

# RADIOFÁRMACOS, RADIOFARMÁCIA E MEDICINA NUCLEAR

RALPH SANTOS-OLIVEIRA<sup>1,2</sup>  
MARIA DO ROCIO-BENCKE<sup>1,3</sup>  
ROSANGELA DONATO<sup>1,3</sup>  
RODRIGO DOS SANTOS ALMEIDA<sup>1,3</sup>  
TIAGO TEIXEIRA GUIMARÃES<sup>1,3</sup>  
MARTA DE SOUZA ALBERNAZ<sup>1,3</sup>  
ROSANNA BARBIERI<sup>1,3</sup>  
LUIZ EDUARDO RAMOS<sup>1,3</sup>

1. Divisão de Radiofármacos Instituto de Engenharia Nuclear, Rua Hélio de Almeida, 75, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, 21941-906, Rio de Janeiro – RJ.
2. Câmara Técnica de Radiofarmácia, Conselho Regional de Farmácia do Estado do Rio de Janeiro.
3. Hospital Universitário – Radiofarmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

## INTRODUÇÃO

Medicina Nuclear é uma especialidade médica que emprega fontes abertas de radionuclídeos, com finalidade diagnóstica e terapêutica. Habitualmente, os materiais radioativos são administrados *in vivo* e apresentam distribuição para determinados órgãos ou tipos celulares. Esta distribuição pode ser ditada por características do próprio elemento radioativo, como no caso das formas radioativas do iodo que, à semelhança do iodo não-radioativo, é captado pela tireóide que o emprega na síntese hormonal.

Outras vezes, o elemento radioativo é ligado a um outro grupo químico, formando um radiofármaco com afinidade por determinados tecidos, como no caso dos compostos à base de fosfato ligados ao tecnécio-99m que são captados pelos ossos.

Nas aplicações diagnósticas a distribuição do radiofármaco no corpo do paciente é conhecida, a partir de imagens bidimensionais (planares) ou tomográficas (SPECT), geradas em um equipamento denominado câmara cintilográfica. A maior ou menor captação dos compostos permite avaliar a função dos tecidos, ao contrário da maioria dos métodos radiológicos que dão maior ênfase na avaliação anatômica dos órgãos. A avaliação funcional realizada pela medicina nuclear traz, muitas vezes, informações diagnósticas de forma precoce em diferentes patologias.

O tempo de permanência dos materiais radioativos no corpo do paciente é ainda mais reduzido considerando-se que muitas vezes ocorre eliminação deste pela urina. Tomando como exemplo o tecnécio-99m, radioisótopo empregado para a marcação da maioria dos radiofármacos,

verificamos que sua meia-vida é de apenas 6 horas e emite radiação gama com energia de 140 keV. A baixa dose de radiação dos procedimentos diagnósticos é, de forma geral, similar ou inferior à de outros métodos diagnósticos que empregam raios X.

Alguns radioisótopos emitem radiação beta, com muito maior poder de ionização nos tecidos que a radiação gama. Estes materiais podem ser empregados com finalidade terapêutica como no exemplo citado, o iodo-131 que permite a redução seletiva do parênquima glandular em casos de hipertireoidismo ou mesmo o tratamento de metástases do carcinoma bem diferenciado da tireóide). (SBBMN, 2009, Shokeen, Anderson, 2009).

De acordo com Mather (2001), Radiofarmácia é cientificamente reconhecida como essencial para a Medicina Nuclear. Sem os radiofármacos, procedimentos radiodiagnósticos ou radioterapêuticos não poderiam ser realizados. Os radiofármacos em uso corrente no mundo são os mesmos, salvas algumas exceções relacionadas ainda à pesquisa e ao desenvolvimento de novos radiofármacos. Segundo Tewson e Krohn (1998), os radiofármacos são utilizados como substâncias marcadas para observar alterações fisiológicas e/ou distribuição anormal de um determinado composto administrado em um ser vivo, ou ainda como compostos de ação terapêutica na clínica médica.

Radiofármaco é todo medicamento que, por sua forma farmacêutica, quantidade e qualidade de radiação emitida pode ser usada no diagnóstico e tratamento das enfermidades dos seres vivos, qualquer que seja a via de administração empregada (ARAÚJO, 2001). O primeiro uso de radiofármacos em humanos ocorreu em 1927, quando

Blumgart e Yens mediram a circulação humana após injeção de uma solução salina exposta ao radônio (BLUMGART, YENS, 1926). Mais tarde, em 1938, estudos como de Hertz, Robert, Evans sobre a função da tiróide com o uso de iodo-121 marcaram o início do uso sistemático (HERTZ, ROBERT, EVANS, 1938).

Os radiofármacos compreendem: os geradores de radionuclídeos, os conjuntos de reativos liofilizados para marcar com Tc-99m ou *Kits* e os precursores de radiofármacos. O gerador de radionuclídeos é um sistema de produção de radiofármacos onde se utiliza um radionuclídeo de meia-vida longa que decai num outro radionuclídeo o qual é eluído (ou obtido por métodos de extração) para a preparação do radiofármaco. Os *kits* para a preparação de radiofármacos podem ser compostos liofilizados não radioativos para serem reconstituídos e/ou combinados com radionuclídeos. Quanto aos precursores de radiofármacos, estes podem ser qualquer radionuclídeo produzido por radio-marcação de uma substância, antes da administração (INTERNATIONAL PHARMACOPOEIA, 2004).

## EMENDA CONSTITUCIONAL 49

### IMPACTO NA RADIOFARMÁCIA E NA MEDICINA NUCLEAR

A Emenda Constitucional n. 49, de 8 de fevereiro de 2006 excluiu do monopólio da União a produção, a comercialização e a utilização de radioisótopos de meia-vida curta, para usos médicos, agrícolas e industriais. A mais recente modificação da Constituição brasileira de 1988 se deu pela alteração da redação da alínea b, acréscimo de uma alínea c ao inciso XXIII do *caput* do artigo 21 e pela nova redação dada ao inciso V do *caput* do artigo 177 (BRASIL, 2006).

Criada a partir da PEC 199/03, que retira da União o monopólio da produção, comercialização e da utilização de radioisótopos de meia-vida curta, a EC n. 49 facilitou a criação de novos centros de medicina nuclear que ofereçam o serviço de tomografia à população. Os radioisótopos de meia-vida curta são produzidos por institutos da CNEN (Comissão Nacional de Energia Nuclear) como o IEN (Instituto de Engenharia Nuclear).

A Emenda Constitucional 49 trouxe um enorme avanço na radiofarmácia brasileira, pois, através dela, desvelou um novo mercado profissional para farmacêuticos e diversos outros profissionais, mercado este, anteriormente, restrito às instituições da CNEN. Não obstante este fato, impôs subitamente à farmácia brasileira um novo paradigma, com diversos desafios e obstáculos a serem vencidos, iniciando-se pelos processos regulatórios, que até o presente momento não existem ou não são adequados aos radiofármacos e à radiofarmácia no Brasil (SANTOS-OLIVEIRA.; CARNEIRO-LEÃO, 2008).

## PRODUÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

O radiofármaco contém o radionuclídeo um elemento atômico ou molecular; um íon; na forma de moléculas orgânicas, por processo de quelação ou por ligação covalente;

De maneira geral, as formas de obtenção de radionuclídeos, para serem usados como radiofármacos são através de:

a) bombardeamento de neutrões, normalmente em reatores nucleares;

b) bombardeamento com partículas carregadas, normalmente em aceleradores de partículas;

c) fissão nuclear de nuclídeos pesados, normalmente após a um bombardeamento de neutrões ou bombardeamento com partículas.

Os radionuclídeos usados em Medicina Nuclear para diagnóstico e terapia são produzidos artificialmente em reatores ou aceleradores de partículas. Podem, ainda, ser acessíveis através de geradores de radioisótopos, que permitem a utilização de radionuclídeos de  $T_{1/2}$  curto, a partir do decaimento de um radionuclídeo com  $T_{1/2}$  longo. Estes radionuclídeos de  $T_{1/2}$  longo são produzidos em reator ou ciclotron.

Os radionuclídeos que decaem por emissão de partículas  $\beta^-$  são geralmente produzidos em reator por fissão do  $^{235}\text{U}$  ou por reações de captura de nêutrons ( $n,\gamma$  ou  $n,p$ ) numa amostra alvo apropriada. Os radionuclídeos que decaem por captura eletrônica ou emissão de partículas  $\beta^+$  são produzidos em ciclotrons. Nessas reações, partículas de elevada energia interagem com núcleos estáveis de alvos apropriados, originando produtos deficientes em prótons. Nesse processo, as partículas que interagem com as amostras alvo podem ser prótons, dêuterons, partículas  $\alpha$  ou  $^3\text{He}$ . A Tabela 1 resume os métodos de produção dos principais radionuclídeos utilizados em medicina nuclear.

Os geradores são constituídos por uma coluna de alumina, ou por uma resina de troca iônica, na qual se fixa o radionuclídeo "pai" de tempo de meia-vida longo. Por decaimento deste último, forma-se o radionuclídeo "filho", que é separado por eluição, com um eluente adequado. O eluído pode ser utilizado diretamente em aplicações clínicas, constituindo, neste caso, a substância radiofarmacêutica, ou pode servir para preparar radiofármacos mais complexos. O eluído deve ser obtido na forma estéril e isenta de pirogênicos.

A utilização do gerador deve ser feita de forma a nunca se perder a esterilidade e a apirogenicidade. No caso do gerador  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ , a atividade do radionuclídeo "filho" ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) vai aumentando à medida que o radionuclídeo "pai" ( $^{99}\text{Mo}$ ) vai decaindo. O  $^{99}\text{Mo}$ , na forma química de  $\text{MoO}_4^{2-}$ , encontra-se adsorvido numa coluna de alumina e por eluição com soro fisiológico é apenas eluído o  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  recolhido sob vácuo, enquanto o molibdato fica retido na coluna.

**Tabela 1.** Métodos de Produção de Radionuclídeos :

Fonte	Radionuclídeo	Reação nuclear
<b>Reator</b>	<sup>131</sup> I	<sup>235</sup> U(n,f) <sup>131</sup> I <sup>130</sup> Te(n,γ) <sup>131</sup> Te <sup>b-</sup> → <sup>131</sup> I
	<sup>32</sup> P	<sup>31</sup> P(n,γ) <sup>32</sup> P / <sup>32</sup> S(n,p) <sup>32</sup> P
	<sup>67</sup> Cu	<sup>67</sup> Zn(n,p) <sup>67</sup> Cu
	<sup>177</sup> Lu	<sup>176</sup> Lu(n,γ) <sup>177</sup> Lu
	<sup>89</sup> Sr	<sup>88</sup> Sr(n,γ) <sup>89</sup> Sr
	<sup>186</sup> Re	<sup>185</sup> Re(n,γ) <sup>186</sup> Re
	<sup>153</sup> Sm	<sup>152</sup> Sm(n,γ) <sup>153</sup> Sm
	<sup>99</sup> Mo	<sup>235</sup> U(n,f) <sup>99</sup> Mo / <sup>98</sup> Mo(n,γ) <sup>99</sup> Mo
<b>Acelerador/ ciclotron</b>	<sup>123</sup> I	<sup>121</sup> Sb(α,2n) <sup>123</sup> I
	<sup>67</sup> Ga	<sup>68</sup> Zn(p,2n) <sup>67</sup> Ga
	<sup>111</sup> In	<sup>111</sup> Cd(p,n) <sup>111</sup> In
	<sup>201</sup> Tl	<sup>203</sup> Tl(p,3n) <sup>201</sup> Pb → <sup>201</sup> Tl
	<sup>11</sup> C	<sup>14</sup> N(p,α) <sup>11</sup> C
	<sup>13</sup> N	<sup>16</sup> O(p,α) <sup>13</sup> N / <sup>13</sup> C(p,n) <sup>13</sup> N
	<sup>15</sup> O	<sup>14</sup> N(d,n) <sup>15</sup> O / <sup>15</sup> N(p,n) <sup>15</sup> O
	<sup>18</sup> F	<sup>18</sup> O(p,n) <sup>18</sup> F
	<sup>124</sup> I	<sup>124</sup> Te(d,2n) <sup>124</sup> I
	<sup>211</sup> At	<sup>207</sup> Bi(α,2n) <sup>211</sup> At
<sup>64</sup> Cu	<sup>64</sup> Ni(p,n) <sup>64</sup> Cu	
<b>Gerador</b>	<sup>99m</sup> Tc	<sup>99</sup> Mo <sup>β-</sup> → <sup>99m</sup> Tc
	<sup>68</sup> Ga	<sup>68</sup> Ge <sup>CE</sup> → <sup>68</sup> Ga
	<sup>90</sup> Y	<sup>235</sup> U(n,f) <sup>90</sup> Sr <sup>β-</sup> → <sup>90</sup> Y
	<sup>188</sup> Re	<sup>187</sup> W(n,γ) <sup>188</sup> W <sup>β-</sup> → <sup>188</sup> Re
	<sup>212</sup> Bi	<sup>228</sup> Th → ... → <sup>224</sup> Ra → <sup>212</sup> Pb <sup>β-</sup> → <sup>212</sup> Bi
	<sup>213</sup> Bi	<sup>229</sup> Th → ... → <sup>225</sup> Ac <sup>α</sup> → <sup>221</sup> Fr <sup>α</sup> → <sup>217</sup> At <sup>α</sup> → <sup>213</sup> Bi

NOTA: TI – transição isomérica; CE – captura eletrônica; f – fissão; d – dêuteron; n – neutron; p – próton.

Fonte: Oliveira, R. et AL., 2006

Um gerador ideal deverá ter uma proteção de chumbo para minimizar a exposição à radiação do experimentador, deverá ser simples, rápido de utilizar e originar eluídos isentos do radionuclídeo “pai”, do material que constitui a coluna, assim como isento de outros possíveis radionuclídeos contaminantes. As características dos sistemas de geradores com importância em Medicina Nuclear estão resumidas na Tabela 2.

A preparação de um produto final radiativo, a preparação da dose a ser administrada e a administração dessa dose ao paciente devem ser feitas o mais próximo possível, seguindo sempre os parâmetros de qualidade, segurança (farmacêutica e nuclear) e eficácia. De modo a cumprir com todas as exigências inerentes a medicamentos. Parâmetros de qualidade devem ser estabelecidos e as Boas Práticas de Fabricação devem ser seguidas.

A produção de radiofármacos tem várias peculiaridades e envolve dois aspectos fundamentais: a proteção radiológica e o trabalho em condições especiais de assepsia. O manuseio de radiofármacos é potencialmente perigoso. O nível de risco, depende particularmente do tipo de radiação emitida e do tempo de meia-vida do radioisótopo usado. Atenção especial deve ser dada ao risco da contaminação cruzada, assim como ao rejeito produzido no final de cada linha de produção de radiofármacos.

A produção conta ainda com rigoroso controle de processo, que deve ser feito preconizando a não contaminação cruzada, o menor grau de exposição do operador e a eficácia da produto final. O controle de qualidade por sua vez inclui: integridade da embalagem do produto final, pureza radioquímica, pureza radionuclídica, pureza radiativa, pureza química, esterilidade e pirogênio. Todos esses parâmetros devem ser rigorosamente analisados, para tanto se faz uso de técnicas modernas de análise, a saber: Cromatografia Líquida de Alta Resolução, Cromatografia Gasosa e Teste de Esterilidade e Apirogenicidade (Araújo, E.B. et al., 2008; SANTOS-OLIVEIRA, et al 2008,).

**Tabela 2.** Tipos de Geradores Utilizados na Medicina Nuclear

Nuclídeo “pai”	t <sub>1/2</sub> nuclídeo “pai”	Reação nuclear	Nuclídeo “filho”	t <sub>1/2</sub> nuclídeo “filho”	Tipo de decaimento do nuclídeo “filho”	Energia (keV)	Eluente
<sup>99</sup> Mo	66 h	Fissão <sup>98</sup> Mo(n,g)	<sup>99m</sup> Tc	6 h	TI	140	NaCl 0,9%
<sup>113</sup> Sn	115 d	<sup>112</sup> Sn(n,g)	<sup>113m</sup> In	99,5 min	TI	392	HCl 0,05 N
<sup>87</sup> Y	80 h	<sup>88</sup> Sr(p,2n)	<sup>87m</sup> Sr	2,8 h	TI	388	NaHCO <sub>3</sub> 0,15 M
<sup>68</sup> Ge	271 d	<sup>69</sup> Ga(p,2n)	<sup>68</sup> Ga	68 min	b+	511	EDTA 0,005 M
<sup>62</sup> Zn	9,3 h	<sup>63</sup> Cu(p,2n)	<sup>62</sup> Cu	9,7 min	b+	511	HCl 2 N
<sup>81</sup> Rb	4,6 h	<sup>79</sup> Br(a,2n)	<sup>81m</sup> Kr	13 s	TI	190	Água ou ar
<sup>82</sup> Sr	25,5 d	<sup>85</sup> Rb(p,4n)	<sup>82</sup> Rb	75 s	b+	511	NaCl 0,9%

Fonte: Oliveira, R. et al., 2006

## RADIOFÁRMACOS E SOCIEDADE

O atendimento com radiofármacos cresce a uma taxa de 10% ao ano. Em 2002, aproximadamente, 2 milhões de pacientes foram atendidos em 278 hospitais e clínicas, em todo o Brasil. Nos Estados Unidos, ¼ dos pacientes hospitalizados recebem algum procedimento com radiofármaco (REGIS, 2002).

Os benefícios que esses pacientes usufruem são, principalmente, no diagnóstico precoce do câncer, de doenças cardíacas, neurológicas e no tratamento menos invasivo e mais eficaz de tumores.

É importante observar que as principais enfermidades tratadas e/ou diagnosticadas em medicina nuclear, com o uso de radiofármacos, são todas de alto impacto social.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Araújo, E.B. et al. Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v.44, n.1, p.1-12, 2008.

ARAÚJO, E.B. Manual de Biossegurança. *Radiações*. Salvador: Diretoria de Vigilância e Controle Sanitário (DIVISA), cap.22, p.401, 2001.

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

BRASIL, Emenda Constitucional no.49. Altera a redação da alínea *b* e acrescenta alínea *e* ao inciso xxiii do *caput* do art. 21 e altera a redação do inciso V do *caput* do art. 177 da Constituição Federal para excluir do monopólio da União a produção, a comercialização e a utilização de radioisótopos de meia-vida curta, para usos médicos, agrícolas e industriais. *Diário Oficial da União*, Brasília, 8 fev. 2006. Seção 1, p.1.

INTERNATIONAL PHARMACOPOEIA. Radiopharmaceutical. 3.ed. Geneva: World Health Organization, 2004. 88p.

MATHER, S. J. Innovation in radiopharmacy: progress and constraints? *Eur. J. Nucl. Med.*, v.28, n.4, p.405-407, 2001.

OLIVEIRA, R. et al. **Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações.** *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v.42, n.2, p.151-165, 2006.

REGIS, R. Radiofármaco reverte imagem negativa da energia nuclear. *Scientific American Brasil*, n.5 2002.

SANTOS-OLIVEIRA, R et al. Radiofarmácia e radiofármacos no Brasil: aspectos sanitários e fabris para a construção de uma linha de produção de radiofármacos PET. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* v.44, pp.181-184, 2008.

SANTOS-OLIVEIRA, R.; CARNEIRO-LEÃO, A.M.A. História da radiofarmácia e as implicações da Emenda Constitucional N. 49. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v.44, n.3, p.377-382, 2008.

SANTOS-OLIVEIRA, R.; CARNEIRO-LEÃO, A.M.A. Radiofarmácia no Brasil após a Emenda Constitucional 49: aspectos legislativos. *Rev. Veredas do Direito*, v. 4, n.7, p.109-118, 2007.

SHOKEEN, M; ANDERSON, C.J. Molecular Imaging of Cancer with Copper-64 Radiopharmaceuticals and Positron Emission Tomography (PET) *Acc. Chem. Res*, 2009

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA E BIOLOGIA MOLECULAR–Medicina Nuclear – conceitos.capturado no site [www.Sbbmn.org.br](http://www.Sbbmn.org.br). em 22 de março de 2009.

TEWSON, T.J; KROHN, K.A. Pet radiopharmaceuticals: state-of-the-art and future prospects. *Sem. Nucl. Med.*, v.28, n.3, p.221-234, 1998.