

## RADIOFÁRMACOS

Adelaide Letícia PRADO, Ediltes Ana de OLIVEIRA, Eliane Silva Ferreira ALMEIDA, Paulo NERIS, Robson José DURÃES, Rodrigo MAGALHÃES, Rosana MALTA, Kássio LACERDA (orientador)<sup>1</sup>

*Abstract - Radiopharmaceuticals are substances labeled with radioactive elements used in nuclear medicine and oncology, with diagnostic or therapeutic purposes. Their radioactive constituents have specific characteristics for each medical application. These are prepared from radioisotopes such as technetium (<sup>99</sup>Tc), iodide (<sup>131</sup>I), barium (Ba) and others, may be categorized into three generations. In Brazil these drugs are produced and regulated by the Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). Radiopharmaceuticals are used in diagnostic assisting in images obtainment from the detection of radiation from the patient. The procedure, non-invasive, provides anatomical, morphological and functional assessments. But the invasive use has been an important ally in the treatment of diseases such as cancer, as the radiopharmaceutical is deposited in the target organ or tissue, absorbed only by cancer cells, releasing radiation to eliminate them. Another feature is the use as palliative therapy of pain in the case of metastasis.*

*Key Words - Radiopharmaceuticals, Radioisotope, Diagnostic, Nuclear Medicine, Tissue, Treatment.*

**Resumo-** Os radiofármacos são substâncias marcadas com elementos radioativos utilizados na medicina nuclear e oncologia, com finalidade diagnóstica ou terapêutica. Seus constituintes radioativos possuem características específicas para cada aplicação médica. Estes são elaborados a partir de radioisótopos como o Tecnécio (<sup>99</sup>Tc), o Iodo (<sup>131</sup>I), o bário (Ba) e outros, podendo ser classificados em três gerações. No Brasil estes medicamentos são produzidos e regulados pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). Os radiofármacos são utilizados nos diagnósticos auxiliando na obtenção de imagens a partir da detecção da radiação proveniente do paciente. O procedimento, não invasivo, possibilita avaliações anatômicas, morfológicas e funcionais. Já o uso invasivo tem sido um importante aliado no tratamento de patologias como o câncer, visto que o radiofármaco é depositado no órgão ou tecido alvo, absorvido apenas pelas células cancerígenas, liberando radiação para eliminá-las. Outra função é o uso como terapia paliativa de dor em caso de metástase.

**Palavras chave –** Radiofármacos, Radioisótopo, Diagnóstico, Medicina Nuclear, Tecido, Tratamento.

### I. INTRODUÇÃO

O radiofármaco é um composto radioativo usado no diagnóstico e tratamento de doenças em seres vivos (SAHA, 2010). De forma mais simples, pode-se dizer que os radiofármacos são moléculas ligadas a elementos radioativos (radioisótopos), constituindo dessa forma fármacos radioativos que são utilizados em uma especialidade médica denominada Medicina Nuclear (ARAÚJO, 2006).

Na maioria dos radiofármacos, a sua ação é derivada de dois componentes: um não radioativo denominado de carregador ou ligante e um componente radioativo denominado

---

<sup>1</sup> Programa de Pós Graduação em Engenharia Clínica e Engenharia Biomédica do INATEL, 2014-2015.

de radionuclídeo. Os ligantes ou carregadores dirigem o radionuclídeo a um órgão específico ou processo, onde o componente radionuclídico pode ser detectado (ARAÚJO, 2008).

Historicamente, os radiofármacos começaram a ser utilizados em 1905, após a descoberta da radioatividade, em 1895, por Henri Becquerel e Wilhelm Conrad Röntgen (ARRUDA, 1996). O primeiro uso de radionuclídeos em humanos ocorreu em 1927, quando Blumgart e Yens mediram a circulação humana após a injeção de uma solução salina exposta ao radônio (BLUMGART e YENS, 1926). Mais tarde, em 1938, estudos como de Hertz, Roberts, Evan sobre a função da tireóide com o uso de iodo-121 marcaram o início do uso sistemático dos radionuclídeos na clínica médica (OLIVEIRA, LEÃO, 2006; HERTZ, ROBERT e EVANS, 1938).

## II. CONCEITOS SOBRE RADIOFÁRMACOS

Os radiofármacos são substâncias marcadas com elementos radioativos, denominados de radioisótopos ou radionuclídeos, e são largamente utilizados na medicina nuclear e na oncologia, com finalidade diagnóstica e/ou terapêutica. Em sua composição incluem ainda compostos inorgânicos e orgânicos os quais são marcados com radionuclídeos (WHO, 2004).

Conforme descrito pela Organização Mundial de Saúde (OMS), os radiofármacos podem ser classificados em quatro categorias (WHO, 2004):

- produtos radioativos prontos para uso;
- geradores de radionuclídeos;
- componentes não radioativos (reagentes liofilizados) para preparação de compostos marcados com elementos radioativos;
- precursores utilizados para marcação de outras substâncias antes da administração.

Os radiofármacos “prontos para uso” são medicamentos, contendo o radionuclídeo, já em sua forma adequada para uso humano. O radionuclídeo é parte integrante da aplicação medicinal da preparação, tornando-a apropriada para uma ou mais aplicações de diagnóstico ou terapias. Os radiofármacos “geradores de radionuclídeos” consistem em um sistema no qual um radionuclídeo “filho” (que possui tempo de meia-vida curto) é separado de um radionuclídeo “pai” pelo processo de eluição (separação, fracionamento de uma mistura de partículas), ou por outro meio, e, posteriormente, é utilizado na preparação de radiofármacos.

Os componentes não radioativos (kits), em geral correspondem a um frasco contendo os componentes não radioativos de uma preparação radiofarmacêutica, geralmente sob a forma esterilizada, que devem ser reconstituídos ou combinados com um radionuclídeo para a síntese do radiofármaco antes de serem administrados ao paciente (ALVES, GIORGIS, ARAÚJO, 2013).

## III. USO DE RADIOFÁRMACOS PARA DIAGNÓSTICO

A maioria dos procedimentos realizados atualmente na área da Medicina Nuclear, utilizando radiofármacos, tem finalidade diagnóstica e terapêutica (OLIVEIRA, et al, 2006).

Os elementos radioativos, devido às suas características físico-químicas, apresentam afinidade e especificidade por diferentes órgãos, sistemas ou patologias. As características físicas determinam “o tipo de emissão nuclear, o tempo de meia-vida e a energia das partículas e/ou radiação eletromagnética emitida” (OLIVEIRA, et al, 2006, p.152). O quadro I apresenta alguns radionuclídeos utilizados para diagnóstico e suas características físicas.

Quadro I: Radionuclídeos para diagnóstico

RADIONUCLÍDEO	TEMPO DE MEIA-VIDA	MODO DE DECAIMENTO	ENERGIA RAIOS $\gamma$ (Kev)	ABUNDÂNCIA DA EMISSÃO $\gamma$ (%)
$^{99m}\text{Tc}$	6h	TI	140	89
$^{131}\text{I}$	193h	$\beta^-$ , g	364	81
$^{123}\text{I}$	13h	CE	159	83
$^{67}\text{Ga}$	78h	CE	93, 185, 300, 394	37, 20, 17, 5
$^{111}\text{In}$	67h	CE	171, 245	90, 94
$^{201}\text{Tl}$	73h	CE	135, 167	3, 20
$^{11}\text{C}$	20,4 min	$\beta^+$	511	99,8
$^{13}\text{N}$	10 min	$\beta^+$	511	100
$^{15}\text{O}$	2,07 min	$\beta^+$	511	99,9
$^{18}\text{F}$	110 min	$\beta^+$	511	96,9
$^{124}\text{I}$	4,2 dias	$\beta^+$	511	25
$^{64}\text{Cu}$	13h	$\beta^+$	511	38

Fonte: Saha (2010); Anderson, Welch (1999). NOTA: TI – transição isomérica; CE – captura eletrônica.

Na composição de radiofármacos, para este tipo de aplicação, utilizam-se radionuclídeos emissores de radiação gama ( $\gamma$ ) ou emissores de pósitrons ( $\beta^+$ ). A radiação gama apresenta grande penetrabilidade nos tecidos e baixo poder de ionização quando comparada às radiações de partículas alfa ( $\alpha$ ) ou de elétrons de origem nuclear ( $\beta^-$ ). O decaimento dos “radionuclídeos dá origem a radiação eletromagnética penetrante, que consegue atravessar os tecidos e pode ser detectada externamente” (OLIVEIRA, et al, 2006, p.154). O menor poder de ionização da radiação gama minimiza a dose de radiação absorvida pelo paciente que se submete ao tratamento.

Em termos de classificação, os radiofármacos são divididos em 1ª geração e 2ª geração.

Os radiofármacos de perfusão são transportados no sangue e a captação dos mesmos depende do fluxo sanguíneo, perfusão tecidual, permeabilidade capilar e capacidade de difusão. Não têm locais específicos de ligação e, de acordo com os autores, são distribuídos de acordo com tamanho e carga do composto.

Os radiofármacos específicos são classificados de acordo com o alvo específico ou receptor específico e são direcionados por moléculas biologicamente ativas, como, por exemplo, anticorpos e peptídeos, que se ligam a receptores celulares ou são transportados para o interior de determinadas células. A capacidade da biomolécula reconhecer os receptores vai determinar a fixação do radiofármaco no tecido pretendido, que não deverá ser alterado com a incorporação do radionuclídeo (JURISSON e LYDON, 1999; FICHNA, JANECKA, 2003; apud OLIVEIRA, et al, 2006, p.155).

Os quadros II e III apresentam a relação dos radiofármacos de perfusão e os específicos voltados para o diagnóstico clínico.

Quadro II: Radiofármacos de perfusão para diagnóstico clínico (Cont.)

RADIOFÁRMACOS	APLICAÇÕES
<sup>99m</sup> Tc-Pertecnetato de sódio <sup>131</sup> I-iodeto de sódio <sup>123</sup> I-iodeto de sódio	<b>1. Agentes da tireoide</b> (SAHA, 2010; ANDERSON, WELCH,1999; DILWORTH, PARROT,1998; JURISSON, LYDON, 1999; RAKIAS e ZOLLE, 1996). Carcinoma da tireoide e metástases e hipertiroidismo Também utilizada em estudos de fluxo sanguíneo e pesquisas de sangramento oculto (ARAÚJO, 2006).
<sup>99m</sup> Tc-HMPAO (Ceretec®) <sup>99m</sup> Tc-ECD (Neurolite®) <sup>111</sup> In-DTPA	<b>2. Agentes cerebrais</b> (SAHA, 2010; ANDERSON, WELCH,1999; DILWORTH, PARROT,1998; JURISSON, LYDON, 1999; RAKIAS e ZOLLE, 1996). Avaliação da função cerebral. Sequelas de trombose. Estudo do líquido cefalorraquidiano
<sup>99m</sup> Tc-Sestamibe (Cardiolite®) <sup>99m</sup> Tc-Tetrofosmina (Myoview®) <sup>99m</sup> Tc-Q12 (TechneCard®) <sup>99m</sup> Tc-PYP (TechneScan PYP®) <sup>201</sup> Tl-cloreto de tálio	<b>3. Agentes cardíacos</b> (SAHA, 2010; ANDERSON, WELCH,1999; DILWORTH, PARROT,1998; JURISSON, LYDON, 1999; RAKIAS e ZOLLE, 1996). Avaliação e localização da isquemia e necrose tecidual no infarto do miocárdio  Estudo de perfusão do miocárdio
<sup>67</sup> Ga-citrato de gálio <sup>18</sup> F-FDG	<b>4. Agentes tumorais</b> (SAHA, 2010; ANDERSON, WELCH,1999; DILWORTH, PARROT,1998; JURISSON, LYDON, 1999; RAKIAS e ZOLLE, 1996). Tumores primários como doença de Hodgkin, linfomas, tumor dos pulmões e melanoma. Localização de doença inflamatória aguda e infecções Tumores da cabeça e pescoço, tumor dos pulmões, linfoma, estudo do metabolismo do cérebro e coração, detecção de alterações do metabolismo da glicose presentes nas doenças neoplásicas, inflamatórias e infecciosas
<sup>99m</sup> Tc-lidofenina (TechneScan®) <sup>99m</sup> Tc-mebrofenina (Choletec®) <sup>99m</sup> Tc-desofenina (Hepatology®) <sup>99m</sup> Tc- enxofre coloidal (TechneColl®)	<b>5. Agentes hepatobiliares</b> (SAHA, 2010; ANDERSON, WELCH,1999; DILWORTH, PARROT,1998; JURISSON, LYDON, 1999; RAKIAS e ZOLLE, 1996). Avaliação da função hepática, dutos e vesícula biliar  Avaliação da função hepatobiliar
<sup>99m</sup> Tc-glico-heptonato (Glucoscan®, TechneScan Glucoheptonate®) <sup>99m</sup> Tc-DMSA <sup>99m</sup> Tc-MAG3 <sup>99m</sup> Tc-DTPA	<b>6. Agentes renais</b> (SAHA, 2010; ANDERSON, WELCH,1999; DILWORTH,PARROT,1998; JURISSON, LYDON, 1999; RAKIAS e ZOLLE, 1996). Morfologia renal  Morfologia e função renal  Morfologia renal, avaliação do fluxo renal e taxa de filtração glomerular. Detecção de lesões cerebrais vasculares e neoplásicas

Quadro II: Radiofármacos de perfusão para diagnóstico clínico (Final)

RADIOFÁRMACOS	APLICAÇÕES
99mTc-MDP (TechneScan MDP®, Osteolite®) 99mTc-HDP (OsteoScan HDP®)	7. Agentes ósseos (SAHA, 2010; ANDERSON, WELCH,1999; DILWORTH,PARROT,1998; JURISSON, LYDON, 1999; RAKIAS e ZOLLE, 1996). Detecção de zonas com osteogênese alterada e metástases de tumor pulmonar, mama e próstata
99mTc-MAA (Pulmolite®, TechneScan MAA®, Macrotec®)	8. Agentes pulmonares (SAHA, 2010; ANDERSON, WELCH,1999; DILWORTH,PARROT,1998; JURISSON, LYDON, 1999; RAKIAS e ZOLLE, 1996). Avaliação da circulação pulmonar. Avaliação do sistema circulatório
99mTc-RBC  99mTc-leucócitos 99mTc-plaquetas	9. Agentes hematológicos (SAHA, 2010; ANDERSON, WELCH,1999; DILWORTH,PARROT,1998; JURISSON, LYDON, 1999; RAKIAS e ZOLLE, 1996).  Avaliação do pool sanguíneo, estudo do funcionamento ventricular detecção de hemorragias, estudo do baço. Localização de infecção e inflamação Detecção de trombose venosa
111In-pentetreotida (OctreoScan®)	10. Receptores da somatostatina (OLIVEIRA, et al, 2006). Tumores neuroendócrinos e metástases, como gastrinoma, neuroblastoma, adenoma da pituitária, carcinoma medular da tireoide.
99mTc-P829 (NeoTec®)	Tumor do pulmão (OLIVEIRA, et al, 2006).
99mTc-TRODAT-1  131I-NP-59	11. Receptores do SNC (OLIVEIRA, et al, 2006). Doença de Parkinson e esquizofrenia Estudo das doenças das glândulas adrenais como adenoma adrenal e doença de Cushing
131I ou 123I - MIBG	12. Receptores das LDL (Low Density Lipoproteins ) (OLIVEIRA, et al, 2006). 13. Receptores adrenérgicos pré-sinápticos Tumores neuroendócrinos, feocromocitoma e neuroblastoma
99mTc-P280 (AcuTec®)	14. Agentes tromboembólicos(OLIVEIRA, et al, 2006). Detecção de trombos arteriais e venosos
99mTc-arcitumomabe (CEA-Scan®) 99mTc-nofetumomabe (Verluma®) 111In-satumomabe pendetida (OncoScint CR/OV®) 111In-capromabe pendetida (ProstaScint®) 111In-imciromabe pendetida (MyoScint®)	15. Anticorpos monoclonais (OLIVEIRA, et al, 2006). Carcinoma do cólon e reto e metástases  Tumor de pequenas células pulmonares  Tumor coloretal e dos ovários  Tumor primário da próstata, metástases e hipertrofia da próstata  Detecção de áreas necrosadas no enfarte do miocárdio

Fonte: Saha (2010); Anderson, Welch (1999); Dilworth, Parrot (1998); Jurisson, Lydon (1999); Rakias e Zolle (1996); Oliveira, et al (2006).

Quadro III: Radiofármacos específicos para diagnóstico clínico

RADIOFÁRMACO	APLICAÇÕES
<sup>111</sup> In-pentetreotida (OctreoScan®)	1. Receptores da somatostatina Tumores neuroendócrinos e metástases, como gastrinoma, neuroblastoma, adenoma da pituitária, carcinoma medular da tireoide
<sup>99m</sup> Tc-P829 (NeoTec®)	Tumor do pulmão
<sup>99m</sup> Tc-TRODAT-1	2. Receptores do SNC Doença de Parkinson e esquizofrenia
<sup>131</sup> I-NP-59	3. Receptores das LDL Estudo das doenças das glândulas adrenais como adenoma adrenal e doença de Cushing
<sup>131</sup> I ou <sup>123</sup> I –MIBG	4. Receptores adrenérgicos pré-sinápticos Tumores neuroendócrinos, feocromocitoma e Neuroblastoma
<sup>99m</sup> Tc-P280 (AcuTec®)	5. Agentes tromboembólicos Detecção de trombos arteriais e venosos
<sup>99m</sup> Tc-arcitumomabe (CEA-Scan®) <sup>99m</sup> Tc-nofetumomabe (Verluma®) <sup>111</sup> In-satumomabe pendetida (OncoScint CR/OV®) <sup>111</sup> In-capromabe pendetida (ProstaScint®) <sup>111</sup> In-imciromabe pendetida (MyoScint®)	6. Anticorpos monoclonais Carcinoma do cólon e reto e metástases Tumor de pequenas células pulmonares Tumor coloretal e dos ovários  Tumor primário da próstata, metástases e hipertrofia da próstata Detecção de áreas necrosadas no enfarte do miocárdio

Fonte: Fichna e Janecka (2003); Dilworth, Parrot (1998); Jurisson, Lydon (1999); Liu e Edwards (1999); Vallabhajosula (2001); Johannsen (2002).

Os radiofármacos de perfusão são os mais utilizados. No entanto tem-se buscado produzir os radiofármacos específicos voltados à produção de dados à nível molecular associadas às alterações bioquímicas que se relacionem com patologias diversas.

Avanços recentes da química e da biologia nuclear desenvolveram marcadores radioativos de receptores da serotonina, acetilcolina, nicotina, opióides, GABA, N-metil D-Aspartato (NMDA - aminoácido excitatório agonista do neurotransmissor) e outros mediadores interneuronais do Sistema Nervoso Central (SNC) que começam a ser aplicados em investigação pré-clínica em seres humanos (COSTA, OLIVEIRA e BRESSAN, 2001).

O objetivo dos radiofármacos criados para se ligarem a receptores é identificar as alterações na concentração dos mesmos em tecidos biológicos, especificamente em tecidos tumorais, onde há várias alterações bioquímicas, tais como, elevadas taxas de glicólise aeróbia e anaeróbia quando comparadas com as encontradas em tecidos normais. Assim, quando o paciente toma uma glicose marcada com flúor ela se concentra no local onde está sendo gasta mais energia, ou seja, onde há uma grande concentração de células tumorais, pois essas possuem fisiologia e taxa metabólica alterada, consumindo mais energia.

De acordo com Vallabhajosula (2001) citado por Oliveira, et al (2006) existem inúmeros fatores que interferem na interação dos radiofármacos com os receptores. Estas interferências são citadas por este autor como:

- depuração plasmática: os compostos para ligação aos receptores (peptídeos, esteróides, neurotransmissores) são de pequeno tamanho e eliminados rapidamente da corrente sanguínea;
- atividade específica: é necessária elevada atividade específica, uma vez que os receptores apresentam baixa concentração;
- afinidade e especificidade: o radiofármaco deve ter elevada afinidade para determinado receptor e muito pouca afinidade para os restantes. Este fato é muito importante, pois as concentrações de radiofármaco e receptores são baixas,

devendo haver ligação suficientemente forte para a realização da aplicação clínica. (Vallabhajosula, 2001, apud Oliveira, et al, 2006, p.155)

Os radiofármacos são eliminados do organismo através da excreção renal, biliar e o seu desaparecimento ocorre pelo decaimento físico do radionuclídeo. Procura-se sempre um tempo de meia-vida o mais curto possível de forma a minimizar a exposição do paciente à radiação, mas suficientemente longo para a aquisição e processamento das imagens.

Atualmente o tecnécio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) é o radionuclídeo mais utilizado em radiofármacos com finalidade diagnóstica (MURPHY e FERRO-FLORES, 2003) devido às suas características físicas, a saber, tempo de meia vida “ $t_{1/2}$  de 6 h, emissão  $\gamma$  com energia adequada ao detector (140 keV) e disponível em gerador de baixo custo” (DILWORTH, PARROT, 1998; JURISSON, LYDON, 1993, apud OLIVEIRA, 2006, p.155). Este tempo de meia-vida é o suficiente para a preparação dos radiofármacos, administração e aquisição das imagens, assim como considerado curto para diminuir a dose de radiação ministrada no paciente (OLIVEIRA, et al, 2006). Até o momento, todos os isótopos conhecidos do tecnécio são radioativos, desde o tecnécio-90 ao tecnécio-110, e incluem oito pares de isômeros nucleares, entre eles  $^{99m}\text{Tc}$  -  $^{99}\text{Tc}$  (MURPHY e FERRO-FLORES, 2003).

As técnicas utilizadas para a aquisição de imagens são a tomografia e a cintilografia. As imagens são obtidas através de sistemas de detecção sensíveis às radiações gama emitidas pelos radiofármacos, que se concentram nos órgãos ou tecidos de interesse, permitindo o estudo metabólico e funcional de tais órgãos (BOMBARDA, JUNIOR e FILHO, 2002).

A cintilografia emprega o iodo como composto radioativo que permite observar a distribuição do radiofármaco no organismo do paciente, quantificando sua fixação nos órgãos de modo a facilitar o diagnóstico.

A tomografia permite a aquisição de imagens em cortes, possibilitando a avaliação de um órgão em toda a sua profundidade. De acordo com Oliveira, et al (2006) existem dois métodos tomográficos para aquisição de imagens em Medicina Nuclear: o SPECT (Tomografia Computarizada de Emissão de Fóton Único), que utiliza radionuclídeos emissores  $\gamma$  ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ) e o PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons), que usa radionuclídeos emissores de pósitrons ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ). Para se obter as imagens, é necessário administrar um radiofármaco marcado aos pacientes, com um emissor de pósitrons para PET ou com um emissor de fóton simples no caso de SPECT. Apesar da eficiência de detecção do sinal radioativo ser muito maior com PET do que com SPECT, seu uso fica limitado, pelo fato dos radioisótopos emissores de pósitrons terem uma meia-vida radioativa muito curta e serem produzidos num ciclotron (ARAÚJO, 2006), cuja disponibilidade se restringe a alguns centros de investigação científica. Há um interesse crescente pela técnica SPECT devido à melhor resolução e melhor eficiência de detecção das câmaras gama, juntamente com o desenvolvimento de novos radiofármacos. Com a técnica SPECT é possível a obtenção de imagens nos diversos planos anatômicos (SAHA, 2010; ELDER e TEPPERMAN, 1994).

A técnica PET produz imagens tridimensionais e tomográficas da distribuição no organismo de radioisótopos emissores de pósitrons. Os pósitrons emitidos são aniquilados ao chocarem com os elétrons das nuvens eletrônicas das moléculas formadoras dos tecidos. De acordo com Saha (1998), apud Oliveira, et al (2006, p.159).

Os pósitrons reagem instantaneamente com elétrons, emitindo dois fótons  $\gamma$  com energia de 511 keV cada um, na mesma direção, mas com sentidos opostos, que são recolhidos externamente num detetor circular, originando imagens tridimensionais. A detecção simultânea dos raios  $\gamma$ , que têm sentidos opostos, evita a presença de um colimador para limitar o campo de detecção. O sistema PET usa detectores múltiplos distribuídos em círculo, cada um ligado ao que se encontra na posição oposta.

As tecnologias PET e SPECT devem ser aplicadas nas seguintes situações clínicas (COSTA, OLIVEIRA e BRESSAN, 2001):

- diagnóstico diferencial das demências, principalmente entre doença de Alzheimer, doença de Pick e demência com múltiplos infartos, e também distinguir estas de estados depressivos em doentes idosos;
- diagnóstico diferencial entre doença de Alzheimer e demência por corpos de Lewis (generalizados no cortex);
- avaliação pré-cirúrgica de doentes com epilepsia focal;
- demonstração *in vivo* da severidade da degenerescência dopaminérgica característica da doença de Parkinson;
- diagnóstico diferencial entre doença de Parkinson e tremor benigno;
- diagnóstico diferencial entre doença de Parkinson e parkinsonismo induzido por fármacos;
- confirmação de morte cerebral, principalmente em casos de coma por intoxicação com barbitúricos.
- avaliação da extensão e gravidade dos insultos vasculares (na ausência de Ressonância Magnética de emergência com sequências de difusão e perfusão) e no estabelecimento de parâmetros prognósticos;
- avaliação das sequelas neuropsiquiátricas após traumatismos encefálicos;
- diagnóstico diferencial entre recorrência tumoral intracerebral e necrose pós-irradiação ou pós-cirurgia;
- diagnóstico diferencial entre linfoma do SNC e granuloma por toxoplasma ou tuberculoso em doentes com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).

#### IV. USO DE RADIOFÁRMACOS EM TRATAMENTO DE TUMORES

Os radiofármacos são utilizados pela Medicina Nuclear no tratamento de diversas doenças consideradas radiosensíveis. Especificamente para terapia, estes devem incluir na sua composição “um radionuclídeo emissor de partículas ionizantes ( $\alpha$ ,  $\beta^-$  ou elétrons Auger), pois a sua ação se baseia na destruição seletiva de tecidos” (OLIVEIRA, et al, 2006, p.157); possuir meia vida física adequada e apresentar atividade específica elevada (GBq/ $\mu$ g).

Quanto à utilização, os radiofármacos emissores de radiação alfa são utilizados em tumores ósseos e do sangue, ditos de fácil acesso, visto que estas partículas têm baixo alcance. Já os emissores beta possuem uma maior capacidade de penetração no tecido biológico, como por exemplo, o radioisótopo Ítrio-90 empregado em terapias contra o câncer.

O Quadro IV apresenta os radiofármacos mais utilizados para tratamento. Para cada caso há um tempo de exposição e uma dose que varia de fração de segundos a horas (TAUAHTA, et al, 2001)

Quadro IV: Radiofármacos específicos para tratamento

RADIOFÁRMACO	TRATAMENTO
Iodo ( $^{131}\text{I}$ )	Tumores de tireoide, fígado, rins.
Cromo ( $^{51}\text{Cr}$ )	Trato de patologias intestinais.
Gálio ( $^{67}\text{Ga}$ )	Tumores em tecidos moles.
Tecnécio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )	Tumores no cérebro, glândulas salivares, coração, estômago, sistema ósseo,
Gadolinio-159	fígado, rins, pulmão.

Fonte: Tauahta, et al (2001)

Deve-se considerar que o tipo de partícula a ser utilizada irá depender “do tamanho do tumor, da distribuição intratumoral e da farmacocinética do radiofármaco”, sendo importante sua afinidade de ligação com o tecido alvo, sem que os tecidos não afetados pelo tumor o absorvam (OLIVEIRA, et al, 2006, p. 157).

De fato, observa-se um uso mais intenso para casos de tratamento de câncer. As metástases ósseas comuns em pacientes que tiveram câncer de mama e próstata produzem dores intensas. Estas têm sido aliviadas (40% a 80%) através da administração de radiofármacos que atuam na região osteoblástica onde os fosfato de cálcio amorfo está sendo depositado (ALVES, [20--?]).

Neste sentido a indústria farmacêutica vem investindo em pesquisas para radiofármacos que atuem de forma seletiva, ou seja, somente sobre o órgão alvo.

## **V. REGULAMENTAÇÃO DOS RADIOFÁRMACOS NO BRASIL**

No Brasil, os primeiros passos nesse sentido foram, dados a partir de 1956, quando pelo convênio entre o CNPq (Conselho Nacional de Pesquisa) e USP (Universidade de São Paulo) foi criado o IEA (Instituto de Energia Atômica). Em 1959, começaram os trabalhos pioneiros do IEA no campo dos radionuclídeos com a produção de Iodo-131 para aplicação médica. Somente quatro anos mais tarde, em 1963, o IEA, atualmente IPEN (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares), começou a produção rotineira de radioisótopos e depois com a inclusão dos procedimentos farmacêuticos de radiofármacos. Desde 1956 até 2006, o monopólio de produção de radioisótopos e radiofármacos sempre pertenceu à Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), pela promulgação na Constituição do Brasil (OLIVEIRA e LEÃO, 2008).

Em 2006, com a flexibilização do monopólio pela Emenda Constitucional 49 (BRASIL, 2006), e devido a iniciativa conjunta entre a CNEN e a CPRFB (Comissão Permanente de Revisão da Farmacopeia Brasileira) foi criada a Subcomissão de Radiofarmácia, publicada na Portaria N° 471 de 12 de setembro de 2006 (OLIVEIRA e LEÃO, 2008) da Anvisa. Esta subcomissão foi incumbida de realizar as primeiras monografias, assim como atualizar a parte teórica da farmacopeia sobre radiofármacos. Ações posteriores continuaram a ser tomadas como o I Workshop em Radiofarmácia realizado no âmbito da Anvisa, que resultou na formação do grupo de expertises em radiofarmácia. Este foi formado com fins específicos de estudar e elaborar os primeiros atos regulatórios brasileiros sobre radiofármacos e indústrias de produção de radiofármacos, com grande ênfase na elaboração das boas práticas aplicadas a radiofarmácia. Entretanto até o momento, nada em termos legislativos, foi oficialmente formulado ou proposto. Os grupos continuam trabalhando de forma a contemplar de maneira mais correta possível todos os aspectos relacionados aos radiofármacos (OLIVEIRA, 2008).

Recentemente o tema Radiofármacos foi tema na SBMN (Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear), 1º Simpósio Brasileiro sobre Regulamentação de Radiofármacos (WHO, 2004), no qual contou com a presença de representantes e produtores de radiofármacos que atuam ou pretendem atuar no Brasil, institutos da CNEN, universidades, produtores privados nacionais e indústria internacional. O tema principal, de interesse comum a todos os presentes, foi o registro de radiofármacos no país.

De acordo com a Diretoria Colegiada da Anvisa, RDCs 063/09 e RDC 064/09 (BRASIL, 2009), a Anvisa dispõe sobre atribuições para regulamentação de radiofármacos no Brasil. A RDC n° 64, de 18 de dezembro de 2009 tem como principal objetivo estabelecer os requisitos mínimos para o registro de radiofármacos no país visando garantir a qualidade,

segurança e eficácia destes medicamentos (BRASIL, 2009). A RDC 063/09 possui o objetivo de estabelecer requisitos de Boas Práticas para funcionamento de serviços de saúde, fundamentados na qualificação, na humanização da atenção e gestão, e na redução e controle de riscos aos usuários e meio (BRASIL, 2010).

De acordo com a Anvisa, os fabricantes desses remédios terão que apresentar relatórios de farmacovigilância e seguir os modelos de textos de bulas especificados. O prazo para se adequar à norma é de dois anos para empresas, radiofarmácias, clínicas especializadas e institutos produtores. Os novos estabelecimentos deverão iniciar suas atividades de forma a cumprir todas as exigências da resolução RDC 064/09 (BRASIL, 2010).

O Comitê Técnico Temático (CTT) realizam algumas diversas atividades em radiofarmácia e algumas merecem destaque, a saber:

- desenvolvimento de tecnologia de análise de radiofármacos;
- validação de técnicas de análise de radiofármacos;
- harmonização da legislação sanitária e a legislação técnica;
- harmonização internacional de procedimentos e técnicas de análise (BRASIL, 2007).

O Brasil encontra-se em desvantagem significativa quando comparado a outros países produtores de radiofármacos, em especial os países europeus e os Estados Unidos, principalmente em termo legislativo-regulatório, entretanto os esforços despendidos até o momento refletem uma mudança no paradigma e no cenário nacional e corroboram a importância da radiofarmácia.

## VII. CONCLUSÃO

Desde o primeiro registro de uso de um radionuclídeo em humanos, em 1927, muito se evoluiu na técnica e utilização de radiofármacos. Em menos de 100 anos os avanços têm sido extensos na área de medicina nuclear de diagnóstico e terapia.

Mesmo havendo radiofármacos comerciais que respondem aos requisitos necessários para o seu uso, ainda há um grande esforço voltado para a busca de radiofármacos específicos que irão prever um diagnóstico antecipado de doenças ou a terapia específica ao órgão alvo sem afetar os demais.

No Brasil o processo ainda está com poucos avanços e em posição de desvantagem em relação a outros países, mesmo tendo mais de meio século de criação do IEA.

Porém, o avanço da medicina nuclear, na utilização de radiofármacos, somente se tornará possível com a ação conjunta de diversas áreas do conhecimento, a saber, física, química, engenharia e medicina, e de forma interdisciplinar.

## REFERÊNCIAS

ALVES, C. **Ciclo de Palestras em Atualização no tratamento do Câncer Radioisótopos em Medicina.** [20--?]. Disponível em ([http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/radioisotopos\\_carolina\\_alves.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/radioisotopos_carolina_alves.pdf)) Acesso em 03 mar 2014.

ALVES, F.; GIORGIS, L.; ARAÚJO, E.; Registro e Boas Práticas de Fabricação de Radiofármacos; IN: VIEIRA, F.P. (Org) **A Regulação de Medicamentos no Brasil.** Artmed, Porto Alegre, 2013. p. 97 – 99.

ANDERSON, C. J., WELCH, M. J., Radiometal-labeled agents (non-technetium) for diagnostic imaging. **Chem.Rev.**, 99 (9), p. 2219-2234, 1999.

ARAÚJO, E.B. **Utilização do elemento Tecnécio-99m no diagnóstico de patologias e disfunções dos seres vivos.** 2006. Disponível em <http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/06/a08.pdf> Acesso em abr 2014.

ARAÚJO, E.B.; LAVINA, T., COLTURATO, M.T.; MENGATTI, J. Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.** São Paulo, vol.44, n.1, p.1-12, Jan./Mar. 2008.

ARRUDA, W.O. WILHELM CONRAD RÖNTGEN 100 ANOS DA DESCOBERTA DO RAIOS X Arq. **Neuropsiquiatria.** Curitiba, 54(3), p. 525-531, abr. 1996.

BLUMGART, H.L., YENS, O.C., Studies on the velocity of blood flow: I. The method utilized. **J. Clin. Invest.** 4 (1), p.1-13, 1926.

BOMBARDA, S., JÚNIOR, J. S., FILHO, M. T., Estudo do metabolismo da glicose na tuberculose pulmonar ativa utilizando a tomografia por emissão de pósitrons (18F-FDG PET). **Revista J Pneumol.** n.28 (5), P.270 -276, set-out. 2002.

BRASIL. Consulta Pública nº 94, de 19 de outubro de 2007. Publicada no D.O.U. Diário Oficial da união de 22/10/2007. Disponível em: <[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)> Acesso em 23 mar 2014.

BRASIL. **Decreto nº 3029.** Aprova o Regulamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Disponível em <<http://presrepublica.jusbrasil.com.br/legislacao/104068/decreto-3029-99>> Acesso em 13 mar 2014.

BRASIL. Ementa Constitucional nº 49, publicada no DOU de 8 de fevereiro de 2006.

BRASIL. **Portaria nº 354 da Anvisa.** Aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA e dá outras providências. Disponível em <[http://www.anvisa.gov.br/institucional/anvisa/regimento\\_interno/Portaria354\\_010410.pdf](http://www.anvisa.gov.br/institucional/anvisa/regimento_interno/Portaria354_010410.pdf)> Acesso em 03 mar 2014.

BRASIL. **RDC 063/09 e RDC 064/09.** 2009. Disponível em <[http://www.mpsp.mp.br/portal/page/portal/cao\\_consumidor/legislacao/leg\\_saude/leg\\_sau\\_anvs/Resol-RDC-63-09.doc](http://www.mpsp.mp.br/portal/page/portal/cao_consumidor/legislacao/leg_saude/leg_sau_anvs/Resol-RDC-63-09.doc)> Acesso em 07 mar 2014.

BRASIL. Resolução Sobre Radiofármacos - RDC 63 de 2009. 2009. Disponível em <<http://pfarma.com.br/noticia-setor-farmaceutico/legislacao-farmaceutica/247-resolucao-sobre-radiofarmacos-rdc-63-de-2009.html>> Acesso em 03 mar 2014.

CANAL MINAS SAÚDE. **Radiofármacos.** 2010. Disponível em <<http://www.canalminassaude.com.br/noticia/radiofarmacos-passam-a-ter-registro-no-brasil/>> Acesso em 03 mar 2014.

COSTA, D. C. OLIVEIRA, J. M.A.P. BRESSAN, R. A. PET e SPECT em neurologia e psiquiatria: do básico às aplicações clínicas. **Revista Brasileira Psiquiatria,** 23(Supl I), p.4-5, 2001.

DILWORTH J.R., PARROT S.J., The biomedical chemistry of thecnetium and rhenium. **Chem. Soc. Rev.,** 27, p. 43-55, 1998.

ELDER, R.C., TEPPERMAN, K., Metal-based drugs and imaging agents. In: KING, R. B. (Eds.) **Encyclopedia of Inorganic Chemistry.** New York: John Wiley and Sons, 1994. p. 2165-2176.

FICHNA, J., JANECKA, A., Synthesis of target-specific radiolabeled peptides for diagnostic imaging. **Bioconjugate Chem.,** 14, p. 1-13, 2003.

- HERTZ, S., ROBERT, A., EVANS, R.D. Radioactive iodine as an indicator in the study of thyroid physiology. **Proc. Soc. Exptl. Biol.Med.**, v.38, p.510-513, 1938.
- JOHANNSEN, B. **Tc-99m chemistry and new Tc-99m radiopharmaceuticals. Institute of Bioinorganic and Radiopharmaceutical Chemistry.** Rossendorf: Wissenschaftlich-Technische Berichte, 2002.
- JURISSON, S.S., LYDON, J.D., Potencial technecium small molecule, radiopharmaceuticals. **Chem. Rev.**, 99, p. 2205-2218, 1993.
- LIU, S., EDWARDS, D.S., 99mTc-labeled small peptides as diagnostic radiopharmaceuticals. **Chem. Rev.**, v. 99, p. 2235-2268, 1999.
- MURPHY, C.A., FERRO-FLORES, G. **Compuestos de tecnecio.** México: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, 2003.
- OLIVEIRA, R. S., LEÃO, A. M. A. C., História da radiofarmácia e as implicações da Emenda Constitucional n. 49. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.** São Paulo, vol. 44, n. 3, p. 151-165, jul./set. 2008.
- OLIVEIRA, R.S. Regulamentação de Radiofármacos: União Europeia, Estados Unidos e Brasil. **Latin American Journal of Pharmacy.** São Paulo, 27(6), p.906-908, 2008.
- OLIVEIRA, R.S., SANTOS, D., COELHO, D., VEIGA, P.F. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.** São Paulo, vol. 42, n. 2, p.151-165, abr./jun., 2006.
- RAKIAS, F., ZOLLE, I., **Technetium-99m Pharmaceuticals in Nuclear Medicine.** New York: Springer, 1996.
- SAHA, G. B. **Fundamentals of Nuclear Pharmacy.** New York: Springer, 1998.
- SAHA, G. B. **Fundamentals of Nuclear Pharmacy.** 6 ed., New York: Springer, 2010.
- TAUAHTA, L., SALATI, I.P.A, PRIZIO, R.D., PRIZIO, A. R D. **Radioproteção e dosimetria: Fundamentos.** Rio de Janeiro: IRD/CNEN, 2001.
- VALLABHAJOSULA, S. Radiopharmaceuticals in oncology. In: KHALKHALI, I.; MAUBLANT, J.C.; GOLDSMITH, S.J., (Eds.). **Nuclear oncology – diagnosis and therapy.** Philadelphia: Lippincott Williams and Williams, 2001. p. 31-59.
- 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.