

TRATAMENTO DA SÍNDROME AGUDA DA RADIAÇÃO: ESTADO DA ARTE

Carisi Vitória Trentin Guarda¹; Marina Pinto dos Santos²; ¹ Acadêmica de Graduação, Centro Universitário de Pato Branco (UNIDEP), Pato Branco, Paraná. ² Acadêmica de Graduação, Centro Universitário de Pato Branco (UNIDEP), Pato Branco, Paraná.

carisivitoriatrentinguarda@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A radiação ionizante é uma emergência médica radiológica e nuclear. Pode induzir a ocorrência da Síndrome Aguda da Radiação, levando a morte se não for tratada, através de contramedidas radioprotetoras, radiomitigadoras e radioterápicas. **OBJETIVO:** Compreender as questões relacionadas ao tratamento da Síndrome Aguda da Radiação, compreendendo o aspecto atual tratamento desta síndrome e seus possíveis avanços. **METODOLOGIA:** Realizou-se uma de revisão narrativa de literatura, utilizando a base de dados PubMed, anos de 2020 a 2024. **FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA:** O tratamento da ARS envolve proteção dos socorristas, descontaminação, prevenção de complicações, e tratamento com estimuladores de colônias e Trombopoietina. Há debate sobre novas terapias. Escassa possibilidade de uso de biomarcadores. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Quatro medicamentos estão aprovados para uso para a ARS e muitos estão em desenvolvimento, bem como biomarcadores. Algumas terapias precisam de mais estudos para fundamentação sólida.

PALAVRAS-CHAVE: Emergência. Síndrome Aguda da Radiação. Tratamento.

ÁREA TEMÁTICA: Emergências de causas externas

INTRODUÇÃO

O presente estudo objetiva compreender o estado da arte do tratamento da Síndrome Aguda da Radiação (ARS). Sabe-se que emergências radiológicas e nucleares são raras, porém, uma vez que surjam, são um fenômeno em massa. A radiação ionizante - emitida por bombas nucleares, acidentes nucleares ou explosivos, por exemplo - pode ser danosa aos tecidos vivos, adulterando seu funcionamento original (PEDRA, 2009) - uma dose de 2 Gy é mielossupressora e induz a ocorrência da Síndrome Aguda da Radiação - ou levando à morte, que, sem tratamento, pode ocorrer em até 56 dias. Isto ocorre a depender das partículas que interagem (partículas alfa ou beta, raios gama, ou nêutrons) e intensidade da exposição do indivíduo (KIANG, 2019), além de perturbar com facilidade tecidos com alta taxa mitótica - hematopoiético, gastrointestinal e tegumentar -. Nesse sentido, faz-se uso de contramedidas tratantes da radiação, que são categorizadas em três classes: radioprotetores -

administrados previamente à exposição, como o caso de trabalhadores de usinas -, radiomitigadores - posteriores ao contato e úteis para impedir uma pior evolução - e radioterápicos - utilizados após surgirem as primeiras manifestações da Síndrome Aguda da Radiação (SINGH, 2020).

OBJETIVO

O objetivo deste é compreender as questões relacionadas ao tratamento da Síndrome Aguda da Radiação, compreendendo aspectos do atual tratamento desta síndrome e seus possíveis avanços.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura feita por bibliografia. Buscou-se artigos na base de dados PubMed, utilizando as palavras-chave "Acute Radiation Syndrome" and "treatment" not ("preclinical" or "covid-19" or "mouse" or "mice" or "rat" or "macaques" or "monkeys" or "monkey" or "planetary exploration"). Os filtros aplicados foram para disponibilidade de texto (“texto completo gratuito”), data de publicação (“últimos cinco anos”), e tipo de artigo (“livros e documentos”, “ensaio clínico”, “metanálise”, “análise” e “revisão sistemática”), com ordenação e inclusão partindo de “melhor partida”. Obtiveram-se 12 resultados, dos quais todos foram incluídos para realizar esta revisão, analisados qualitativamente conforme leitura dos autores.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Em primeiro lugar, o cenário de atendimento às emergências exige a proteção individual da equipe de atendimento, e, havendo radiação envolvida, toma-se como necessária a descontaminação dos afetados pela remoção de roupas e banho. Com base nos levantamentos realizados, o tratamento de uma emergência radioativa é posposto ao tratamento das emergências cirúrgicas e traumáticas, que devem ser feitas dentro de 24 horas após a exposição, quando a capacidade de combater infecções não declinou - razão esta pela qual deve-se iniciar tratamentos antibióticos para infecção à menor suspeita e seguir rigidamente protocolos assépticos -. Também, a tireoide capta o iodo radioativo, então, há enfoque na prevenção de câncer de tireoide por iodeto de potássio, especialmente em crianças e mulheres grávidas. É interessante ressaltar que se deve incentivar o cessamento da amamentação. Além disso, outros eventuais cuidados de suporte são necessários, como antiemético para náuseas, medicamentos para controle de dor advindas de queimaduras e lesões, e atitudes em relação ao abalo emocional resultante do processo (ACOSTA, 2023; SINGH, 2020).

Ademais, uma exposição moderada requer avaliação para o uso de citocinas e fatores estimulantes de colônias (KIANG, 2019). Nesse âmbito, em janeiro de 2023 a OMS revisou sua lista de medicamentos essenciais à esta situação, e, assim, há a aprovação dos radiomitigadores estimuladores de colônias de granulócitos - G-CSF, G-CSF PEGuilado - e do fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos -

GM-CSF -. Ressalta-se, para estes três, o uso concomitante de antibióticos, transfusões de sangue e plaquetas (GUAN, 2023). Outra opção recentemente aprovada foi o Romiplostin. Ambos o G-CSF e o GM-CSF devem ser administrados e acompanhados até que o hemograma, feito a cada três dias, tenha contagem de neutrófilos superior a $1.000/\text{mm}^3$ durante três hemogramas consecutivos (SINGH, 2020).

O G-CSF, também chamado Filgrastim ou Neupogen foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para uso em março de 2015 para tratar adultos com Síndrome Aguda da Radiação (ARS), e apresenta efeitos positivos significativos, como a capacidade de aumentar a taxa de sobrevivência e de recuperação de neutrófilos. A OMS reitera a importância de utilizar o Neupogen dentro de 24 horas após ocorrer exposição à doses radioativas superiores a 2 Gy, sendo uma injeção subcutânea diária de $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ (SINGH, 2020). Há associação do Neupogen com atraso na recuperação plaquetária (GUAN, 2023).

O G-CSF PEGuilado, também chamado Filgrastim PEGuilado ou Neulasta, foi aprovado pela FDA para uso em novembro de 2015 para adultos e pediátricos que tiveram exposição suficiente para induzir à ARS (dose de 2 Gy) (KIANG, 2019). Apesar de igualmente ou mais dose-eficaz que o Filgrastim, tem o custo mais elevado (TANG, 2023). Sua dosagem é de duas doses subcutâneas de 6 mg cada, com uma semana de intervalo. Pacientes pediátricos com menos de 45 quilos tem doses de <10 kg: $0,1 \text{ mg}/\text{kg}$; 10 – 20kg: $1,5 \text{ mg}$; 21 – 30kg: $2,5 \text{ mg}$; 31 – 44kg: 4 mg (SINGH, 2020).

O GM-CSF, também chamado de Sargramostim ou Leukine, foi aprovado para uso em março de 2018 para tratar adultos e pediátricos com ARS. Apresenta como vantagem uma administração até 48 horas após a exposição e armazenamento em pó (GUAN, 2023). Sobre a forma Leukine, há dosagem diária de $7 \mu\text{g}/\text{kg}$ em pacientes adultos e pediátricos com peso superior a 40 kg; $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ em pacientes pediátricos com peso entre 15 kg e 40 kg; $12 \mu\text{g}/\text{kg}$ em pacientes pediátricos com peso inferior a 15 kg (SINGH, 2020).

O Romiplostin, ou Nplate, é um análogo da Trombopoietina, foi aprovado para uso pela FDA, havendo estudos sugerindo que apresenta benefícios se administrado com o Filgrastim PEGuilado (GUAN, 2023; SINGH, 2020).

É observável que existem agentes protetores, mitigadores e terapêuticos para a ARS em avaliações pré-clínicas. A Genisteína, o Bio 300, a terapia celular derivada da placenta - PLXR-18 -, o Romiplostin - semelhante ao Eltrombopag, é aprovado pela FDA em situações específicas -, a Palifermina, o AEOL 10150 e o Entomolid - CBLB502, bem tolerado em estudos clínicos, possui autorização de uso de emergência, sendo sua dosagem para ARS cerca de $0,4\text{--}0,6 \text{ ug}/\text{kg}$ de peso corporal (SINGH, 2021) -. Pesquisa-se antioxidantes radioprotetores que previnem a ARS, sendo relatados o que: o γGT3 , advindo da vitamina E, protege células-tronco hematopoiéticas e o sistema gastrointestinal; a indralina (B-190), protege, além dos mencionados, a pele, testículos e glândulas salivares. Cabe-se ainda notar que medicamentos fitoterápicos tradicionais chineses parecem reduzir a mortalidade, havendo como exemplo plantas e derivados: *Angelica sinensis*, *Zingiber officinale*, *Diels*, *Ecliptae herba*, *Ganoderma lucidum*, *Panax ginseng*, amendoflavononas, kaempferol, ácido salicílico, timoquinona, resveratrol, e extrato de *Lycium barbarum* (SINGH, 2020).

Ademais, nota-se que medicamentos e terapias utilizadas para outras finalidades podem influir benéficamente para a condição da ARS, como bloquear o nervo simpático diariamente por duas semanas

(KIANG, 2019). Medicamentos com efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios estão sendo estudados para admitir minimização de desenvolvimento de tumores - melatonina, metformina, curcumina, ácido caféico e bevacizumabe -. Os curativos antimicrobianos e o AMD3100 - Plerixafor ou Mozobil - servem para as queimaduras térmicas e agressões à derme. O Surfaxin e o Citrato de dietilcarbamazina podem tratar as lesões pulmonares. Investiga-se um medicamento chinês que pode suprimir a inflamação, e baixar os níveis de EROS e apoptose celular, chamado de Xuebijing (SINGH, 2020). O Molgramostim também exemplifica usar leucina para ARS. Ainda, os IECA são radiomitigadores interessantes para agressões ao pulmão e derme. A grelina, Alxn4100TPO, ciprofloxacina e células-tronco mesenquimais vem servindo como polifarmácia para lesões mistas, em estudos com camundongos (ACOSTA, 2023).

Tendo em vista as vítimas em massa dos acidentes com irradiação e sua evolução para ARS, o Programa de Contramedidas Nucleares e de Radiação estimula a produção de biomarcadores e tecnologias para facilitadoras de triagem e manejo. Nesse sentido, sabe-se que ocorre expressão gênica induzida por radiação, e tenta-se quantificá-la (ABEND, 2023). Em ensaios não-humanos, têm-se que, na ARS: a IL-18 aumenta em amostra de sangue e de urina; aumenta-se G-CSF e ligantes de tirosina-quinase e diminuem simultaneamente linfócitos; a citrulina reduz; e há aumento do MicroRNA-34 (SATYAMITRA, 2023). Porém, não houve nenhum aprovado pela FDA para uso em emergências radiológicas. O que se consegue quantificar são os coeficientes de dose absorvida por órgãos, processo que despende tempo (HAN, 2019).

Quanto à intensidade de exposição alta, nota-se um debate sobre a realização de transplantes de medula óssea - testados com sucesso para ARS em camundongos - e terapias com células-tronco têm abordagem na ARS recente. Estas, sugere-se que podem ser aplicadas em vesículas extracelulares de células estromais, tronco mesenquimais, endoteliais, e macrófagos (FORSBERG, 2020; QIAN, 2020). Para tal, porém, há desafios para completa concretização, na questão de desenvolvimento, produção em larga escala, isolamento, armazenamento e segurança (NANDURI, 2021). Ainda, um especialista nuclear pode ser consultado verificar se existem indicações para a utilização de agentes quelantes, restritos a clínicas de radio e quimioterapia, sendo o único deles classificado como citoprotetor a Amifostina (SINGH, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Analisando-se todos os estudos realizados acerca do assunto, verifica-se que o tratamento da Síndrome Aguda da Radiação envolve descontaminação e prevenção de possíveis complicações através da administração de iodeto de potássio, cessação da amamentação, cuidados de suporte e tratamento medicamentoso, com destaque para o uso de estimuladores de colônias de granulócitos - G-CSF, G-CSF PEGuilado -, do fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos - GM-CSF -, e do Romiplostin. Novos medicamentos radioprotetores, radiomitigadores e radioterápicos vêm sendo amplamente pesquisados e testados, bem como o uso de medicações já existentes e agora estudadas para aplicação na ARS. Nota-se a falta de biomarcadores e tecnologias para facilitar a triagem e manejo médico, que devem ser incentivadas. Também, comenta-se o debate sobre transplante de medula e de células-tronco. Tem-se como único quelante citoprotetor recomendado por especialista nuclear a Amifostina.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

ABEND, Michael; OSTHEIM, Patrick; PORT, Matthias. Radiation-induced gene expression changes used for biodosimetry and clinical outcome prediction: challenges and promises. **Cytogenetic and Genome Research**, p. 1-1, 2023. PMID: 37231879.

ACOSTA, R; WARRINGTON, SJ. Radiation Syndrome. **StatPearls [Internet]**, 2023. PMID: 28722960.

FORSBERG, Matthew H. et al. Mesenchymal stromal cells and exosomes: progress and challenges. **Frontiers in cell and developmental biology**, p. 665, 2020. PMID: 32766255.

GUAN, Bowen; LI, Deguan; MENG, Aimin. Development of radiation countermeasure agents for acute radiation syndromes. **Animal Models and Experimental Medicine**, v. 6, n. 4, p. 329-336, 2023. PMID: 37742625.

HAN, Haegin et al. Dose Coefficients for Use in Rapid Dose Estimation in Industrial Radiography Accidents. Brain and Human Body Modeling: **Computational Human Modeling at EMBC 2018**, p. 295-304, 2019. PMID: 31725232.

KIANG, Juliann G.; OLABISI, Ayodele O. Radiation: a poly-traumatic hit leading to multi-organ injury. **Cell & bioscience**, v. 9, n. 1, p. 1-15, 2019. PMID: 30911370.

NANDURI, Lalitha Sarad Yamini et al. Extracellular vesicles for the treatment of radiation injuries. **Frontiers in pharmacology**, v. 12, p. 662437, 2021. PMID: 34084138.

PEDRA, CK; HUMPHRIES, Roger L. **Medicina de emergência: diagnóstico e tratamento**. Porto Alegre: Grupo A, 2009. E-book. ISBN 9788580551679. Disponível em: <https://integrada.minhabibliotecacom.br/#/books/9788580551679/>. Acesso em: 25 jan. 2024.

QIAN, Liren; CEN, Jian. Hematopoietic stem cells and mesenchymal stromal cells in acute radiation syndrome. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, 2020. PMID: 32855768.

SATYAMITRA, Merriline M. et al. The NIAID/RNCP Biodosimetry Program: An Overview. **Cytogenetic and Genome Research**, 2023. PMID: 37742625.

SINGH, Vijay K.; SEED, Thomas M. Entolimod as a radiation countermeasure for acute radiation syndrome. **Drug Discovery Today**, v. 26, n. 1, p. 17-30, 2021. PMID: 33065293.

SINGH, Vijay K.; SEED, Thomas M. Pharmacological management of ionizing radiation injuries: current and prospective agents and targeted organ systems. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 21, n. 3, p. 317-337, 2020. PMID: 31928256.

TANG, Hong et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Bioequivalence of Pegfilgrastim-cbqv Delivered via a Prefilled Autoinjector and Prefilled Syringe in Healthy Male Participants. **Advances in Therapy**, v. 40, n. 11, p. 4889-4906, 2023. PMID: 37707674.