

Arsênio na Prática Médica - Passado e Aplicações Futuras

Ethel Mizrahy Cupers Schmid*, Kátia Magalhães Silva**, Tarcisio Passos Ribeiro de Campos***

*Centro de Memória da Medicina – Faculdade de Medicina UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil

**Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas da UFMG, Dept. História, BH, MG, Brasil

***Departamento de Ciências e Técnicas Nucleares da UFMG, BH, MG, Brasil

ethelmizrahy@yahoo.com.br

Abstract: This article deals with the history of arsenic and their medicinal uses in the course of centuries and points to new possibilities of applications in medicine for treating leukemia and solid tumors. The implants of such material through radioactive seeds provide a absorbed dose 600 times superior to similar implant from I-125 seeds. Gamma and beta emission from As-76 contribute to this performance. Natural and arsenic compounds can continue play a role on cancer treatment, on the past and in the future.

Key words: Arsenio; As-76; história; medicina; implantes.

Introdução

O presente artigo aborda a história do arsênio na medicina, suas implicações no controle do câncer entre outras doenças e aponta novas possibilidades de aplicação deste composto na forma radioativa para controle de tumores sólidos.

Um pouco de história. Poucas substâncias possuem uma história médica tão rica quanto o arsênio ou arsênico (As). Seu uso terapêutico data de 400 a.C. havendo relatos de seu emprego por Hipócrates, Aristóteles, Dioscórides e Plínio. Os romanos tinham conhecimento do arsênio, assim como as civilizações Chinesa e Indiana. [1] Na Idade Média o Arsênio se popularizou como agente envenenador, isso ocorreu em grande parte as suas características química: aspecto inofensivo, insípidez ou sabor levemente doce podendo ser facilmente misturado a alimentos e fácil obtenção.

O Arsênio conheceu seu apogeu como agente suicida, o que acarretou sua presença em tratados de medicina legal além de tornar-se objeto de estudos exaustivos acerca de suas ações tóxicas pelos farmacologistas.

Apesar de sua entrada no rol dos medicamentos ter ocorrido de forma não muito recomendável, percebemos que no final do século XIX e meados do século XX o arsênio inicia uma fase áurea onde se popularizou através das indústrias de tinturas e papéis de parede, mas principalmente por ser utilizado como agente terapêutico no combate à sífilis e tripanossomíase, sendo que o aproveitamento dos arsenicais no tratamento da sífilis forneceu base para muitos dos modernos conceitos de quimioterapia. [2]

Traços de arsênio são encontrados em muitas águas minerais, no corpo humano e em diversos alimentos. [3] Seu uso, porém, não se resume a substâncias tóxicas estando presente no corpo humano, em algumas plantas, em alimentos como frutos do mar, em determinadas práticas culturais –arsenófagos -, na indústria-cosmética, farmacêutica e tinturas, na água e também na guerra.[4]

Nas guerras o arsênio foi parar nos campos de batalha na forma do gás lewisite. Seu antídoto, o BAL -British anti-Lewisite-, comprovou ser eficaz no tratamento de envenenamento de outros elementos tóxicos. Apesar do comprometimento da convenção de Genebra em 1925, alguns governos não hesitaram em usar suas armas em diversas ocasiões. Os alemães conhecedores da química levaram o gás venenoso ao campo de batalha e aos campos de concentração, por exemplo.[5]

Arsênio na Medicina. De fato tratamentos arsenicais pra doenças estiveram em uso por um longo tempo. Hipócrates (460-377 a.C) disse que o realgar vermelho era um remédio para úlceras no corpo. O orpimento – trissulfeto de arsênio - (As_2S_3) e o realgar eram usados para tratar abscessos e escrófulas na China antiga e foram mencionados em escritos médicos datados de 200 a.C.

Na Europa, o trióxido de arsênio já era usado no início dos anos 1100 contra malária. Outros médicos no decorrer dos séculos tornaram mais comum o emprego do orpimento amarelo utilizado para tratar de todo tipo de debilidades, artrites, asma, malária, tuberculose, diabetes e doenças venéreas. Na verdade, o orpimento oferecia apenas benefícios efêmeros. [6] Esses minerais naturais de arsênio eram parte do estoque das farmácias e de uso freqüente dos médicos durante milênios sendo que mesmo atualmente alguns médicos chineses ainda incluem arsenicais entre ingredientes de seus medicamentos. As bolas chinesas também conhecidas como bolas de chá, contêm arsênio e elas são tomadas para remediar uma série de doenças desde reduzir a febre, dar alívio ao reumatismo ou mesmo reduzir a tensão. Elas são tomadas dissolvidas em água ou vinho quente.

No Reino Unido, Paquistão e Índia os remédios caseiros vendidos como “poderosos” contêm mais de 100 mg de trióxido de arsênio, assim como sulfeto de mercúrio. [7] Arsênio em doses pequenas não produz sintomas e não afeta a saúde, trás as vezes alguns benefícios. [8] O elemento químico de fato está presente em várias águas minerais algumas nos quais são reputadas

como possuindo efeitos tônicos que devem ser atribuídos ao arsênio. A famosa água mineral Vichy contém 2 ppm de arsênio, e em outras águas de Instâncias Mineraias foram encontradas quantidades ainda maiores desse mesmo elemento. Contudo, a maioria das águas engarrafadas hoje em dia contém resíduos de arsênio inferiores a 10µg/L.

O arsênio entrou para o uso médico com a introdução da Solução de Fowler. O Doutor Thomas Fowler (morreu em 1801) ficou impressionado com os efeitos curativos de uma fórmula vendida com o nome de Tomas Wilson Água Insípida e Gotas para Febre. Junto com o farmacêutico Hughes, ele analisou a substância e constatou ser o seu ingrediente ativo o arsênio. Então, o Doutor Fowler fez a sua própria versão do remédio e trouxe de divulgá-lo.

O Licor ou Solução de Fowler era uma solução de arsenito de potássio com um pouco de água de lavanda. Esta última foi adicionada para prevenir que o medicamento fosse tomado acidentalmente. A dose máxima recomendada na farmacopéia britânica era de 0,5 mL de Solução de Fowler que conteria 5mg de arsênio. O arsenito de potássio (KAsO₂) constituía o principio ativo do famigerado Licor de Fowler, conhecido e prescrito com muita frequência no fim do século XVIII e meados do XIX. [9] Essa solução foi prescrita para doenças como neuralgia, sífilis, lumbago, epilepsia e desordens dermatológicas. O medicamento podia ser adicionado a um copo de água ou bebido junto do vinho. A Solução de Fowler primeiramente apareceu na Farmacopéia Londrina em 1809 e manteve-se no decorrer do século e era tido como a cura de vários males. Ela era prescrita como um tônico restaurador e possuía a fama de ser também um poderoso afrodisíaco.[10] O tratamento continuado por mais de uma semana provocava efeitos colaterais indesejados como *secura* na garganta, viscosidade, náusea e diarreia. Aqueles que eram consumidores regulares da Solução – e alguns a tomavam durante anos – colocaram-se no risco de uma ação carcinogênica. Análises de 26 pacientes que tomaram a Solução de Fowler durante muitos anos - muitas vezes auto-medicados – descobriram que a metade tinha pele espessa nas mãos e na sola dos pés e uma pessoa em cada dez tinha câncer de pele. Eventualmente, seu uso como agente terapêutico foi desaprovado e nos anos de 1950 a Solução teve sua venda proibida no primeiro mundo.

O trióxido de arsênio foi utilizado por dentistas que o aplicavam na forma de pasta nas cavidades dos dentes extraídos.[1]

O homem cuja visão levou a um avanço notável foi Paul Erlich (1854-1915). Ele descobriu um medicamento que era tóxico para os microorganismos no corpo sem ser tóxico para o hospedeiro humano. Os micróbios em questão eram os tripanossomas – protozoários flagelados - transmitidos pela mosca tse tse, que causam a doença do sono. O composto que mais se aproximou em atingir os objetivos de Erlich foi o atoxil, um composto de arsênio. Essa descoberta foi feita em 1859, pelo químico francês Antoine Bechamp e um tratamento foi experimentado em pacientes com essa doença pelo

médico inglês H.W.Thomas em 1899, com algum sucesso, mas com efeitos colaterais severos: o medicamento danificava o nervo ótico causando cegueira em alguns pacientes.

Erlich começou a trabalhar modificando o atoxil em 1906. Sabendo exatamente como a molécula era, Erlich começou a tentar outros compostos similares, na esperança de conseguir um menos perigoso. Ele dava um número a cada composto desenvolvido. Depois testava cada um deles em coelhos infectados com *treponema pallidum* causador da sífilis. O composto de número 418 desenvolvido juntamente com o bacteriologista Sahachiro Hata alcançou algum sucesso em ratos infectados. Mas seu outro assistente, doutor Alfred Bertheim desenvolveu outro composto, mais eficiente, conhecido como 606.[11]

Testes em humanos se mostraram excelentes. O nome genérico do produto ficou sendo arsefenamina e foi vendido como Salvarsan. Esse medicamento causou sensação e logo estava sendo usado em todo o mundo. Também ficou conhecido como Erlich 606 ou apenas 606. Os efeitos do Salvarsan eram os mesmos de qualquer tratamento baseado no arsênio. Assim, Erlich continuou suas pesquisas até encontrar o composto 914, chamado de Neosalvarsan, com menores efeitos colaterais.[12]

Em 1937 o número de medicamentos feitos com arsênio e seus compostos que haviam sido feitos e testados girava em torno da cifra de 8 mil e alguns eram utilizados como o arsthinol (Balarsen), acetarsone, triparsamida e o carbasone.

A triparsamida tornou-se largamente utilizada para tratar a doença do sono em partes da África ainda que algumas cepas fossem resistentes ao medicamento. E logo apareciam as dermatites e novamente os danos ao nervo ótico. Mais de 40 mil pessoas foram tratadas com ele nos anos em que estava em uso, e a taxa de mortalidade devido a doença do sono caiu de 35% para 5%.

Os efeitos colaterais do Salvarsan algumas vezes causavam surdez permanente e gangrena, o que levava à necessidade de amputar os membros e, em resposta a isso Erlich se viu sob sérias acusações, dentre elas de utilizar prostitutas como cobaias de laboratório.[13] Erlich morreu milionário porque ele havia patenteado o Salvarsan e ganhou também o Premio Nobel de Medicina em 1908 que dividiu com o embriologista e imunologista russo Elie Metchnikoff (1845-1916).

O Arsênio e o Câncer. O Arsênio foi observado, pela primeira vez, como agente cancerígeno, em 1822 quando autoridades sanitárias parisienses detectaram que o gado que pastava nas proximidades de fundições desenvolvia neoplasias nas ancas e atribuíram aos gases exalados contendo As a etiologia desses tumores.

Em 1885, White descreve umas seqüências de psoríase-*verruca-epitelioma* em dois pacientes que receberam As para tratamento de dermatose, sem entretanto suspeitar do papel cancerígeno do agente terapêutico. Huntchinmson, cujo trabalho é reconhecido como marco primeiro da ação cancerígena do As, considerou ainda que estes casos anteriormente descritos por White eram semelhantes aos seus. A produção experimental de neoplasias de origem arsenical iniciou-se

em 1922 com a pincelagem de solução alcoólica de arsenito de potássio a 1,8% em ratos.

Nos Estados Unidos da década de 1990, estudiosos asseveravam que o arsênio causava câncer de pele, de pulmão, bexiga e próstata e que ele também estava ligado a diabetes, doenças cardíacas, anemia e desordens dos sistemas imune, nervoso e reprodutor. Isso tudo se seguiu à suposição de que o arsênio podia interferir na ação dos hormônios. Muito desses aspectos hipotéticos provou ser infundado, mas não todos. O arsênio é classificado como carcinogênico químico e é comumente sabido que aqueles que trabalham em indústria e são expostos a esse elemento correm um risco maior de desenvolver essa doença.

Evidências para esse fato são ainda inconclusivas, mas é certamente a causa de câncer nos pulmões em trabalhadores expostos à fumaça de trióxido de arsênio. Aqueles que tomaram por longo tempo a Solução de Fowler também assumiam alto risco.[4]

Sabe-se agora que o vilão é o arsênio inorgânico. Em outras palavras, os compostos baseados em arsenito (AsO_3^{3-}) no qual o arsênio está em fase de oxidação III, e arsenato (AsO_4^{3-}), que está no estado de oxidação V. Há também uma evidência epidemiológica nos elos entre exposição ao arsênio inorgânico e o câncer de bexiga, pulmões e fígado. O arsenito é capaz de causar dano genético em ratos e pode induzir câncer.[14]

O arsênio inorgânico pode causar câncer, mas ele pode também ajudar na luta contra ele. É sabido a muitos anos que o arsênio estimula a formação de sangue e é reconhecido como um tratamento para anemia. Trisenox (trioxido de arsênio) foi recentemente aprovado para uso nos Estados Unidos para tratamento de leucemia promielocítica. Este composto age estimulando a produção de células sanguíneas normais. Os cientistas chineses, conhecedores deste fato, já vinham administrando de forma intravenosa em pacientes com leucemia promielocítica. Em experimento reportado em 1996, [1] dada uma dose de 10 mg por dia durante 45 dias atingiu remissão dessa doença.

Novas Aplicações do Arsênio no combate ao Câncer. Além do uso de arsênio em leucemias promielocítica, compostos de arsênio encapsulados em polímeros e/ou materiais cerâmicos podem ser ativados em fluxo de neutrons térmicos-epitérmicos gerando dispositivos radioativos para implantes braquiterápicos em diversas regiões do corpo humano. A alta energia beta, aliada a uma emissão gama, contribui uma distribuição adequada de dose absorvida nos tumores.

Propriedades Nucleares do Arsênio. As-76 é produzido através de captura no As-75 estável, com 100% de abundância, de nêutrons térmicos e nêutrons epitérmicos, com seções de choque de 4,5 e 65 barns, respectivamente. Sua meia vida é de 26,3 horas decaindo por emissão de 2962 keV de máxima energia da partícula beta com um alcance máximo de cerca de 8.0 mm e um alcance médio de cerca de 4 mm, tendo, entre outras, betas de energia máxima de 1,785 MeV(8%), 2,41MeV(36%), 2,97MeV(51%); e raios-gama, entre eles

de 559 keV (45%), 657 keV (6%), 1216 keV (3%).[17-18]

Materiais e Métodos

Sementes cerâmicas a base de biovidros, compostas de Ca:Si e incorporando o núclideo a ser ativado, foram consideradas para os estudos. Biovidros são confeccionados via rota sol-gel. [15-16] As dimensões podem variar de 0,2 a 0,5mm de diâmetro e 1,4 a 2,2mm de comprimento. A concentração em peso do núclideo a ser ativado pode atingir de 10 a 40%. Estas são preparadas na forma cilíndrica podendo ser revestidas por polímeros ou não, ou agrupadas em forma de fios poliméricos e forma de agregados finos dispersos em matriz polimérica planar, cilíndrica, concava, biodegradável ou não, recobertas por polímeros de PVA, PHB, PVDF, PVC, entre outros.

Resultados

A Figura 1 apresenta a distribuição espacial planar de dose absorvida, em Gy/MBq (por semente), de um arranjo planar limitado de sementes, espaçadas diametralmente opostas, para um conjunto de 2 sementes e 4 sementes. Tomou-se sementes de 0,2x1,6mm de As-76 incorporado em 20% em peso. As doses devido a componente de emissão beta são predominantes, atingindo valores 100 vezes a componente de raios gama e X.

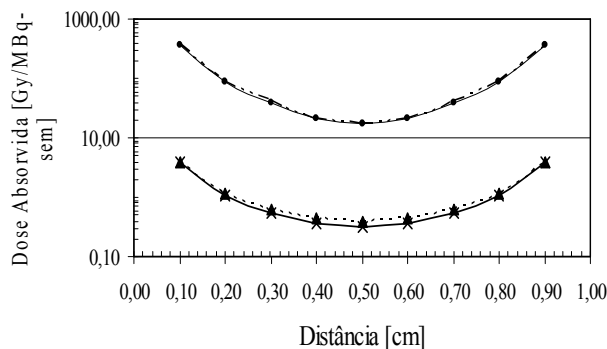


Figura 1 - Distribuição espacial planar de dose absorvida, em Gy/MBq (por semente), de um arranjo planar limitado de sementes, espaçadas diametralmente opostas, em um conjunto de 2 sementes (beta: - - - - ; gama -▲-) e 4 sementes (beta: -●- ; gama -×-)

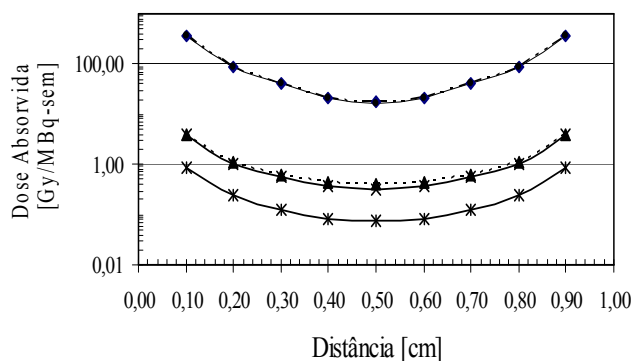


Figura 2 - Distribuição espacial de dose absorvida em Gy/MBq (por semente), de um conjunto planar limitado de 2 e 4 sementes de As-76 0,2x1,6mm espaçadas diametralmente opostas em 10mm e verticalmente em 9mm, tomadas no eixo entre semente,

sendo em um conjunto de 2 sementes (beta: - - - - ; gama - - ▲ - -) e 4 sementes (beta: —●—; gama —×—) e —*— decaimento do I-125.

A Figura 2 apresenta a distribuição espacial de dose absorvida em Gy/MBq (por semente), de um conjunto planar limitado de 2 e 4 sementes de As-76 0,2x1,6mm espaçadas diametralmente opostas em 10mm e verticalmente em 9mm, tomadas no eixo da semente. As doses devido à emissão beta são predominantes em relação às emissões de raios gamas. No mesmo gráfico é apresentado o perfil de dose para sementes de I-125 nas mesmas condições. Observa-se que as doses devido a sementes de As-76 atingem aproximadamente 600% da dose de I-125 com a mesma atividade.

Análises e Conclusões

Os resultados destas simulações mostraram que as atividades de 7-14MBq por semente, que poderão ser ativadas com um fluxo de nêutrons na ordem de 10^{10-11} n.cm⁻²s⁻¹, térmico e epitérmico de 10^{9-10} n.cm⁻²s⁻¹ produzindo sementes geradoras de doses superiores a 60Gy envolvendo o volume tumoral, através de arranjos retangulares de sementes afastadas 10 mm na horizontal e 9mm na vertical, tomado no eixo do implante. Nestas condições a massa por semente é de 0,3 mg, o que implica em um total de 2,7mg de material cerâmico para um arranjo de nove sementes, por exemplo, com 40% em peso de arsênio. Nestas condições, o conjunto de sementes conterà então 1mg de arsênio, sendo que 10^{-3} g são naturais e apenas 10^{-9} g serão de As-76 radioativo. A quantidade 10^{-3} g de arsênio natural, tomada a partir de vários compostos químicos de arsênio, e considerando o tempo de permanência de 12 meses da semente para ser reabsorvida pelo organismo, produz uma toxicidade aceitável. Entretanto esta quantidade em massa de arsênio natural não é suficiente para produzir as condições desejadas de controle tumoral, mesmo empregada em qualquer composição farmacêutica aplicada à cancerologia. Por sua vez, a quantidade mínima de arsênio radioativo, As-76, de 10^{-9} g promoverá o controle tumoral junto ao volume representado pelas sementes implantadas. A atividade total de 45MBq, por exemplo, referente a nove sementes, não é suficiente para produzir algum efeito radiológico significativo gerado pelos raios gamas emitidos pelo As-76.

Assim, estes resultados mostram um promissor uso do radioisótopo As-76 em sementes cerâmicas biocompatíveis, biodegradáveis ou não. A presente semente, na forma de implantes, pode ser utilizada em áreas de oncologia humana ou veterinária, em substituição a implantes metálicos de fios de Ir-192, sementes de I-125 ou Pd-103. Sementes ou dispositivos cerâmicos-poliméricos podem ser empregada como terapia principal em situações clínicas de tumores sólidos em estágio inicial, ou de forma combinada com quimioterapia, hormonioterapia, ou teleterapia, na forma de *booster* de dose absorvida, na forma pré-operatória para redução do tumor, pós-operatório no leito do tumor, ou durante a cirurgia de campo aberto, no controle de

tumores glandulares, cabeça e pescoço, cérebro, intracranial, fígado, rim, pulmão, intestino, esôfago, bexiga, útero, vesícula, coração, pele, intracavitário, intersticial, estrutura óssea, ou em tumores oculares, sempre onde a radiação localizada e controlada em altas doses pode trazer o controle do tumor e eliminação da doença.

Referências

- [1] STRATHERN, Paul. *O sonho de Mendeleiev: a verdadeira história da química*. Rio de Janeiro: Jorge Zahar Editor, 2002. 264p.
- [2] PIMENTEL, Luiz Cláudio Ferreira e outros. “O inacreditável emprego de produtos químicos perigosos no passado”. *Química Nova*, Volume 29, nº 5, São Paulo Setembro/outubro 2006.
- [3] ENCICLOPÉDIA BRASILEIRA MÉRITO, São Paulo: Editora Mérito S.A. 1957. Volume 2. p. 361-2.
- [4] GONTIJO, Bernardo. BITTENCOURT, Flávia.”Arsênio - uma revisão histórica”. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2005, volume 80 numero 1 (91-5).
- [5] CARDINI, César; BERETERVIDE, Juan Jose. “Tepeutica Clinica IV”. Buenos Aires: El Ateneo, 1944.
- [6] ARAÚJO, Carlos da Silva. “Matéria médica no Brasil do séc. XVIII”. *Revista Brasileira de História da Medicina*. V. III, n. 4, pp. 47-73.
- [7] LOLLIOT, Jules. “Étude physiologique de l’arsenic-applications e thérapeutiques”. Paris.Libraire de la Faculté de medecine de Paris, 1868.
- [8] LIMOUSINE, H. Bocquillon. “Formulaire des médicaments nouveaux pour 1908”. 2ª edição; Paris: Libraire J. B. Balliere et Fils, 1908.
- [9] DREISBACH, Robert Hastings. “Manual de envenenamentos : diagnóstico, tratamento, traduzido e adaptado para condições brasileiras pos Samuel Schvartsman”. S.P., Atheneu, Editora da USP., 1975.
- [10] JAMES, Ludovic; VENTENAT, Marc. “Aide-mémorie d’analyse clinique et de toxicologie”. 2ª Edição. Paris: Libraire J.B. Bailliere et fils, 1905.
- [11] TORNAGHI, Ernesto.“Therapeutica arsenal da syphilis”. *Brasil Médico-anno XXXVII-V.II*, 6/1923- nº4.
- [12] MEMÓRIAS DO SÉCULO XX: marcos da medicina. R.J: Seleções do Reader’s Digest, 2005.
- [13] VALENTIN, Bruno. “Paul Ehrlich, o criador da quimioterapia”. *Revista de História da Medicina*. Vol. III, N. 1, p. 50, I trimestre de 1952.
- [14] EMSLEY, J.. *The elements of murder: a history of poison*. Great Britain: Oxford Univ. Press, 2006. 418p.
- [15] Hench L. L., West J.K. (1999), *The Sol-Gel Process*. American Chem Soc. V 90(n. 1):p 33-72.
- [16] Mendes, B.M.; Campos, T.P.R.; Silva, C.H.T.,(2003) *Radiological Response of Macroaggregates Implants in an In-Vitro Experimental Model*, Bioceramics, Belo Horizonte, MG.
- [17] Cuperschmid, E.M.; Campos, T.P.R.. *Distribuição de doses absorvidas em implantes de sementes radioativas de*

As-76. In: Anais X EMC, 2007, Nova Friburgo :UERJ, 2007. v. 1. p. 1-9.

[18] Campos, T.P.R. ; Cuperschmid, E. M. . Investigando a Ativação de Sementes de As-76 e Ho-166 para Produção Nacional., 2007,. Anais do X EMC. Nova Friburgo :UERJ, 2007. v. 1. p. 1-9.