

AZUL DA PRÚSSIA: ASPECTOS QUÍMICOS, FARMACOLÓGICOS E DE EFICÁCIA E SEGURANÇA PARA USO COMO MEDICAMENTO

Recebido em 11/08/2016

Aceito para publicação em 16/09/2016

1º Ten (S) Halliny Siqueira Ruela¹

1º Ten (RM2-S) Joel Flores Bueno²

1º Ten (RM2-S) Erika Bachini Fonseca³

1º Ten (S) Ana Paula Felix Trindade Carmo⁴

RESUMO

O Azul da Prússia (AP) é uma substância utilizada para o tratamento de pacientes contaminados por cézio ou tálio radioativos. A única forma efetiva de se tratar a contaminação por radioisótopos é aumentar a velocidade da eliminação dos mesmos. O AP, por via oral, é capaz de se ligar ao ¹³⁷Cs no trato gastrointestinal, interrompendo a circulação entero-hepática e acelerando sua eliminação nas fezes. Por possuir uma circulação entero-hepática similar a do Cs, o envenenamento por tálio também pode ser tratado com esse medicamento. Apesar de pouco estudado, esse efeito tem sido reportado desde 1960. Este estudo aborda uma revisão de dados oriundos de 46 pacientes tratados com o AP durante o incidente de Goiânia, além de dados adicionais de 19 pacientes e 7 voluntários, não relacionados ao acidente de Goiânia, e ainda de 34 pacientes envenenados com tálio, evidenciando a eficácia e a segurança da utilização desta substância como medicamento.

Palavras-chave: Reação do azul da prússia; Radiação; Radioisótopo; Césio; Tálio.

ABSTRACT

The Prussian Blue (PA) is a substance used for treatment of patients contaminated with radioactive cesium or thallium. The only effective way to treat radioisotopes contamination is increasing their rate of elimination. PA, orally, is capable of binding to ¹³⁷Cs in gastrointestinal tract, interrupting its enterohepatic circulation and accelerating its elimination in feces. By having an enterohepatic circulation similar to the ¹³⁷Cs, Thallium poisoning may also be treated with this drug. Although understudied, this effect has been reported since 1960. This study deals with a review of data from the 46 patients treated with PA during Goiânia radiological incident, as well as additional data from 19 patients and 7 volunteers, not related to the accident in Goiânia, and still 34 patients poisoned with thallium, demonstrating the effectiveness and safety of use of this substance as a medicine.

Keywords: Prussian blue; Radiation; Radioisotope; Cesium; Thallium.

INTRODUÇÃO

O Azul da Prússia (Ferrocianeto Férrico) é uma substância utilizada para o tratamento de pacientes contaminados por cézio e tálio radioativos.

¹³⁷Cs e ¹³⁴Cs são dois radioisótopos de cézio que apresentam risco potencial para contaminação

¹ Farmacêutica do Laboratório Farmacêutico da Marinha. Doutorado em Biotecnologia Vegetal. Endereço para correspondência: Av. Dom Helder Câmara, 315 – Benfica - Rio de Janeiro – RJ. CEP: 20911-291. E-mail: *halliny@lfm.mar.mil.br

² Farmacêutico do Laboratório Farmacêutico da Marinha. Pós-graduação em Análises Clínicas.

³ Farmacêutica do Laboratório Farmacêutico da Marinha. Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica.

⁴ Farmacêutica do Laboratório Farmacêutico da Marinha. Doutorado em Química dos Produtos Naturais.

interna. O ^{134}Cs ($t_{1/2}$ 2,1 anos) decai tanto por emissão do tipo β quanto do tipo γ . O ^{137}Cs ($t_{1/2}$ 30 anos) decai por emissão do tipo β e é o mais comum subproduto da fissão do ^{133}Cs , podendo ser componente ativo de fontes seladas de radiação em clínicas, laboratórios e indústrias. Além disso, é um importante radionucleotídeo na terapia oncológica e está presente também em armas nucleares, nas chamadas “bombas sujas”. A contaminação por este isótopo causa diversas injúrias, sendo de grande interesse da saúde pública.¹

A mais importante fonte de dados clínicos sobre o tratamento de contaminação por Cs com o Azul da Prússia (AP) é o incidente ocorrido em Goiânia, em 1987, em que 249 pessoas foram contaminadas, das quais 46 receberam o tratamento. Os dados deste evento mostram que pacientes que receberam doses de radiação de 1 Gy ou mais tiveram um aumento do risco de desenvolver insuficiência aguda da medula óssea. Foi observado que a taxa de mortalidade aumenta com a dose, uma vez que entre 5 e 6 Gy o dano causado na medula óssea foi 100% letal. Nas doses abaixo de 1 Gy, o principal dano causado pela radiação é a indução de câncer, que pode ocorrer alguns anos ou décadas após exposição.²

O Cs pode entrar na circulação sanguínea pelas vias respiratória e/ou gastrointestinal. A atividade corporal do ^{137}Cs aumenta durante as 4 h após a ingestão e permanece estável até que se iniciem as perdas por secreção e excreção. Ele segue a circulação entero-hepática, sendo secretado juntamente com a bile, reabsorvido no intestino e novamente secretado para o trato gastrointestinal. Sua distribuição no corpo ocorre de forma semelhante a do potássio, uma vez que eles competem pelos mesmos transportadores de membrana celular. Sua retenção no organismo pode ser descrita como a soma de duas funções exponenciais, sendo o primeiro componente correspondente a 20% do total corporal, com meia-vida biológica de um dia (componente rápido), e o restante com meia-vida de 40 a 140 dias ou mais. É finalmente excretado nas fezes ou na urina. Por ser facilmente absorvido por diferentes rotas e por apresentar meia-vida física de 30 anos, o ^{137}Cs representa um alto impacto sobre a saúde humana.³

Assim como para o cério, o tratamento de envenenamento por tálio é feito por meio do aumento da sua taxa de eliminação do corpo. Este metal pesado era usado originalmente como agente depilatório, porém, sua aplicação como rodenticida é que tem sido associada à intoxicação, acidental ou intencional. Ele é rapidamente absorvido no

trato gastrointestinal, amplamente distribuído por todo o corpo e pode ser detectado na urina e nas fezes após uma hora. No entanto, possui uma eliminação muito lenta, o que faz com que o tempo de meia-vida biológica seja bastante prolongado.⁴

Desde 1960 trabalhos vêm relatando a segurança e a eficácia do tratamento com AP. No evento de Goiânia, foi verificada uma efetiva redução da meia-vida do Cs em até 2 vezes. Alguns autores demonstram que essa diminuição pode chegar a 3 vezes. Para o tálio, a redução observada foi de 2/3 da meia-vida. Pode-se considerar que o medicamento é bem tolerado, uma vez que poucos efeitos adversos foram relatados, como leve constipação (tratada com dieta rica em fibras) e hipocalcemia assintomática (tratada com suplementação de potássio) em pacientes que fizeram uso concomitante de diuréticos.¹⁻⁴

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

Azul da Prússia, como é popularmente conhecida a substância de fórmula molecular $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3 \cdot (14-16)\text{H}_2\text{O}$, é um pó de cor azul escuro que possui uma estrutura cristalina cúbica de face centrada com os átomos de Fe (II), Fe (III) ocupando os cantos do cubo e os grupos C•N posicionados nos lados com 14-16 moléculas de água de cristalização e uma quantidade variável de água de superfície (adsorvida). Em meio aquoso, esta estrutura cúbica é mantida por causa da forte estabilidade termodinâmica da estrutura dimensional. É praticamente insolúvel em água, ácidos diluídos e na maioria de solventes orgânicos. Quando recém-preparado é solúvel em solução aquosa de ácido oxálico. A 250°C, perde toda sua água somente com parcial decomposição.⁵

Na unidade cúbica, nem todas as posições atômicas ficam ocupadas, o que gera “buracos” na estrutura cristalina, que podem ficar vagos ou preenchidos com água de cristalização.⁵ Alguns autores acreditam que essas posições atômicas podem estar relacionadas ao mecanismo de captação de cério e tálio pelo medicamento. Estudos indicam que esta captação é uma combinação de troca iônica química e adsorção física. A troca iônica ocorreria com o íon hidrônio pelas moléculas de água do cristal, o que é evidenciado pela redução do pH quando a troca ocorre. A diminuição de pH não ocorre somente pela troca iônica do cério, é considerada também a absorção nos “buracos” da estrutura cristalina, onde o cério é mantido eletrostaticamente ou mecanicamente.⁶

Segundo estudos de estabilidade convencionais (12 meses) realizados pela empresa deten-

tora do registro do medicamento referência (Radiogardase® - AP 500 mg), o mesmo é estável à temperatura ambiente e parece ser estável para 5 anos de armazenamento. Testes iniciados após 12 e 16 anos de armazenamento mostraram que a capacidade de ligação a cério e tálio foi mantida, o que pode ser considerado como um indicador de longa estabilidade térmica. A empresa também observou, a partir de lotes fabricados em 1987 e 2002, que em pH baixo ou alto pode ocorrer dissociação de cianeto (CN). Valores altos de dissociação do CN em baixo pH tem gerado preocupação, em função do risco para os pacientes que apresentam distúrbios associados a estados hipersecretores, que podem ter níveis extremamente baixos de pH gástricos por períodos de tempo prolongados. Laboratórios certificados pelo FDA (*Food and Drug Administration*) realizaram uma série de experimentos para determinar o CN livre em amostras de cinco lotes do insumo farmacêutico ativo (IFA) de AP e dois lotes do produto acabado de AP, em pH 1 e pH 5,5, com tempo de incubação de 60 min. Com esses resultados, concluiu-se que o limite de 10 ppm de cianeto livre é satisfatório.⁷

Faustino e colaboradores (2008) avaliaram a capacidade de ligação *in vitro* do IFA e do produto acabado de AP 500 mg a cério, variando pH do meio (entre pH 1 a 9, para cobrir o intervalo de pH gastrointestinal), tamanho de partícula e condições de armazenagem (temperatura). Os resultados indicaram que o pH, o tempo de exposição, a temperatura de armazenamento (que afeta o conteúdo de umidade) e o tamanho das partículas têm um papel significativo na ligação a cério, tanto para o IFA quanto para o produto acabado. A menor capacidade de ligação foi observada em pH gástrico de 1 e 2, ao passo que a maior ocorreu em pH fisiológico de 7,5. Também foi verificado que as condições de armazenamento resultaram numa perda de umidade do AP, o que teve um efeito negativo significativo sobre a capacidade de ligação. Diferenças também foram observadas com diferentes tamanhos de partículas. Esses resultados sugerem que certas propriedades físico-químicas podem afetar a capacidade de ligação inicial e a capacidade de ligação geral do AP ao cério, podendo, portanto, ser utilizadas como ferramentas para monitorar e prever a qualidade do medicamento sob certas condições de fabrico e armazenamento e para melhorar a eficácia clínica do AP.⁸

Seguindo o mesmo raciocínio, foi possível determinar a capacidade de ligação *in vitro* do AP

a tálio e avaliar o efeito das condições de pH fisiológico, tamanho das partículas e condições de armazenamento sobre essa capacidade. Concluíram que a mesma é dependente do pH, reduzindo em pH mais baixo, é influenciada pelo estado de hidratação do AP, de forma que a perda da umidade reduz a capacidade e a velocidade de ligação ao tálio, e ainda pode ser aumentada quando utilizadas partículas menores do ativo.⁹

Ainda no tocante à estabilidade a longo prazo, o IFA e o produto acabado de AP 500 mg foram monitorados para a perda do conteúdo de água e a ligação *in vitro* a cério, após 10 anos de armazenamento. As mesmas amostras foram testadas em 2003 e em 2013. Os resultados mostraram uma redução do teor de água de ambos (IFA e produto acabado), em média, em cerca de 12-24%, após o período de armazenamento. Com isso, a capacidade máxima de ligação a cério foi diminuída, comparando as leituras de 2003 e de 2013 em pH 7,5. Ainda assim, mesmo com a redução observada, as amostras testadas cumprem as especificações do FDA, que exige uma capacidade de ligação a cério maior do que 150 mg/g no estado de equilíbrio.¹⁰

De forma semelhante e utilizando as mesmas amostras de IFA e produto acabado, esse grupo já havia publicado um estudo de ligação do AP a tálio¹¹, por meio de testes em soluções tamponadas dentro do intervalo de pH gastrointestinal, sendo observada uma redução no teor de água, bem como na capacidade de ligação do AP ao tálio. No entanto, o produto ainda atende as especificações do FDA, o que sugere que, sob condições de armazenamento adequadas, o tempo de prateleira do produto, cuja validade atribuída pelo fabricante era até 2008, deve ser reavaliado, podendo ser maior do que esta data inicialmente fornecida.

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

A proteção contra a incorporação de cério radioativo não deve ser subestimada, uma vez que ele pode ser facilmente absorvido pelo corpo através de diferentes vias e que sua deposição interna pode irradiar todo o corpo, causando lesões de radiação. O objetivo do tratamento é a remoção rápida da radioatividade e a redução eficaz da meia-vida. Como ele é secretado para a bile e reabsorvido no intestino, espera-se que um agente que reduza sua absorção intestinal seja um antídoto eficaz.

O AP tem elevada afinidade por cério e tálio, radioativos ou não. Uma vez administrado oralmente, liga-se tanto ao cério quanto ao tálio pre-

sentes no trato gastrointestinal por mecanismos de troca de íons, formando complexos insolúveis, que interrompem o ciclo entero-hepático, resultando no aumento da eliminação de céσιο e tálio e, conseqüentemente, na redução da exposição de órgãos internos à radiação.⁴

A administração oral de AP, em algumas espécies animais (ratos, porcos e cachorros), mostrou reduzir o nível de ¹³⁷Cs no corpo através do aumento de sua excreção fecal. O medicamento também se mostrou eficaz mesmo quando houve um intervalo de tempo entre a ingestão de Cs ou de tálio e o início do tratamento. No entanto, foi verificado ser essencial começar o tratamento o mais cedo possível quando se objetiva alcançar uma redução máxima da dose de radiação absorvida. A eficácia é proporcional à duração do tratamento e à dose administrada.⁴

O AP não é absorvido pelo trato gastrointestinal. Quando administrado em uma dose única por via oral, cerca de 99% da dose é excretada nas fezes, podendo ter quantidades mínimas de ferro e de íons CN absorvidos. No entanto, é improvável que essa absorção seja aumentada após a administração repetida do medicamento, já que para que os íons CN sejam absorvidos, o AP deve estar dissolvido e em um ambiente fortemente ácido, e estas condições não são passíveis de serem encontradas. Também é importante ressaltar que não foram encontrados relatos de toxicidade relacionada ao CN em qualquer um dos estudos clínicos ou animais analisados.⁴

Em um estudo que avaliou a eficácia do ferrocianeto férrico sobre a absorção enteral e sobre a eliminação de ¹³⁷Cs, foi observado que, mesmo quando o tratamento foi iniciado após 60 minutos da administração do ¹³⁷Cs, a primeira foi significativamente reduzida, enquanto a segunda foi efetivamente acelerada. Esse dado é de bastante relevância quando se avalia que, num contexto de acidente radiológico, o acesso ao tratamento pode ser tardio, como ocorrido em Goiânia.¹²

O mesmo autor descreveu que, ao se administrar ¹³⁷Cs livre (2 µCi; pH 2,5) por via oral ou injeção intraperitoneal a ratos albinos de ambos os sexos e tratá-los com AP em diferentes intervalos de tempo, a eficácia permanece constante, independente do momento em que o tratamento é iniciado, sendo esta proporcional à duração do tratamento e à quantidade total de medicamento administrada. Foi ainda observado que o AP também foi efetivo mesmo quando o tratamento foi retardado por 6 dias após a ingestão de ¹³⁷Cs.¹³

Ioannides e cols. (1991) verificaram a influên-

cia do AP na transferência do radioisótopo da circulação para o leite. Para isso, alimentaram dez ovelhas no final da lactação com trigo contaminado por radiação. A concentração de ¹³⁷Cs no leite foi monitorada e, quando se aproximou do equilíbrio, as ovelhas foram divididas em dois grupos, um tratado com AP e um controle. O grupo tratado apresentou evidente queda na concentração de ¹³⁷Cs no leite, logo que se iniciou o tratamento, chegando a 85% de redução, em comparação ao grupo controle.¹⁴

Um outro trabalho examinou o efeito de duas formas de AP, uma solúvel $K_3Fe[Fe(CN)_6]$ e outra insolúvel $Fe_4[Fe(CN)_6]_3$, e também de hexacianoferrato de ferro amônico (II) $NH_4Fe[Fe(CN)_6]$ sobre a absorção intestinal de ¹³⁴Cs em ratos e porcos. Estes foram tratados com os antídotos após terem sido contaminados com céσιο radioativo. Para os estudos com ratos, os 3 compostos utilizados mostraram uma alta capacidade de absorção *in vivo* para céσιο, resultando em um bloqueio quase completo de absorção gastrointestinal, tal como avaliado pela excreção urinária de corpo inteiro, dias após a aplicação. Resultados similares foram obtidos no estudo com porcos. O estudo concluiu que os três compostos testados são potentes antídotos para inibir a absorção de ¹³⁴Cs.¹⁵

Em relação ao efeito do AP na contaminação por tálio, foi realizado um experimento com ratos machos que receberam ²⁰⁴Tl livre e foram tratados com AP administrado por tubo gástrico. O estudo concluiu que o AP diminui significativamente a retenção do ²⁰⁴Tl por inibição de sua absorção e reabsorção no trato gastrointestinal. O resultado observado foi dose-dependente e o efeito máximo obtido quando administrado simultaneamente com ²⁰⁴Tl, porém a redução também foi considerável com AP administrado 60 minutos depois. É importante destacar que o AP oralmente administrado foi efetivo contra ²⁰⁴Tl dado intravenosamente, o que corrobora com a literatura que sugere que o medicamento pode interromper a recirculação enteral de tálio.¹⁶

ASPECTOS TOXICOLÓGICOS

Para a avaliação da toxidez do AP, foi utilizado um protocolo de estudo com grupos de ratos, sendo 10 machos e 10 fêmeas. Esses animais foram alimentados por 90 dias com refeições contendo 0; 0,05; 0,5 e 5% de ferrocianeto sódico, o que equivale a 25, 250, 2500 mg/kg/dia. Foi observado que o consumo foi normal, mas a eficiência na utilização da alimentação (ganho de peso/alimentação consumida) foi prejudicada no nível de 5%

em ambos os sexos, apresentando um ganho de peso reduzido significativamente, em comparação aos outros grupos. Ao final do experimento, os ratos machos e fêmeas do grupo de 5% tiveram valores de hemoglobina e hematócrito diminuídos, enquanto os demais apresentaram resultados normais.¹⁷

Mudanças histopatológicas significativas foram encontradas somente nos rins. Ambos os sexos do grupo de 5% apresentaram um aumento desse órgão, o que também foi evidenciado nas fêmeas no nível de 0,5%. Viu-se ainda cor anormal na pele, acúmulo de urina por causa de uma obstrução na uretra e depósitos cristalinos, especialmente na concentração de 5%. Além disso, este grupo exibiu depósitos calcificados no epitélio pélvico renal e a mucosa apresentou áreas de metaplasia escamosa. De acordo com o estudo, as mudanças observadas podem ser secundárias ao acúmulo de depósitos cristalinos identificados como uratos e oxalatos. Testes para ferrocianeto apresentaram resultados negativos e os depósitos cristalinos foram associados com hidronecrose. Esses resultados sugerem que o AP pode ser absorvido após a administração crônica, sendo os rins os principais alvos da toxidez, possivelmente devido ao depósito de cristais de AP neste órgão.¹⁷

Também foi analisada a absorção intestinal de ferro e carbono marcados (^{59}Fe e ^{14}C), derivados de $\text{KFe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]$ e $\text{Fe}^{\text{III}}_4[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]_3$, utilizando suínos, aos quais as soluções foram administradas por intubação gástrica. Os animais foram monitorados ao longo de 7 dias. Ao final dos estudos, foi concluído que uma quantidade muito baixa de ferro e de íons cianeto (complexado ou livre) podem ser absorvidos a partir de AP insolúvel e solúvel. Ainda assim é seguro que os agentes sejam utilizados sem reservas no tratamento de contaminação por cério radioativo em animais domésticos e humanos. É necessário pensar, no entanto, que o estudo avaliou a absorção de uma dose única de AP. Sendo o paciente tratado com mais uma dose, é importante verificar o padrão de absorção após administração repetida de AP.¹⁸

Não foram encontrados na literatura disponível, trabalhos abordando carcinogenicidade, imunotoxicologia ou genotoxicidade.

SEGURANÇA E EFICÁCIA

Para a elaboração do presente estudo, trabalhos envolvendo avaliações clínica e pré-clínica do uso de AP para o tratamento de contaminação de ^{137}Cs e tálio foram revisados. Os dados aqui discutidos foram obtidos da análise retrospectiva

do tratamento de pacientes com contaminação por ^{137}Cs , de voluntários normais que ingeriram traços ^{137}Cs e de pacientes com envenenamento por tálio. Os dados pré-clínicos evidenciam resultados obtidos em experimentos utilizando ratos, cães e animais de fazenda.

O acidente radiológico de Goiânia se deu em 1987, quando uma fonte selada de ^{137}Cs erroneamente abandonada foi removida por catadores e vendida como sucata a um ferro velho. A cápsula selada foi violada e o pó de cloreto de cério, que brilhava no escuro, foi distribuído para amigos e parentes. Foram contaminadas 249 pessoas antes que as autoridades tomassem conhecimento da situação. Dessas, 46 estavam com os valores mais altos de contaminação interna e foram tratados com AP. Os indivíduos receberam doses de radiação de até 7 Gy. O método de dosagem utilizado para estimar a radiação absorvida foi a dosimetria *in vivo*, que analisa aberrações cromossômicas em cultura de linfócitos periféricos. Este é um método padrão para estimar a dose de radiação absorvida na ausência de uma medida direta de exposição.¹⁹

Existe a possibilidade de que um ou mais dos pacientes que morreram, tenham recebido uma dose letal de radiação antes que o tratamento por AP fosse iniciado. A DL_{50} para falência da medula óssea em humanos é de 4 Gy. Essa possibilidade reforça a importância de se iniciar o tratamento o quanto antes. O transplante de medula óssea é o tratamento necessário para alguém que tenha recebido a dose letal de radiação, entretanto apenas pode ser realizado após a descontaminação do paciente. Os pacientes de Goiânia não foram submetidos ao transplante. Cabe destacar que aqueles que recebem doses elevadas de radiação, ainda que não sejam letais, podem requerer cuidados adicionais para a depressão da medula óssea, além do tratamento por AP para eliminar o isótopo do corpo.³

Relatou-se que, em função do atraso na notificação do acidente, todas as informações sobre o componente rápido de eliminação nos pacientes de Goiânia foram perdidas. Os dados disponíveis são referentes ao componente de meia-vida longa e, a partir deles, é possível inferir que o tempo de meia-vida é mais longo em homens do que nas mulheres, e nas crianças aumenta com o peso. Foi ainda observado que quatro pacientes tinham atividade de ^{137}Cs mensurável mesmo após quatro anos de exposição, sugerindo que uma pequena quantidade de isótopo pode ser eliminada muito lentamente, com meia-vida de anos.³

Após dez dias da ingestão, o tratamento oral foi iniciado nos adultos com doses de 3, 6 ou 10 g/dia, dependendo do nível de contaminação. Em 4 pacientes, a dose foi aumentada para 20 g/dia por 24 h, mas foi imediatamente reduzida por apresentarem desconforto gástrico. Os relatos indicam que o tratamento foi individualizado e dependente do nível de contaminação e da resposta ao tratamento. Alguns pacientes podem ter tido suas doses reduzidas com a atividade residual diminuída, e a extensão do tratamento variou caso a caso. Durante e após o tratamento com AP foram obtidos dados farmacocinéticos e realizada a contagem do isótopo do corpo, o que permitiu comparar a efetividade da meia-vida no mesmo paciente, num estudo cruzado, em que cada indivíduo serviu como seu próprio controle.¹⁹

A análise dos dados gerados aponta que o tratamento com AP reduziu o tempo de meia-vida do ¹³⁷Cs no corpo em 69% nos adultos, em 46% nos adolescentes e em 43% nas crianças. Os resultados durante o tratamento para adultos, adolescentes e crianças são comparáveis considerando que o tempo de meia-vida não tratada é significativamente menor em adolescentes e crianças do que em adultos. Um aumento significativo na efetividade da meia-vida ocorreu quando o tratamento foi descontinuado. E se verificou ainda que a meia-vida após o tratamento seria a mesma para o paciente não tratado.²⁰

O único efeito colateral mencionado para doses de 10 g/dia ou menos foi constipação intestinal, que ocorre na maioria dos pacientes. Para evitar que o tempo de permanência do ¹³⁷Cs ligado ao medicamento no intestino possibilite que a radiação seja reabsorvida no local, é necessário o uso de laxantes. Pacientes que receberam uma dose de 20 g/dia desenvolveram desconforto gástrico, apresentando provavelmente dor epigástrica ou náusea e vômito. A administração dessa dose foi interrompida, porém os sintomas poderiam ser facilmente tratáveis.²

No tocante à contaminação por ¹³⁷Cs durante a gestação, uma mulher, no quarto mês da gravidez, foi exposta durante o acidente de Goiânia, porém por ter recebido uma baixa dose, optou-se por não tratá-la com AP. A mulher foi acompanhada durante a gravidez e após o parto. As atividades medidas na mãe, no bebê e na placenta indicaram que o cério passa facilmente para a placenta e é igualmente distribuído através dos tecidos placentários. O mesmo foi observado para o leite materno. Não há menção de complicações gestacionais clinicamente significativas ou defei-

tos de nascimento, porém não se pode descartar o risco de câncer e risco de defeitos genéticos nas futuras gerações.²⁰

No acidente de Chernobyl, um pequeno número de mulheres grávidas foi exposto à radiação originada da chuva radioativa. Há evidências que sugerem desenvolvimento de retardo mental e problemas de comportamento em crianças que foram expostas no útero. Essa observação não ocorreu em Goiânia.³

Passados 3 anos e 8 meses da contaminação no acidente de Goiânia, uma segunda mulher, que na ocasião do acidente foi contaminada com 300 MBq (8 mCi) de ¹³⁷Cs e tratada com AP, engravidou. Não houve discussão de qualquer complicação para gravidez ou defeitos de nascimento, e este caso ilustra que mesmo após a ingestão de uma dose substancial de ¹³⁷Cs, uma mulher que foi tratada com AP não se tornou estéril.²⁰

Lipsztein e cols. (1991) publicaram uma análise retrospectiva de 37 pacientes tratados com AP no acidente de Goiânia, utilizando o tempo de meia-vida do ¹³⁷Cs no corpo como variável de eficácia primária, para avaliar a influência da idade, altura, peso, sexo e atividade total de ¹³⁷Cs ingerido sobre a meia-vida deste, com e sem tratamento com AP. O grupo verificou que o AP reduziu a meia-vida efetiva do ¹³⁷Cs em todos os pacientes tratados, sendo a redução de cerca de 32% em homens adultos e de em 12% em mulheres e crianças.²¹

Num outro estudo retrospectivo, foram avaliados 42 pacientes de Goiânia tratados com AP, sendo que desses, 12 também receberam sobrecarga de água, 10 receberam diuréticos e 10 tiveram sudorese induzida por exercícios físicos ou sauna. As taxas de eliminação de ¹³⁷Cs na urina, fezes e suor foram usadas como variáveis de eficácia primárias, tendo sido verificado que o AP é o antídoto real para a eliminação do ¹³⁷Cs depositado no corpo, sendo bem tolerado quando dado oralmente, mesmo usando altas doses. Os autores também observaram que constipação intestinal foi relatada por sete pacientes e pode ser um efeito colateral desse tratamento, tendo sido sugerido o tratamento com uma dieta rica em fibras. Diuréticos e sobrecarga de água não foram eficazes na remoção de ¹³⁷Cs do corpo e não foi possível avaliar quantitativamente o efeito da transpiração induzida. Os autores afirmam que 3 pacientes apresentaram hipocalemia “sem repercussões clínicas”, que foi tratada com suplemento oral de potássio, mas como estes também tinham síndrome de radiação aguda e estavam sendo tratados com diuréticos, a baixa de potás-

sio não pode ser definitivamente atribuída ao AP. Entretanto, o monitoramento sérico de eletrólitos durante o tratamento com AP deve ser recomendado.²²

Também foi analisada retrospectivamente a eficácia do tratamento com AP por meio da medida da meia-vida corporal do ¹³⁷Cs em 15 pacientes, durante os dois primeiros meses após a exposição no acidente de Goiânia. Observou-se que houve uma redução significativa na dose de radiação absorvida sob tratamento com AP. A meia-vida corporal do ¹³⁷Cs nos pacientes tratados, estimada nas fezes e urina, foi de 10-36 dias, em comparação com os valores de 50-150 dias para os não tratados. O efeito máximo possível é alcançado se o tratamento é iniciado imediatamente após a ingestão e continuado durante pelo menos uma meia-vida, ou de preferência por várias meias-vidas. Se o tratamento for retardado ou interrompido precocemente, a redução da dose seria menor.²³

O levantamento bibliográfico também permitiu encontrar trabalhos, anteriores ao acidente de Goiânia, que buscavam comprovar a eficácia do tratamento com AP no aumento da excreção de ¹³⁷Cs. Madhus & Stromme (1968), por exemplo, encorajados pela observação de que ratos e cães não apresentaram nenhum efeito tóxico ao receberem doses de AP, decidiram testar neles próprios e em outros cinco pesquisadores do sexo masculino, totalizando sete voluntários sadios no estudo. Eles ingeriram cada um 1μCi de ¹³⁷Cs. A atividade foi monitorada numa série com contagens de todo o corpo. Dois meses depois, os sete indivíduos foram tratados com 1 g de AP. Além disso, eles também estudaram a influência da ingestão simultânea de ¹³⁷Cs e AP, verificando que quando ingerido simultaneamente, o AP não impede a absorção de ¹³⁷Cs a partir do intestino. No entanto, o tratamento com 1 g de AP por dia, três vezes ao dia, após a absorção do ¹³⁷Cs, reduziu a meia-vida de corpo inteiro de 94 para 31 dias. Eles também acrescentaram que o tratamento pode ser realizado por mais de três semanas sem apresentar efeitos nocivos. Este provavelmente foi o primeiro estudo clínico para demonstrar a eficácia do AP na eliminação de ¹³⁷Cs.²⁴

O único trabalho encontrado que mostra diretamente que o tratamento com AP pode reduzir a incidência de câncer foi um estudo pré-clínico prospectivo em ratos, visando avaliar a ação protetora do AP, alginato de sódio e fosfato de cálcio no aparecimento de tumor decorrente da exposição única ou crônica ao Estrôncio-90 e mistura de

¹³⁷Cs. Os ratos, contaminados internamente com ¹³⁷Cs (0,8 mCi) e Sr-90 (2,0 mCi), foram tratados, via oral, com 50 mg de AP, 800 mg de alginato de sódio e 258 mg de fosfato de cálcio. Aqueles que receberam o tratamento apresentam a metade de tumores malignos e uma expectativa de vida de 120 dias a mais, quando comparados aos não tratados. A dose absorvida do ¹³⁷Cs foi reduzida 17 vezes e a quantidade de estrôncio nos ossos foi de 4 vezes.²⁵

Para verificar a segurança do tratamento com AP, a absorção intestinal de ferro a partir de hexacianoferratos comerciais foi avaliada, utilizando suínos que foram tratados com AP comercial, com Fe-59 e C-14 marcados, via oral e mantidos em jaulas metabólicas. Eles concluíram que a quantidade de íons cianeto absorvidos é pelo menos duas ordens de magnitude abaixo da dose DL50.²⁶ Esse resultado corrobora com a demonstração, *in vitro*, da baixa solubilidade e da desintegração desprezível para ferro e cianeto, que podem explicar a baixa toxicidade do AP.²⁷

No tocante ao tratamento do envenenamento por tálio, foi conduzido um estudo retrospectivo de 15 pacientes envenenados por tálio e tratados com AP, tendo sido observado aumento na excreção do contaminante, sem efeitos adversos.²⁸ Essa mesma conclusão foi relatada no trabalho de Nielsen (1974), em que foi realizada a revisão do caso de um paciente, de aproximadamente 70 kg, envenenado por tálio e tratado com 250 mg/kg/dia de AP, não sendo notados efeitos adversos ao tratamento.²⁹

Esses estudos reforçam o de Van Kesteren e cols. (1980), em que foram revisados os casos de 18 pacientes envenenados por tálio e tratados com AP na Universidade de Utrecht, entre 1971 e 1978. A variável primária da eficácia foi a meia-vida do tálio no sangue. Verificou-se que o tratamento reduziu a meia-vida biológica do tálio de 8 dias, em média, para 3 dias, e nenhum efeito tóxico foi atribuído ao AP.³⁰

CONCLUSÃO

A realização de ensaios clínicos em humanos para verificar o tratamento da contaminação com ¹³⁷Cs não é aceitável eticamente. Em função disso, os melhores resultados obtidos sobre a eficácia do AP vieram da análise retrospectiva dos dados dos pacientes contaminados acidentalmente e que foram tratados com esse medicamento. O pequeno número de pacientes, a individualização do tratamento e o fato de que nem todos os dados estavam disponíveis para todos pacientes

acabam gerando transtorno para uma análise estatística.

Os dados aqui reportados são oriundos dos 46 pacientes tratados com o AP durante o incidente de Goiânia, discutidos especialmente em duas monografias publicadas pela *International Atomic Energy Agency* (1987 e 1988), além de trabalhos publicados em revistas referenciadas que tratam deste mesmo incidente. Outros artigos abordam dados adicionais de 19 pacientes e 7 voluntários, não relacionados ao acidente de Goiânia. E ainda, a base de dados de segurança foi aprimorada pela avaliação de 34 pacientes envenenados com tálio e tratados com AP.

Essas publicações descrevem estudos retrospectivos e o número de pacientes é pequeno quando comparado a um estudo clínico típico de fase 3, porém as evidências são bastante convincentes. O AP aumentou a taxa de excreção fecal e reduziu a meia-vida do ^{137}Cs no sangue em cada paciente, o que contribui para a diminuição da dose de radiação absorvida pelo corpo e, conseqüentemente, reduz o risco de supressão da medula óssea e de desenvolvimento de câncer. Ainda, os dados clínicos também suportam a conclusão de que o AP é seguro e eficaz no tratamento de envenenamento por tálio, tendo sido relatada uma redução da meia-vida sérica do tálio de 8 para 3 dias, sem qualquer complicação em pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira VCP. Validação de metodologia analítica de doseamento para produção de Azul da Prússia. [Monografia de Conclusão do Curso de Aperfeiçoamento para Oficiais]. Rio de Janeiro: Laboratório Farmacêutico da Marinha; 2011.
2. Rocha, SF. Acidente radioativo com Césio-137: a participação da Marinha no atendimento às vítimas. Navigator [Internet]. 2008 [Ed. Especial]. Disponível em: <http://www.revistanavigator.net>
3. Yaes RJ, Welch M, Sancho A, Hussong D, Laniyonu A, Stewart P. Medical Officer Review. Prussian blue. Silver Spring: Center for Drug Evaluation and Research; 2002.
4. Laniyonu A. Prussian blue - review and evaluation of pharmacology and toxicology data. Silver Spring: Center for Drug Evaluation and Research, Heyl Chemisch-pharmazeutische Fabrik; 2003.
5. Buser H, Schwarzenbach D, Petter W, Ludi A. The crystal structure of Prussian blue: $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$. *Inorg Chem*. 1977

Nov;16(11):2704-10.

6. Nielsen P, Dresow B, Heinrich HH. In vitro Study of ^{137}Cs Sorption by exacyanoferrates (II). *Zeitschrift für Nat B*. 1987; 42(11):1451-60.

7. Leutzing EE. Radiogardase (Prussian Blue) Capsules 500 mg – Chemistry Review. Silver Spring: Center for Drug Evaluation and Research, Heyl Chemisch-pharmazeutische Fabrik; 2003.

8. Faustino PJ, Yang Y, Progar JJ, Brownell CR, Sadrieh N, Mayb JC, et al. Quantitative determination of cesium binding to ferric hexacyanoferrate: Prussian blue. *J Pharm BioAnal*. 2008 Dec;47:114-25.

9. Yang Y, Faustino PJ, Progar JJ, Brownell CR, Sadrieh N, Mayb JC, et al. Quantitative determination of thallium binding to ferric hexacyanoferrate: Prussian blue. *Int J Pharm*. 2008 Nov;353:187-194.

10. Mohammad A, Yang Y, Khan MA, Faustino PJ. A long-term stability study of Prussian blue: A quality assessment of water content and cesium binding. *Pharm Biom Anal*. 2015 Nov;103:85-90.

11. Mohammad A, Faustino PJ, Khan MA, Yang Y. Long-term stability study of Prussian blue – A quality assessment of water content and thallium binding. *Int J Pharm*. 2014 Oct;477:122-7.

12. Nigrovic V. Enhancement of the excretion of radio cesium in rats by the ferric cyanoferrate (II). *Int Rad Biol*. 1993 Apr;7:307-9.

13. Nigrovic V. Retention of radiocaesium by the rat as influenced by Prussian blue and other compounds. *Phys Med Biol*. 1965 Jan;10:81-91.

14. Ioannides KG, Mantzios AS, Pappas CP. Influence of Prussian blue in reducing transfer of radiocaesium into ovine milk. *Health Phys*. 1991 Feb;60(2):261-4.

15. Dresow B, Nielsen P, Fisher R, Pfau AA, Heinrich HH. In vivo binding of radiocaesium by two forms of Prussian Blue and by ammonium iron hexacyanoferrate (II). *Clinical Toxicol*. 1993 Dec;31(4):563-9.

16. Heydlauf H. Ferric cyanoferrate (II), an effective antidote in thallium poisoning. *Eur. J. Pharmacol*. 1969 Jun; 6(3):340-4.

17. Food and Drug Research Laboratories Inc. Short-term feeding study of sodium ferrocyanide in rats. *Fd Cosmet Toxicol*. 1969 Dec;7:409-10.

18. Nielsen P, Dresow B, Fisher R, Gabbe E, Heinrich HH, Pfau AA. Intestinal absorption of iron from ^{59}Fe -labeled hexacyanoferrates (II) in piglets. *Drug Res*. 1988; 38:1469-71.

19. International Atomic Energy Agency. The radiological accident in Goiânia: report of the Review Meeting on the Goiânia Accident Rio de

Janeiro 18-22 July 1988 – Vienna 1988.

20. Gustafsson M, Turai I. Dosimetric and Medical Aspects of the Radiological Accident in Goiania in 1987, IAEA-TECDOC-1009. Vienna: International Atomic Energy Agency; 1988.

21. Lipsztein J, Bertelli L, Oliveira C, Dantas B. Studies of Cs retention in the human body related to body parameters and Prussian blue administration. *Health Phys.* 1991 Jan;60(1):57-61.

22. Farina R, Brandão-Mello C, Oliveira A. medical aspects of ¹³⁷Cs decorporation: the Goiania radiological accident. *Health Phys.* 1991 Jan; 60(1):63-6.

23. Mello D, Lipsztein J, Oliveira C, Bertelli L. ¹³⁷Cs internal contamination involving a Brazilian accident and the efficacy of Prussian blue treatment. *Health Phys.* 1994 Mar; 66(3):245-52.

24. Madhus K, Stromme A. Increase Excretion of ¹³⁷Cs in Humans by Prussian Blue. *Zeitschrift für Naturforschung*. 1968; 23b:391-2.

25. Danetskaia E, Lavrentev L, Zapolskaya N, Teplykh L. An estimate of the protective action of Prussian blue, sodium alginate and calcium phosphate according to tumor appearance in single and chronic exposure to Strontium-90 and ¹³⁷Cs mixture. *Izdatelstvo Meditsina Leningradskoe*. 1997; 23:57-61.

26. Nielsen P, Fischer R, Gabbe E, Heinrich H, Pfau A. Intestinal absorption of iron from Fe-59 labeled hexacyanoferrates. *Arzneimittelforschung*. 1980;38:1469-71.

27. Dvorak P. Hexacyanoferrato II como antidoto do Tálcio. *Arzneimittelforschung*. 1970;12:1886-8.

28. Barbier F. Treatment of Thallium Poisoning. *Lancet*. 1974 Oct 19; 7886:965.

29. Nielsen J. Akut Thalliumforgiftning og Behandling med Berlinblat. *Ugeskrift for Læger*. 1974;136:2930-1.

30. Van Kesteren R, Groot G, Van Heijst A. Thallium Intoxication: An evaluation of therapy. *Intensivmed*. 1980;17:293-7.

Como citar este artigo: Ruela HS, Bueno JF, Fonseca EB, Carmo APFT. Azul da Prússia: aspectos químicos, farmacológicos e de eficácia e segurança para uso como medicamento. *Arq Bras Med Naval*. 2016 jan/dez;77(1):38-45.