dias, por emissão de partícula beta de 0,61 Mev e gama de 0,36 MeV para o Xe-131 que é estável [1,2].

Em medicina nuclear os radioisótopos de iodo são usados para estudos da função tireoidiana, no tratamento de tirotoxicosis e algumas formas de câncer tireoidiano. Eles também são usados para testes de função do coração, rim e fígado. Os isótopos mais utilizados são I-131, I-125 e I-123. O mais amplamente utilizado com propósitos diagnósticos e terapêuticos é o I-131.

2 - METABOLISMO E TOXICOLOGIA

O iodo é totalmente absorvido na forma de iodeto pelos tratos respiratório e digestivo e em parte através da pele intacta,todos os compostos de iodo são solúveis. Qualquer que seja a via de incorporação ele se deposita na tireóide onde entra na formação de dois hormônios, a tiroxina e a triiodotironina, que são vitais para o crescimento e desenvolvimento normais e desempenham um papel importante no metabolismo energético.Esses hormônios são secretados na corrente sanguínea e metabolizados no fígado[3]. O iodo inalado alcança o equilíbrio com os fluidos do corpo em meia hora[2].

A eliminação do iodo do organismo pode se dar por intermédio do suor,fezes e leite, no entanto estas vias respondem por perdas orgânicas, sendo que a maior parte (98%) é eliminado pela urina.

Os maiores danos decorrentes da incorporação de iodo radioativo ocorrem na tireóide.Os efeitos agudos incluem tireoidites cerca de duas semanas após a exposição e hipotireoidismo surgindo dentro de 3 a 6 meses. Os efeitos tardios incluem hipotireoidismo, após vários anos, nódulos e câncer tireoidiano[2,4].

3 - MEDIDAS TERAPÊUTICAS

O tratamento para contaminação interna por iodo radioativo é tanto mais eficaz quanto mais rápido for iniciado e é dependente da fase da contaminação,isto é, se antes ou após a absorção pela tireóide.

A tireóide pode ser protegida do dano por iodo radioativo por dois caminhos: bloqueando a captação do iodo radioativo ou pelo estímulo da liberação do iodo radioativo já absorvido pela tireóide [2,4].

3.1 - Bloqueio da tireóide

O bloqueio da tireóide pode se dar por duas classes de substâncias:agentes antitireoidianos e agentes aniônicos.

3.1.1- Agentes antitireoidianos

Agentes antitireoidianos são substâncias que impedem a oxidação do iodeto na glândula; esta reação é essencial para o primeiro estágio de formação dos hormônios tireoidianos. A glândula continua a utilizar o iodeto orgânico já presente prevenindo a acumulação e a síntese de compostos orgânicos na tireóide, reduzindo assim o pico de captação e retenção de iodeto radioativo. As drogas mais comumente utilizadas são: carbimazol, metimazol e propiltiouracil.

O carbimazol no organismo, é metabolizado em metimazol que é o agente atuante. O carbimazol e metimazol são mais utilizados porque a inibição da tireóide ocorre mais rapidamente do que com o propiltiouracil: 10 mg de carbimazol ou metimazol inibem totalmente a tireóide em uma hora e 100 mg de propiltiouracil tem o mesmo efeito em três a quatro horas [5]. A incidência de efeitos colaterais é semelhante para as duas substâncias e inclui depressão da medula óssea e leucopenia; uma incidência de agranulocitose de 1 em 500 constitui a cifra máxima verificada e aparece com meses de terapia.Os pacientes devem relatar imediatamente o aparecimento de dor de garganta ou febre [3,4]. O propiltiouracil é preferido sobre o metimazol para pacientes grávidas [5].

3.1.2- Agentes aniônicos

Agentes aniônicos atuam no transporte do iodo dentro e fora da tireóide e quando administrados em quantidades suficientes podem bloquear a entrada de iodeto radioativo na glândula. Entre os íons com sucesso no bloqueio temos: ClO_4^-, SCN^-, NO_3^-, IO_3^- ClO_3^- e I-estável. Dentre eles o iodeto estável I-é o mais tolerado e menos tóxico que os demais íons[2,6]; SCN^-, NO_3^- e ClO_4^- diminuem a proteína sérica e causam hiperplasia na tireóide[7].

A necessidade diária de iodo estável para uma pessoa eutireoideu é de 100 a 150 µg e, de acordo com a literatura,a dose mínima para bloquear a tireóide é 3 a 4 mg/dia para adulto e 1 a 2 mg/dia para crianças[3,5].

RAMSDEN et al [8] mostraram em estudos com voluntários que 30 mg de iodeto estável são suficientes para bloquear a tireóide em 2 horas e uma dose de 100 mg bloqueia a tireóide em meia hora.

Trabalhos realizados por TANAKA et al[6] mostraram que 100 mg de NaI administrados uma hora antes da ingestão de I-131 reduziram a absorção a 1,5% do valor controle e 3 horas após reduziram a absorção a 20% do nível controle; 30 mg de metimazol tiveram o mesmo efeito inibitório; 200 mg de NaI dados 4 a 6 horas após a administração de iodo radioativo não aumentaram o efeito inibitório.

BLUM and EINSENBUD [9] demonstraram em experimentos com 82 voluntários que 100 a 200 mg de KI poderiam reduzir a dose de irradiação a mais que 98% e ainda reduziriam a absorção a menos da metade após atraso de 3 horas.

Vários trabalhos demonstraram que uma dose de 100 mg/dia de Iodeto (130 mg/dia de KI) é suficiente para o bloqueio da tireóide e doses maiores não levam ao aumento do efeito inibitório, além do que nessa faixa de dose os efeitos colaterais causados pelo iodo estável são prevenidos.Esta dose pode ser administrada também como profilático numa operação especial planejada, mas nunca como uma medida rotineira para prevenção de contaminação interna [2,6-7,10-17]

Os efeitos colaterais provenientes de intoxicação crônica por Iodeto estável iniciam-se por gosto metálico na boca e na garganta assim como pela dor nos dentes e gengivas. Nota-se seborréia,coriza, espirros e irritação conjuntival com edema nas

pálpebras. O iodismo simula resfriado, o paciente queixa-se de dor de cabeça acentuada que se origina nos seios frontais. A irritação das glândulas mucosas do trato respiratório ocasiona uma tosse produtiva e o excesso de transudação para a árvore brônquica pode causar edema pulmonar. Também as glândulas submaxilares e parótida podem tornar-se volumosas e doloridas e a síndrome pode ser confundida com parotite epidêmica. Além disso pode haver inflamação de faringe,laringe e amígdalas. As lesões de pele são comuns e variam de tipo e intensidade sendo levemente acneiformes, distribuídas nas áreas seborréicas.Todos os sintomas desaparecem espontaneamente em poucos dias após suprimir-se a administração de Iodeto[3]. O Iodeto é contraindicado a pacientes com insuficiência renal crônica e cardíaca pois são hipersensíveis ao mesmo, sendo fatal a terapia prolongada; em pacientes tuberculosos o Iodeto causa reações irritativas [7,18,19].

A administração de grandes quantidades de Iodeto a mulheres grávidas pode causar iodismo na criança, pois o feto retém mais iodo na tireóide que a mãe causando hipotireoidismo e retardação no crescimento.

Iodo elementar é muito mais tóxico que o Iodeto, reações fatais são extremamente raras e as mortes ocorridas foram por ação corrosiva local do iodo no esôfago, estômago e duodeno seguida à ingestão de tintura de iodo [18].

3.2 - Estímulo da liberação de Iodo já incorporado

O estímulo da liberação de Iodo radioativo já incorporado na tireóide somente é conseguido com a administração de TSH (hormônio estimulante da tireóide) também chamado tireotrofina. O TSH aumenta o metabolismo glandular, reduzindo a meia-vida biológica do Iodo já incorporado.O TSH deve ser administrado com pequenas quantidades de Iodeto estável,somente após o Iodeto radioativo ter sido incorporado,pois como ele aumenta a captação do Iodo,poderá levar à maior dose na tireóide. As doses recomendadas são 10 UI de TSH/dia durante três dias por via intramuscular [9,17].

Diurese induzida não aumenta a eliminação de Iodo, ao contrário, aumenta a captação pela tireóide [20].

3 - DISCUSSÕES E RECOMENDAÇÕES

Qualquer que seja o radionuclídeo contaminante, o tratamento deverá ser iniciado tão logo seja detectada a contaminação. Em geral, é pouco provável que uma contaminação interna seja fatal, mas a descontaminação interna se faz sobretudo,para reduzir o risco de efeitos estocásticos como o câncer. As irradiações acidentais mortais são excepcionais porque elas exigem uma exposição suficientemente homogênea de todo o corpo e este necessita um certo tempo para atingir as doses letais.

A interação das drogas utilizadas para descontaminação interna com outras drogas utilizadas pelo paciente é de extrema importância,pois além de alterar os efeitos uma da outra pode,em alguns casos, ocorrer uma fatalidade em virtude dessa interação. Deve-se estar atento principalmente, às interações com antibióticos,que são largamente utilizados em casos de acidentes com radiações na profilaxia de infecções.

A administração da droga deve ser feita por pessoal qualificado, de preferência em centro médico, para que sejam constatadas quaisquer interações ou hipersensibilidade do paciente. Quando possível deve-se preferir a via oral de administração e quando for usada a via parenteral deve ser feita com extrema cautela.

A seguir descrevemos as recomendações:

-diuréticos são inefetivos;
-A administração profilática de iodo estável ou antitireoidianos deve ser feita somente se for uma operação planejada, onde se saiba de antemão que vai haver incorporação de iodo radioativo e os limites serão excedidos; não deve ser uma prática rotineira pelos efeitos colaterais causados pelo iodo, principalmente em mulheres grávidas;
-Nas primeiras 24 horas da incorporação, quando o iodo radioativo ainda não foi captado pela tireóide, administra-se 100 mg de iodo estável(130 mg de KI) ou 10 mg de methimazol ou carbimazol, ou ainda 100 mg de propiltiouracil por cinco a sete dias, dependendo do nível de contaminação;
-Se a contaminação for detectada após este tempo e o iodo radioativo já tiver sido incorporado pela tireóide, as drogas citadas devem ser evitadas pois elas reterão o iodo radioativo na tireóide aumentando a dose na mesma.Neste caso deve-se usar TSH,10 UI/dia até 3 dias, com pequenas doses de iodo estável (até 10 mg), para ocorrer a reciclagem.

-Disponibilidade no Brasil:

nome químico	nome comercial	forneceder
iodeto estável	Iodefar 100 mg/5ml	Farmaquímica
	KI 100 mg/10ml	Uci-Farma
	KI 300 mg/15ml	Farmabraz
carbimazol	Tapazol compr. de 100 mg	Eli Lilly
propiltiouracil	Propriltiouracil compr. de 100 mg	Biolab

5 -BIBLIOGRAFIA

1- GREITZ,U.& EVARSON,K. Internal doses from mixed fission products.Health Phys.,9:721-30,1962.

2- NATIONAL COUNCIL ON RADIATION PROTECTION AND MEASUREMENTS. Protection of the thyroid gland in the event of releases of radioiodine. Washington, D.C., 1977. (NCRP-55).

3- GOODMAN,S.L.; GILMAN,A.G.; RALL,T.W.; MURAD,F. eds. As bases farmacológicas da terapêutica. 7.ed. Rio de Janeiro, Guanabara,1987.

4- DEL MASTRO,N.L.;SANTOS,O.R.;SILVA,E.N.D.;CAMILO,M.A.P.;SCHWARZ I.;SANTOS,A.J.G. Contaminação radioativa de trabalhadores Recomendações gerais e procedimentos. São Paulo, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares set.1987. (Publicação IPEN 119).

5- REYNOLDS, J.E.F. ed. Martindale-The extra pharmacopeia. 35 ed. London, Pharmaceutical Press, 1989.

6- TANAKA, S.; MOCHIZUKI, Y.; YABUMOTO, E.; IIHUMA, T.A.;KUMATORE T.; YAMANE, T.; AKITAMA, T.; MATSUSAKA, N. Protection of tryroid gland and total body from the radiation delivered by radioactive iodine. In: KORNBERG, H.A. & NORWOOD, W.D. eds. Diagnosis and treatment of deposited radionuclides: proceedings of a symposium on... held in Richland, 15-17 May,1967. s.l., Excerpta Medica Foundation,1968. p.298-314

7- LENGEMANN,F.W.;THOMPSON,J.C. Prophylactic and therapeutic measures for radioiodine contamination-A review. Health Phys.,9:1391-7,1963.

8- RAMSDEN,D.;PASSANT,F.H.;PEABODY,C.O.;SPEIGHT,R.G. Radioiodine uptakes in the thyroid studies of the blocking and subsequent recovery of the gland following the administration on of stable iodine. Health Phys.,13:633-46 1967

9- BLUM,M.;EISENBUD,M. Therapeutic reduction of thyroidal dose from I-131 by use of potassium iodide and thyroid stimulating hormone. Health Phys.,12:1817-18,1966.

10-BONNELL, J.A. Stable iodine. Health Phys.,45(1):179-80, 1983.

11-CRONQUIST,A.;POCHIN,E.E.;THOMPSON,B.D. The speed of suppression by iodate of thyroid iodine uptake. Health Phys.,21:333-4,1971.

12-INTERNACIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Medical handling of accidentally exposed individuals. Vienna,1988. (IAEA-SS-88).

13-JOHNSON,A.E. The rate of return of radioiodine uptake by the normal thyroid after suppression by pharmacological doses of stable iodide. Health Phys.,9:537-8,1963.

14-MARTIN,J.R. Potassium iodide:predistribution or not?The real emergency preparedness issue. Health phys.,49(2):287-89, 1985.

15-NATIONAL COUNCIL ON RADIATION PROTECTION AND MEASUREMENTS. Management of persons accidentally contaminated with radionuclides. Washington,D.C.,1980. (NCRP-65).

16-SAXENA,K.M.;CHAPMAN,M.J.;PRYLES,C.V. Minimal dosage of iodide required to suppress uptake of iodine-131 by normal thyroid. Science,138:430-2,1962.

17-WORLD HEALTH ORGANIZATION. Accidents radiologiques. Conduite a tenir en cas de surexposition. Paris, Institute Curie, s.d.

18-ADAMS,C.A.;BONNELL,A. Administration of stable iodide as a means of reducing thyroid irradiation resulting from inhalation of radioactive iodine. Health Phys.,7:127-49, 1962.

19-AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. Drug evaluations. 5.ed. Philadelphia, 1983.

20-GRAUL,E.H.;STUMPF,W.E.;FRERICHS,G. Experimental studies on the elimination of radioiodine from the body. Health Phys. 9:1411-18,1963.