



Revisão: Acúmulo de rádio-223 nos ossos por meio do radiofármaco

Xofigo

Review: Accumulation of radium in bones using the radiopharmaceutical Xofigo

Caroline Marques Gonçalves*, Jaqueline Kappke Zambiacchi †

RESUMO

O Rádio-223 é similarmente absorvido pelo organismo humano em comparação ao Cálcio, adentrando na matriz óssea. Tendo como objetivo uma revisão teórica sobre a absorção do Ra através da cadeia alimentar dos humanos, visando à mensuração do Ra-223 absorvido ao longo da vida, porém, ao realizar as pesquisas em bases de conhecimento com esses critérios não foi possível chegar a uma quantidade suficiente de trabalhos sobre o assunto proposto. Sendo assim, foi realizada uma pesquisa relacionada a um radiofármaco (Xofigo) utilizado como método paliativo para o tratamento de carcinomas ósseos e que emite radiação de curto alcance que destroem as células tumorais circundantes. Foram selecionados trabalhos que descrevessem a utilização do Ra-223 a como tratamento para carcinomas ósseos provenientes do câncer de próstata, excluindo outros tipos de cânceres. Em conclusão sabe-se muito pouco sobre os processos fisiológicos e a mensuração do rádio no corpo humano. Foi possível concluir que as similaridades presentes entre o cálcio e o rádio existem. Com relação ao uso do Ra-223 para o tratamento de metástase óssea, é possível concluir que é um novo método de tratamento eficaz para cuidados paliativos, diminuindo as sessões de quimioterapia e aumentando a sobrevida de pacientes acometidos pelo câncer de próstata.

Palavras-chave: Ossos, Metástase óssea, Radio, Ra²²³, Xofigo.

ABSTRACT

Radium-223 is similarly absorbed by the human body compared to Calcium, entering the bone matrix. Aiming at a theoretical review on the absorption of Ra through the human food chain, aiming at measuring the Ra-223 absorbed throughout life, however, when conducting research in knowledge bases with these criteria, it was not possible to reach a sufficient amount of papers on the proposed subject. Therefore, research was carried out related to a radiopharmaceutical (Xofigo) used as a palliative method for the treatment of bone carcinomas and which emits short-range radiation that destroys surrounding tumor cells. Papers describing the use of Ra-223 as a treatment for bone carcinomas from prostate cancer, excluding other types of cancer, were selected. In conclusion, very little is known about the physiological processes and measurement of radium in the human body. It was possible to conclude that the similarities present between calcium and radium exist. Regarding the use of Ra-223 for the treatment of bone metastasis, it is possible to conclude that it is a new effective treatment method for palliative care, reducing chemotherapy sessions and increasing the survival of patients affected by prostate cancer.

Keywords: Bone, Bone Metastasis, Radium, Ra²²³, Xofigo.

* Curso Superior de Tecnologia em Radiologia, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil;
carolineg@alunos.utfpr.edu.br

† Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Curitiba; jaquelinekappke@utfpr.edu.br



1 INTRODUÇÃO

O Rádio é um elemento radioativo proveniente do decaimento da série do ^{238}U e ^{232}Th . Sendo um emissor alfa e beta respectivamente, o Rádio apresenta malefícios ao ser consumido, podendo ser encontrado em pequenas quantidades na cadeia alimentar dos seres humanos, e isso ocorre por apresentar uma similaridade química ao elemento Cálcio (AFONSO, 2010).

O rádio, por ser quimicamente semelhante ao cálcio (Ca), é absorvido do solo pelas plantas e acaba sendo transmitido para a cadeia alimentar dos humanos. A concentração de rádio nos alimentos varia conforme sua concentração no solo. Grande parte do rádio que é ingerido é eliminado através do intestino e o restante é depositado nos ossos, que contém de 70 a 95% de rádio presente no corpo humano (KAPPKE, 2013).

Estudos mostram que a ingestão em grandes quantidades podem ocasionar carcinomas ósseos.

Embora a ingestão do Radio possa causar carcinomas, ele também é utilizado para o tratamento de cânceres. Com esta finalidade, é utilizado o Xofigo, radiofarmaco de cloreto de radio (^{223}Ra) para a emissão de partículas alfa próxima as células tumorais, destruindo células circundantes presentes ao redor do fármaco absorvido (EMA, 2018).

O objetivo inicial deste trabalho era em relação a mensuração do elemento rádio no corpo humano, como não houve levantamento de dados o suficiente para este assunto, foi então selecionado o uso do rádio para o tratamento de carcinomas, tendo como objetivo entender: Como o radiofármaco (Xofigo) se comporta no organismo humano? Qual a eficácia do Xofigo no tratamento de carcinomas

2 MÉTODO (OU PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS DA PESQUISA)

Foi realizado uma revisão bibliográfica para o assunto de Concentração de Rádio (Ra) nos ossos. Para isso, foram utilizados como fontes de pesquisa artigos e publicações sobre o assunto abordado, e em segundo plano, de fontes, livros e revistas científicas.

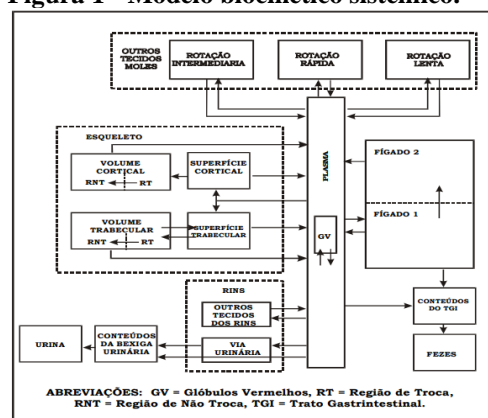
A pesquisa foi realizada usando a plataforma de busca Google Acadêmico. Tendo como critérios de inclusão artigos/publicações que descrevessem as propriedades do elemento Ra no organismo humano, tal qual, como é sintetizado, absorvido e excretado. Qual a função do rádio dentro do organismo humano ao ser tratado como um elemento similar ao cálcio. Como era possível fazer medições das quantidades de rádio presentes nos ossos humanos. Sendo os critérios de exclusão, artigos e publicações que relatam casos nos ossos rádio (osso do antebraço), estudos do osso rádio (antebraço), casos clínicos em ossos. Porém, ao realizar as pesquisas em bases de conhecimentos com esses critérios não foi possível chegar a uma quantidade suficiente de trabalhos sobre o assunto proposto. Sendo assim, durante a pesquisa, encontrou-se um novo tema relacionado a um radiofármaco (Xofigo) que é utilizado como método paliativo para o tratamento de carcinomas ósseos que quando injetado no corpo, o radiofármaco vai até os ossos, no local onde o câncer se espalhou, e emite radiação de curto alcance (partículas alfa), que destroem as células tumorais circundantes. Foram então selecionados trabalhos que descrevessem a utilização do ^{223}Ra como forma de tratamento para carcinomas ósseos provenientes do câncer de próstata, excluindo outros tipos de cânceres. O critério de inclusão deste novo tema foi à avaliação de eficácia do radiofármaco (Xofigo) no tratamento de metástases ósseas provenientes do câncer de próstata. E os critérios de exclusão foram artigos, publicações onde as metástases ósseas eram provenientes de outros tipos de câncer, como o de mama, pulmão e tireoide. Ou ainda publicações que não obtiveram conclusões sobre o tratamento.

3 RESULTADOS

3.1 Absorção do Ra no corpo humano

O Ra que é ingerido através de alimentos é transferido para os ossos em taxa mais elevada durante o período de crescimento, no qual ocorre maior deposição em áreas de rápida remodelação do que em área de remodelação lenta. O que resulta em menos Ra para a excreção e distribuição para os outros tecidos do corpo humano. Ao decorrer da ICRP-67 são apresentados vários estudos sobre a distribuição e a absorção de Ra nos seres humanos, que resulta em um modelo biocinético sistêmico do rádio no corpo humano, como mostra a figura 1, a qual serve para qualquer material alcalino terroso. Levando em consideração seu comportamento similar ao cálcio, o modelo que é apresentado na figura 1, considera que o Ra encontrado no sangue percorre do mesmo modo que o cálcio, apesar de a taxa de movimentação entre os plasmas, os ossos, tecidos moles, como a taxa de excreção sejam diferentes (ICRP, 1993).

Figura 1 - Modelo biocinético sistêmico.



Fonte: ICRP (1993), Publication 67.

3.2 Efeitos do rádio nos ossos

SILVA (2006) apresenta o decaimento interno dos isótopos ^{226}Ra e ^{228}Ra no corpo humano depositando energia suficiente para ionizar e excitar as moléculas. Embora estes possuam características similares de distribuição e absorção nos ossos humanos, a energia liberada durante o decaimento é muito diferente. O autor relata ainda que, uma vez nos ossos, os isótopos do rádio se distribuem uniformemente no esqueleto. Assim, a energia liberada pelas partículas alfa pode induzir respostas biológicas carcinogênicas.

Análises de dados dos efeitos causados pela radiação mostraram que as partículas alfa emitidas nos ossos foram as principais causas de danos no esqueleto. A energia de transferência linear (LET) associada às partículas alfa é elevada, quando comparada com a partícula beta e outros tipos de radiação. Deste modo, a radiação de alto LET pode induzir o aparecimento de câncer e outros efeitos biológicos, incluindo transformação, mutação e morte celular (SILVA, 2006).

As lesões induzidas pelo rádio incorporado nos ossos ocorrem em escala microscópica e submicroscópica, e são causadas pela irradiação das células osteogênicas. Essas lesões fornecem informações importantes sobre



a radiotoxicidade do rádio, topografia dos depósitos, determinação dos locais de concentração, caracterização de trocas não uniformes em função do tempo, caracterização do local para calcular a dose de radiação nas células e o risco inerente (BAYER, 2021).

3.3 Xofigo (Ra-223)

O Xofigo (cloreto de rádio) é um radiofármaco. É utilizado principalmente para pacientes que foram diagnosticados com câncer de próstata avançado resistente à castração química, e a doença se estendeu aos ossos e está causando sintomas (algia - dores, por exemplo), e sem metástases viscerais conhecidas.

EMA (2018) mostra que por conter o isótopo radioativo ^{223}Ra que é quimicamente similar ao cálcio encontrado nos ossos, quando injetado no corpo, o radiofármaco vai até os ossos, no local onde o câncer se espalhou, e emite radiação de curto alcance (partículas alfa), que destroem as células tumorais circundantes.

Em estudos clínicos com a participação de 600 pacientes, realizados pela Agência de Medicamentos Europeia (EMA, 2018) foi possível analisar que:

- Como o ^{223}Ra não é metabolizado pelo fígado, e nem eliminado através da bÍlis, não se espera que a afeção hepática afete a farmacocinética do dicloreto de ^{223}Ra .
- Em estudos clínicos, os doentes com menos de 6 metástases ósseas apresentaram um aumento do risco de fraturas e não tinham um benefício de sobrevivência estatisticamente significativo.
- Verificou-se um aumento do risco de fraturas especialmente em doentes com antecedentes médicos de osteoporose e em doentes com menos de seis metástases ósseas. Acredita-se que o Xofigo se acumula nos locais de elevada remodelação óssea, tais como locais de doença óssea degenerativa (osteoporose) ou (micro) fratura recente, aumentando o risco de fraturas.
- O Xofigo aumenta a incidência de diarreia, náuseas e vômitos, o que pode resultar em desidratação.
- Reações adversas apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de sistema de órgãos são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 - Reações adversas notificadas em ensaios clínicos em doentes tratados com Xofigo.

| Classe de Sistemas de Órgãos (MedDRA) | Muito frequentes | Frequentes | Pouco frequentes |
|--|--------------------------------|---|------------------|
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Trombocitopenia | Neutropenia Pancitopenia Leucopenia | Linfopenia |
| Doenças gastrointestinais | Diarreia Vômitos Náuseas | | |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Fratura óssea | | Osteoporose |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | | Reações no local de injeção | |

Fonte: EMA - Xofigo, INN- radium-223 dichloride (2018)

3.4 Mecanismo de ação do Xofigo

Xofigo é um fármaco emissor de partículas alfa para fins terapêuticos. O seu grupo funcional ativo ^{223}Ra (sob a forma de dicloreto de ^{223}Ra) mimetiza o cálcio e liga-se seletivamente ao osso, especificamente às áreas de metástases ósseas. O alcance das partículas alfa emitidas pelo ^{223}Ra é inferior a 100 micrômetros (menos de 10 diâmetros celulares) o que minimiza a lesão do tecido normal circundante (EMA, 2018).



EMA (2018) informa que o Xofigo é administrado via venosa. Após a administração, o ^{223}Ra é rapidamente eliminado do sangue e incorporado principalmente nos ossos e nas metástases ósseas, ou excretado pelo sistema digestivo.

Outra pesquisa relata que o tratamento com o Xofigo (dicloreto de ^{223}Ra) é uma terapia relativamente nova para pacientes que apresentam metástase óssea proveniente do câncer de próstata resistente à castração (CRPC). É um tratamento significativamente caro e longo (1 dose por mês durante 6 meses). Foram feitas revisões retrospectivas de prontuários de todos os pacientes que foram submetidos a tratamento com dicloreto de ^{223}Ra da região de Kaiser Permanente, Norte da Califórnia. Ao total foram 67 pacientes, com média de 73 anos, tratados de 2013 a 2018. Menos da metade (45%) dos pacientes não terminaram o tratamento com as 6 doses, o óbito como principal causa para o término prematuro do tratamento. Além disso, metade dos pacientes que morreram durante o tratamento receberam 2 injeções ou menos. Essas descobertas sugerem que os encaminhamentos para esse tratamento podem estar chegando tarde demais no curso da doença. No entanto, nenhuma conclusão definitiva pode ser tirada devido ao pequeno tamanho de amostragem deste (SHIH, 2019).

HOUEDE (2017) em seu trabalho, apresenta dados clínicos disponíveis e posicionamento do ^{223}Ra na prática clínica atual. Traz, também, informações sobre os ensaios realizados no estudo ALSYMPCA que avaliam ^{223}Ra para controle do câncer de próstata.

HOUEDE (2017) relata que o tratamento de metástases ósseas com $^{223}\text{RaCl}_2$ é uma nova abordagem interessante no tratamento de pacientes CRPC (câncer de próstata resistente a castração) com metástases ósseas, e mostrou uma sobrevida global estendida pela primeira vez.

A dor óssea metastática tem sido tratada com β -emissores desde a década de 1940, e existe um volume significativo de dados para apoiar a eficácia desta modalidade. Relatórios mais recentes sugeriram que uma combinação de quimioterapia e palição da dor óssea, ou β -emissores após dois ou três ciclos de quimioterapia de indução (cetoconazol mais doxorubicina alternando com estramustina mais vinblastina) melhorou o tratamento e a eficácia paliativa com os β -emissores (HOUEDE, 2017).

Houede (2017) considera que a técnica relativamente nova com um emissor- α (como $^{223}\text{RaC}^{12}$), com curto intervalo de emissão que leva a um efeito poupador da medula óssea, em combinação com quimioterapia seria uma modalidade potencialmente valiosa para aumentar a sobrevida de pacientes com metástases ósseas e provavelmente demonstram toxicidade da medula óssea reduzida em comparação com as terapias atuais

HOUEDE (2017) conclui por fim, que os pacientes com metástases ósseas são tratados principalmente nos estágios avançados da doença, com sintomas de dor intensa e altos níveis de ingestão de analgésicos. Deve-se considerar o tratamento de pacientes nos estágios iniciais de câncer metastático.

Foi relatado um benefício de se utilizar o tratamento com ^{223}Ra em ambos, sobrevida global e qualidade de vida em pacientes virgens de quimioterapia com mCRPC e metástases ósseas sintomáticas. Atualmente, não há indicação para ^{223}Ra em pacientes com metástases viscerais. Resultados semelhantes (melhorado OS, tempo para progressão biológica, tempo para progressão óssea, dor e qualidade de vida) foram relatados em pacientes com metástases ósseas e sem metástases viscerais conhecidas que receberam docetaxel antes da administração de ^{223}Ra . Não há dados publicados disponíveis sobre a eficácia do ^{223}Ra em configurações de consolidação após o tratamento com docetaxel. Em conclusão, ^{223}Ra é recomendado apenas na ausência de metástases viscerais (HOUEDE, 2017).

MBUAGBAW, LOWTHER (2021) relata que o ^{223}Ra é a única terapia alfa direcionada que demonstrou prolongar a sobrevida global em homens com MCRPC. Sendo o objetivo avaliar resultados clínicos de pacientes quando o ^{223}Ra era usado no início ou tardiamente para MCRPC.

Para este estudo, foi utilizado o banco de dados administrativos em Ontário (2012-2017) para estimar a sobrevida global desde o início da terapia de prolongamento de vida, até a morte, usando modelos de processo



de contagem. Neste trabalho o número médio de aplicações de ^{223}Ra foi 5 e 4, no início e no tardio, respectivamente. A sobrevida global foi maior no tratamento inicial em comparação com o tardio. Os dados sugerem que os pacientes que receberam ^{223}Ra mais tarde tiveram melhores resultados. Porém os pacientes que receberam ^{223}Ra precocemente receberam menos quimioterapia, mas tiveram sobrevida maior (MBUAGBAW, LOWTHER, 2021).

4 CONCLUSÃO

Sabe-se muito pouco sobre os processos fisiológicos e mensuração do corpo humano com relação ao elemento rádio absorvido de forma natural pelo ser humano (ingestão alimentar), o qual era o intuito primário do presente trabalho. Mas, ao analisar vários estudos dirigidos ao rádio dentro do corpo humano, foi possível concluir que de fato, as similaridades presentes entre o cálcio e o rádio existem.

Sendo assim, propõem-se a continuidade de trabalhos focados na melhoria de pesquisas e técnicas para a mensuração do elemento rádio nos ossos e seus efeitos no corpo.

Com relação ao uso do ^{223}Ra para o tratamento de metástase óssea, é possível concluir com a revisão literária apresentada que é um novo método de tratamento eficaz para cuidados paliativos, comparado a tratamentos por emissão beta, sendo capaz inclusive diminuir as sessões de quimioterapia e aumentar a sobrevida de pacientes acometidos pelo câncer de próstata resistente à castração. Por ser um tratamento mais localizado, por conta do elemento rádio apresentar a similaridade com o cálcio, se aloca de tal forma a emitir partículas alfa bem próxima às células cancerígenas com o propósito de impedir seu crescimento, além de diminuir a algia relatada pelos pacientes acometidos por metástase óssea.

REFERÊNCIAS

- AFONSO, Julio. **Elemento químico rádio**. Química na nova escola. São Paulo: Instituto de Química da USP, 2010.
- BAYER, s.a. **Xofigo**. São Paulo: 2021.
- EMA. Agencia Europeia de Medicamentos. **Xofigo, INN- radium-223 dichloride**. França: 2018.
- HOUÉDÉ, Nadine. **Radium 223 Dichloride for Prostate Cancer Treatment**. França: 2017.
- ICRP. **Age-dependent doses members of the public from intake of radionuclides: Part 2. International Commission on Radiological Protection**. Publication 67. Inglaterra: ICRP, 1993.
- KAPPKE, Jaqueline. **Medidas das concentrações de rádio em águas minerais disponíveis á venda no Brasil**. Curitiba: UTFPR, 2013.
- MBUAGBAW, Lawrence. LOWTHER, Jennifer. **Clinical outcomes of patients with castration-resistant metastatic prostate cancer (mCRPC) receiving radium- 223 (Ra-223) at the beginning or end of the treatment sequence**. USA: American Society of Clinical Oncology, 2021.
- SHIH, Courtney. **Retrospective Analysis of Xofigo Treatments**. USA: Journal of Nuclear Medicine, 2019.
- SILVA, Cleomacio Miguel. **Ra-226 e Ra-228 na dieta de bovinos leiteiros do agreste semi-arido de Pernambuco e avaliação de risco decorrente do consumo de leite por uma população potencialmente exposta**. Recife, Pernambuco: UFPE, 2006.