

Estudo bibliográfico sobre o uso do Radiofármaco para tratamento paliativo de dores em metástase óssea**Bibliographic study on the use of radiopharmaceuticals for palliative treatment of pain in bone metastasis**

DOI:10.34119/bjhrv3n3-135

Recebimento dos originais: 09/04/2020

Aceitação para publicação: 03/05/2020

Bianca de Oliveira Thobias

Instituição: Faculdade Bezerra de Araújo

Endereço: R. Cariús, 179 - Campo Grande, Rio de Janeiro - RJ, 23052-180

E-mail: biancafaba2017@gmail.com

Mary-Anne Teixeira da Silva

Instituição: Faculdade Bezerra de Araújo

Endereço: R. Cariús, 179 - Campo Grande, Rio de Janeiro - RJ, 23052-180

E-mail: annet.farma@gmail.com

Graziele da Costa Martins

Instituição: Faculdade Bezerra de Araújo

Endereço: R. Cariús, 179 - Campo Grande, Rio de Janeiro - RJ, 23052-180

E-mail: grazieledacostamartins@hotmail.com

Flavion Salles Correia

Instituição: Universidade Estácio de Sá

Endereço: R. Cariús, 179 - Campo Grande, Rio de Janeiro - RJ, 23052-180

Wilson Seraine da Silva Filho

Instituição: Universidade Federal do Piauí

Endereço: R. Cariús, 179 - Campo Grande, Rio de Janeiro - RJ, 23052-180

E-mail: wilson.seraine@ifpi.edu.br

Juraci Passos dos Reis Junior

Instituição: Faculdade Bezerra de Araújo

Endereço: R. Cariús, 179 - Campo Grande, Rio de Janeiro - RJ, 23052-180

E-mail: passosJJRJ@hotmail.com

Samuel Queiroz Pelegrineli

Instituição: Faculdade Bezerra de Araújo

Endereço: R. Cariús, 179 - Campo Grande, Rio de Janeiro - RJ, 23052-180

E-mail: samuelfisica@yahoo.com.br

RESUMO

A metástase óssea é uma das maiores complicações de alguns tipos de câncer. A dor óssea causada pela metástase é no começo intermitente e de intensidade variável, mas progredindo lentamente para episódios mais intensos de dor, os quais mais tarde tornam-se dores crônicas. [1] O objetivo desse estudo é compreender a importância dos radiofármacos no diagnóstico e tratamento de doenças, com foco no tratamento paliativo de dores em pacientes com metástases óssea mostrando sua eficiência e eficácia no Brasil comparando com outros países. A realização deste estudo foi baseada em uma metodologia de pesquisa descritiva por meio de levantamento literário em sites de pesquisas acadêmicas Scielo, google acadêmica entre outros. O estudo foi feito para obter informações do uso dos radiofármacos na terapia paliativa no tratamento de câncer, pois este é uma boa opção de tratamento no combate à dor óssea em metástase.

Palavras-chave: Radiofármaco, Metástase Óssea, Tratamento Paliativo.

ABSTRACT

Bone metastasis is one of the major complications of some cancers. Bone pain caused by metastasis is initially intermittent and of varying intensity, but slowly progressing to more intense episodes of pain, which later become chronic pain [1]. The aim of this study is to understand the importance of radiopharmaceuticals in the diagnosis and treatment of diseases, focusing on the palliative treatment of pain in patients with bone metastases showing their efficiency and effectiveness in Brazil compared to other countries. The realization of this study was based on a descriptive research methodology through literary survey on academic research sites Scielo, google academic among others. The study was designed to obtain information on the use of radiopharmaceuticals in palliative therapy for cancer treatment, due to the fact that this is a good treatment option to combat bone pain in metastasis.

keywords: Radiopharmaceutical, Bone Metastasis, Palliative Treatment.

1 INTRODUÇÃO

A metástase óssea é uma das maiores complicações de alguns tipos de câncer, como o de mama e próstata. A dor óssea causada pela metástase é no começo intermitente e de intensidade variável, mas progredindo lentamente para episódios mais intensos de dor, os quais mais tarde tornam-se dores crônicas.^[1]

Segundo Villarim Neto^[2], aproximadamente 70% dos pacientes com câncer avançado apresenta dor decorrente de metástase óssea.

O setor de medicina nuclear do País, cujos procedimentos para diagnóstico ou terapia utilizam radiofármacos e conta com 432 serviços de medicina nuclear (SMN) distribuídos por todo o território brasileiro. Os radiofármacos fornecidos pela CNEN propiciam a realização de aproximadamente um milhão e meio de procedimentos de medicina nuclear

por ano, sendo que aproximadamente 30% contam com cobertura do Sistema Único de Saúde (SUS).^[3]

O desenvolvimento de novos radiofármacos para terapia baseia-se na tentativa de aumentar cada vez mais a especificidade pelos locais-alvo, mesmo que esses locais sejam desconhecidos, diminuindo ao máximo a toxicidade para os tecidos saudáveis. Deverão apresentar as seguintes características:^[4]

- Direcionamento seletivo in vivo para as células cancerígenas;
- Capacidade para alcançar elevadas concentrações radioativas e distribuição no tecido tumoral;
- Capacidade para retenção no tecido alvo;
- Capacidade de eliminação dos tecidos saudáveis com o objetivo de minimizar os efeitos secundários.

O desenvolvimento de novos radiofármacos é um esforço multidisciplinar, que requer a colaboração de áreas variadas como química, física, biologia e medicina, para o melhoramento e obtenção de radiofármacos cada vez mais próximos do ideal.

O objetivo desse estudo é compreender a importância dos radiofármacos no diagnóstico e tratamento de doenças, com foco no tratamento paliativo de dores em pacientes com metástases óssea mostrando sua eficiência e eficácia no Brasil comparando com outros países.

2 MATERIAS E MÉTODOS

A realização deste estudo foi baseada em uma metodologia de pesquisa descritiva por meio de levantamento literário em sites de pesquisas acadêmicas Scielo, google acadêmico entre outros. Tendo a busca ampliada por meio de palavras-chave, por aproximação: Radiosótopos, Radiofármacos, Medicina Nuclear, Metástase e dor óssea. Não foi utilizado experimentos e nem relatos de pessoas.

2.1 PRINCIPAIS RADIOFÁRMACOS USADOS NO BRASIL PARA TRATAMENTO PALIATIVO

Um radiofármaco pode ser usado para diagnóstico ou tratamento de diferentes patologias. Na Medicina Nuclear cerca de 95% dos radiofármacos são utilizados com

propósito de diagnóstico e apenas 5% dos radiofármacos são usados para tratamento. [6] Dado que os radiofármacos são desenvolvidos para administração em humanos, estes devem obedecer a todas as regras associadas com a administração de fármacos, nomeadamente, ser estéreis e apirogênicos, e devem também respeitar as regras associadas com o uso de material radioativo.

O tratamento paliativo das metástases ósseas com recurso a radiofármacos é caracterizado pela libertação seletiva de radiação nos tecidos-alvo. O seu sucesso depende da capacidade do radiofármaco ser captado de forma seletiva e mantido de forma prolongada no tecido tumoral. Existem vários radiofármacos atualmente em uso na prática clínica ou em investigação para o tratamento paliativo das metástases ósseas. [7]

A utilidade de um radiofármaco para terapia é ditada pelas características físicas do radioisótopo, nomeadamente, modo de decaimento, energia, tempo de semi-vida e poder de penetração; bem como pelas propriedades químicas da molécula a este associada (se aplicável), a qual determina a biodistribuição do radiofármaco *in vivo*. [8]

Os radionuclídeos que emitem partículas ionizantes (partículas alfa, beta, ou elétrons Auger) são indicados para tratamento de tumores. O tipo de partícula a utilizar depende do tamanho do tumor, da distribuição intratumoral e farmacocinética do radiofármaco.

A emissão de raios gama pode acompanhar a emissão de partículas, mas não contribui em nada para a eficácia da terapia e, pelo contrário, vai aumentar a dose de radiação para os tecidos saudáveis. Mas, sempre que a energia dos raios gama é adequada para a aquisição de imagens, pode-se constituir em vantagem, pois permite visualizar a distribuição *in vivo* do radiofármaco que está sendo utilizado na terapia. [4-5]

O tempo de meia-vida é um parâmetro essencial na escolha de radionuclídeos para terapia, devendo adequar-se à farmacocinética do radiofármaco e ao tipo de tumor. [9]

A medicina nuclear utiliza radiofármacos para fins de diagnóstico e terapia de patologias, em particular o câncer, doença que em 2011 causou, de forma direta, cerca de 17% dos óbitos no Brasil. [10]

Os principais radioisótopos utilizados para o tratamento paliativo da dor óssea gerado por tumores metastáticos são o estrôncio-89 e o samário-153. No Brasil, o samário é o mais utilizado devido à sua ampla disponibilidade comercial e baixo custo quando comparado ao estrôncio, que tem um custo bem mais elevado. [11-12-13] O samário é um radiofármaco utilizado para tratar a dor óssea pós metástase, que ocorre em pacientes com tumores,

principalmente os de próstata, mama e pulmão. Nesses pacientes, a associação do samário ao tratamento oncológico foi capaz de diminuir a dor óssea. [14-13]

O Ipen produz, através de seus dois cíclotrons e de seu reator IEA-R1, 23 radiofármacos, usados em cerca um milhão e 700 mil procedimentos clínicos por ano, em todo o Brasil, em mais de 400 clínicas e hospitais espalhados pelo país. [15]

Segundo João Osso, gerente de pesquisa, desenvolvimento e inovação da Diretoria de Radiofarmácia do Ipen, este instituto distribui 97% dos radiofármacos utilizados no Brasil, e abastece 360 clínicas credenciadas pela CNEN em todo o país (dados de 2011). [15]

De acordo com a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN): [16]

Atualmente, o Brasil possui quatro reatores de pesquisa em operação, todos de baixa potência e adquiridos na década de 1950, sendo que apenas um deles, o reator de 5 MW instalado no Ipen/CNEN-SP, possui capacidade para a produção de radioisótopos, embora bastante limitada. Esse reator encontra-se em operação há cinquenta e cinco anos e possui uma estimativa de vida útil de aproximadamente mais dez anos. [16]

A terapia com radiofármacos com alta afinidade pelo tecido ósseo é uma das intervenções terapêuticas utilizada como um método efetivo no tratamento paliativo de metástases ósseas. Atualmente são comercializados 5 radiofármacos para fins terapêuticos no contexto das metástases ósseas, sendo eles o ^{32}P ortofosfato, o $^{89}\text{SrCl}_2$, o $^{153}\text{Sm-EDMP}$, o $^{223}\text{RaCl}_2$ e o $^{186}\text{Re-HEDP}$. Muitos outros agentes terapêuticos encontram-se em ensaios clínicos ou em fases de estudo pré-clínico, nomeadamente radiofármacos marcados com $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{170}Tm , ^{177}Lu ou ^{188}Re .

Nos radiofármacos para terapia o radionuclídeo é geralmente um elemento emissor de partículas (freqüentemente do tipo beta menos ou pósitron), com energia para promover a destruição de células e alcance relativamente curto, evitando a irradiação de tecidos sadios situados ao redor do tecido alvo. Os radiofármacos para terapia são utilizados para promover uma alteração em uma estrutura alvo ou um processo de doença, apresentando aplicação mais freqüente na terapia do câncer (destruição do tecido tumoral) e também em radiosinovectomia (tratamento de artrite reumatóide a partir da aplicação de radiofármacos na cavidade sinovial). [17,18]

Ao longo dos anos, vários esforços tem sido feitos de forma a identificar radionuclídeos com propriedades físicas ideais para o uso clínico no tratamento paliativo de metástases ósseas, bem como no desenvolvimento de melhores agentes químicos com afinidade pelo o tecido alvo (isto é, o tecido ósseo). Recentemente, o interesse da

comunidade científica e médica em geral na investigação de radiofármacos para o tratamento de metástases ósseas tem vindo a aumentar e diversos estudos têm sido publicados sobre esta temática. Os radionuclídeos investigados para esta aplicação incluem: ^{32}P , ^{89}Sr , ^{90}Y , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{170}Tm , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re e ^{223}Ra .

Tabela 1: Características físicas dos radioisótopos atualmente em uso clínico ou sob investigação para terapia paliativa das metástases ósseas.

Radioisótopo	$T_{1/2}$ (dias)	Energia	Energia	Penetração	Penetração	Emissão Gama	Ref.
		Máxima (MeV)	Média (MeV)	Máxima (mm)	Média (mm)	MeV (% abundância)	
^{32}P	14.3	1.71	0.70	7.9	3	-	22,41,53
^{89}Sr	50.5	1.46	0.58	7.0	2.4	0.909 (0.10%)	22,41,53
^{90}Y	2.7	2.27	0.93	12	4.0	-	22,41
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	13.6	0.127	-	0.27	0.2	0.159 (86%)	22,41,53
^{153}Sm	1.9	0.81	0.23	2.5	0.6	0.103 (28%)	22,41,53
^{166}Ho	1.1	1.84	0.67	8.5	3.3	0.80 (6.2%)	41
^{170}Tm	128.6	0.968	0.28	5	1	0.84 (3.26%)	41,54
^{177}Lu	6.7	0.49	0.14	1.8	0.3	0.208 (11%)	22,41
^{186}Re	3.7	1.07	0.33	4.5	1.1	0.137 (9%)	22,41,53
^{188}Re	0.7	2.12	0.73	11.0	2.7	0.155 (10%)	22,41
^{223}Ra	11.4	27.78	5.78	-	<0.1	0.154 (5.4%)	22,41,54

O ^{89}Sr e o ^{32}P foram os primeiros radioisótopos a ser investigados para o tratamento paliativo de metástases ósseas, sendo que os primeiros estudos datam de 1941. ^[19-20-12] No final dos anos 80, o ^{186}Re foi identificado como um potencial agente terapêutico, sendo que atualmente estudos clínicos com o ^{186}Re hidroxietileno difosfonato (HEDP) estão a ser realizados.^[21] Atualmente, um dos radioisótopos mais utilizado no tratamento paliativo de metástases ósseas é o ^{153}Sm , o qual obteve aprovação para use clínico pela Agência Americana de Controlo de Alimentação e Drogas. ^[22] O ^{89}Sr é outro dos radioisótopos correntemente utilizado para o alívio da dor óssea, tendo sido 72 aprovado pela FDA para uso clínico em 1993. ^[23] [Múltiplos estudos recentes têm demonstrado o potencial do ^{223}Ra

como agente terapêutico das metástases ósseas, particularmente devido ao baixo poder de penetração das partículas α emitidas por este radioisótopo. O ^{223}Ra foi aprovado pela FDA para uso clínico em 2013, após ensaios clínicos demonstrarem um aumento significativo da esperança de vida dos doentes com metástases ósseas tratados com dicloreto de ^{223}Ra ($^{223}\text{RaCl}_2$).^[24]

Outros radionuclídeos recentemente propostos para o tratamento paliativo de metástases ósseas incluem, o ^{177}Lu , devido as suas características físicas promissoras, o ^{188}Re e o ^{117m}Sn que atualmente estão sob investigação clínica, e ainda o ^{90}Y , ^{166}Ho e o ^{170}Tm . Apesar do aumento significativo do número de radioisótopos disponíveis para o tratamento paliativo de metástases ósseas, a escolha do agente terapêutico a usar não é consensual a nível global e não existem guidelines ou processos que assistam nesta escolha. Tal ocorre, possivelmente, devido à disponibilidade reduzida de informação à cerca das vantagens e desvantagens de cada radioisótopo, bem como devido ao limitado número de estudos que avaliem todos os radiofármacos nas mesmas condições experimentais.^[25]

2.2 USO DOS RADIOFÁRMACOS PARA TRATAMENTO PALIATIVO DE METÁSTASE ÓSSEA

A metástase óssea é uma das maiores complicações de alguns tipos de câncer, como o de mama e próstata. A dor óssea causada pela metástase é no começo intermitente e de intensidade variável, mas progredindo lentamente para episódios mais intensos de dor, os quais mais tarde tornam-se dores crônicas.^[1] O tratamento da dor óssea causada por metástases ainda é até o momento paliativo. Quimioterapia, hormonioterapia, administração de analgésicos, agentes antitumorais, cirurgia local, anestésicos, radioterapia externa (teleterapia) e a terapia radiofarmacêutica são exemplos das modalidades terapêuticas que podem ser usadas na palição da dor.^[26] A terapia radiofarmacêutica tem como objetivos: o alívio da dor; a melhora na qualidade de vida do paciente; diminuição da utilização de opioides, radiação e quimioterapia; e melhorar os resultados do tratamento e as taxas de sobrevivência.^[26]

O tratamento da dor óssea causada por metástases ainda é até o momento paliativo. Quimioterapia, hormonioterapia, administração de analgésicos, agentes antitumorais, cirurgia local, anestésicos, radioterapia externa (teleterapia) e a terapia radiofarmacêutica são exemplos das modalidades terapêuticas que podem ser usadas na palição da dor.^[26]

A escolha do radiofármaco a utilizar em terapia paliativa das metástases ósseas assenta em diversos critérios, nomeadamente, na semi-vida física do radioisótopo; na extensão da doença metastática; no volume de cada lesão, o que tem implicações ao nível do poder de penetração das partículas emitidos pelo radioisótopo; na capacidade funcional da medula óssea; e na disponibilidade e custo do radiofármaco.^[7]

A terapia radionuclídica do câncer é um tipo de terapia que utiliza radionuclídeos emissores de radiação corpuscular de alta Transferência Linear de Energia (TLE), associados a fármacos ou traçadores que irão se acumular nas células tumorais, depositando doses letais de radiação no tumor e poupando os tecidos sadio.^[27] O desenvolvimento de uma estratégia para a terapia radionuclídica de tumores possui dois fatores limitantes. Primeiro deve haver pouca ou nenhuma incorporação do radiofármaco pelas células normais, enquanto este deve ser incorporado pelas células tumorais em alta concentração e o radionuclídeo deve depositar toda a sua energia nas células tumorais e não nas células normais.^[27]

Teoricamente, a terapia radionuclídica possui várias vantagens em relação à radioterapia convencional, pois a administração de radiofármacos permite uma alta dose de radiação sem causar altos níveis de toxicidade nos tecidos sadios, embora existam limitações no cálculo de dose e na disponibilidade de agentes com alvos específicos.^[27] O sucesso do tratamento da terapia radionuclídica depende das características fisiológicas do tecido alvo correspondente ao fármaco carregador e o radionuclídeo ideal. A marcação óssea depende da retenção prolongada e absorção seletiva em áreas de maior atividade osteoblástica. Radionuclídeos como o rádio-223 e o estrôncio-89 têm uma afinidade natural pela atividade metabólica óssea, ao contrário de radionuclídeos como o Samário-153 e o rênio-186, que precisam formar complexos estáveis, como fosfatos e difosfonatos.^[28]

A radiofarmácia é cientificamente reconhecida como a sub-especialidade essencial para a medicina nuclear. Sem os radiofármacos, procedimentos radiodiagnósticos ou radioterapêuticos não poderiam ser realizados. Os radiofármacos utilizados são em sua maioria, com algumas poucas diferenças, os mesmos usados em todo o mundo.^[29]

2.3 PANORAMA DAS LEGISLAÇÕES E RECOMENDAÇÕES EM OUTROS PAISES, PARA A PRODUÇÃO DE RADIOFÁRMACOS.

A Associação Européia de Medicina Nuclear (EANM) elaborou um Guia de BPF para produção de radiofármacos. O guia está dividido em duas partes (A e B), considerando os

radiofármacos preparados a partir de reagentes liofilizados para marcação (parte A) e os radiofármacos de PET e outros produzidos localmente (parte B).^[30]

Apesar da regulamentação estabelecida nos EUA e Europa possuem grande influência internacional, dada a importância de tais mercados, muitos países ou grupos de países (ex. MERCOSUL) possuem seus próprios textos que tem peso de lei nos respectivos países.

Alguns países das Américas adotaram o esquema de Certificação da OMS para programa de Garantia da Qualidade e também aplicam procedimentos padrões de BPF na produção local de drogas. Neste sentido, é de grande importância a adoção pela Argentina, Brasil, Chile, Colômbia e México dos princípios de BPF.^[31]

A Argentina definiu, por meio de uma resolução especial, as Boas Práticas de Preparação Radiofarmacêuticas.^[32]

A ordem social contemporânea é marcada por profundas transformações realçadas pela globalização. Surge uma nova dinâmica espaço-temporal no processo de internacionalização dos riscos sanitários. Nesse quadro, a vigilância sanitária constitui um campo de saberes e práticas que adquire cada vez mais importância no processo civilizatório, porquanto se insere no escopo das ações do Estado, em resposta aos riscos sanitários. É inegável a influência decisiva dos Estados centrais, como Estados Unidos da América (EUA), União Européia (UE) e Japão, nos processos regulatórios internacionais, no sentido de “harmonização” das regras sanitárias no mercado mundial de medicamentos.^[33] Diante disso, destaca-se a necessidade de se estudarem as principais regulamentações internacionais que regem a produção e a comercialização de radiofármacos, como forma de contextualização dos avanços sanitários nacionais nessa área. Na Europa, durante bastante tempo, os radiofármacos estiveram isentos de regulamentação. Normas de radioproteção e monografias farmacopéicas eram adotadas. Em 1989, entretanto, a diretiva 343/1989 estendeu as regras dos demais medicamentos aos radiofármacos, resultando na obrigatoriedade de registrar, num prazo de dois anos, cerca de cinquenta radiofármacos já comercializados há mais de vinte anos.^[34]

Por um lado, a indústria Rev. Bras. Farm. 92(3): 104-110, 2011 Ferreira et al. envolvida na fabricação de radiofármacos não apresentava experiência com os dossiês de registro. Por outro lado, a execução de todos os protocolos, inclusive o de ensaios pré-clínicos e clínicos, requeria anos. De modo a solucionar esses entraves, um procedimento simplificado foi aceito pelos órgãos reguladores: um arquivo abrangendo dados

farmacológicos, toxicológicos e clínicos baseados em dados disponíveis ou publicados na literatura e dados relacionados à produção, embalagem e rotulagem tiveram que ser enviados por cada fabricante. ^[35]

Dificuldades foram prontamente evidenciadas ao se aplicar as normas tradicionais aos compostos radioativos. As particularidades dos radiofármacos como o número limitado de itens por lote e a necessidade de várias produções por semana tornaram o alinhamento com os demais medicamentos mais difícil. ^[35] Com o advento da tomografia por emissão de pósitrons (PET), empregando radionuclídeos de meia-vida ultracurta, a demanda por normas mais específicas tornou-se ainda mais evidente. ^[36] Os radiofármacos são, atualmente, considerados um grupo especial de medicamentos na Europa. Seu preparo e utilização são regulados pelas diretivas da UE, além das regulamentações e normas adotadas pelos Estados-membro. A taxa de adoção das diretivas varia entre cada Estado-membro, permitindo a introdução de mudanças, desde que o escopo geral e os limites de cada diretiva sejam preservados. ^[37] Recentemente, o Comitê de Radiofarmácia da Associação Européia de Medicina Nuclear. ^[38,39] publicou guias especificamente relacionados à produção de radiofármacos (“Guidelines on current good Radiopharmacy Practice in the Preparation of Radiopharmaceuticals” e “Guidance on current good Radiopharmaceutical Practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals”). O principal objetivo foi a obtenção de um documento consensual que especificasse as necessidades das preparações radiofarmacêuticas em hospitais e instituições acadêmicas, não apenas destinados a pesquisa e ensaios clínicos, bem como a aplicações rotineiras em medicina nuclear. De modo a atender a demandas específicas, duas partes distintas foram incluídas: a parte Alfa que trata dos radiofármacos preparados a partir de geradores e kits e a parte Beta contendo outros radiofármacos preparados em pequena escala, mas não exclusivamente para aplicações em PET. ^[36] Nos EUA, os compostos radioativos são regulados pelo Food and Drug Administration (FDA). Em 2008, o FDA adicionou a subparte D que trata dos radiofármacos destinados ao diagnóstico à parte 601 (intitulada licenciamento) do subcapítulo F (biológicos) do Code of Federal Regulations (CFR) 21. Nas seções 601.30 a 601.35 são abordados o escopo, a definição, as indicações, a avaliação de eficácia e de segurança dos radiofármacos para diagnóstico. Em 2009, esse conteúdo foi renumerado como a parte 315 (Radiofármacos para diagnóstico) do subcapítulo D (Fármacos para uso humano) do CFR 21. ^[40] O FDA também publicou, recentemente, um guia específico sobre boas práticas de fabricação aplicadas aos radiofármacos PET. Esse guia tem por

objetivo auxiliar os fabricantes de radiofármacos PET na compreensão das diretrizes adotadas pelo FDA no que diz respeito ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF). Esse documento trata dos recursos, procedimentos e documentação aplicáveis às unidades produtoras de radiofármacos PET para fins acadêmicos e comerciais.^[41] A Organização Mundial de Saúde ^[42] publicou o texto final sobre radiofármacos a ser adicionado à Farmacopéia Internacional 4ª edição. De acordo com esse documento, as instalações e procedimentos destinados à produção, à utilização e ao armazenamento de radiofármacos estão sujeitos ao licenciamento pelas autoridades regionais e/ou nacionais competentes. O licenciamento requer o cumprimento das normas aplicáveis às preparações farmacêuticas e daquelas aplicáveis aos materiais radioativos, o que implica a observância das BPF e de procedimentos de segurança para o manuseio e a produção de radioisótopos, conforme disposições da Agência Internacional de Energia Atômica. O Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), criado em 1995, consiste num acordo entre as autoridades sanitárias de diversos países e atua principalmente no campo das BPF. O Guia de Boas Práticas de Fabricação publicado pelo PIC/S em setembro de 2009 incluiu um anexo (3) para abordar as especificidades relacionadas à produção de radiofármacos. As farmacopéias, por sua vez, são utilizadas como material de referência complementar pelos fabricantes de radiofármacos e pelas autoridades sanitárias, para atestar se a qualidade de um radiofármaco é adequada para aplicação clínica. Tradicionalmente, as farmacopéias tratam da definição dos padrões de qualidade de preparações farmacêuticas e, atualmente, incluem várias preparações radiofarmacêuticas, com destaque para a farmacopéia americana (The United States Pharmacopeia) e a européia (The European Pharmacopoeia).

Os Estados Unidos da América possuem 104 usinas nucleares, com uma capacidade instalada de 99.210 megawatts, e são os maiores produtores mundiais de energia nuclear. Produzem aproximadamente novecentas toneladas anuais de urânio e são grandes importadores dessa substância. Nos Estados Unidos da América, as principais leis que definem as regras de funcionamento do setor nuclear são: (NRC - Regulator of Nuclear Safety".)

- Lei de Energia Atômica de 1954 (Atomic Energy Act of 1954);
- Lei de Reorganização do Setor de Energia de 1974 (Energy Reorganization Act of 1974);
- Lei da Política de Rejeitos Nucleares de 1982 (Nuclear Waste Policy Act of 1982);

- Lei de Emendas sobre Política de Rejeitos de Baixa Radioatividade de 1985 (Low-Level Radioactive Waste Policy Amendments Act of 1985);
- Lei de Controle da Radiação de Resíduos do Beneficiamento do Urânio de 1978 (Uranium Mill Tailings Radiation Control Act of 1978).

NRC - Regulator of Nuclear Safety”. United States Nuclear Regulatory Commission

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O uso dos radiofármacos se apresenta atualmente como uma boa opção para o tratamento do alívio dos sintomas e dores ósseas resultantes das metástases causada pelo câncer. Promovendo ao paciente não uma cura e sim uma forma mais humanizada, com o mínimo de dor física e conseqüentemente preservando o seu emocional, mas, acima de tudo a melhora significativa na qualidade de vida desses pacientes oncológicos.

Os principais radioisótopos utilizados para tratamento paliativo da dor óssea são: O samário-153, rênio-186, rênio-188, estrôncio-89. No Brasil, o Samário-153 é produzido em reator nuclear (IEA-R1, IPEN-SP) o que o torna o mais utilizado pela redução de custos e sua disponibilidade, mas também pela vantagem de sua meia-vida curta de 46,3h.

Quadro 2: Tipos de radiofármacos e isótopos radioativos para tratamento paliativos produzidos no Brasil.

Radio fármacos/ Isótopos radioativos	Indicação	Produzido no Brasil	Via de Administração
Iodo-131	CA da tireoide com Metástases	Sim	Oral
Estrôncio-89 – SrCl	Metástase óssea	Não	Endovenosa
Rênio-186 – HEDP	Metástase óssea	Não	Endovenosa
Samário-153 EDTMP	Metástase óssea	Sim	Endovenosa
Ítrio-90 – (90Y)	Doenças Linfomioproliferativas	Não	Endovenosa
Lutécio-177	TU Gastroenteropáticos-gep	Não	Endovenosa

Fonte: Minson (2010).

O ^{153}Sm -EDTMP é o radiofármaco mais amplamente usado nos Estados Unidos para a palição da dor óssea. Sua fácil aplicação e a possibilidade de produzir imagens cintilográficas da sua distribuição pelo corpo através da emissão de fótons gama o tornam bastante atrativo. Entretanto, problemas com disponibilidade, segurança das radiações e potencial mielossupressão irreversível limitam sua ampla utilização. ^[1]

Conforme a revisão bibliográfica dos artigos mencionados observou-se uma melhora da dor de 55% a 88% em pacientes tratados com EDTMP Samário153, após um intervalo de 5 a 7 dias da injeção e com a duração de 2 a 4 meses. Tendo como principal efeito

colateral com Samário-153 EDTMP (Ácido Etileno-amino-tetrametilenofosfônico) é a mielotoxicidade com reversão espontânea em até oito semanas.

Dentro de duas a três horas após a injeção, de 50% a 66% da dose administrada concentra-se nos ossos, de 33% a 50% é excretada pelos rins, e menos de 2% é localizada em tecidos não ósseo. [46]

Segundo Marone (2002), [45] os custos para o paciente serão ainda menores se comparados com a aplicação de medicamentos tradicionais, como a morfina, por exemplo. A morfina cria dependência, exige um período de internação maior e o paciente ainda terá que receber mais doses, já que seu efeito de alívio da dor óssea dura bem menos que o do samário.

Com base no estudo dos artigos das revisões bibliográficas referidas, dados estão sendo coletados para demonstrar maior adesão e aceitação com aplicação dos radiofármacos para tratamento paliativos de metastases ósseas. Mostrando uma visão de uso e produção no Brasil, Estados Unidos e países da Europa com foco no tratamentos de pacientes oncológicos, e na forma humanizada deste tratamento na qualidade de vida destes pacientes em evidência.

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que, uma complicação frequente em pacientes com um câncer avançado são as metástases ósseas. A maioria dos tratamentos de pacientes com esta manifestação tem como o principal objetivo o alívio das dores e sintomas através dos cuidados paliativos.

Pela observação dos aspectos analisados os radiofármacos são boas opções de tratamento, pois reduz o consumo de medicações analgésicas convencionais, opióides, anti-inflamatórios hormonais e não hormonais.

Em virtudes dos fatos mencionados, fez-se uma comparação entre o Brasil a outras nações, e o Brasil ainda está com poucos avanços com o uso e produção dos radiofármacos em relação aos outros países.

Os principais radiofármacos utilizados na terapia paliativa do tratamento de câncer são, o Estrôncio-89 e o Samário-153. Segundo estudos comparativos dos diferentes radioisótopos, o Samário-153 tem sendo uma boa opção de tratamento no combate à dor óssea em metástase. A produção do samário-153 é realizada do Brasil e o seu custo é menor se comparado a outros radifármacos e tem como vantagem sua meia-vida curta de 46,3h e duração da diminuição da dor de 2 a 4 meses. Diante disso, o mais importante é o alívio dos

sintomas e dores, encarando de uma maneira mais confortável, ocorrendo um progresso significativo da qualidade de vida desses pacientes oncológicos.

REFERÊNCIA

- [1]-PANDIT-TASKAR, N.; BATRAKI, M.; DIVGI, C. R. Radiopharmaceuticals Therapy for Palliation of Pain from Osseous Metastases. *The Journal of Nuclear Medicine*, v. 45, n. 8, p. 1358-1365, Aug. 2004.
- [2]-VILLARIM NETO, A. Biodisponibilidade de EDTMP- SM 153 em ratos tratados com Docetaxel. 2009. 58f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, 2009
- [3]-CNEN. Comissão Nacional de Energia Nuclear. Perguntas Frequentes. Disponível em: <http://www.cnen.gov.br/perguntasfrequentess#14>. Acesso em: 28 mar. 2015
- [4]-VOLKERT, W.A.; HOFFMAN, T.J. Therapeutic Radiopharmaceuticals. *Chem. Rev.*, v. 99, p. 2269-2292, 1999. [Links]
- [5]-HEEG, M.J.; JURISSON, S.S. The role of inorganic chemistry in the development of radiometal agents for cancer therapy. *Ass. Chem. Res.*, v. 32, p.1053-1060, 1999. [Links]
- [6]-EDITION S. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Sixth Edit. (Saha G, ed.). New York: Springer; :427. doi:10.1007/978 1 4419 5860 0.
- [7]-DAS T, PILLAI MR A. Options to meet the future global demand of radionuclides for radionuclide therapy. *Nucl Med Biol.* 2013;40(1):23-32. doi:10.1016/j.nucmedbio.2012.09.007.
- [8]-STANCIU A. Radionuclides in targeted therapy of cancer. *Rev Roum Chim.* 2012;57:5-13.
- [9]-JURISSON, S.; BERNING, D.; JIA, W.; MA, D. Coordination compounds in nuclear medicine. *Chem. Rev.*, v. 93, p. 1137-1156, 1993
- [10]-DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Mortalidade proporcional por grupos de causas – Período 2011. Disponível em:<<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/c04.def>>. Acesso em: 29/set/2014
- [11]-MCEWAN AJ. Utilização de radionuclídeos para o tratamento paliativo de metástases ósseas. *Semin. Radiat. Oncol.* 10: 103-114, 2000.
- [12]-SILBERSTEIN EB. Systemic Radiopharmaceutical Therapy of Painful Osteoblastic Metastases. *Semin Radiat Oncol.* 2000;3(3):240-249.
- [13]-SAPIENZA MT, ONO CR, Guimarães MIC, Watanabe T, Costa PA, Buchpiguel CA. *Revista do hospital das clínicas*, 54(6): 321-328, 2004.

[14]-COLEMAN RE. Complicações ósseas de malignidade. *Câncer*. 80: 1588-1594, 1997

[15]-IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares.

SUS oferecerá exame PET para três tipos de câncer. 25 de abr. de 2014. Disponível em: <<https://www.ipen.br/sitio/?idc=14712>>. Acesso em: 07/jul/2014

[16]-CNEN - Comissão Nacional de Energia Nuclear. Relatório de gestão do exercício de 2013. Disponível em: <<http://www.cnen.gov.br/acnen/relatorios/Relgestao-2013.pdf>>. Acesso em: 27/ago/2014

[17]-COUTO, R.M., ARAÚJO, E.B., SOUZA, A.A., MENGATTI, J., BARBOZA, M.F. Preparation of Hidroxiapatite (^{90}Y -HA) for synovectomy. *Radiol. Bras.*, São Paulo, v.39, n.2, p. 95, 2006A.

[18]-COUTO, R.M., ARAÚJO, E.B., SOUZA, A.A., MENGATTI, J., BARBOZA, M.F. Preparation of ^{90}Y -citrate for synovectomy. *Radiol. Bras.*, São Paulo, v.39, n.2, p. 95, 2006B.

[19]-BOUCHET LG, BOLCH WE, GODDU SM, HOWELL RW, RAO D V. Considerations in the selection of radiopharmaceuticals for palliation of bone pain from metastatic osseous lesions. *J Nucl Med*. 2000;41(4):682-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768569>.

[20]-LIEPE K, RUNGE R, KOTZERKE J. The benefit of bone-seeking radiopharmaceuticals in the treatment of metastatic bone pain. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2005;131(1):60-6. doi:10.1007/s00432-004-0625-0.

[21]-GOYAL J, ANTONARAKIS ES. Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of prostate cancer with bone metastases. *Cancer Lett*. 2012;323(2):135-146. doi:10.1016/j.canlet.2012.04.001.

[22]-SARTOR O. Overview of samarium sm 153 lexidronam in the treatment of painful metastatic bone disease. *Rev Urol*. 2004;6 Suppl 10:S3-S12. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1472939&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

[23]-CHAKRABORTY S, DAS SARMA HD, VENKATESH M, BANERJEE S. Comparative studies of ^{177}Lu -EDTMP and ^{177}Lu -DOTMP as potential agents for palliative radiotherapy of bone metastasis. *Appl Radiat Isot*. 2008;66(9):1196-205. doi:10.1016/j.apradiso.2008.02.061.

[24]-HARRISON MR, WONG TZ, ARMSTRONG AJ, GEORGE DJ. Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Cancer Manag Res*. 2013;5:1-14. doi:10.2147/CMAR.S25537.

[25]-LIBERAL, F. D. C. G. Avaliação e caracterização por métodos computacionais de diferentes radioisótopos no contexto da terapia paliativa de metástases

ósseas. Monografia. Universidade do Porto, Portugal, 2014. Disponível em: <http://paginas.fe.up.pt/~tavares/downloads/publications/relatorios/Monografia_Francisco_Liberal.pdf>. Acesso em: 25/07/2019.

[26]-SERAFINI, A. N. Therapy of Metastatic Bone Pain. *The Journal of Nuclear Medicine*, v. 42, n. 6, p. 895-906, Jun. 2001.

[27]-UNAK, P. Target Tumor Radiotherapy. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, v. 45, n. especial, p. 97-110, Sept. 2002.

[28]-LEWINGTON, V. J. Bone-Seeking Radionuclides for Therapy. *The Journal of Nuclear Medicine*, v. 46, n. 1, p. 38-47, Jan. 2005.

[29]-MATHER, S.J. (2001) *Eur. Jour. Nucl. Med.* 28, N° 4.

[30]-EUROPEAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE - Guidelines on current Good Radiopharmacy Practice (cGRPP) in the production of radiopharmaceuticals. Disponível em : <http://www.eanm.org/scientific_info/guidelines>. Acesso em: 20 fev. 2007.

[31]-WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparation. Thirty-fourth report. Geneva, 1996. 98p. (Technical Report Series 863).

[32]-ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Argentina. Disposición 2819 - Buenas Practicas de Fabricación de Preparaciones Radiofarmaceuticas - Anexo VII, 2004. Disponível em : <http://www.anmat.gov.ar/normativa/normativa/medicamentos/disposicion_2004_2819.pdf>. Acesso em: 06 mar. 2007.

[33]-SOUZA G. Trabalho em Vigilância Sanitária: o controle sanitário da produção de medicamentos no Brasil. 2007. Salvador. 217 p. Dissertação (Doutorado). Universidade Federal da Bahia. (The Council of the European Communities, 1989).

[34]-THE COUNCIL OF THE EUROPEAN COMMUNITIES. Directive 89/343/EEC of 3 May 1989. Extending the scope of

[35]-SALVADORI P. Radiopharmaceuticals, drug development and pharmaceutical regulations in Europe. *Curr. Radiopharm.* 1: 7 – 11, 2008.

[36]-DECRISTOFORO C. Challenges in the Small-Scale Preparation of Radiopharmaceuticals - A European Perspective. *FABAD J. of Pharmaceutical Science.* 32: 131 – 138, 2007.

[37]-VERBRUGGEN A, Coenen H, Deverre J, Guilloteau D, Langstrom B, Salvadori P, Halldin C. Guideline to regulations for radiopharmaceuticals in early phase clinical trials in the EU. *Eur. J. of Nucl. Med. Mol. Imaging* 35(11): 2144 – 51, 2008.

[38]-EANM. European Association of Nuclear Medicine. Guidelines on current good Radiopharmacy Practice (cGRPP) in the Preparation of Radiopharmaceuticals. Disponível em: < https://www.eanm.org/scientific_info/guidelines/gl_radioph_cgrpp.pdf >. Acesso em: 5 jul. 2010.

[39]-EANM. European Association of Nuclear Medicine. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for small-scale preparation of radiopharmaceuticals. Disponível em:<https://www.eanm.org/scientific_info/guidelines/5_EJNMMI_Guidance_cGRPPfulltext_05_2010.pdf>. Acesso em: 5 jan. 2011.

[40]-UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Code of Federal Regulations 21 – Part 315 Diagnostic Radiopharmaceuticals, 2009a. Disponível em: <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRsearch.cfm?CFRPart=315>>. Acesso em: 13 jul. 2010.

[41]-UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Guidance PET Drugs — Current Good Manufacturing Practice (CGMP). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER),2009b.Disponível em:<<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070306.pdf>>. Acesso em: 13 jul. 2010.

[42]-WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Radiopharmaceutical products. In: Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Good Manufacturing practices and inspection. Geneva, v.2, p. 130-153. 2004.

[43]-HIRONAKA, F.; BUCHPIGUEL, C.A.; SAPIENZA, M.T. Medicina nuclear em oncologia. São Paulo: Atheneu, 2008.

[44]-LIMA, E.N.P. Terapia radioisotópica da dor óssea metastática. 2003. Disponível em: <http://www.drashirleydecampos.com.br/noticias/14100>. Acesso em: 8 out. 2014.

[45]-MARONE, M. Controle da dor crônica é tema de discussão. 2002. Disponível em: <http://www.ipen.br/sitio/?idc=908>. Acesso em: 19 out. 2014.

[46]- ETCHEBEHERE, E.C.S.C. et al. Tratamento da dor óssea secundária a metástases com EDTMP-153-samário. São Paulo Med. J., v.122, n.5, p.208-212, 2004.