

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FARMÁCIA-BIOQUÍMICA

ÉRICO BENNEMANN CARVALHO

**REVISÃO DOS PRINCIPAIS RADIOFÁRMACOS UTILIZADOS NO BRASIL E
SUAS APLICAÇÕES NA DETECÇÃO E TERAPIA DE PATOLOGIAS**

Araraquara

2014

ÉRICO BENNEMANN CARVALHO

**REVISÃO DOS PRINCIPAIS RADIOFÁRMACOS UTILIZADOS NO BRASIL E
SUAS APLICAÇÕES NA DETECÇÃO E TERAPIA DE PATOLOGIAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de
Graduação em Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual
Paulista para obtenção do grau de Farmacêutico-Bioquímico.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antonio Andrade de Oliveira

Araraquara

2014

“Vivemos em uma sociedade profundamente dependente de ciência e tecnologia,
na qual quase ninguém sabe coisa alguma sobre ciência e tecnologia”

Carl Sagan

RESUMO

Radiofármacos são substâncias marcadas com radioisótopos, servindo para a detecção e tratamento de infecções, doenças inflamatórias e câncer. Podem emitir vários tipos de radiação através de diversas rotas de decaimento, cada um com suas propriedades e usos específicos, e serem produzidos de múltiplas maneiras, bombardeando-se diferentes materiais com feixes de partículas subatômicas, em reatores nucleares de pesquisa ou em ciclotron, dependendo de suas características. O Brasil possui quatro organizações públicas que produzem — ou importam — e distribuem radiofármacos para clínicas e hospitais de medicina nuclear por todo o território. A maior delas, o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, distribui 97% dos radiofármacos utilizados no país. Alguns radiofármacos se degradam muito rápido, de modo que precisam ser produzidos e rapidamente administrados ao paciente no mesmo local, representando desafio logístico. A medicina nuclear no Brasil vem crescendo e é um campo promissor, ainda que leis rígidas e falta de mão-de-obra qualificada dificultam a Pesquisa e Desenvolvimento de novos radiofármacos. A construção de um novo reator nuclear de pesquisa, em 2016, deverá gerar autossuficiência e economia na produção de radioisótopos e evitar uma futura crise no fornecimento do mais importante deles, o tecnécio-99m, utilizado em mais de 80% dos procedimentos com radiofármacos.

Palavras-chave: Radioisótopos, radiofármacos, medicina nuclear, radiofarmácia.

ABSTRACT

Radiopharmaceuticals are substances marked with radionuclides that can be used for detection and treatment of cancer, infections and inflammatory diseases. They emit several types of radiation through different decay routes, each radioisotope with its specific properties and uses. They can usually be produced from several different materials, by bombardment with particle beams in a nuclear research reactor or cyclotron, depending on their characteristics. Brazil has four public institutions which produce — or import — and distribute radiopharmaceuticals to hospitals and clinics throughout its territory. The largest such institution, Ipen, distributes 97% of radiopharmaceuticals used in the country. Some radiopharmaceuticals decay very quickly, meaning they must be produced and quickly administered to the patient in the same location, presenting a logistical challenge. Nuclear medicine in Brazil is a promising field and has been steadily growing, although rigid laws and a lack of qualified work force hinder Research and Development efforts for new radiopharmaceuticals. The construction of a new nuclear research reactor, in 2016, should generate self-sufficiency and economy in radiopharmaceutical production and avoid a future crisis in the supply of technetium-99m, the most important radioisotope, used in over 80% of procedures with radiopharmaceuticals.

Keywords: Radioisotopes, radiopharmaceuticals, nuclear medicine, radiopharmacy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Reator nuclear IEA-R1

Figura 2 - Principais radionuclídeos produzidos em reator no mundo

Figura 3 – Construção tridimensional em falsa cor do cérebro através de imagem PET com ^{18}F -fluorodesoxiglicose

Figura 4 – Concentração de receptores benzodiazepínicos no cérebro

Figura 5 – Representação de um exame PET

Figura 6 – Cintilografia com citrato de gálio-67 em paciente com linfoma de Hodgkin

Figura 7 – Imagem de PET (A) realizada com ^{68}Ga -EDTA e CT (B) de um paciente com esclerose múltipla

Figura 8 – Comparação entre o ^{18}F -FDG (A) e ^{68}Ga -DOTANOC (B) em paciente com neuroblastoma

Figura 9 – Contribuição de ^{99}Mo por reator

Figura 10 – Fotografia de geradores de tecnécio-99m

Figura 11 – Esquema do decaimento do ^{99}Mo

Figura 12 - Esquema geral da reação de oxirredução e complexação para obtenção dos radiofármacos de tecnécio-99m

Figura 13 – Aplicações do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ em diagnóstico

Figura 14 – Formação de Recursos Humanos de Pós-Graduação na CNEN

Figura 15 – Indicadores de Ensino do Ipen

Figura 16 – Mapa das cidades com estabelecimentos que utilizam radioisótopos

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

A	Massa atômica. Representa a soma das partículas que compõe o núcleo atômico, isto é, prótons e nêutrons
AIEA	Agência Internacional de Energia Atômica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDTN	Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
CNPq	Conselho Nacional de Pesquisa
CRCN-NE	Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste
CT	Tomografia Computadorizada
DIRF	Diretoria de Radiofarmácia do Ipen
DOTA	Ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10-tetra-acético

DTPA	Ácido etilenodiaminopenta-acético
EDTA	Ácido etilenodiaminotetra-acético
EDTMP	ácido etilenodiaminotetrametilenfosfônico
eV	Elétron-volt. 1 elétron-volt é a variação de energia que um elétron sofre ao ser acelerado por uma diferença de potencial de 1 volt ($1 \text{ eV} = 1,609 \times 10^{-19} \text{ J}$, ou $6,706 \times 10^{-19} \text{ cal}$)
^{18}F -FDG	^{18}F -fluorodesoxiglicose
IEA	Instituto de Energia Atômica
IEN	Instituto de Engenharia Nuclear
Ipen	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
PET-CT	Tomografia por Emissão de Pósitrons +

Tomografia Computadorizada

SPECT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único
Z	Número atômico. Representa o número de prótons presente no núcleo de um átomo, e caracteriza o elemento

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVO.....	16
3 DESENVOLVIMENTO.....	17
3.1 NOÇÕES DE RADIOATIVIDADE.....	17
3.1.1 Tipos de Decaimento Radioativo.....	18
3.1.1.1 Decaimento alfa.....	18
3.1.1.2 Decaimento beta menos.....	18
3.1.1.3 Decaimento beta mais.....	19
3.1.1.4 Decaimento gama	19
3.1.1.5 Fissão espontânea	20
3.1.1.6 Captura eletrônica	20
3.1.2 Principais Tipos de Radiação Ionizante.....	21
3.1.2.1 Radiação alfa.....	21
3.1.2.2 Radiação beta	22
3.1.2.3 Radiação gama	22
3.2 OS RADIOFÁRMACOS.....	23
3.2.1 Definição	23
3.2.2 Funções.....	24
3.2.2.1 Diagnóstico por imagem.....	24
3.2.2.2 Tratamento	25
3.2.3 Aspectos Farmacológicos	26

	12
3.2.4 Produção	27
3.3 EXAMES QUE UTILIZAM RADIOFÁRMACOS	30
3.3.1 Cintolografia	30
3.3.2 Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT).....	30
3.3.3 Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET)	31
3.4 UMA BREVE HISTÓRIA DA RADIOFARMÁCIA NO BRASIL.....	33
3.5 OS RADIOISÓTOPOS UTILIZADOS NA MEDICINA NUCLEAR BRASILEIRA..	34
3.5.1 Carbono-14	36
3.5.2 Cromo-51	37
3.5.3 Flúor-18	37
3.5.4 Fósforo-32	38
3.5.5 Gálio-67	39
3.5.6 Gálio-68.....	41
3.5.7 Iodo-123	42
3.5.8 Iodo 124	43
3.5.9 Iodo-125	44
3.5.10 Iodo-131	45
3.5.11 Índio-111	45
3.5.12 Irídio-192	46
3.5.13 Ítrio-90	47
3.5.14 Lutécio-177.....	48
3.5.15 Molibdênio-99.....	48

	13
3.5.16 Rádio-223.....	50
3.5.17 Samário-153.....	50
3.5.18 Tecnécio-99m.....	51
3.5.19 Tálcio-201	57
3.6 PROBLEMAS NA MEDICINA NUCLEAR BRASILEIRA ATUALMENTE.....	57
3.6.1 Escassez de Mão de Obra	57
3.6.2 Pouco Reconhecimento do Farmacêutico na Medicina Nuclear	59
3.6.3 Falta de Infraestrutura	61
3.7 PERSPECTIVAS PARA O FUTURO.....	62
3.7.1 A Crise Mundial de Molibdênio.....	62
3.7.2 O Reator Multipropósito Brasileiro.....	63
3.7.3 Pesquisa e Desenvolvimento de Radiofármacos no Brasil	64
3.7.3.1 Potencial para novos radioisótopos.....	64
3.7.3.2 Dificuldades.....	66
3.7.3.3 Projetos de desenvolvimento atualmente em curso	67
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
5 REFERÊNCIAS	70

1 INTRODUÇÃO

A medicina nuclear utiliza radiofármacos para fins de diagnóstico e terapia de patologias, em particular o câncer, doença que em 2011 causou, de forma direta, cerca de 17% dos óbitos no Brasil.¹ A medicina nuclear é uma subespecialidade da medicina relativamente nova, visto que a radioatividade foi descoberta por Henri Becquerel em 1896, advinda do anteriormente descoberto elemento urânio. Marie e Pierre Curie descobriram que existiam outros elementos radioativos, publicando em 1898 um trabalho em que anunciavam os elementos radioativos polônio e rádio. Os três cientistas vieram mais tarde a receber prêmios Nobel por seus trabalhos. Infelizmente, nenhum deles conhecia os efeitos tumorigênicos da radioatividade, e manipulavam as amostras radioativas sem qualquer proteção. Becquerel morreu de causas desconhecidas aos 55 anos de idade, e Marie Curie, que colocava tubos de ensaio contendo rádio em seus bolsos, faleceu aos 66, de anemia aplásica.

Em 1913, George de Hevesy injetou chumbo radioativo em plantas, demonstrando sua absorção e cinética de distribuição nesses vegetais, criando o princípio do traçador, isto é, uma substância radioativa aplicada em doses mínimas, de forma a não perturbar o metabolismo do ser vivo, cujo percurso no corpo podia ser acompanhado através da detecção externa da radiação que emitia. Em 1927 foi realizado experimento parecido, mas em humanos, medindo-se a velocidade sanguínea por injeção de radônio em um braço e verificação, com uma câmara de detecção, da chegada no outro braço. Em 1932, os primeiros elementos radioativos artificiais foram criados em um acelerador de prótons — batizado de ciclotron — inventado por Ernest Lawrence e Stanley Livingston. Hevesy e Lawrence também viriam a receber o prêmio Nobel.²

O primeiro radiofármaco comercialmente disponível, o ^{131}I , começou a ser vendido em 1950.³

Em 1958, Hal Anger inventou a câmera gama, também chamada de câmera Anger, que detectava raios gama emitidos pelos radioisótopos. Mas o grande salto se deu apenas na década de 70, quando computadores começaram a ficar suficientemente avançados para processar e armazenar as imagens obtidas com os radiofármacos, possibilitando o desenvolvimento das técnicas de Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) e Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET), hoje largamente usadas. A PET, no entanto, só veio a se popularizar na década de 90, com o advento da glicose marcada com flúor-18.²

2 OBJETIVO

Revisar os radiofármacos utilizados no Brasil atualmente, para que servem, sua disponibilidade, como e onde são produzidos. Fornecer um panorama do uso de radiofármacos atualmente e as perspectivas para o futuro.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 NOÇÕES DE RADIOATIVIDADE

A matéria é formada por átomos, os quais possuem um núcleo, constituído de partículas com carga positiva, chamadas prótons, e partículas sem carga, chamadas nêutrons. Ao redor de cada núcleo orbitam elétrons, partículas com carga negativa e com cerca de 1/2000 da massa do próton. Cada elemento químico é definido pelo número atômico (Z), isto é, o número de prótons que possui. A soma de seus prótons e nêutrons é dada pelo número de massa (A), que é representado por número colocado no canto superior esquerdo do símbolo do elemento. Um mesmo elemento possui diferentes isótopos, que diferem no número de nêutrons do núcleo. Assim, o elemento cloro, que tem 17 prótons, possui, dentre muitos, os isótopos ^{34}Cl , ^{35}Cl e ^{36}Cl , com 17, 18 e 19 nêutrons, respectivamente.

Os elementos com Z menor do que 82 — o número atômico do chumbo — possuem ao menos um isótopo estável (não-radioativo). Elementos com Z acima de 82 não possuem isótopos estáveis. Isótopos instáveis (radioativos) são chamados de radioisótopos ou radionuclídeos, e se comportam quimicamente de forma praticamente idêntica aos isótopos não-radioativos, já que as reações químicas envolvem os elétrons das camadas mais externas, quase sempre distantes do núcleo.

Radioisótopos possuem uma relação entre seus prótons e nêutrons presentes no núcleo tal que o tornam energeticamente instável. Ao longo do tempo, o núcleo vai dissipando esta energia através da liberação de diferentes tipos de radiação — processo denominado decaimento radioativo —, alterando sua relação de prótons e nêutrons e transmutando-se em um isótopo ou elemento diferente. A seguir estão

explicados os tipos de radiação mais importantes: (fonte dos exemplos de reação nuclear: Purdue University⁴)

3.1.1 Tipos de Decaimento Radioativo

3.1.1.1 Decaimento alfa

Pode ocorrer em núcleos de elementos com massa atômica maior que 105. O núcleo libera um fragmento composto de dois prótons e dois nêutrons: é a partícula alfa, abreviada como α ou ${}^4_2\text{He}^{2+}$, já que é idêntica a um átomo de hélio sem seus dois elétrons. Exemplo: ${}^{238}_{92}\text{U} \rightarrow {}^{234}_{90}\text{Th} + \alpha$

3.1.1.2 Decaimento beta menos

Pode ocorrer em radioisótopos com excesso de nêutrons em relação ao número de prótons (ricos em nêutrons). Neste caso, um nêutron se transforma em próton, liberando uma partícula β^- — que é um elétron expelido do núcleo em velocidade proporcional a sua energia — e um antineutrino.

Exemplo: ${}^{234}_{90}\text{Th} \rightarrow {}^{234}_{91}\text{Pa} + \beta^-$ (antineutrino não representado)

As propriedades das partículas β^- são discutidas na seção 3.1.2.2.

Figura 1 – Reator nuclear de pesquisa IEA-R1. O brilho azul se deve ao Efeito Cherenkov, que ocorre quando a velocidade de uma partícula com carga elétrica em um meio supera a velocidade da luz nesse mesmo meio (a luz possui na água apenas 75% de sua velocidade no vácuo). No caso, as partículas β^- provocam o efeito.



Fonte: Google Imagens⁵

3.1.1.3 Decaimento beta mais

Pode ocorrer em radioisótopos com excesso de prótons em relação ao número de nêutrons (ricos em prótons). Um próton transforma-se em um nêutron, liberando um pósitron — análogo de antimatéria do elétron, simbolizado por β^+ — e um neutrino.

Exemplo: ${}_{19}^{38}\text{K} \rightarrow {}_{18}^{38}\text{Ar} + \beta^+$ (neutrino não representado)

As propriedades dos pósitrons são discutidas na seção 3.1.2.2.

3.1.1.4 Decaimento gama

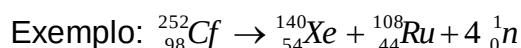
Este decaimento ocorre após outros tipos de decaimento que gerem um átomo filho em estado excitado (indicado por um asterisco), o qual libera seu excesso de energia através da emissão de um raio gama (γ).

Exemplo: ${}_{28}^{60}\text{Ni}^* \rightarrow {}_{28}^{60}\text{Ni} + \gamma$

As propriedades dos raios γ são discutidas na seção 3.1.2.3.

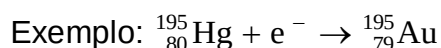
3.1.1.5 Fissão espontânea

Pode ocorrer em núcleos de elementos com massa atômica maior que 231. O átomo se divide em dois átomos mais leves, liberando nêutrons, simbolizados por ${}^1_0n$. Assim, a soma do Z dos átomos “filhos” é igual ao Z do átomo “pai”, mas a soma de seus A não é.



3.1.1.6 Captura eletrônica

Assim como o decaimento β^+ , a captura eletrônica tende a ocorrer em radioisótopos com alta proporção próton/nêutron. Um elétron das camadas eletrônicas mais baixas é capturado pelo núcleo, convertendo um de seus prótons em um nêutron.



O tempo que decorre para que metade dos átomos de determinada amostra de um radioisótopo sofram decaimento é chamado de meia-vida, e é de enorme importância na medicina nuclear. Radioisótopos com meia-vida muito curta precisam ser produzidos e imediatamente administrados ao paciente no mesmo local, visto que se fossem produzidos em local distante, a maior parte da amostra se degradaria durante o transporte. Por outro lado, a meia-vida curta pode ser um fator desejável, por limitar a dose de radiação absorvida pelo corpo do paciente, já que o radioisótopo perigoso rapidamente se torna um isótopo estável ou com emissão menos danosa. Radioisótopos com meia-vida extremamente longa (por exemplo, milhares de anos) também são pouco perigosos, pois apesar de poderem permanecer no organismo durante toda a vida do indivíduo — se não houver rota

metabólica que os elimine — sua atividade radioativa é geralmente muito baixa, já que a mesma é inversamente proporcional à meia-vida.

Portanto, os radioisótopos factíveis de serem utilizados em radiofármacos são aqueles com meia-vida física suficientemente longa para permitir manipulação e utilização em exames e terapias, mas não tão longa que tenha atividade radioativa insuficiente para executar a função pretendida.⁶

A definição de radiofármaco é fornecida na seção 3.2.1.

3.1.2 Principais Tipos de Radiação Ionizante

3.1.2.1 Radiação alfa

A partícula α é composta por dois prótons e dois nêutrons. Tem alta energia e poder ionizante, mas curto alcance, pois sua grande massa e carga dificultam sua penetração na matéria. Quando a radiação alfa origina-se de fonte externa, oferece quase nenhum perigo, pois é barrada por poucos centímetros de ar atmosférico, ou mesmo uma folha de papel, e tampouco consegue atravessar a camada de células mortas da epiderme humana. Seu perigo se manifesta quando emissores α são inalados, injetados ou ingeridos, pois, estando dentro do organismo, as partículas α atingem diretamente as células vivas, depositando nelas toda sua energia e danificando o DNA, ainda que numa área muito limitada ao redor do átomo emissor. Porém, justamente por esse motivo, radiofármacos emissores de partículas α são usados no tratamento de alguns cânceres, já que danificam grandemente o tecido neoplásico — que geralmente possui capacidade de reparo de DNA menor que as células normais — sem afetar em sobremedida o tecido sadio circundante.

3.1.2.2 Radiação beta

Há dois tipos de radiação beta:

- Partículas β^- (elétrons nucleogênicos): Estes elétrons diferem-se dos elétrons comuns por originarem-se a partir de um nêutron que sofreu decaimento. Possuem médio poder ionizante e médio alcance, podendo penetrar vários milímetros dentro dos tecidos, sendo usados para terapia. Externamente, bastam poucos metros de ar atmosférico ou uma chapa fina de metal para pará-los.⁷
- Partículas β^+ (pósitrons): São os análogos de antimatéria dos elétrons, sendo praticamente idênticos a eles, exceto por possuírem carga oposta (positiva). O contato de uma partícula de antimatéria com uma de matéria causa a aniquilação completa de ambas. Assim, o pósitron produzido pelo decaimento β^+ existe por pouquíssimo tempo, pois logo encontra uma partícula de matéria. Quando isso ocorre, dois fótons são emitidos em direções diametralmente opostas, com energia proporcional à soma das massas da partícula e antipartícula aniquiladas, obedecendo à equação $E = mc^2$. Tipicamente, o pósitron se aniquila com um elétron, liberando dois fótons com energia de 511 keV cada. Estes fótons podem ser detectados por sensores, sendo esta a base da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) (ver figura 5 na seção 3.3.3).

3.1.2.3 Radiação gama

Ao contrário das radiações alfa e beta, que são constituídas de partículas, a radiação gama constitui-se de fótons de energia muito alta, com frequência de oscilação de onda superior à dos raios-X. Sua energia é suficiente para retirar

elétrons dos átomos, ionizando-os, mas seu poder ionizante é baixo quando comparado ao das outras duas radiações, por não possuir carga elétrica. Quando ingeridos, emissores γ oferecem menos risco que emissores α ou β^- , pois devido ao longo alcance do raio γ , sua energia é distribuída ao longo de uma grande distância, às vezes por quilômetros. Como o raio γ atravessa totalmente o corpo humano, a maior parte da energia é dissipada fora do mesmo. Seu maior perigo advém de exposição externa, sendo necessários grossos blocos de um material denso, como o chumbo, para a proteção adequada.⁸

Outros tipos de radiação ionizante existem, assim como radiações não-ionizantes, mas não são tão importantes no contexto deste trabalho e não serão detalhadas.

3.2 OS RADIOFÁRMACOS

3.2.1 Definição

Segundo Sampson e Theobald (2011):

Muitos radiocompostos/radioquímicos podem ser usados como traçadores, assim como os radiofármacos, mas radiocompostos não são radiofármacos; eles são vendidos expressamente para propósitos experimentais e não podem ser administrados em humanos. Radiofármacos, por outro lado, são licenciados para administração em humanos e obedecem a rígidos padrões de pureza e esterilidade, entre outras propriedades.⁹

Araújo *et. al.* (2008), baseados em diversos autores, dizem:

Radiofármacos podem ser definidos simplesmente como substratos que contêm um átomo radioativo em sua estrutura, podendo ser considerados como vetores que apresentam certa especificidade por algum órgão ou uma função fisiológica ou fisiopatológica. Por sua forma farmacêutica, quantidade e qualidade da radiação emitida, podem ser utilizados com finalidade diagnóstica ou terapêutica, qualquer que seja a via de administração empregada.¹⁰

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) define: “radiofármacos são medicamentos com finalidade diagnóstica ou terapêutica que quando prontos para o uso, contém um ou mais radioisótopos”.¹¹

Como é possível perceber, a definição de radiofármaco não é exata e diferentes autores consideram diferentes características como sendo essenciais ao radiofármaco. Desta forma, o presente trabalho considera como radiofármaco uma molécula cuja: 1- estrutura contém um radioisótopo; 2- qualidade e segurança a tornam propícia a ser administrada a seres humanos e 3- administração a um ser humano visa obter benefícios à sua qualidade de vida, através do diagnóstico ou tratamento de enfermidades.

3.2.2 Funções

3.2.2.1 Diagnóstico por imagem

Radioisótopos emissores de partículas γ ou β^+ podem ser usados para gerar imagens do corpo, detectando tumores, focos inflamatórios, infecções, hipertrofia de

órgãos e outras patologias. Estes radioisótopos são frequentemente incorporados a fármacos para atingir um órgão, tecido ou receptor específico, sendo os radiofármacos resultantes chamados de “traçadores” ou “marcadores”.

De acordo com a Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA) (2008):

Para que possam ser usados como marcadores, os radionuclídeos e os compostos com os quais se ligam precisam obedecer alguns princípios:

- O marcador se comporta ou interage com o organismo em estudo de forma conhecida e reproduzível;
- O marcador não altera ou perturba o organismo de forma mensurável;
- A concentração do marcador pode ser medida.

O marcador ideal deve:

- Estar disponível a baixo custo;
- Ser um emissor γ puro. Partículas α e β^- aumentam a dose de radiação sem fornecer informação diagnóstica;
- Ter meia-vida biológica curta, de forma que é eliminado do organismo o quanto antes;
- Se acumular muito mais no alvo do que no resto do organismo, para que a imagem tenha alto contraste (o objeto de estudo tenha muito mais atividade que o fundo).
- Seguir o processo metabólico de interesse.¹²

3.2.2.2 Tratamento

Radioisótopos emissores de partículas α ou β^- servem para tratamento do câncer e outras patologias, devido a seu alto poder destrutivo e pequena penetração nos tecidos. Em geral, quanto maior a energia da radiação emitida, maior a distância que ela penetra dentro do corpo, de modo que o radioisótopo deve ser escolhido de

acordo com as características do alvo terapêutico, do órgão em que se encontra, e do radiofármaco utilizado. Por exemplo, para tumores grandes e sólidos, um radioisótopo emissor de partículas de alta energia é desejável, pois as de baixa energia poderiam não penetrar suficientemente fundo no tumor para afetar as células mais internas. Para alvos menores, partículas menos energéticas são preferíveis, pois expõem menos o resto do corpo a radiação indevida.

3.2.3 Aspectos Farmacológicos

Um radiofármaco é administrado em concentração tão baixa que não possui atividade farmacológica mensurável. Isto não significa que as moléculas marcadas com radioisótopos não se liguem aos receptores, mas sim que o número de receptores ativados é muito baixo, não gerando resposta fisiológica significativa, o que torna raríssimos os casos de reações adversas.^{6, 13}

Atualmente, a pesquisa de novos radiofármacos tem focado nos radiofármacos específicos, isto é, os que se ligam a determinados receptores, ao invés de sofrerem perfusão inespecífica pelo órgão alvo, sendo este último o caso da maior parte dos radiofármacos de diagnóstico em uso clínico.⁶ Radiofármacos específicos possuem enorme potencial em pesquisa, por permitirem o mapeamento da quantidade e localização de determinados receptores para estudos farmacológicos, e potencial terapêutico, por trazerem o radiofármaco até o alvo desejado, maximizando a dose radioativa recebida pelo alvo ao mesmo tempo que minimiza a recebida pelo resto do corpo.

Oliveira *et. al.* (2006) enumeram os fatores que influenciam na interação dos radiofármacos com os receptores:

- Depuração plasmática: os compostos para ligação aos receptores (peptídeos, esteroides, 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, de modo a evitar a sua saturação com os ligantes “frios”;
- 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;
- Estabilidade *in vivo* para que o radiofármaco alcance intacto o local alvo;
- Fluxo sanguíneo: a captação do radiofármaco depende do fluxo sanguíneo, perfusão tecidual, permeabilidade capilar e capacidade de difusão.⁶

3.2.4 Produção

Os radioisótopos utilizados na elaboração de radiofármacos podem ser produzidos utilizando-se reatores nucleares de pesquisa ou cíclotrons. Os reatores de pesquisa diferem dos reatores nucleares tradicionais por não serem usados para gerar energia elétrica, mas sim para fins científicos e para a produção de radioisótopos. Sua potência é bem mais baixa e oferecem menos perigo em caso de acidentes.¹⁴ Produzem mais facilmente radioisótopos ricos em nêutrons, que constituem a maior parte dos radioisótopos utilizados em medicina nuclear, incluindo o mais usado deles, o tecnécio-99-metaestável, que advém de molibdênio-99 produzido em reatores. Já os cíclotrons produzem radioisótopos ricos em prótons, que são os que tendem a decair por captura eletrônica ou emissão de pósitrons. A

produção radioisotópica em reatores é tipicamente muito mais economicamente vantajosa do que em ciclotrons.¹⁵

De acordo com a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) (2013):

Atualmente, o Brasil possui quatro reatores de pesquisa em operação, todos de baixa potência e adquiridos na década de 1950, sendo que apenas um deles, o reator de 5 MW instalado no Ipen/CNEN-SP, possui capacidade para a produção de radioisótopos, embora bastante limitada. Esse reator encontra-se em operação há cinquenta e cinco anos e possui uma estimativa de vida útil de aproximadamente mais dez anos.¹⁶

Figura 2 - Principais radionuclídeos produzidos em reator no mundo

RI	Alvo	Reação	Condições	Características de Obtenção
⁹⁹ Mo	²³⁵ U	$^{235}\text{U}(n,f)^{99}\text{Zr} \rightarrow ^{99}\text{Nb} \rightarrow ^{99}\text{Mo}$	Fluxo de nêutrons elevado	Radionuclídeo separado dos demais por processo químico complexo obtendo-se produto final com alta atividade específica.
	⁹⁸ Mo	$^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$	Fluxo de nêutrons elevado	Produto obtido com baixa atividade específica
^{99m} Tc	⁹⁹ Mo	$^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99m}\text{Tc} \rightarrow ^{99}\text{Tc}$	Fluxo de nêutrons elevado	Produto obtido a partir de gerador utilizando o ⁹⁹ Mo
¹³¹ I	²³⁵ U	$^{235}\text{U}(n,\gamma)^{131}\text{Sn} \rightarrow ^{131}\text{Te} \rightarrow ^{131}\text{I}$	Fluxo de nêutrons elevado	Radionuclídeo separado dos demais por processo químico complexo obtendo-se produto final com alta atividade específica.
	¹³⁰ Te	$^{130}\text{Te}(n,\gamma)^{131m}\text{Te} \rightarrow ^{131}\text{I}$	Fluxo de nêutrons elevado	Radionuclídeo separado utilizando-se processo de destilação à seco, com atividade específica menor que o obtido por fissão.
⁵¹ Cr	⁵⁰ Cr	$^{50}\text{Cr}(n,\gamma)^{51}\text{Cr}$	Fluxo de nêutrons elevado	A obtenção de um produto com alta atividade específica somente é obtido com alto fluxo de nêutrons e alvo enriquecido.
¹⁵³ Sm	¹⁵² Sm	$^{152}\text{Sm}(n,\gamma)^{153}\text{Sm}$	Baixo fluxo de nêutrons	A alta atividade do radionuclídeo permite a marcação de molécula orgânica com o radionuclídeo
¹³³ Xe		$^{133}\text{Sb} \rightarrow ^{133}\text{Te} \rightarrow ^{133}\text{I} \rightarrow ^{133}\text{Xe}$	Fluxo de nêutrons elevado	O radionuclídeo é separado dos demais produtos de fissão mais fácil devido a forma gasosa.
¹⁸⁸ Re	¹⁸⁶ Re	$^{186}\text{Re}(n,\gamma)^{187}\text{Re}(n,\gamma) \rightarrow ^{188}\text{Re}$	Fluxo de nêutrons elevado	Produto separado utilizando processos químicos obtendo um produto final com alta atividade específica possibilitando sua disponibilização na forma de molécula marcada.

Fonte: Mengatti¹⁷, 2010

A Medicina Nuclear no país é regida pela CNEN, que em 2013 publicou um relatório de gestão detalhando suas missões:

- Aumentar o fornecimento e capacidade de produção de radioisótopos e radiofármacos no país, para ampliar o acesso à medicina nuclear pela população brasileira;
- Desenvolver a tecnologia nuclear e suas aplicações para atender aos diversos usos na área civil;
- Identificar e definir soluções para deposição definitiva dos rejeitos radioativos de média e baixa atividade, visando a proteção da população e do meio ambiente;
- Implantar programa de formação especializada do setor nuclear, envolvendo universidades e centros tecnológicos;
- [...] garantir [...] o uso dos materiais nucleares para fins exclusivamente pacíficos e devidamente autorizados em todas as atividades [...], em cumprimento às normas nacionais e acordos internacionais [...];
- Fortalecer sistema de segurança nuclear para garantir o uso seguro e pacífico da energia nuclear e das radiações ionizantes no país.¹⁶

No Brasil, quatro instituições públicas ligadas à CNEN pesquisam, desenvolvem e produzem radiofármacos: o Instituto de Engenharia Nuclear (IEN), no Rio de Janeiro, RJ; o Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste (CRCN-NE), em Recife, PE; o Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN), em Belo Horizonte, MG, e o mais produtivo deles: o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (Ipen), em São Paulo, SP. Ao contrário dos outros, este último é uma autarquia estadual, sendo apenas gerenciado pela CNEN.

Os institutos possuem:

- IEN: dois cíclotrons, que produzem ^{18}F e ^{123}I .¹⁸

- CRCN-NE: um cíclotron, que produz somente ^{18}F , e um reator de pesquisa, que produz radioisótopos para outras finalidades que não a radiofarmácia.¹⁹
- CDTN: idem à CRCN-NE.²⁰
- Ipen: Dois cíclotrons e dois reatores, mas só um dos reatores, o IEA-R1, produz radioisótopos para utilização em radiofármacos.²¹ Os radioisótopos produzidos pelo Ipen estão detalhados na seção 3.5, “Os radioisótopos utilizados na medicina nuclear brasileira”.

3.3 EXAMES QUE UTILIZAM RADIOFÁRMACOS

3.3.1 Cintilografia

Consiste no uso de câmeras gama para gerar imagens planares (em duas dimensões) do corpo do paciente. Estas câmeras funcionam com base em cristais de iodeto de sódio dopados com tálio, cristais estes que, quando atingidos por raios γ , têm seus elétrons elevados a um estado de maior energia. Ao retornarem a um nível de energia mais baixo, os elétrons liberam fótons de luz visível, os quais são contabilizados por sensores, gerando uma imagem bidimensional da concentração relativa do radioisótopo emissor de raios γ na região analisada. As câmeras são fixas em um ponto, detectando raios γ em apenas uma direção.²²

3.3.2 Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT)

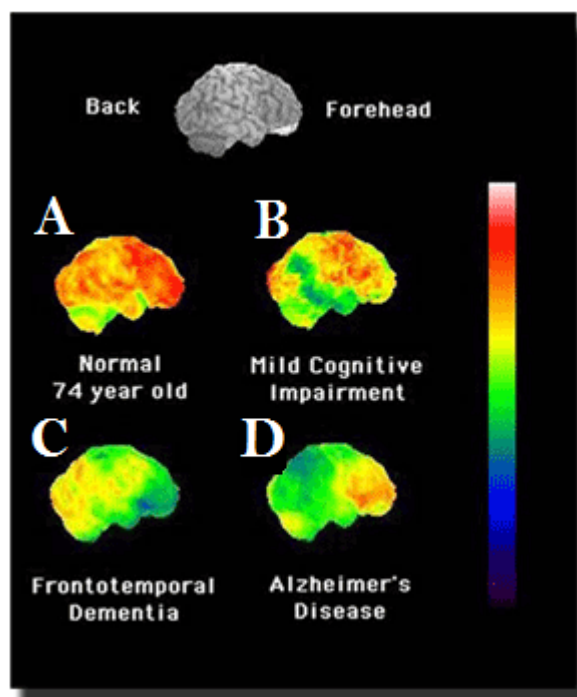
A SPECT pode ser considerada um tipo especial de cintilografia, mas que usa câmeras gama de melhor desempenho, e com a diferença que as câmeras não são fixas em um ponto, mas rotacionam ao redor do órgão alvo, permitindo gerar imagens tridimensionais. Portanto, os mesmos radioisótopos que servem para a

cintilografia também servem para o SPECT. Os radioisótopos mais utilizados em cintilografia/SPECT mundialmente são ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{201}Tl e ^{67}Ga , todos disponíveis no Brasil.¹²

3.3.3 Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET)

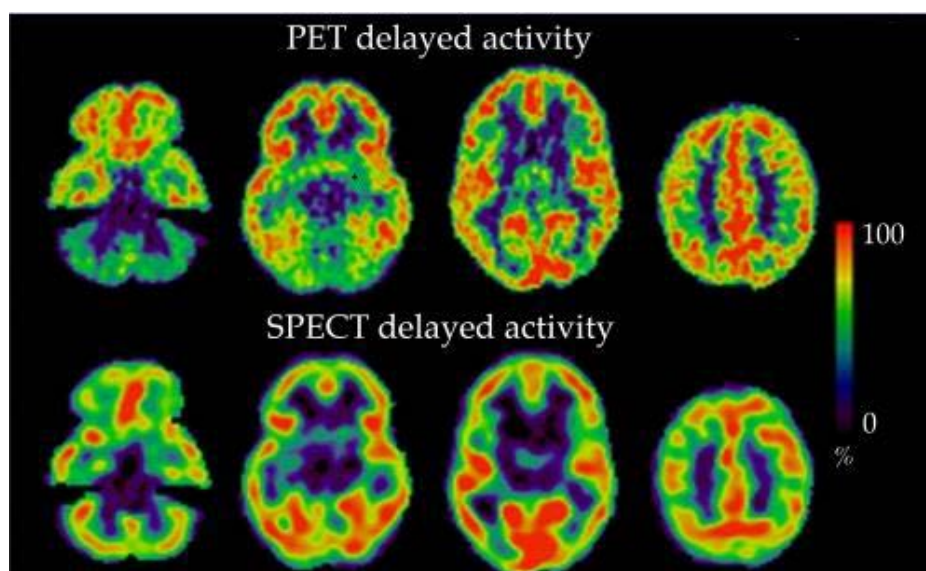
Como já visto, quando pósitrons aniquilam-se com elétrons, liberam dois raios γ em direções diametralmente opostas, cada um com a energia específica de 511 keV. Estas propriedades podem ser exploradas usando-se um anel de câmeras gama calibradas para 511 keV. Quando um dos fótons atingir uma das câmeras, seu fóton-par será captado por outra câmera do lado oposto do anel. Somente fótons que chegam simultaneamente — com tolerância de poucos nanossegundos — nas duas câmeras são contados, gerando uma linha reta de onde aqueles fótons podem ter vindo. Ao ser analisada quantidade suficiente dessas retas por computador, usando-se técnicas estatísticas, constrói-se uma imagem. Quanto maior o número de fótons contados pelas câmeras, maior é a atividade específica daquele ponto, o que permite saber onde no órgão o radioisótopo foi mais captado. À medida que o anel percorre o órgão alvo, gera “fatias” de imagens 2D que são combinadas em uma imagem 3D, com maior resolução espacial que o SPECT, gerando imagens menos borradas. No entanto, a maior dificuldade de produção e distribuição dos radioisótopos de meia-vida curta de PET, produzidos em ciclotrons, torna este um exame mais caro.^{22, 23}

Figura 3 – Construção tridimensional em falsa cor do cérebro através de imagem PET com ^{18}F -fluorodesoxiglicose. Cores mais acima na escala significam maior captação da glicose marcada. **A:** cérebro normal de 74 anos de idade; **B:** Prejuízo cognitivo leve; **C:** Demência temporo-frontal e **D:** Doença de Alzheimer.



Fonte: University of Utah²⁴

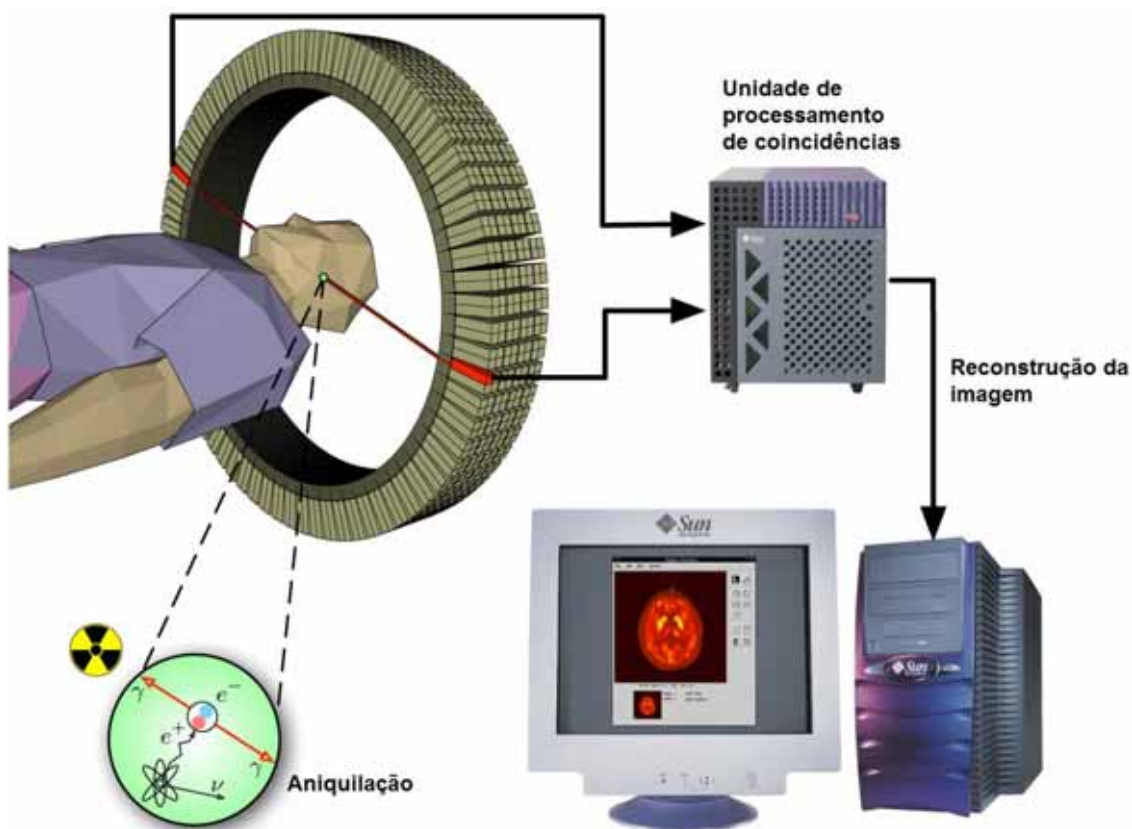
Figura 4 – Concentração de receptores benzodiazepínicos no cérebro. Nota-se maior resolução das imagens advindas do PET quando comparadas às do SPECT.



Fonte: Millet *et. al.*²⁵, 2006

Os radioisótopos mais utilizados em PET mundialmente são ^{11}C , ^{18}F , ^{82}Rb e ^{13}N , dos quais somente o ^{18}F é autorizado pela CNEN para comercialização e produção no Brasil pelo setor privado. Uma lista dos demais radioisótopos autorizados encontra-se na seção 3.5, “Os radioisótopos utilizados na medicina nuclear brasileira”.¹²

Figura 5 – Representação de um exame PET.



Fonte: Adaptado de Langner²⁶, 2008

3.4 UMA BREVE HISTÓRIA DA RADIOFARMÁCIA NO BRASIL

Em 1956, uma parceria entre a Universidade de São Paulo (USP) e o Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) originou o Instituto de Energia Atômica (IEA). Em 1957, Juscelino Kubitschek inaugurou o IEA-R1, primeiro reator nuclear da América Latina. Este reator produziu seu primeiro radioisótopo, o ^{131}I , em 1959. Ao

longo dos 20 anos seguintes, o IEA mudou de nome para Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (Ipen), passou a produzir os radioisótopos ^{99m}Tc , ^{67}Ga , ^{123}I , ^{201}Tl , e ^{153}Sm , e adquiriu um ciclotron. Em 1999 passou a ser produzido o primeiro radioisótopo para uso em exame PET, o ^{18}F . Em 2005, graças a um programa de nacionalização da produção de radioisótopos que havia sido iniciado em 1995, o Centro de Radiofarmácia do Ipen produziu 100% da necessidade anual do mercado nacional de ^{67}Ga e de ^{201}Tl , e 60% da de ^{131}I , reduzindo os gastos públicos com a importação desses radioisótopos e a vulnerabilidade perante crises na produção internacional dos mesmos.^{27, 28}

Em 2006, foi aprovada a Emenda Constitucional nº 49, que permitiu a “produção, comercialização utilização de radioisótopos de meia-vida igual ou inferior a duas horas” e a “utilização de radioisótopos para a pesquisa e usos médicos, agrícolas e industriais” (inciso XXIII, artigo 21) pelo setor privado, desde que seja obtida permissão governamental. Santos-Oliveira e Carneiro-Leão (2008) apontam que tal medida tornou mais fácil a criação de novos centros de medicina nuclear que ofereçam serviço de tomografia à população.³ Desde a aprovação da Emenda, a produção de radioisótopos pela iniciativa privada têm aumentado, de forma que até 2012 haviam 20 ciclotrons para serem licenciados em 5 grandes cidades do Brasil.²⁹

3.5 OS RADIOISÓTOPOS UTILIZADOS NA MEDICINA NUCLEAR BRASILEIRA

O Ipen produz, através de seus dois ciclotrons e de seu reator IEA-R1, 23 radiofármacos, usados em cerca um milhão e 700 mil procedimentos clínicos por ano, em todo o Brasil, em mais de 400 clínicas e hospitais espalhados pelo país.³⁰ Também produz 15 tipos de reagentes liofilizados (não radioativos) para marcação com ^{99m}Tc , totalizando 38 produtos (dados de 2013).^{21, 31} O mercado de medicina

nuclear apresenta uma demanda que cresce 10% ao ano.¹⁶ Segundo João Osso, gerente de pesquisa, desenvolvimento e inovação da Diretoria de Radiofarmácia do Ipen, este instituto distribui 97% dos radiofármacos utilizados no Brasil, e abastece 360 clínicas credenciadas pela CNEN em todo o país (dados de 2011).⁴²

Abaixo encontra-se a listagem de cada radioisótopo.

Notas: O parâmetro “disponibilidade” refere-se à quantidade e localização dos estabelecimentos que possuem autorização da CNEN para comercializar determinado radioisótopo (fonte: CNEN³³). Para todos os efeitos, pressupõe-se que essa comercialização esteja ocorrendo de fato.

O parâmetro “forma de distribuição” diz respeito à(s) forma(s) molecular(es) na qual o radioisótopo é distribuído para as clínicas e hospitais (fonte: Ipen^{31, 34}), já que, devido às características de decaimento e estabilidade desvantajosas de determinadas moléculas marcadas, seus radioisótopos devem ser distribuídos na forma primária (sal) e incorporados a moléculas no próprio estabelecimento comercializador. Outras mais estáveis podem ser distribuídas já como radiofármacos.

O parâmetro “produção” informa se o radioisótopo é produzido por reator ou por ciclotron, e a reação nuclear envolvida. Como geralmente existem múltiplas rotas viáveis para a produção de um mesmo radioisótopo, utilizando-se diferentes alvos e partículas irradiadoras, será listada a reação utilizada no Brasil, quando esta informação houver sido encontrada. Do contrário, será fornecida a rota de produção recomendada pela Agência Internacional de Energia Atômica (Fonte: IAEA^{35, 36, 37}). O formato da reação segue o modelo **X(a, b)Y**, onde **X** = isótopo “pai”; **a** = tipo de radiação externa aplicada; **b** = principal radiação emitida pela reação e **Y** = radioisótopo “filho” produzido. Por exemplo, $^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$ significa que oxigênio-18 foi

bombardeado com um próton, liberando um nêutron e se tornando ^{18}F . Quando o parâmetro “produção” marcar “informação não disponível”, tal radioisótopo não é listado pelo Ipen como um de seus produtos, sendo adquirido pelo estabelecimento de outras formas, que supõe-se serem a importação ou produção própria por ciclotron.

3.5.1 Carbono-14

Disponibilidade: seis estabelecimentos, sendo dois na cidade de Aracajú, SE, e um cada nas cidades Rio de Janeiro, RJ; Belo Horizonte, BH; São José do Rio Preto, SP e São Paulo, SP.

Forma de distribuição: Molécula marcada (ureia).

Produção: É importado. É recomendada produção em reator por $^{14}\text{N}(\text{n}, \text{p})^{14}\text{C}$.³⁸

Este isótopo do carbono é famoso por sua função na paleontologia, onde é muito utilizado para estimar a idade de materiais orgânicos, como plantas fossilizadas e múmias. Dentro da medicina, encontra uso no teste diagnóstico de infecção por *Helicobacter pylori*, no qual o paciente recebe ureia marcada com ^{14}C , e se houver infecção pela bactéria, a ureia é convertida, pela urease bacteriana, em amônia marcada, a qual pode ser detectada no hálito do paciente por cintilografia.³⁹ O mesmo teste também pode ser realizado com carbono-13, cuja ureia marcada é importada da Alemanha. O teste de hálito com ^{13}C é mais versátil do que o com ^{14}C , já que ao contrário deste último, pode ser usado em crianças e gestantes, por não ser radioativo. No entanto, o teste com ^{14}C é mais barato e requer equipamentos menos complexos.⁴⁰

O Instituto Brasileiro de Medicina Nuclear Ltda, uma clínica de exames em medicina nuclear no Rio de Janeiro, é um dos estabelecimentos que importa ureia

marcada com ^{14}C e hidróxido de amônio quaternário, disponibilizando o teste de *H. pylori* (informação fornecida por contato telefônico).

3.5.2 Cromo-51

Disponibilidade: 13 estabelecimentos em nove cidades nos estados de DF, SP, RJ, RS e PR.

Formas de distribuição: Primária (cromato de sódio) e molécula marcada (EDTA- ^{51}Cr , ou edetato de cromo).

Produção: É importado pelo Ipen e distribuído. É recomendada produção em reator, por $^{50}\text{Cr}(n, \gamma)^{51}\text{Cr}$.⁴¹

Possui diversos usos diagnósticos. Como cloreto crômico hidratado, é usado para determinar a perda de proteína sérica para o trato gastrointestinal; como edetato de cromo, para determinar a taxa de filtração glomerular; como albumina sérica humana marcada, para localização da placenta e o fluxo sanguíneo entre mãe e feto; como cromato de sódio, pode marcar eritrócitos, para determinação do volume e tempo de sobrevivência dessas células, e obtenção de imagens do baço.

3.5.3 Flúor-18

Disponibilidade: 95 estabelecimentos em 38 cidades de 22 estados, só não estando presente nos estados de AC, AP, RO, RR e TO.

Forma de distribuição: Molécula marcada (^{18}F -FDG, ou flúorodesoxiglicose).

Produção: Nacional, em ciclotron, por $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$.^{19, 41}

É o mais importante emissor de pósitrons para exames PET, na forma de ^{18}F -FDG. Sintetizado pela primeira vez em 1976 no Laboratório Nacional de Brookhaven, em Upton, Nova York, este análogo da glicose é utilizado para

diagnósticos em tecidos cardíacos, neurológicos e tumorais, pois, sendo a glicose utilizada em maior proporção por células destes tecidos, permite gerar uma imagem por diferencial de emissão de raios γ . Mundialmente, imagens PET obtidas com ^{18}F -FDG correspondem a 10% do total de imagens produzidas com radiofármacos.⁴² O Ipen produz ^{18}F -FDG desde 1997, e não só o distribui para várias cidades do estado de São Paulo, como também para os estados de Rio de Janeiro, Espírito Santo, Minas Gerais e outros. Para estes estados, distantes do Ipen, é necessária a produção de uma quantidade em excesso do radioisótopo, compensando seu decaimento radioativo rápido (110 minutos).⁴³ O IEN passou a produzir o radioisótopo em 2003, com a aquisição de um ciclotron dedicado à função.¹⁸

O Ipen também produz o ^{18}F -flureto de sódio (Na^{18}F), usado para diagnóstico de patologias ósseas, pois permite visualizar regiões de atividade osteogênica alterada. O instituto também tem interesse em passar a produzir e disponibilizar outros compostos marcados com ^{18}F .^{17, 43, 44}

3.5.4 Fósforo-32

Disponibilidade: Informação não disponível.

Forma de distribuição: Primária (fosfato de sódio e ácido fosfórico).

Produção: Informação não disponível. É recomendada produção em reator por ^{32}S (n, p) ^{32}P .

Como fosfato de sódio em solução estéril, o ^{32}P é utilizado no tratamento de policitemia vera, um distúrbio neoplásico incurável que gera excesso de eritrócitos, podendo provocar trombose, mielofibrose e leucemia aguda. O ^{32}P acumula-se nos ossos na forma de fosfato de cálcio, como parte do metabolismo normal do fósforo. Sua emissão β^- causa mielossupressão, ajudando a reduzir o excesso de eritrócitos

produzidos pela medula óssea. Indivíduos tratados desta forma podem sobreviver mais de 10 anos após o aparecimento dos sintomas, contra 3 a 4 anos para os tratados com o método tradicional de sangrias.⁴⁵

Como ácido fosfórico, é usado na terapia de câncer de tireoide e hipotireoidismo.³⁴

3.5.5 Gálio-67

Disponibilidade: 356 estabelecimentos em 143 cidades de todos os estados brasileiros.

Forma de distribuição: Primária (citrato de gálio).

Produção: Nacional, em ciclotron, por $^{68}\text{Zn}(p, 2n)^{67}\text{Ga}$.

Por mecanismos não muito elucidados envolvendo permeabilidade capilar, ligação do ^{67}Ga a proteínas plasmáticas como a transferrina (devido a sua similaridade com o íon Fe^{3+}) e metabolização do radioisótopo por neutrófilos e células tumorais, o ^{67}Ga tende a se acumular em tecidos neoplásicos ou em processo inflamatório, permitindo que câncer, infecções e inflamações (agudas e crônicas) e tumores possam ser detectados e acompanhados.⁴⁶ O Ipen produz citrato de gálio-67, que é usado para diagnóstico por SPECT de certos tipos de tumores e pesquisa de focos de inflamação e infecção, sendo um dos primeiros radiofármacos desenvolvidos para o diagnóstico por imagem de infecção.⁴⁷

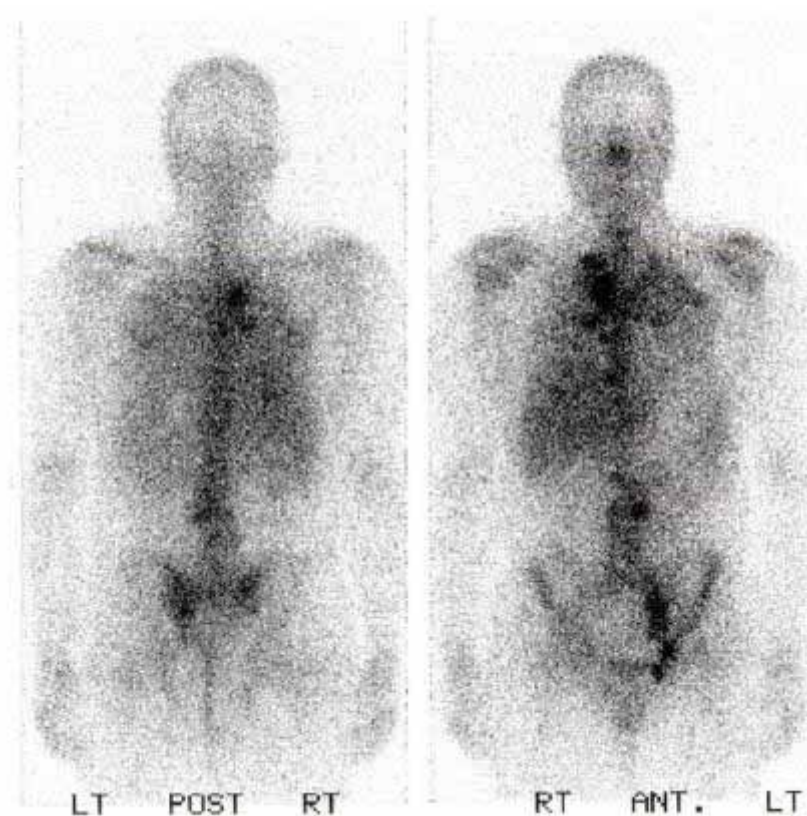
No entanto, o ^{67}Ga possui algumas desvantagens, expostas por Daz *et. al.* (2002):

[...] o diagnóstico por imagem normalmente demora mais que 48h; a exposição a radiação é alta; e [possui] características físicas desfavoráveis para detecção com câmaras gama. Desta forma, não é largamente utilizado, tendo sido superado por fármacos marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$, que possuem

propriedades mais favoráveis como agentes de diagnóstico por imagem de infecções.⁴⁷

Além disso, o Ga^{3+} e o Fe^{3+} competem pelo mesmo sítio, o que causa perda de sensibilidade quando o paciente possui demasiado ferro no organismo. Por todos esses motivos citados, Costa (2012) declara que “a ^{18}F -FDG substituiu o citrato de gálio-67 para o estadiamento e detecção de linfoma recorrente, exceto em locais onde a tecnologia PET não está disponível”.²³

Figura 6 – Cintilografia com citrato de gálio-67 em paciente com linfoma de Hodgkin



Fonte: Sapienza, Buchpiguel e Hironaka⁴⁸, 2008

3.5.6 Gálio-68

Disponibilidade: oito estabelecimentos nas cidades de Fortaleza, CE; Porto Alegre, RS, São Paulo, SP e Brasília, DF.

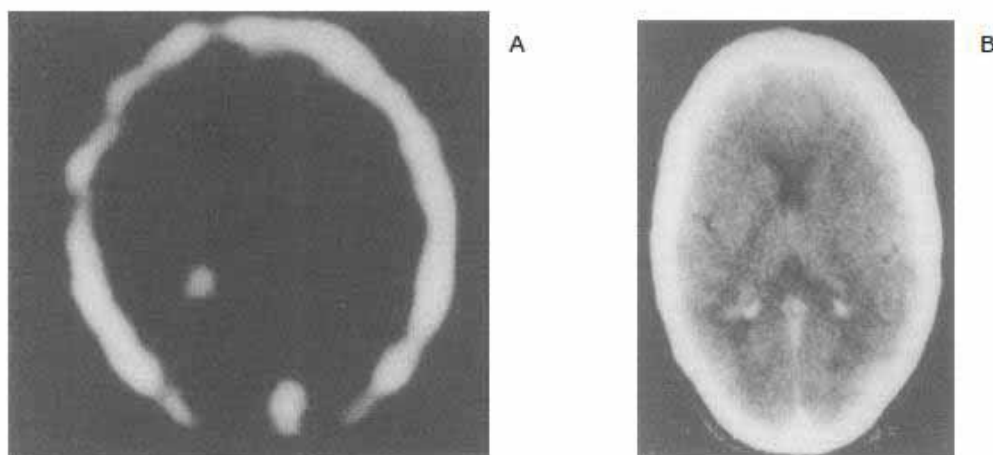
Forma de distribuição: Geradores $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. O conceito de gerador é explicado na seção 3.5.18, “Tecnécio-99m”.

Produção: Informação não disponível. É recomendada produção por $^{69}\text{Ga}(p, 2n)^{68}\text{Ge}$.

É um emissor de pósitrons que vem recebendo atenção de trabalhos científicos como uma boa alternativa ao ^{18}F , tendo em vista suas características adequadas para a realização de imagens ($t_{1/2} = 68$ minutos, baixa emissão de fótons, baixa energia dos pósitrons e decaimento para o elemento estável ^{68}Zn) e vastas possibilidades de ligações a moléculas, como por exemplo diversos peptídeos. Pode ser produzido por diversas rotas, sendo a mais utilizada a $^{69}\text{Ga}(p, 2n)^{68}\text{Ge}$, que então decai para ^{68}Ga por emissão β^+ .²³

As figuras 7 e 8 exemplificam imagens que se pode obter com este radioisótopo:

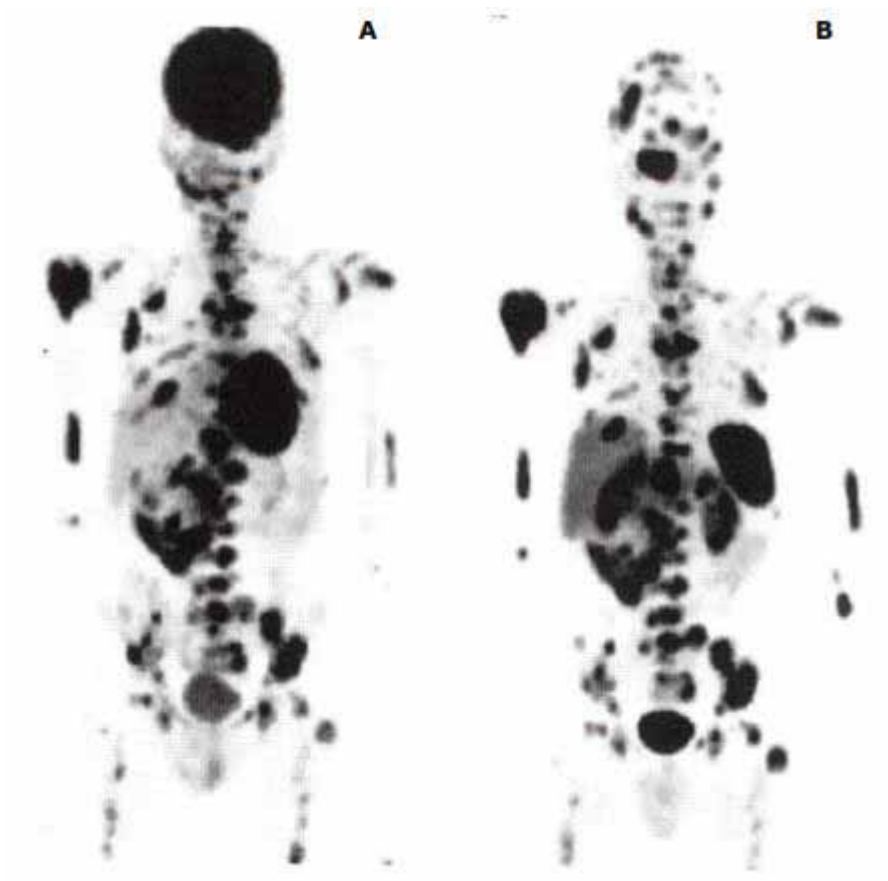
Figura 7 – Imagem de PET (A) realizada com ^{68}Ga -EDTA e CT (B) de um paciente com esclerose múltipla



Fonte: Pozzilli *et. al.*⁴⁹, 1988

Figura 8 – Comparação entre o ^{18}F -FDG (A) e ^{68}Ga -DOTANOC (B) em paciente com neuroblastoma.

O ^{68}Ga -DOTANOC é um análogo de somatostatina usado para diagnóstico de tumores neuroendócrinos.



Fonte: Ruffini, Calcagni e Baum⁵⁰, 2006

3.5.7 Iodo-123

Disponibilidade: 208 estabelecimentos em 90 cidades de todos os estados exceto Alagoas, Piauí e Rio Grande do Norte.

Forma de distribuição: Primária (iodeto de sódio) ou moléculas marcadas (metaiodobenzilguanidina [MIBG]).

Forma de produção: Nacional, em ciclotron, por $^{124}\text{Xe}(p, pn)^{123}\text{Xe}$, que então decai a ^{123}I por captura eletrônica.⁵¹

O ^{123}I é usado para diagnosticar tumores da glândula suprarrenal e determinar a função cardíaca e da tireoide, e começou a ser produzido pelo IEN em 1998. Na época, era produzido a partir do óxido de telúrio, gerando o contaminante ^{124}I , que causava perda na qualidade das imagens e reduzia sua vida de prateleira. Em 2001 o Ipen desenvolveu um sistema próprio, inteiramente nacional, de produção de ^{123}I ultrapuro, envolvendo irradiação do gás nobre ^{124}Xe com prótons, o que aumentou a validade do produto de 1 para 4 dias.⁵¹

A ^{123}I -metaiodobenzilguanidina (MIBG), produzida pelo Ipen e pelo IEN, é utilizada no diagnóstico e terapia do feocromocitoma, um tumor raro das glândulas adrenais.¹⁰ Função similar também é desempenhada pela ^{131}I -MIBG, mas o ^{123}I possui diversas vantagens sobre seu análogo mais pesado: maior qualidade de imagem, dose de radiação dezenas de vezes menor (por ser emissor γ , enquanto o ^{131}I é emissor β^-), meia-vida de 13,2 horas (*versus* 8 dias) e produção 100% nacional (*versus* 60%). No entanto, sua produção é feita em ciclotron, que é mais cara do que a produção em reator do ^{131}I .^{41, 51, 52}

Por emitir raios γ com energia de 159 keV, também pode ser detectado pelas câmeras SPECT otimizadas para os raios γ emitidos pelo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (140 keV). Este fato, aliado à facilidade com que o átomo de iodo pode ser inserido em um composto, tornam o ^{123}I um marcador muito versátil para o exame SPECT.¹²

3.5.8 Iodo 124

Disponibilidade: Hospital Samaritano, no Rio de Janeiro, RJ.

Forma de distribuição: Informação não disponível.

Produção: Informação não disponível. É recomendada produção em ciclotron por $^{124}\text{Te} (p, n) ^{124}\text{I}$.

O ^{124}I vem sendo cada vez mais estudado para uso em exames PET, pois sua longa meia-vida (4,2 dias) possibilita estudos de metabolismo e de distribuição farmacológica extensos, o que não é possível com os emissores de pósitrons mais frequentemente utilizados (^{18}F e ^{11}C , com meias-vidas de 109,8 e 20,4 minutos, respectivamente). A meia-vida longa do ^{124}I o torna ideal para marcar moléculas grandes, como anticorpos monoclonais, usados para detectar e tratar neuroblastoma, câncer de mama, colorretal e ovariano; e insulina, para estudos do metabolismo da diabetes. Outra vantagem é que a síntese de compostos marcados com ^{124}I é relativamente fácil, sendo a química do iodo bem elucidada e variada.⁵³ Em contrapartida, o tempo que o paciente precisa ficar submetido ao exame PET é mais longo e a dose de radiação que ele recebe é maior, pois o radioisótopo pode permanecer no organismo por dias após o término do exame.

3.5.9 Iodo-125

Disponibilidade: dois estabelecimentos em Aracaju, SE e um no Rio de Janeiro, RJ.

Forma de distribuição: Sementes (cápsulas de titânio de 4,5mm de comprimento por 0,8mm de diâmetro contendo iodeto de sódio em seu interior).³⁴

Produção: Informação não disponível. É recomendada produção em reator por ^{124}Xe (n, γ) ^{125}Xe , que então decai a ^{125}I por emissão β^- .

Seu decaimento radioativo emite elétrons de baixa energia (20 a 500 eV), os quais possuem alcance extremamente curto (menor que uma célula), depositando toda sua energia no local. Ademais, também emite fótons de muito baixa energia, difíceis de detectar. Estes fatores limitam sua utilidade como agente para diagnósticos, mas mundialmente é muito utilizado em radioimunoensaios, para a quantificação de antígenos,⁵⁴ e em braquiterapia para o tratamento de câncer de

cérebro, oftálmico ou de próstata.³⁴ Neste último, de 80 a 120 sementes são inseridas por todo o tecido da próstata, onde passam a liberar radiação com penetração máxima de 0,5 cm, minimizando a exposição do resto do organismo à mesma.⁵⁵

3.5.10 Iodo-131

Disponibilidade: 362 estabelecimentos em 143 cidades de todos os estados brasileiros.

Formas de distribuição: Primária (iodeto de sódio, em solução ou cápsula gelatinosa para ingestão oral) e moléculas marcadas (metaiodobenzilguanidina [MIBG], orto-iodohipurato de sódio [hippuran]; soroalbumina humano [SAH] e LIPIODOL).

Produção: Em reator, por ^{130}Te (n, γ) ^{131}Te , que então decai por emissão β^- para ^{131}I . 60% da demanda é produzida no Ipen, e o restante é importado.⁴¹

Este radioisótopo possui função similar ao ^{123}I , possuindo propriedades físicas menos desejáveis, mas sendo mais barato de produzir (como já discutido na seção 3.5.7), o que certamente explica sua maior distribuição (362 estabelecimentos, contra 208 para o ^{123}I).¹⁰ Como hippuran- ^{131}I serve para estudos renais. O LIPIODOL- ^{131}I é uma mistura de iodo com óleo de papoula, sendo usado para tratamento de hepatomas, já que tende a se acumular no fígado.

3.5.11 Índio-111

Disponibilidade: 114 estabelecimentos em 51 cidades de 16 estados, sendo eles: AM, AL, BA, CE, ES, MS, RN, PB, PE, PR, SE, PA, RO, RS SC e SP.

Forma de distribuição: Molécula marcada (octreotídeo-DTPA).

Produção: Em ciclotron, por $^{111}\text{Cd}(p, n)^{111}\text{In}$. É importado.⁴¹

O ^{111}In , quando quelado com 8-hidroxiquinolina, tropolona ou N-óxido de mercaptopiridina, pode ser utilizado para marcar leucócitos poliformonucleares (granulócitos), os quais migram para focos de infecção através da diapedese e da quimiotaxia, concentrando-se nesses locais. A mesma técnica também pode ser feita com $^{99\text{m}}\text{Tc}$, que é preferível devido à sua menor dose de radiação, maior qualidade de imagem e obtenção direto no local, através de geradores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, ao invés de precisar ser encomendado de fornecedor externo. De acordo com Das *et. al.* (2002): “O método de marcação de granulócitos é considerado, em muitos países, o padrão-ouro para o diagnóstico por imagem de inflamação e infecções”.⁴⁷

Na forma de octreotídeo-DTPA- ^{111}In , um análogo do hormônio somatostatina, é utilizado em estudos de perfusão em cardiologia, oncologia e neurologia, e cintilografia de tumores neuroendócrinos. O octreotídeo-DTPA- ^{111}In também pode diagnosticar certos tumores não-endócrinos: meningiomas, tumores cerebrais bem diferenciados, linfomas malignos, carcinoma dos rins e carcinoma do pulmão e mamas, já que estes também apresentam receptores de somatostatina.^{83, 84}

3.5.12 Irídio-192

Disponibilidade: Informação não disponível.

Forma de distribuição: fios para braquiterapia.

Produção: Em reator, através da reação $^{191}\text{Ir} (n, \gamma) ^{192}\text{Ir}$.

O ^{192}Ir é usado no tratamento de câncer de próstata, através da braquiterapia. Um fio de liga 80% platina / 20% irídio de 0,1 mm de espessura, revestido por uma camada de platina pura de 0,2 mm de espessura foi desenvolvido em 1993 pela física Maria Elisa Restelato, que hoje coordena uma equipe do Ipen que produz o fio. Empresas brasileiras procuradas por Restelato não aceitaram produzi-lo na pequena

escala desejada — alguns metros —, de forma que o fio precisou ser importado e irradiado com nêutrons no reator do Ipen, para que o ^{191}Ir , isótopo não-radioativo encontrado na natureza, se tornasse ^{192}Ir . O Ipen produz 10 metros desse fio por ano (dado de 2009)⁵⁵, e realiza “uma rigorosa análise de qualidade para certificar que cada centímetro libere sempre o mesmo nível de radiação” (Revista Pesquisa Fapesp, edição 162, Agosto de 2009). Um acordo Ipen com a gigante mundial da oncologia Varian Medical Systems, feito em 2012, irá nacionalizar a produção de fontes braquiterápicas de ^{192}Ir , e espera-se que desta forma o preço dessa terapia se reduza e se torne acessível a camadas mais amplas da população.⁵⁶

3.5.13 Ítrio-90

Disponibilidade: 21 estabelecimentos em 14 cidades dos estados de CE, DF, MS, PA, RJ, RS, SC e SP.

Formas de distribuição: Primária (citrato de ítrio) e molécula marcada (hidroxiapatita-ítrio-90).

Produção: É importado. Recomenda-se obtenção por decaimento natural do radioisótopo-pai estrôncio-90, ou produção em reator por $^{89}\text{Y}(n, \gamma)^{90}\text{Y}$.

O ^{90}Y é utilizado na sinovectomia, modalidade de tratamento de certas artropatias na qual a emissão de um radioisótopo destrói o tecido sinovial inflamado, ocasionando sua fibrose. Isto pode ser desejável em determinadas patologias, como a hemofilia, já que a fibrose diminui os sangramentos intra-articulares.⁵⁷

Um estudo com 119 pacientes hemofílicos brasileiros envolveu o tratamento de 186 articulações com citrato de ítrio-90 coloidal, das quais 53 tiveram acompanhamento de mais de um ano. Destas, 35 apresentavam mais de sete episódios de hemartrose antes de serem tratadas. Após injeção intra-articular de

citrato de ítrio-90 coloidal, 54,7% das 53 articulações não tiveram mais episódios de hemartrose, e 39,6% tiveram 75% de redução nos episódios, sem que houvessem efeitos adversos significativos.⁵⁸

O citrato de ítrio-90 coloidal também é utilizado no tratamento da hipertrofia sinovial do joelho em pacientes com artrite reumatoide e outras doenças reumáticas inflamatórias crônicas.⁵⁹

A hidroxiapatita-⁹⁰Y passou a ser produzida pelo Ipen em 2006 e possui as mesmas indicações do citrato de ítrio-90 coloidal, oferecendo uma alternativa terapêutica.⁶⁰

3.5.14 Lutécio-177

Disponibilidade: 39 estabelecimentos em 19 cidades de 12 estados, sendo eles: BA, CE, DF, MG, PA, PB, PE, RJ, RN, RS, SE, SP.

Forma de distribuição: Molécula marcada (DOTA-octreotato [DOTATATO]).

Produção: É importado. Recomenda-se produção em reator, por $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$.

O ^{177}Lu -DOTA-octreotato é um análogo de somatostatina usado contra tumores neuroendócrinos e outros tipos de câncer, como linfoma, rim, pulmão, cérebro e mama.⁶¹ Atualmente é importado, mas passará a ser produzido nacionalmente no Reator Multipropósito Brasileiro (RMB),^{17, 34, 62} detalhado na seção 3.7.2.

3.5.15 Molibdênio-99

Disponibilidade: A mesma do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (377 estabelecimentos em 144 cidades de todos os estados brasileiros).

Forma de distribuição: Geradores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$.

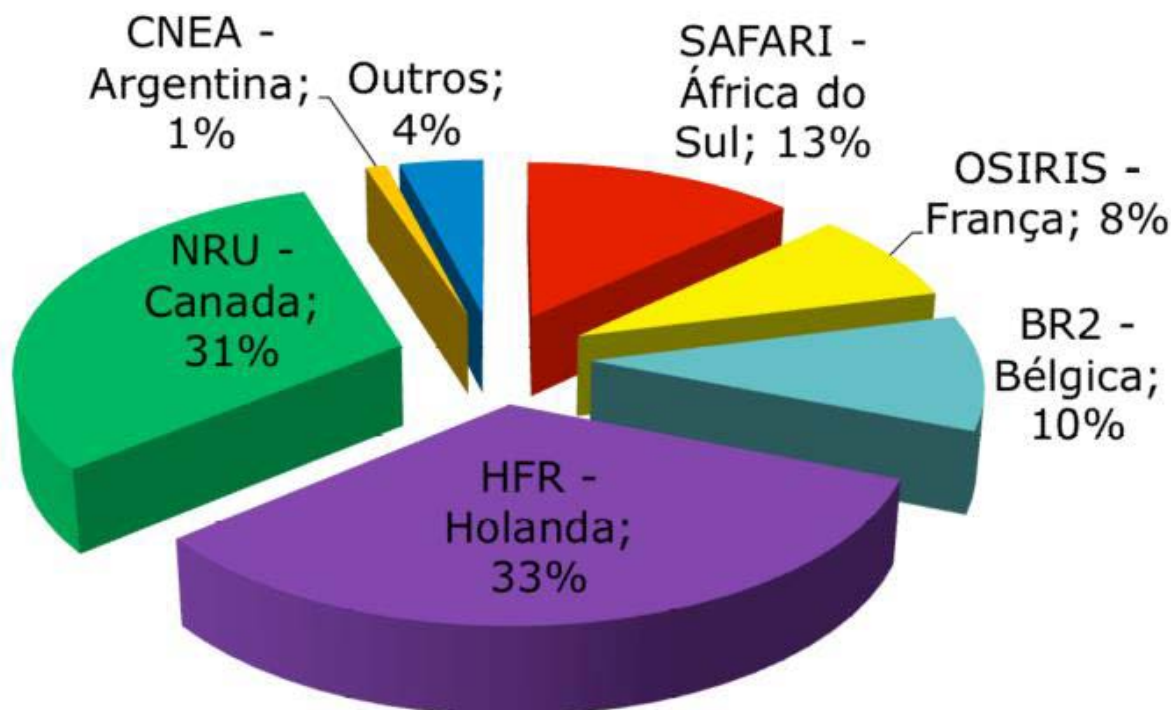
Produção: É importado. Recomenda-se obtenção em reator, como subproduto da fissão do urânio-235 sob bombardeamento com nêutrons:

${}^{235}_{92}\text{U} + {}^1_0\text{n} \rightarrow {}^{236}_{92}\text{U}^* \rightarrow {}^{99}_{42}\text{Mo} + X + z {}^1_0\text{n} + \gamma$, onde X = outros produtos de fissão e z = número de nêutrons. Alternativamente, em reator, por ${}^{98}\text{Mo} (n, \gamma) {}^{99}\text{Mo}$.

O ${}^{99}\text{Mo}$ é usado como matéria-prima para a síntese de outro radioisótopo, o tecnécio-99-metaestável (${}^{99\text{m}}\text{Tc}$), o mais utilizado em exames PET. O Brasil atualmente importa 100% de seu ${}^{99}\text{Mo}$,⁴¹ mas deverá passar a produzir toda a demanda nacional quando o RMB for construído, discutido na seção 3.7.2.

A figura 9 informa de que reator advinha cada fração de ${}^{99}\text{Mo}$ importada pelo país em 2010.

Figura 9 – Contribuição de ${}^{99}\text{Mo}$ por reator



Fonte: Mengatti¹⁷, 2010

O funcionamento dos geradores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ está explicado na seção 3.5.18, “Tecnécio-99m”.

3.5.16 Rádio-223

Disponibilidade: 27 estabelecimentos em 15 cidades dos estados de BA, DF, MG, PB, PR, RJ, RS, SE, SP.

Forma de distribuição: Informação não disponível.

Produção: Informação não disponível.

Um emissor de partículas α que, por sua similaridade química com o cálcio, acumula-se nos ossos, sendo utilizado em terapia paliativa das dores provocadas por metástases ósseas. O alto poder ionizante e curto alcance das partículas α por ele emitidas mata o tecido tumoral sem expor tecidos não-ósseos a radiação indevida.

3.5.17 Samário-153

Disponibilidade: 288 estabelecimentos em 125 cidades de todos os estados brasileiros.

Forma de distribuição: Moléculas marcadas (ácido etilenodiaminotetrametilenfosfônico [EDTMP] e hidroxiapatita).

Produção: Em reator, por $^{152}\text{Sm}(n, \gamma)^{153}\text{Sm}$.

Na forma de ^{153}Sm -Hidroxiapatita, é utilizado para diagnóstico de patologias ósseas. Na forma de EDTMP- ^{153}Sm , age como paliativo das dores provenientes de metástases ósseas de câncer de próstata e mama, entre outros.^{10, 17}

3.5.18 Tecnécio-99m

Disponibilidade: 377 clínicas em 144 cidades de todos os estados brasileiros.

Forma de distribuição: Geradores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Produção: A mesma do ^{99}Mo .

É o mais disseminado radioisótopo do Brasil, atendendo a mais de 80% dos procedimentos de medicina nuclear de rotina no país,¹⁶ sendo o mais utilizado em SPECT. Marques *et. al.* (2001) explicam que diversas características o tornam ideal para este fim:

[...] meia-vida de 6,01 horas; decaimento por emissão de radiação gama pura, com fótons de 140 keV; a praticidade da obtenção do radioisótopo a partir de um sistema gerador de molibdênio-99/tecnécio-99m ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$); a possibilidade do metal atingir vários estados de oxidação e de coordenação, dando origem a diferentes radiofármacos, a partir da simples reconstituição de conjuntos de reativos liofilizados ("kits") [...]. Também, o baixo índice de reações adversas desses agentes, quando comparado a outros agentes de contraste, favorecem sua ampla utilização.⁶³

O $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é distribuído para os locais de uso através de geradores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, detalhados por De Araújo (2005):

O gerador é um sistema fechado, composto por uma coluna cromatográfica de óxido de alumínio (Al_2O_3), na qual é depositada uma atividade conhecida de ^{99}Mo , o qual desintegra-se na coluna e origina o $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Fazendo-se passar através da coluna uma solução salina estéril (solução NaCl 0,9%), coleta-se no líquido eluente somente o tecnécio-99m na forma de pertecnetato de sódio ($\text{Na}^+\text{TcO}_4^-$), enquanto que o ^{99}Mo permanece adsorvido na coluna de alumina. [...] A vida útil de um gerador pode variar

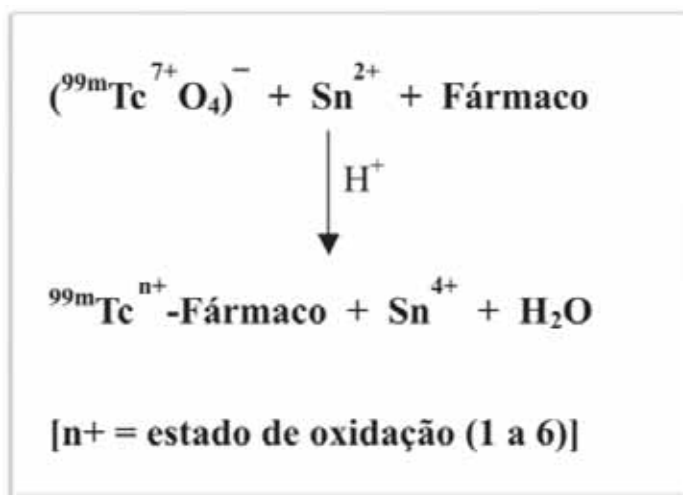
O Ipen produz 15 reagentes liofilizados não radioativos, chamados “kits”, cada um visando um órgão diferente do corpo humano, que são enviados para os estabelecimentos.^{31, 32} Ao serem reagidos com o ^{99m}Tc extraído do gerador, obtêm-se os radiofármacos, como explica De Araújo (2005):

A própria solução de pertecnetato de sódio eluída do gerador constitui-se em um radiofármaco. Administrado intravenosamente, permite a aquisição de imagens das glândulas tireoide e salivar, sendo também utilizada em estudos de fluxo sanguíneo e pesquisas de sangramento oculto. Entretanto, a grande utilidade da solução de $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ está no seu uso na marcação de moléculas, resultando em diversos radiofármacos com especificidade por diferentes órgãos e sistemas do organismo.⁶⁴

Tais kits são compostos pelo fármaco a ser ligado com o ^{99m}Tc , um agente redutor para reduzir o íon pertecnetato extraído do gerador a ^{99m}Tc livre, e aditivos (agentes antioxidantes, antimicrobianos e estabilizantes). Esses componentes são transformados em pó liofilizado mantido em atmosfera de gás nitrogênio, para maior conservação.⁶

A figura 12 demonstra a reação do íon pertecnetato com o fármaco do kit, com cloreto de estanho como agente redutor:

Figura 12 - Esquema geral da reação de oxirredução e complexação para obtenção dos radiofármacos de tecnécio-99m.



Fonte: Marques *et. al.*⁶³, 2001

Seguem os reagentes produzidos e as indicações dos radiofármacos de ${}^{99m}\text{Tc}$ subsequentes.^{31, 64}

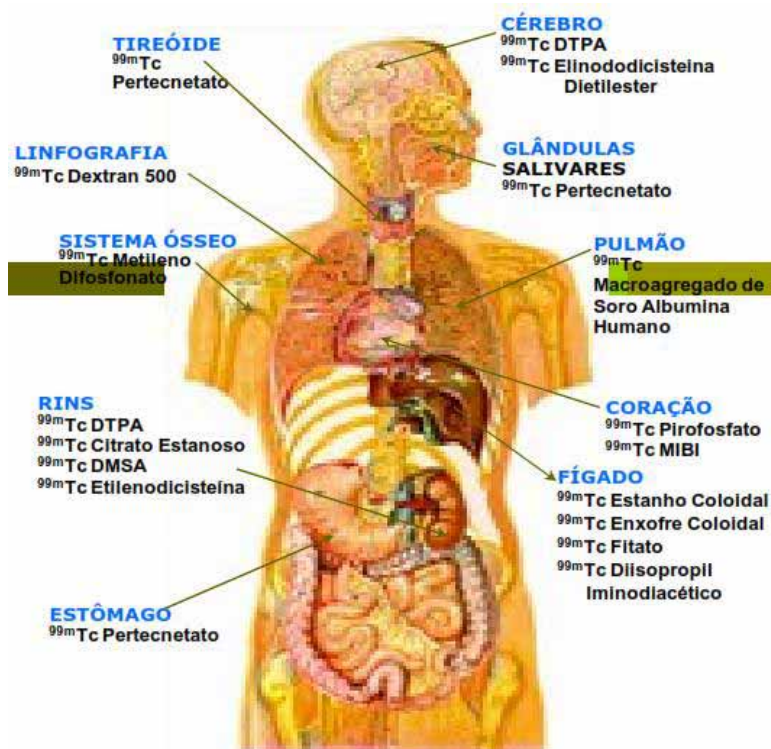
- DEXTRANA-500-TEC (dextrana 500) e DEXTRANA-70-TEC (dextrana 70): linfocintilografia e ROLL (localização radioguiada de lesão oculta).
- DISIDA-TEC (disofenina): cintilografia do fígado e vias biliares.
- DMSA-TEC (ácido dimercaptosuccínico) e EC-TEC (etilenodicisteína): Se concentra no córtex renal, sendo usado para cintilografia dos rins.
- DTPA-TEC (ácido dietilenotriaminopenta-acético): cintilografia renal dinâmica, determinação da filtração glomerular, cistocintilografia, cintilografia cerebral e estudo de inalação pulmonar.
- ECD-TEC (dicloridrato de etilenodicisteína dietiléster): Este complexo lipofílico consegue atravessar a barreira hematoencefálica, distribuindo-se no tecido cerebral, sendo assim usado para cintilografia do cérebro. Também possibilita

estudos de perfusão sanguínea cerebral, que ajudam no diagnóstico de doenças como o Mal de Parkinson e Doença de Alzheimer, entre outras.

- ESTANHO-TEC (fluoreto estanoso): cintilografias hepatoesplênica, da medula óssea, do trânsito esofágico, de refluxo gastroesofágico e de esvaziamento gástrico.
- FITATO-TEC (ácido fítico): cintilografia hepática e linfocintilografia.
- GHA-TEC (glucoheptonato de cálcio): cintilografias renal e cerebral.
- MACRO-TEC (macroagregado de albumina): cintilografia pulmonar e ROLL.
- MDP-TEC (ácido medrônico): Deposita-se em áreas de crescimento ósseo, sendo o MDP-⁹⁹Tc um dos radiofármacos mais utilizados na medicina nuclear, por seu valor na pesquisa de metástases ósseas de pacientes com câncer.
- PIRO-TEC (pirofosfato dissódico): cintilografias óssea, do miocárdio e sincronizada das câmaras cardíacas, e marcação de hemácias.
- ALBUMINA-TEC (albumina humana): linfocintilografia e perda proteica intestinal.
- MIBI-TEC (tetrafluoroborato tetramibi cuproso): cintilografias cardíaca, mamária e imagem da paratireoide.

A figura 13 demonstra visualmente o alvo de alguns desses radiofármacos:

Figura 13 – Aplicações do ^{99m}Tc em diagnóstico.



Fonte: Mengatti¹⁷, 2010

A IAEA aponta que possibilidades futuras para radiofármacos de ^{99m}Tc incluem “diagnóstico por imagem do sistema linfático, de vasos sanguíneos novos (angiogênese) e o monitoramento de terapias genéticas” e “produtos de ^{99m}Tc para uso em SPECT, para visualizar receptores no cérebro, o que ajudaria no cuidado a pacientes com disfunções motoras”.⁴²

Desde Julho de 2014, o fornecimento de ^{99}Mo , matéria-prima importada da Argentina, Canadá e África do Sul para a síntese do ^{99m}Tc , está reduzida a menos da metade do normal, pois os dois últimos países apresentaram problemas no fornecimento. Este fato trouxe à tona a necessidade do país de encontrar maneiras alternativas de obter ^{99}Mo , até que o Reator Multipropósito Brasileiro (RMB) fique pronto.⁶⁵ O RMB é discutido na seção 3.7.2.

Nota: O radioisótopo é denominado “metaestável” porque se encontra em um estado de elevada energia, decaindo ao estado basal (^{99}Tc) pela emissão do raio γ . A meia vida de 211.100 anos do ^{99}Tc torna sua atividade tão baixa que não oferece perigo ao paciente.

3.5.19 Tálcio-201

Disponibilidade: 344 clínicas em 138 cidades de todos os estados brasileiros.

Forma de distribuição: Primária (cloreto de tálcio).

Produção: Em ciclotron, por $^{203}\text{Tl}(p, 3n)^{201}\text{Pb}$, que então decai por captura eletrônica a ^{201}Tl .

Cloreto de tálcio-201 é utilizado como marcador do coração. Apesar de o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ exercer a mesma função de forma mais vantajosa, a demanda por ^{201}Tl continua crescendo, e ainda é o padrão ouro para a diagnóstico de perfusão miocárdica e cardiopatia isquêmica, em grande parte devido à experiência clínica acumulada com este radioisótopo.¹⁰ Sua captação pelo miocárdio é rápida, e é mediada pelas difusões ativa e passiva pela membrana celular. Uma propriedade muito interessante é sua capacidade de redistribuição em resposta a alterações de fluxo induzidas pelo estresse físico ou farmacológico, o que permite identificar patologias como isquemia ou fibrose do miocárdio.⁵²

3.6 PROBLEMAS NA MEDICINA NUCLEAR BRASILEIRA ATUALMENTE

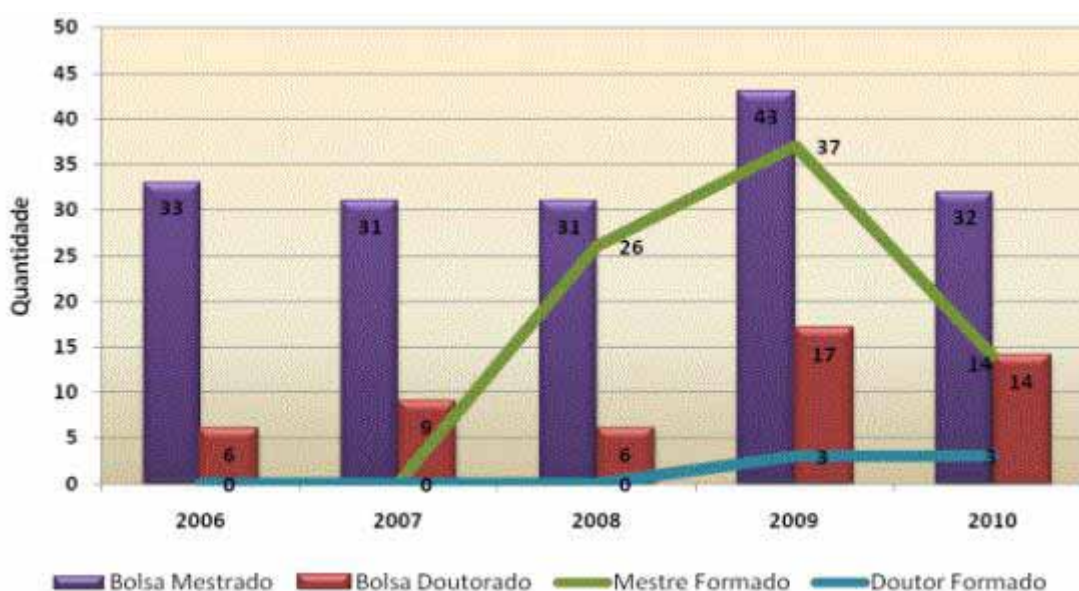
3.6.1 Escassez de Mão de Obra

A CNEN (2013) aponta crise de mão-de-obra qualificada na área nuclear:

Atualmente, o país conta com um conjunto de profissionais experientes, com sólida formação e conhecimento da área nuclear. Entretanto, este grupo não está dimensionado para atender ao crescimento da demanda, sendo necessário incrementar a renovação e a reposição dos quadros técnicos existentes, de tal forma a possibilitar a sustentabilidade da competência hoje existente. Desde 2006 o setor nuclear conta com um programa que oferece bolsas de mestrado e doutorado, direcionadas a alunos de pós-graduação de várias instituições de ensino do país, conforme dados apresentados a seguir. No entanto, esse esforço é insuficiente para atender às demandas do setor, sendo necessário duplicar, a médio prazo, o número de profissionais formados nos diversos segmentos.¹⁶

A figura 14 aponta a somatória da formação acadêmica recente nos centros diretamente ligados à CNEN:

Figura 14 – Formação de Recursos Humanos de Pós-Graduação na CNEN



Fonte: CNEN¹⁶, 2013

A figura 15 quantifica a formação acadêmica na área nuclear no Ipen nos últimos seis anos, que, por ser uma autarquia estadual, sendo apenas administrada pela CNEN, contabiliza seus dados separadamente:

Figura 15 – Indicadores de Ensino do Ipen

	2013	2012	2011	2010	2009	2008	Total
Mestrado concluído	87	75	99	93	101	109	564
Mestrado em andamento	179	190	201	217	233	251	1271
Doutorado concluído	56	39	36	31	46	39	247
Doutorado em andamento	212	236	237	219	201	183	1288
Iniciação científica concluída	112	133	109	166	124	126	770
Iniciação científica em andamento	201	191	206	159	172	149	1078
Total	847	864	888	885	877	857	

Elaboração nossa. Fonte dos dados: Ipen⁶⁶

Este número, de menos de 1000 pós-graduandos formados anualmente, parece insuficiente perante à demanda, que, como já visto, é de mais de 1 milhão e 700 mil procedimentos e cresce 10% todo ano.

Podem realizar pós-graduação na área nuclear os graduandos de cursos nas áreas de Ciências Exatas e da Terra, Ciências Biológicas, Ciências da Saúde — o que inclui o farmacêutico — e Engenharias.^{67, 68}

3.6.2 Pouco Reconhecimento do Farmacêutico na Medicina Nuclear

Uma equipe de medicina nuclear pode empregar: “radiofarmacêuticos, radioquímicos, físicos especializados em física médica, enfermeiros, entre outros, que desenvolvem suas tarefas com estreita colaboração, cada um com

responsabilidades bem definidas”.⁶⁹ A farmacêutica Miriam Roseli Yoshie Okamoto, do Centro de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), destaca a importância do profissional na área:

Cabe ao farmacêutico pesquisar, sintetizar, controlar, fornecer, manipular e dispensar os radiofármacos para o paciente de medicina nuclear. Assim, ele utiliza todo o conhecimento de sua graduação em produção, controle de qualidade e manipulação de medicamentos estéreis – a única diferença é que também são radioativos, o que exige, na prática, cuidados adicionais como blindagens de chumbo, controle da exposição e adequação de alguns processos.⁷⁰

Em serviços de medicina nuclear menores, onde só ocorre controle de qualidade, fracionamento de doses e marcação de moléculas com ^{99m}Tc , a presença do farmacêutico não é obrigatória, pois estes procedimentos são muito simples e padronizados, e o farmacêutico ficaria ocioso a maior parte do tempo. Já em serviços com maior volume, sua presença se torna desejável, e caso ocorra produção de radiofármacos para comercialização, passa a ser obrigatória.⁶⁹ Na opinião de Pau Brasil *et. al.* (2012), o radiofarmacêutico ainda é pouco reconhecido no Brasil, devido a falta de legislação específica, ao contrário do que ocorre nos Estados Unidos, Japão e União Europeia, que consideram a radiofarmácia uma subespecialidade regular da farmácia.²⁹

3.6.3 Falta de Infraestrutura

A figura 16 mostra as cidades do país que possuem pelo menos um estabelecimento com autorização para comercializar pelo menos um radioisótopo de qualquer tipo:



Figura 16 – Mapa das cidades com estabelecimentos que utilizam radioisótopos. Os pontos vermelhos representam tais cidades, 144 no total.

Fonte: Elaboração nossa, a partir do Google Earth, tomando como base a tabela da CNEN³³

A concentração de estabelecimentos nas regiões Sul e Sudeste do país é evidente, em contraste à escassez dos mesmos no Norte e no Nordeste. Tendo em vista que quase a totalidade dos radioisótopos utilizados no país é distribuída pelo Ipen, como já foi citado, os estabelecimentos distantes de São Paulo padecem de problemas de atrasos na entrega dos radioisótopos, causando transtorno aos pacientes, que têm seus exames remarcados. Os custos de transporte também se somam, de modo que um mesmo radiofármaco que custa R\$ 72 em São Paulo passa a custar R\$ 500 no Rio Grande do Sul. O ônus é potencializado ao se considerar que as perdas por decaimento radioativo também são maiores, tendo o estabelecimento que pedir em maior quantidade para compensar este fato.⁷¹ Mais centros de produção e/ou distribuição espalhados pelo território geográfico não só ajudariam nessas questões como também estimulariam a abertura de mais estabelecimentos em lugares longínquos, para a vantagem dos residentes desses locais, que hoje gastam maior tempo e dinheiro se deslocando até os centros distantes.

3.7 PERSPECTIVAS PARA O FUTURO

3.7.1 A Crise Mundial de Molibdênio

O Canadá é o principal fornecedor mundial de ⁹⁹Mo, através de seu reator NRU (sigla para Pesquisa Universal Nacional), que começou a funcionar em 1957 nos laboratórios Chalk River, em Ontario, um dos laboratórios governamentais de ciência do país. O reator utiliza urânio altamente enriquecido (HEU), sendo que 95% do ⁹⁹Mo mundial é produzido usando-se este combustível. Ele também pode ser usado na fabricação de bombas atômicas, o que é contrário aos ideais do Tratado de Não-proliferação de Armas Nucleares, o qual o Canadá defende intensamente no

cenário político mundial. Devido a este fato e à idade avançada do reator, ele está programado para desativação em 2016, o que reduzirá consideravelmente a oferta mundial de ^{99m}Tc , já que a meia-vida do ^{99}Mo de apenas 66 horas torna seu estoque a longo prazo economicamente inviável.

Além do NRU, o reator francês OSIRIS será desligado em 2015, e em 2018 será a vez do holandês HFR e do belga BR2, todos os três produtores de ^{99}Mo . Com isso, sobrarão apenas três reatores produtores deste radioisótopo no mundo: o sul-africano SAFARI-1, o australiano OPAL e o argentino RA-3, que não conseguiriam produzir quantidade suficiente para atender a demanda mundial, gerando uma crise mundial de fornecimento.⁷²

Felizmente, o Reator Multipropósito Brasileiro, que está sendo construído na cidade de Iperó, SP, pretende produzir 100% da demanda brasileira de ^{99}Mo por meio do bombardeio de ^{235}U com nêutrons, urânio este sendo de baixo enriquecimento (LEU), que não serve para a fabricação de armas nucleares.¹⁷

3.7.2 O Reator Multipropósito Brasileiro

A mais promissora novidade para o futuro da radiofarmácia no Brasil é a construção do Reator Multipropósito Brasileiro (RMB), que deverá garantir a autossuficiência do país na produção de 100% dos radioisótopos atualmente importados (^{14}C , ^{51}Cr , ^{68}Ge , ^{125}I , ^{131}I , ^{111}In , ^{192}Ir , ^{177}Lu , ^{99}Mo e ^{90}Y), trazendo diversas vantagens, sendo as principais: redução do custo de sua obtenção; diminuição da vulnerabilidade do país frente a possíveis crises de fornecimento, como a crise de molibdênio-99 previamente mencionada; e drástico encurtamento das distâncias de transporte dos radioisótopos, já que não viriam mais do exterior, reduzindo bastante as perdas durante o trajeto, especialmente para os radioisótopos de meia vida curta.

O RMB está em seus estágios iniciais, e possui um orçamento de mais de R\$ 1 bilhão por ano durante seis anos. No momento, aguarda parecer da CNEN que comprove a segurança do reator, e também do Ibama, após este órgão verificar que a construção não acarretará danos ambientais significativos.⁶⁹

3.7.3 Pesquisa e Desenvolvimento de Radiofármacos no Brasil

3.7.3.1 Potencial para novos radioisótopos

Seguem alguns radioisótopos notáveis que ainda não são utilizados no Brasil:

Carbono-11: Este radioisótopo emite um pósitron em 100% dos decaimentos.

O ^{11}C possui enorme potencial em pesquisa e diagnóstico, já que este elemento está presente em todas as moléculas orgânicas. Em teoria, seria possível criar um marcador a partir de qualquer molécula orgânica, ao substituir-se um de seus átomos de carbono estável pelo ^{11}C . No entanto, seu maior inconveniente é a meia-vida de apenas 20 minutos, o que significa que ele precisa ser produzido e administrado ao paciente no mesmo local. A seção 3.7.3.3 detalha alguns radiofármacos de ^{11}C em desenvolvimento no Brasil.

Cobre-64: Com meia-vida de 12,7 horas, seu decaimento atípico, que emite ambos os tipos de radiação beta, o torna apto para diagnóstico e terapia. O Ipen está testando sua produção através da reação $^{64}\text{Ni}(p, n)^{64}\text{Cu}$ em um de seus cíclotrons, para então produzir ^{64}Cu -ATSM e ^{64}Cu -DOTATOC.⁴¹ O primeiro, por sua tendência em se acumular em tecidos com pouco aporte de oxigênio (hipóxia) poderá servir para a detecção e tratamento de tumores hipóxicos, e o ^{64}Cu -DOTATOC, um análogo da somatostatina, poderá ser

utilizado contra tumores neuroendócrinos, da mesma forma que o ^{68}Ga -DOTANOC (figura 8).

Xenônio-133: Este gás nobre é usado em estudos de ventilação pulmonar, em que o paciente respira o radioisótopo e câmeras-gama medem a quantidade de radioatividade em diferentes áreas do pulmão. Permite detecção de êmbolos pulmonares e avaliação do funcionamento geral dos pulmões.⁷³ É produzido pela fissão do ^{235}U após bombardeamento com nêutrons, em reator. O Brasil possui uma das maiores reservas de minério de urânio do mundo, de forma que a falta de matéria-prima não seria um impedimento para sua produção.

Rênio-188: Com meia-vida de 17 horas, emite partículas β^- de alta energia, que penetram com eficácia tumores sólidos, e também raios γ de energia 155 keV, muito similar à emitida pelo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (140 keV), sendo portanto facilmente detectada por câmeras gama. A melhor forma de obtê-lo é com geradores $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$, tungstênio-188 este produzido pela reação $^{186}\text{W}(2n)^{188}\text{W}$. No entanto, como é necessária a captura de dois nêutrons simultaneamente, é preciso um alto fluxo de nêutrons para que haja rendimento de produção aceitável. Somente cinco reatores no mundo possuem fluxo suficientemente alto para tal, e nenhum é brasileiro.⁷⁴ Assim, o ^{188}Re poderia ser produzido no Brasil através da reação $^{187}\text{Re}(n, \gamma)^{188}\text{Re}$, que é eficiente mesmo em reatores de fluxo de nêutrons moderado.³⁶

Zircônio-89: Um emissor de pósitrons útil na marcação de anticorpos. Nem todos os radioisótopos são bons para marcar essas proteínas: é necessário que o radioisótopo tenha boa estabilidade de ligação *in-vivo* ao anticorpo e meia-vida similar à vida biológica do anticorpo (alguns dias), sendo a meia-

vida do ^{89}Zr de 3,3 dias. Pode ser produzido em ciclotron pela reação $^{89}\text{Y}(p, n)^{89}\text{Zr}$.⁷⁵

Estes são apenas alguns dentre muitos exemplos. Claramente, o potencial para expansão do rol de radioisótopos é grande, desde que haja infraestrutura correta, e sejam feitas as pesquisas adequadas, fato que é dificultado por alguns fatores, como será visto na seção 3.7.3.2.

3.7.3.2 Dificuldades

Mengatti (2009, 2013), diretor de produtos e serviços do Ipen, aponta as principais barreiras para realização de projetos de Pesquisa e Desenvolvimento de radiofármacos no Brasil:

- Problemas na aquisição de insumos, principalmente proteínas e anticorpos;
- [Dificuldade em encontrar] recursos humanos especializados e dedicados especificamente a Pesquisa e Desenvolvimento.
- Dificuldades na aprovação de projetos de pesquisa por agências de fomento nacionais.
- Rígida legislação relacionada à produção de radiofármacos (RDCs 38, 39, 63 e 64 da ANVISA)
- Ausência no país de um ciclotron de alta energia, de pelo menos 70 MeV.

17,41

Na opinião de Celso Dario Ramos, presidente da SBMN, os requisitos de aprovação para comercialização de novos radiofármacos, baseados as diretrizes da Resolução nº 63 da Anvisa, são excessivamente severas, visto que: “O trâmite de aprovação é igual ao de outros medicamentos, no entanto, são substâncias mais seguras” e que em “[...] mais de 50 anos de produção no Brasil, nunca houve sequer

um registro de caso de reação de paciente por conta dessas substâncias”.¹³ A legislação não leva em conta as particularidades dos radiofármacos, que frequentemente têm validade de poucas horas ou menos, frente a medicamentos tradicionais, feitos para durar anos. Ao aplicar as mesmas regras para ambos, o que também ocorre em outros países, as agências reguladoras dificultam o avanço da medicina nuclear.⁷⁶

3.7.3.3 Projetos de desenvolvimento atualmente em curso

A despeito das dificuldades citadas na seção anterior, projetos de desenvolvimento de novos radiofármacos têm ocorrido no país, como os detalhados abaixo:

Microesferas de hólmio-166 e ítrio-99 estão sendo desenvolvidas para o tratamento de câncer de fígado.^{32, 77}

O CDTN, em Minas Gerais, estuda a produção de fluorotinidina (¹⁸F-FLT) como marcador para o pulmão.⁷⁸

A Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, em Belo Horizonte, MG, está realizando um estudo clínico de metionina marcada com carbono-11, para estudos do cérebro. O estudo está em fase pré-clínica.⁷⁸

O Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InRad – HC-FMUSP) concluiu em 2014 um estudo pré-clínico com a molécula ¹¹C-tioflavina T (*Pittsburgh Compound B*, ou ¹¹C-PiB), produzida para este estudo no ciclotron do InRad. A molécula, que já é utilizada em alguns centros especializados na Europa, EUA e Japão há 10 anos, se liga a placas beta-amiloides no cérebro, característicos da Doença de Alzheimer, de forma que o ¹¹C-PiB pode fornecer um diagnóstico preciso e precoce da doença. O estudo entra

agora em fase de validação, para que o radiofármaco possa ser usado em pacientes.⁷⁹

Nanorradiofármacos (radiofármacos cujas partículas têm diâmetro na escala de bilionésimos de metro) de ^{153}Sm e ^{157}Sm foram desenvolvidos por pesquisadores do Laboratório de Nanorradiofármacos da Universidade Federal do Rio de Janeiro, para o tratamento paliativo das fortes dores provocadas por metástases ósseas. O farmacêutico Ralph Santos-Oliveira, coordenador do projeto, explica as vantagens: “Por essa dosagem bem menor, os novos compostos expõem o organismo a menos radiação. Além disso, atingem o tumor com maior precisão e, portanto, com menor risco de afetar órgãos sadios próximos”.⁷⁷ O mesmo laboratório também desenvolve partículas nanométricas de ácido dimercaptosuccínico marcadas com $^{99\text{m}}\text{Tc}$, para diagnóstico de tumores e infecções renais. Elas se aderem ao tecido tumoral, o que facilita descobrir se o que está ocorrendo é um câncer ou uma infecção. A equipe de Santos-Oliveira agora testa esse nanorradiofármaco contra 37 outras linhagens tumorais, como o câncer de pulmão.^{77, 80}

O Instituto do Cérebro da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) irá produzir o ^{18}F -flumazenil, que será usado para localizar focos epileptogênicos no cérebro, como parte da avaliação pré-cirúrgica de epilepsia. A PUCRS pretende produzir ^{11}C -colina, ^{11}C -metionina e ^{11}C -acetato, este último imprescindível no diagnóstico de câncer de próstata.⁸¹

A fluorcolina- ^{18}F , que é melhor que a ^{18}F -FDG para o diagnóstico do câncer de próstata, foi desenvolvida pelo CDTN e deverá entrar em estudo clínico em breve, com duração de três anos, com planos de recrutar 300 voluntários com câncer de próstata do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), para depois receber aprovação da Anvisa.⁸²

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A medicina nuclear no país vem crescendo, especialmente após a Emenda Constitucional nº 49, de 2006, que estimulou clínicas privadas a ter seus próprios ciclotrons, passando a depender menos dos órgãos públicos para exames PET. Não obstante, ainda há um longo caminho pela frente. O potencial inexplorado de novos radioisótopos e radiofármacos é grande, mas para facilitar essa exploração são necessárias menores exigências regulatórias e menos burocracia, vista a segurança comprovada dos radiofármacos quando comparados a fármacos comuns. Para isto, a Anvisa poderia passar a considerar os resultados de estudos de segurança clínica realizados no exterior, algo que não parece fazer atualmente, para que outro estudo não precisasse ser realizado no Brasil. Também é necessário o estímulo da educação na área nuclear, para que haja um número de profissionais compatível com o crescimento. E tal ensino não pode se limitar só ao terceiro grau. Um maior ensino da Física e Química nucleares, desde o ensino médio, certamente estimularia mais jovens a seguir carreira na área nuclear. Por fim, mais centros de produção de radiofármacos precisam ser instalados em locais distantes, pois clínicas de medicina nuclear perdem muito dinheiro com decaimento radioativo durante o trajeto, e pacientes perdem muito tempo e dinheiro se deslocando até elas. O potencial do RMB como força estimuladora da criação de novas clínicas de medicina nuclear em estados com baixa concentração das mesmas foi desperdiçado, já que está sendo construído no estado de São Paulo, onde já existe o Ipen. Caso fosse construído em Recife, PE, por exemplo, estaria a uma distância mediana das principais capitais do Nordeste, certamente estimulando o desenvolvimento da medicina nuclear na região.

5 REFERÊNCIAS

- 1 DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. **Mortalidade proporcional por grupos de causas – Período 2011**. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/c04.def>>. Acesso em: 29/set/2014
- 2 ROBILOTTA, C. C. A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. **Rev. Panam. Salud Publica**, v. 20, p. 134-142, 2006
- 3 SANTOS-OLIVEIRA, R.; CARNEIRO-LEÃO, A. M. dos A. História da radiofarmácia e as implicações da Emenda Constitucional N. 49. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v. 44, n. 3, jul./set. 2008
- 4 PURDUE UNIVERSITY. **Types of radioactive decay**. Disponível em: <<https://www.chem.purdue.edu/courses/chm11500.jnash/handouts/decays.pdf>>. Acesso em: 15/set/2014
- 5 Google Imagens. **IEA-R1**. Disponível em: <<http://goo.gl/TySCqg>>. Acesso em: 06/10/2014
- 6 OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; FERREIRA, D.; COELHO, P.; VEIGA, F. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, v. 42, n. 2, 2006
- 7 LIBERAL, F. D. C. G. **Avaliação e caracterização por métodos computacionais de diferentes radioisótopos no contexto da terapia paliativa de metástases ósseas**. Monografia. Universidade do Porto, Portugal, 2013. Disponível em: <http://paginas.fe.up.pt/~tavares/downloads/publications/relatorios/Monografia_Francisco_Liberal.pdf>. Acesso em: 01/set/2014
- 8 EPA - United States Environmental Protection Agency. **Gamma Rays**. Disponível em: <<http://www.epa.gov/radiation/understand/gamma.html>>. Acesso em: 10/set/2014

9 SAMPSON, C. B.; THEOBALD, T. **Sampson's Textbook of Radiopharmacy**, 4th ed. Pharmaceutical Press, London, 2011, 744 p.

10 DE ARAÚJO, E. B.; LAVINAS, T.; COLTURATO, M. T.; MENGATTI, J. Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, vol. 44, n. 1. Jan./mar. 2008.

11 ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **CTT – Radiofármacos**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/ctt/conteudo/cont_comite_tecnico_radio.htm>. Acesso em: 16/out/2014

12 IAEA - International Atomic Energy Agency. **Cyclotron produced radionuclides: Principles and practice**. Technical Report Series n. 465. Vienna, 2008. Disponível em: <http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/trs465_web.pdf>. Acesso em: 09/jun/2014

13 SBMN - Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear. Regulamentação de radiofármacos no Brasil. **Medicina Nuclear em Revista**, Ed. 06, p. 28-29, abr./mai./jun. 2014. Disponível em: <http://www.rspress.com.br/userfiles/projetos/editorial_329/#/28/>. Acesso em: 13/jul/2014

14 UOL - Olhar Digital. **Reatores nucleares: sabia que existe um dentro da cidade de São Paulo?** (vídeo digital). 24 de jul. de 2011. Disponível em: <http://olhardigital.uol.com.br/video/reatores_nucleares_sabia_que_existe_um_dentro_da_cidade_de_sao_paulo/19548>. Acesso em: 16/out/2014

15 Mayo Clinic. **Nuclear medicine: answering your questions**. Disponível em: <http://www.ansto.gov.au/__data/assets/pdf_file/0019/32941/Nuclear_Medicine_Brochure_May08.pdf>. Acesso em: 20/set/2014

16 CNEN - Comissão Nacional de Energia Nuclear. **Relatório de gestão do exercício de 2013**. Disponível em: <<http://www.cnen.gov.br/acnen/relatorios/Rel-gestao-2013.pdf>>. Acesso em: 27/ago/2014

17 MENGATTI, J. **Produção de radiofármacos**. II Workshop Internacional Enumas. São Paulo, 20 de Ago. de 2010. Apresentação em Powerpoint. Disponível em: <<http://www.nipeunicamp.org.br/enumas2010/apresentacoes/Jair%20Mengatti%20-%2020-08.pdf>>. Acesso em: 18/maio/2014

18 IEN – Instituto de Engenharia Nuclear. **Produção de radiofármacos**. Disponível em: <<http://www.ien.gov.br/areas/radiofarmacos.php>>. Acesso em: 08/out/2014

19 CRCN-NE – Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste. **Cíclotron**. Disponível em: <<http://www.crcn.gov.br/>>. Acesso em: 08/out/2014

20 CDTN – Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear. **O CDTN**. Disponível em: <http://www.cdtm.br/O_CDTN>. Acesso em: 08/out/2014

21 IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (vídeo digital). Disponível em: <<https://vimeo.com/70641457>>. Acesso em: 10/jul/2014

22 WANG, Y. **Nuclide imaging: planar scintigraphy, SPECT, PET**. Polytechnic University, Brooklyn. Disponível em: <http://eeweb.poly.edu/~yao/EL5823/NuclearImaging_ch8_9.pdf>, Acesso em: 27/set/2014

23 COSTA, R. F. **Desenvolvimento de métodos de purificação do Gálio-67 e Gálio-68 para a marcação de biomolécula** (Tese de mestrado). IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2012.

24 UNIVERSITY OF UTAH. **Imaging**. Disponível em: <<http://uuhsu.utah.edu/cacir/imaging.html>>, Acesso em: 25/set/2014

25 MILLET, P.; GRAF, C.; MOULIN, M.; IBANEZ, V. SPECT quantification of benzodiazepine receptor concentration using a dual-ligand approach. **J. Nucl. Med.**, v. 47, p. 783-792, 2006

26 LANGNER, J. **Event-driven motion compensation in Positron Emission Tomography: development of a clinically applicable method** (Tese de doutorado). Faculty of Medicine Carl Gustav Carus, University of Technology Dresden, Germany, 2008.

27 IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. **A história da produção de radiofármacos no Ipen.** Disponível em: <<https://www.ipen.br/sitio/?idm=113>>. Acesso em: 09/jun/2014

28 FOLHA DE S.PAULO. **Há 50 anos, Brasil inaugurava primeiro reator nuclear da América Latina.** Folha Online. Jan. 2008. Disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/ciencia/2008/01/366928-ha-50-anos-brasil-inaugurava-primeiro-reator-nuclear-da-america-latina.shtml>>. Acesso em: 09/jun/2014

29 PAU BRASIL, M.; DE BARROS, M. P.; ANTUNES, L. J.; SANTOS-OLIVEIRA, R. Hospital Nuclear Pharmacy Survey – Preliminary aspects in Brazil. **J. Young Phar.**, v. 4, p. 279-281, 2012.

30 IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. **SUS oferecerá exame PET para três tipos de câncer.** 25 de abr. de 2014. Disponível em: <<https://www.ipen.br/sitio/?idc=14712>>. Acesso em: 07/jul/2014

31 IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. **Produtos da diretoria de radiofarmácia.** Disponível em:< <https://www.ipen.br/sitio/?idm=115>>. Acesso em: 12/jun/2014

32 IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. **Ipen fornece produtos que auxiliam diagnóstico e terapia de doenças.** Agência Universitária de Notícias

– USP, ano 44, n. 51. Disponível em: <<http://www.usp.br/aun/imprimir.php?id=4024>>. Acesso em: 02/set/2014

33 CNEN - Comissão Nacional de Energia Nuclear. **Lista de entidades autorizadas**. Disponível em: < http://www.cnen.gov.br/seguranca/cons-ent-prof/lst-entidades-aut-cert.asp?p_ent=42&d=Medicina%20Nuclear>. Acesso em: 17/jun/2014

34 IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. **Conheça os produtos e serviços gerados pelo Ipen**. Disponível em: <<https://www.ipen.br/sitio/?idm=224>>. Acesso em: 19/set/2014

35 IAEA - International Atomic Energy Agency. **Directory of cyclotrons used for radionuclide production in member states – 2006 update**. Disponível em: <<http://www-naweb.iaea.org/napc/iachem/cyclotrons/PDF/DCRP.pdf>>, Acesso em: 27/set/2014

36 IAEA - International Atomic Energy Agency. **Manual for reactor produced radioisotopes**. IAEA-TECDOC-1340, 2003. Disponível em: < http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te_1340_web.pdf>, Acesso em: 21/jul/2014

37 IAEA - International Atomic Energy Agency. **Cyclotron produced radionuclides: physical characteristics and production methods**. Technical reports series n. 468. Vienna, 2009. Disponível em: <http://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/trs468_web.pdf>, Acesso em: 28/set/2014

38 MAN-SUNG, Y.; CARON, F. Life cycle and management of carbon-14 from nuclear power generation. **Prog. Nucl. Energ**, v. 48, Ed. 1, p. 2-36, 2006

39 CLIMEDI. **Teste Respiratório para o Diagnóstico da Bactéria Helicobacter Piloni (TRHP) - Cintilografia Aspiração Pulmonar**. Disponível em: <http://www.climedi.com.br/novidades_001.htm>. Acesso em: 12/jun/2014

40 HEGEDUS, O.; RYDEN, J.; REHNBERG, A. S.; NILSSON, S.; HELLSTROM, P. M. Validated accuracy of a novel urea breath test for rapid *Helicobacter pylori* detection and in-office analysis. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 14, n. 5, p. 513-520, 2002.

41 MENGATTI, J. **O estado da arte na produção de radiofármacos no Brasil.** Congresso “XI ENAN”, 26 de Novembro de 2013, Recife, Pernambuco, Brasil. Apresentação de slides. Disponível em: <<http://www.aben.com.br/Arquivos/186/186.pdf>>. Acesso em: 28/set/2014

42 IAEA - International Atomic Energy Agency. **Radiopharmaceuticals Production and Availability.** Disponível em: <https://www.iaea.org/About/Policy/GC/GC51/GC51InfDocuments/English/gc51inf-3-att2_en.pdf>. Acesso em: 04/ago/2014

43 IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. **Desde 1997, o Ipen, por meio dos aceleradores de partículas cíclotron Cyclone-30 e Cyclone-18, tem fornecido diariamente o radiofármaco 18F-FDG (fluorodeoxiglicose) para hospitais e clínicas.** 06 de maio de 2014. Disponível em: <<https://www.ipen.br/sitio/?idc=14737>>. Acesso em: 09/jun/2014

44 National Institutes of Health. **Sodium fluoride F 18 injection, solution.** U.S. National Library of Medicine, Dailymed. Disponível em: <<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=1ab87313-f82a-4819-9e32-f1320a747fef>>. Acesso em: 04/ago/2014

45 DELGADO, N. F.; SARRAFF, T. F.; ROLDÁN, M. T. M. Fósforo 32. Experiencia de 30 años en la policitemia vera. **R. Cubana Hematol. Inmunol. Hemoter**, v. 19, 2003.

46 TSAN, M.; SCHEFFEL, U. Mechanism of Gallium-67 Accumulation in Tumors. **J. Nucl. Med.**, v. 27, p. 1215-1219, 1986.

47 DAS, S. S.; HALL, A. V.; WAREHAM, D. V.; BRITTON, K. E. Infection Imaging with Radiopharmaceuticals in the 21st Century. **Braz. Arch. Bio. Tech.**, v. 45, p. 25-37, 2002.

48 SAPIENZA, M. T; BUCHPIGUEL, C. A.; HIRONAKA, F. H. **Medicina nuclear em oncologia**. Atheneu Rio, Ed. 1, 2008, 188 p.

49 POZZILLI, C.; BERNARDI, S.; MANSI, L.; PICOZZI, P.; IANNOTTI, F.; ALFANO, B.; BOZZAO, L.; LENZI, G. L.; SALVATORE, M.; CONFORTI, P.; FIESCHI, C. Quantitative assessment of blood-brain barrier permeability in multiple sclerosis using 68-Ga-EDTA and positron emission tomography. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**. V. 51, n. 8, p. 1058-1062, 1988.

50 RUFINI, V.; CALCAGNI, M. L.; BAUM, R. P. Imaging of neuroendocrine tumors. **Semin. Nucl. Med.**, v. 36, p. 228–247, 2006.

51 IEN – Instituto de Engenharia Nuclear. **Ipen e IEN atendem crescente demanda por iodo-123 ultrapuro**. O IEN na mídia. Disponível em: <http://www.ien.gov.br/noticias/midia_arquivo/fn_a8_n03.htm>. Acesso em: 12/ago/2014.

52 RADIOTRAÇADORES. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 86, São Paulo, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2006000700004&script=sci_arttext>. Acesso em: 26/ago/2014

53 KOEHLER, I.; GAGNON, K.; MCQUARRIE, S.; WUEST, F. Iodine-124: A Promising Positron Emitter for Organic PET Chemistry. **Molecules**, v. 15, p. 2686-2718, 2010.

54 NARRA, V. R.; HOWELL, R. W.; HARAPANHALLI, R. S.; SASTRY, K. S. R.; RAO, D. V. Radiotoxicity of Some Iodine-123, Iodine-125 and Iodine- 131-Labeled Compounds in Mouse Testes: Implications for Radiopharmaceutical Design. **J. Nucl. Med.**, v.33, p. 2196-2201, 1992.

55 FIORAVANTI, C. Ipen desenvolve técnica de produção de sementes e fios radioativos para tratar tumores. **Rev. Fapesp**, Ed. 162, ago. 2009. Disponível em: <<http://revistapesquisa.fapesp.br/2009/08/01/versao-nacional/>>. Acesso em: 15/jul/2014

56 IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. **Ipen inicia parceria com fabricante mundial de dispositivos médicos**. 25 de set. de 2012. Disponível em: <<https://www.ipen.br/sitio/?idc=12262>>. Acesso em: 17/jul/2014

57 RODRIGUEZ-MERCHAN, N. C.; GODDARD, N. J. The technique of synoviorthesis. **Haemophilia**, v. 7, s. 2, p. 11-15, 2001.

58 ASSI, P.E.; THOMAS, S.; GABRIEL, M.C.; LIBERATTO, J. W.; SILVA, C.P.G.; MAGALHÃES, J.V.; PERRI, M.L.; PEREIRA, A.M.; BARROS, D.R.D.; COSTA, D.A. Radiosinoviotese com citrato de ítrio-90: follow-up de 24 meses em 53 articulações de pacientes com artropatia hemofílica. **Radiol. Bras.**, v. 39, s. 2, p. 1-98, 2006.

59 VADEMECUM.ES. **Citrato de ytrio (90 Y) coloidal cis bio international**. Disponível em: <http://www.vademecum.es/medicamento-citrato+de+ytrio+%2890+y%29+coloidal+cis+bio+international_prospecto_75966>. Acesso em: 02/set/2014

60 ASSI, P.E.; THOMAS, S.; GABRIEL, M.C.; BARBOZA, M.; LIBERATTO, Jr. W.; DA COSTA, D. A. **Hidroxiapatita-ítrio 90: um novo radiofármaco para uso na artropatia hemofílica crônica (dados preliminares)**. Tema livre. Resumo 120, XXIV Congresso Brasileiro de Medicina Nuclear, 2008.

61 BODEI, L.; CREMONESI, M.; GRANA, C. M.; FAZIO, N.; IODICE, S.; BAIO, S. M.; BARTOLOMEI, M.; LOMBARDO, D.; FERRARI, M.E.; SANSOVINI, M.; CHINOL, M.; PAGANELLI, G. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. **Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.**, v.38, n. 12, p. 2125-2135, 2001.

62 DA SILVEIRA, E. Instrumento de radiação - Reator Multipropósito Brasileiro deve suprir o país de radiofármacos para diagnóstico e tratamento de doenças. **Rev. Fapesp**, Ed. 221, jul. 2014, 99 p.

63 MARQUES, F. L. N.; OKAMOTO, M. R. Y.; BUCHPIGUEL, C. A. Alguns aspectos sobre geradores e radiofármacos de tecnécio-99m e seus controles de qualidade. **Radiol. Bras.**, v. 34, n. 4, p. 233-239, 2001.

64 DE ARAÚJO, E. B. **A utilização do elemento tecnécio-99m no diagnóstico de patologias e disfunções dos seres vivos**. Cadernos temáticos de Química Nova na Escola. Disponível em: <<http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/06/a08.pdf>> . Acesso em: 18/08/2014

65 IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. **Falta de molibdênio-99 no Brasil preocupa especialistas**. 25 de jul. de 2014. Disponível em: <<https://www.ipen.br/sitio/?idc=14988>>. Acesso em: 07/jul/2014

66 IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. **Indicadores institucionais**. Disponível em: <<http://sistemas.ipen.br/Indicador/Consulta.exe/exibir>>. Acesso em: 04/ago/2014

67 CNEN - Comissão Nacional de Energia Nuclear. **Edital do processo de seleção para o ano letivo de 2014 – Mestrado acadêmico em ciência e tecnologia nucleares**. Disponível em: <http://www.ien.gov.br/posien/editais/Edital_SelecaoMestrado2014.pdf>. Acesso em: 28/set/2014

68 CDTN - Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear. **Programa em Ciência e Tecnologia das Radiações, Minerais e Materiais**. Disponível em: <<http://www.cdtm.br/pgcdtn/pos-graduacao>>. Acesso em: 28/set/2014

69 SBMN - Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear. Em busca da autossuficiência. **Medicina Nuclear em Revista**, Ed. 05, p. 14-17, jan./fev./mar. 2014. Disponível em: <http://rspress.com.br/userfiles/projetos/editorial_305/#/14/>. Acesso em: 13/07/2014

70 SBMN - Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear. Um time de primeira. **Medicina Nuclear em Revista**, Ed. 05, p. 31-34, jan./fev./mar. 2014. Disponível em: <http://rspress.com.br/userfiles/projetos/editorial_305/#!/14/>. Acesso em: 13/07/2014

71 SBMN – Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear. País adentro. **Medicina Nuclear em Revista**, ed. 07, jul./ago./set. 2014. Disponível em: <http://www.rspress.com.br/userfiles/projetos/editorial_347/#!/30/>. Acesso em: 11/out/2014

72 SBMN - Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear. Crise à vista. **Medicina Nuclear em Revista**, Ed. 05, pg. 19-23, jan./fev./mar. 2014. Disponível em: <http://rspress.com.br/userfiles/projetos/editorial_305/#!/18/>. Acesso em: 13/07/2014

73 Nordion. **Xenon-133 Fission Radiochemical Xenon Gas**. Disponível em: <http://www.nordion.com/documents/products/Xe-133_Can.pdf>. Acesso em: 11/out/2014

74 ARGYROU, M.; VALASSI, A.; ANDREOU, M.; LYRA, M. Rhenium-188 Production in Hospitals, by W-188/Re-188 Generator, for Easy Use in Radionuclide Therapy. **Int. J. Mol. Imaging**, v. 2013, 2013.

75 ZHANG, Y.; HONG, H.; CAI, W. Pet tracers based on Zirconium-89. **Curr. Radiopharm.**, v. 4, n. 2, p. 131-139, 2011.

76 SBMN – Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear. Discussão Primordial. **Medicina Nuclear em Revista**, ed. 04, out./nov./dez. 2014. Disponível em: <http://rspress.com.br/userfiles/projetos/editorial_282/#!/13/zoomed>. Acesso em: 16/out/2014

77 FAPERJ - Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro. **Novo laboratório ajuda a impulsionar tratamento e diagnóstico do câncer no País**. 10 de dez. de 2010. Disponível em:

<<http://pfarma.com.br/noticia-setor-farmaceutico/estudo-e-pesquisa/435-radiofarmaco-tratamento-cancer.html>>. Acesso em: 15/set/2014

78 SBMN - Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear. **Medicina nuclear aposta em tecnologia e pesquisa de ponta para melhorar diagnósticos do câncer.** Disponível em: <<http://www.sbm.org.br/site/secao/visualiza/1120>>. Acesso em: 03/set/2014

79 SBMN - Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear. Radiofármaco que auxilia no diagnóstico da Doença de Alzheimer é produzido pela primeira vez no Brasil. **Medicina Nuclear em Revista**, ed. 07, jul./ago./set. 2014. Disponível em: <http://www.rspress.com.br/userfiles/projetos/editorial_347/#/4/>. Acesso em: 28/set/2014

80 FAPERJ - Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro. **Laboratório fluminense produz os primeiros nanorradiofármacos da América Latina.** Disponível em: <http://www.faperj.br/boletim_interna.phtml?obj_id=7437>. Acesso em: 15/set/2014.

81 INSTITUTO DO CÉREBRO DA PUCRS - Pontifícia Universidade Católica Do Rio Grande Do Sul. **Radiofarmácia.** Disponível em: <<http://www3.pucrs.br/portal/page/portal/inscer/Capa/Pesquisa/PesquisaRadiofarmacia/>>. Acesso em: 03/set/2014

82 SBMN – Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear. Fluorcolina-¹⁸F em questão. **Medicina Nuclear em Revista**, ed. 04, out./nov./dez. 2013. Disponível em: <http://rspress.com.br/userfiles/projetos/editorial_282/#/16/>. Acesso em: 16/out/2014

83 IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. **Folha Ipen – Índio-111.** Disponível em: <<https://www.ipen.br/conteudo/upload/201002221006110.OCT%20DTPA%20%20111%20In.pdf>>. **Acesso em:** 17/jul/2014

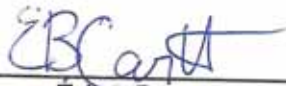
84 HANSON, M. W. Scintigraphic evaluation of neuroendocrine tumors. **Appl. Radiol.**, v. 30, n. 6, p. 11-17, 2001

Araraquara, 20 de dezembro de 2014

De acordo,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Luiz Antonio Andrade de Oliveira', written over a horizontal line.

Luiz Antonio Andrade de Oliveira

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Érico Bennemann Carvalho', written over a horizontal line.

Érico Bennemann Carvalho