

APLICAÇÕES MÉDICAS DOS
ISÓTOPOS RADIOATIVOS

LEONIDAS MARINELLI

*Diretor da Divisão de Física Biológica do
"Argonne National Laboratory"*

Separata de RESENHA CLÍNICO-CIENTÍFICA
Ano XIX — Julho de 1950 — N.º 7

REIS, CARDOSO, BOTELHO & CIA.
SÃO PAULO

Há cerca de 8 anos, o tema da presente publicação seria restrito; em nossos dias, entretanto, o assunto tomou tal incremento que dificilmente poderia ser sintetizado num volume especial. Compreende-se, pois, que este trabalho não poderá ser completo e que o máximo que faremos será oferecer uma visão do assunto, tal como ele é visto por um físico: esperamos contudo que essa perspectiva baste para ilustrar a importância dos rádio-isótopos em medicina, seja como instrumento de pesquisa, seja como recurso terapêutico.

O emprego dos isótopos é baseado na possibilidade de diferenciá-los dos isótopos naturais existentes no organismo. Não é necessário que os isótopos sejam radioativos: por exemplo, o ferro comum (26) possui isótopos de massas atômicas 54, 56, 57 e 58, nas porcentagens respectivamente de 5,81%, 91,64%, 2,21% e 0,34%. É óbvio que, enriquecendo o ferro introduzido no organismo com o Fe-58, este metal será algo diferente da forma natural. Pode-se então, com o espectrômetro, identificar o Fe-58 até a diluição de 1:1000.

Todavia, a curiosidade humana é ilimitada e, para muitos problemas, os isótopos estáveis não se-

riam úteis. Diluições da ordem de 10^5 e superiores podem entretanto ser reconhecidas com o auxílio dos isótopos radioativos, pois estes não existem na natureza.

O Fe-55 (vida média 4 anos) ou o Fe-59 (vida média 47 dias) poderão ser introduzidos num sistema que esteja sendo investigado e seguidos até limites que dependem exclusivamente da sensibilidade do aparelho detector e da radioatividade do meio.

Muitas são as vantagens dos isótopos radioativos sobre os estáveis: são mais baratos e mais facilmente medidos; exigem menor grau de manipulação química; podem ser reconhecidos em maiores diluições. Entretanto, eles emitem radiações ionizantes e por isso não podem ser utilizados indiscriminadamente ou em quantidades ilimitadas: efetivamente, devem ser empregados em quantidades diminutas.

Entre os dois campos de aplicação dos isótopos radioativos (pesquisa médica e terapêutica), provavelmente ao primeiro caberão os maiores benefícios do método.

Alguns dos problemas para os quais esse tipo de isótopos é particularmente adequado são: metabolismo intermediário, permeabilidade e fenômenos de membrana, absorção por parte de determinados órgãos, metabolismo de compostos complexos, medida dos chamados espaços líquidos.

Os isótopos radioativos são muito "versáteis": esta propriedade deriva de que suas radiações podem ser identificadas por vários aparelhos e sob diferentes condições. Exemplo desse fato é o estudo da concentração sanguínea do iodo radioativo (após adminis-

tração oral de iodeto de sódio durante período superior a 35 dias): a acuidade do método é tal que se podem identificar quantidades da ordem de um milionésimo da massa original.

Existe um isótopo do sódio com largas aplicações em medicina: o sódio 24, isótopo de vida curta que emite radiações beta e gama, podendo assim ser identificado fora do organismo. Este isótopo tem sido utilizado em estudos de hipertensão pela forma seguinte. Uma dose padronizada de cloreto de sódio é administrada por via venosa num dos braços e medido o tempo gasto para que esta substância seja encontrada ao nível do pé. Em certos casos de hipertensão, observa-se que o sódio gasta tempo maior para atingir o pé; após a simpaticectomia tóraco-lombar, este tempo cai praticamente ao normal. Uma das conclusões de tais estudos (Smith e Quimbly) é a de que nem todos os hipertensos responderão à simpaticectomia e que as provas com o sódio 24 permitirão ao médico selecionar os casos de hipertensão indicados para tratamento cirúrgico. O sódio 24 tem sido empregado também como orientador da eficácia dos medicamentos utilizados no tratamento de afecções vasculares periféricas. As pesquisas de Mufson, Quimbly e Smith concluem que os pacientes portadores de esclerodermia, tromboangeite obliterante, endarterite arteriosclerótica ou arterite inespecífica frequentemente apresentam difusão do sódio radioativo (a partir dos vasos sanguíneos) inferior ao normal. Observaram também que a histamina (administrada mediante iontoforese ou por via intra-arterial) determina aumento da curva de difusão desse isótopo. Ao contrá-

rio, administrada por via venosa, a histamina produz efeito oposto e esta ação não é contrabalançada pela adrenalina por via venosa (1: 250 000).

O sódio foi também utilizado em estudos sobre a retenção dos aerossóis no tracto respiratório do homem, medindo-se a radioatividade no tórax dos pacientes. O uso de aerossóis contendo sódio radioativo conduziu-nos ao estudo do efeito dos métodos de ressusitação sobre a circulação. Muito importantes são as pesquisas de Burch, Threefoot e Reaser sobre a correlação entre sódio radioativo no plasma e na urina de indivíduos normais e de portadores de cardiopatia congestiva. Observou-se que no homem normal a concentração plasmática de sódio é reduzida à metade em 13,3 dias, enquanto em pacientes com glomerulonefrite crônica, são necessários 56 dias e 41 dias para portadores de cardiopatia congênita. Nos casos em que se verificam melhoras, este período se reduz por exemplo para 20 dias, de tal sorte que o tempo de excreção do sódio constitui ótimo elemento prognóstico.

Outro importante elemento radioativo vem a ser o fósforo 32 que emite somente radiações beta. Este isótopo foi utilizado por Lawrence, desde 1936, no tratamento das leucemias. O emprego do P³² nessas afecções é baseado em que existe certo grau de seletividade da radiação para os tecidos doentes. Tal grau de seletividade entretanto não é grande, de sorte que esse isótopo ainda pertence à categoria dos agentes paliativos. O P³² parece ser mais eficaz na leucemia linfática que na forma mielógena. Em 1939 iniciou-se, com resultados satisfatórios, o tratamento da policite-

mia e Lawrence, baseado em observações sobre 74 pacientes tratados entre 1939 e 1946, conclui que os resultados são muito promissores.

As experiências originais de Lawrence sobre a retenção do P³² em camundongos normais e leucêmicos demonstram que as principais diferenças se verificam no tecido linfático.

Algumas observações sobre *mycosis fungoides* constituem exemplo dos estudos que se podem realizar *in vivo* com um isótopo de atividade beta; o contador de Geiger foi localizado sobre as lesões cancerosas e outras regiões não doentes, registrando-se a atividade beta. Estes estudos estabeleceram desde logo que pouco poderia ser feito em relação ao tratamento dessa moléstia, pois a radioatividade da lesão era somente 5 vezes superior à dos tecidos normais. Nessas condições, não seria possível controlar tais lesões, pois para isso seria necessária a radiação proibitiva de mais de 500 *roentgens*.

Também Marshak realizou interessantes estudos sobre o tempo de absorção do P³² pelos núcleos de células tumorais (linfomas) e de células hepáticas normais, obtendo resultados equivalentes para tumores e tecido hepático em regeneração.

De importância fundamental para a radioterapia são os estudos de Hevesy e cols. a respeito dos efeitos da radiação sobre a síntese dos ácidos nucleicos. Com efeito, esses autores demonstraram que a síntese do ácido nucleico é retardada pela radiação e que esta reação ocorre precocemente durante o tratamento, tendendo em seguida a retomar os valores primitivos. O tempo necessário para que se complete

a recuperação depende da dose total. Esperamos que essas investigações indiquem o caminho para atingirmos o método radioterápico racional.

Trataremos em seguida dos problemas terapêuticos relativos ao iodo radioativo. O isótopo do iodo de que dispomos atualmente é o I^{131} cuja vida média é de 8 dias e emite raios beta e gama. Foi estudado por Hamilton, que investigou a sua difusão no sangue e sua distribuição na tireóide. Hamilton demonstrou, em caso de moléstia de Graves, que os grandes ácinos não contêm iodo radioativo, ao contrário dos pequenos que apresentam esse isótopo. Em caso de carcinoma da tireóide, o mesmo autor demonstrou que o elemento radioativo era retido pelo colóide normal e não pelo tecido neoplásico. Entretanto, em 1942 Keston, Palmer, Ball e Frantz demonstraram que as metástases dum paciente portador de carcinoma da tireóide absorviam o iodo radioativo. Esta observação fez reviver o problema da correlação entre carcinoma e deposição de iodo radioativo. Logo após a publicação dessas observações, tivemos a oportunidade, juntamente com Seidlin e Lighter, de acompanhar um canceroso que não tinha tireóide (fôra tireoidectomizado 19 anos antes) mas que apresentava extensas metástases e sintomas de hipertireoidismo. As localizações tumorais puderam ser cuidadosamente acompanhadas pelo espectro do iodo radioativo. Durante algum tempo, o paciente respondeu bem à solução de lugol, seu metabolismo basal caiu ligeiramente, enquanto aumentava o colesterol. Depois de certo tempo, deixou de responder à solução de lugol. Iniciou-se então o exame por meio do iodo radioativo. O pa-

ciente apresentava sete lesões; até então, tínhamos conhecimento de cinco; as duas restantes foram descobertas administrando-lhe iodo radioativo e examinando-o cuidadosamente com auxílio do contador de Geiger. Após a primeira dose, o paciente passou a reagir favoravelmente; ganhou peso e apresentou todos os outros sinais clínicos de melhora. Foi então testado pelo tiouracil e os tumores responderam a esse medicamento como se fossem tireóides normais. O paciente ainda se encontra vivo, seis anos depois: este é, a nosso ver, o melhor resultado obtido até o presente. Indubitavelmente isto só foi possível em virtude de que esse doente absorvia em alto grau nos tumores o iodo radioativo; alguns cálculos sobre a dosagem demonstram que a dose de radiação para o tumor era de 300 vezes a do sangue.

Observámos outro paciente, chegado ao hospital em gravíssimo estado. Investigações preliminares haviam demonstrado que ele era capaz de absorver iodo radioativo mas não dispúnhamos então desse elemento em quantidade suficiente. Quando nos encontramos em condições de tratá-lo, o paciente já apresentava grande número de lesões; destas, a maior era localizada no fêmur e media 20-25 cm. de diâmetro. Duas doses lhe foram administradas em uma semana: 60 mc. e 120 mc. Dentro de 10 dias, os resultados foram extraordinários: a tumoração do fêmur se reduziu à quarta parte do tamanho primitivo. Entretanto, verificámos nesse paciente algo que ainda não havíamos observado: em pouco tempo se manifestava tireotoxicose quase fatal; seu sangue apresentava en-

tão 25 gamas por cento de iodo proteico (normal 4 gamas).

Algum tempo depois, tendo o paciente melhorado, tratámos de verificar sua receptividade para o iodo, com resultado positivo. Reiniciámos então o tratamento com 34 mc., 51 mc e 34 mc. de I^{131} . Reapareceram os sintomas de tireotoxicose e o paciente foi submetido a longo tratamento pelo tiouracil. Após dois dias de descanso, administrámos uma dose de 122 mc., sem observar qualquer perturbação. No fim de um ano de tratamento, o paciente ganhou cerca de 30 quilos de peso e só veio a falecer 3 1/2 anos depois. Acreditamos que este doente poderia ter sido salvo se tivéssemos podido iniciar o tratamento mais precocemente.

Ao estudar a reação do câncer da tireóide ao iodo radioativo, observámos um fato bastante interessante. Um paciente de 72 anos apresentava uma única lesão de origem tireóidea localizada no fêmur. A princípio esse caso se nos afigurava desesperador: após uma dose oral de 40 mc., a tireóide acusava 14 mc., enquanto o tumor femural só demonstrava 0,5 mc. Pensámos poder controlar pelo menos a lesão primária irradiando o tecido tireóideo. Observámos então um fato interessante: cerca de 15 dias após a primeira dose, administrámos 8 mc. e verificámos que a metástase femural apresentava aumento de radioatividade, enquanto a tireóide não mostrava alteração. Concluimos então que havíamos afectado a tireóide mas não o tumor. Como o volume da tireóide era apenas uma fração do tumor, a glândula absorveu inicialmente 50 vezes mais radiação. Resolvemos esperar

60 dias, após o que administrámos outra dose e esta demonstrou que, enquanto praticamente cessara a atividade tireóidea, a metástase se tornara muito mais ávida de iodo, pois sua absorção ascendeu de 5% a 22%. Como logo após a inativação da tireóide aumentou a excreção de iodo, pensamos que o aumento de absorção pelo tumor tivesse resultado de falta de competição por parte do iodeto da glândula. Há boas razões para crer que o aumento de avidéz por parte do tumor seria maior ou mais rápido se a tireóide tivesse sido extirpada cirurgicamente.

A partir dessa época, têm sido relatados diversos casos de metástases reagindo à tireoidectomia (cirúrgica ou por meio do I^{131}). Teóricamente, deverá ser preferida a intervenção cirúrgica.

Em conclusão, nossa experiência com o I^{131} indica que esse elemento é arma paliativa de valor em certos casos. Ao contrário, em outros, seu efeito é desapontador; daí resulta a necessidade de se estabelecerem critérios para seleção dos casos a serem tratados. Cumpre mencionar que, no primeiro paciente (em que os resultados foram excelentes), a relação das doses no tumor e no sangue era de 300 para 1 e de 70 para 1, no segundo caso. Parece pois aconselhável alcançar concentrações da ordem de 100. Desejamos assinalar que é difícil o problema de encontrar meios de concentrar isótopos radioativos nos tecidos cancerosos. De outro lado, não é provável que isso possa ser feito com compostos inorgânicos: a concentração do iodo na tireóide constitui importante exceção.

Método que se afigura promissor é o apresentado

em 1943 por McClintock e Friedman, com o qual soros antipneumocócicos foram "marcados" com urânio.

Experiências semelhantes foram realizadas por Pressman com soros "marcados" anti-rim e anti-plasma de camundongo: a especificidade conseguida por esse método é excelente. Ainda é muito cedo para saber se algo parecido poderá ser utilizado contra as neoplasias; estas observações representam, contudo, aproximações ao problema do tratamento do câncer e, de qualquer maneira, assunto digno de ser elucidado no futuro.