

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS MATEMÁTICAS E DA NATUREZA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA  
MONOGRAFIA DE PROJETO FINAL DE CURSO**



**Aluno: Rodrigo dos Santos Almeida**

**Orientador: Júlio Carlos Afonso**

**JULHO DE 2009**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA**

# **MEDICINA NUCLEAR: DO SURGIMENTO À ATUALIDADE PELA ÓTICA DOS RADIONUCLÍDEOS**

**RODRIGO DOS SANTOS ALMEIDA**

**Monografia apresentada como  
exigência parcial à conclusão do  
curso de Licenciatura Plena em  
Química da Universidade Federal do  
Rio de Janeiro**

**JULHO DE 2009**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA**

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**Curso: Licenciatura em Química**

**Licenciando: Rodrigo dos Santos Almeida**

**Orientador: Prof. Júlio Carlos Afonso**

**Título da Monografia: Medicina Nuclear: do surgimento à atualidade  
pela ótica dos radionuclídeos**

**BANCA EXAMINADORA:**

.....  
**Edílson Clemente da Silva, DFQ/IQ/UFRJ**

.....  
**Maria do Rocio Bencke, Farmacêutica, Medicina Nuclear/HUCFF**

**"Nada na vida é para ser temido. É tudo para ser somente entendido".**  
Marie Curie

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por tudo, do início ao fim; pela família que me deu para amar, pelos amigos que de alguma forma contribuíram neste trabalho e também na minha vida, pelo companheirismo e apoio; aos colegas de trabalho pelo ânimo em continuar seguindo em frente; ao Professor Júlio pela paciência e disponibilidade em aceitar participar deste desafio e a todos que torceram por mim.

## RESUMO

Esta monografia tem o objetivo de apresentar aspectos históricos sobre a Medicina Nuclear, a partir de sua inserção na história da radioatividade, relatando através dos radionuclídeos a evolução dos primeiros usos destes na área médica, seguido da diversificação do emprego de diferentes radionuclídeos tanto na terapia quanto no diagnóstico. Para realização deste trabalho empregaram-se livros de diferentes épocas de publicação, artigos científicos e algumas referências idôneas publicadas na Internet.

Primeiramente apresenta-se a descoberta da radioatividade, os principais eventos relacionados, e na seqüência estabelece-se a ponte com a medicina e as primeiras utilizações de radionuclídeos (ou radioisótopos) nesta área. A seguir descreve-se o surgimento da Medicina Nuclear como especialidade e os avanços obtidos em terapia. Ainda nessa fase visualiza-se a etapa seguinte, que se estabelece com o despontar dos avanços da medicina diagnóstica, possibilitado pela produção artificial de radionuclídeos. Conseqüentemente relatam-se os radionuclídeos de expressão na Medicina Nuclear, os objetos de estudo, a tecnologia das marcações e o emprego de diferentes substâncias, e o surgimento da Radiofarmácia e dos radiofármacos propriamente ditos. Pelo embasamento técnico verifica-se a necessidade de implementação de controles e critérios para o uso racional dos radionuclídeos em Medicina Nuclear. A seguir é apresentada a última fase evolutiva com a produção de radiofármacos de meia-vida ultra curta possibilitando o surgimento do PET (tomografia por emissão de pósitron).

A exposição do assunto radioatividade através da Medicina Nuclear e dos radionuclídeos serve para chamar a atenção de que este tema merece ser muito explorado, já que representa uma realidade presente na vida cotidiana das pessoas. Além disso, é um exemplo de que, quando utilizado de forma pacífica e benéfica, dentro dos parâmetros de proteção, a radioatividade representa um tema de ensino capaz de despertar o interesse do aluno pela ciência e seus grandes feitos, fato esse realçado se esse trabalho for acompanhado pela aplicação prática do conhecimento.

## SUMÁRIO

<b>1) OS PRIMÓRDIOS DA RADIOATIVIDADE</b>	<b>12</b>
1.1) As primeiras descobertas	12
1.2) Os primeiros usos da radioatividade	14
1.3) Princípios da Medicina Nuclear	15
1.4) Quantidades e unidades de radiações ionizantes	19
<b>2) A MEDICINA NUCLEAR</b>	<b>21</b>
2.1) O que é Medicina Nuclear?	21
2.2) A produção de radioisótopos	22
2.3) A radiação gama e sua detecção	24
2.4) Os radioisótopos (ou radionuclídeos)	27
2.4.1) Geradores	29
2.4.2) Outros radionuclídeos	34
2.4.3) Marcação de radiofármacos	35
2.4.4) Principais radiofármacos produzidos no Brasil com base nos dados do IPEN e suas aplicações práticas	37
<b>3) CRITÉRIOS DE ESCOLHA E USO DE RADIOFÁRMACOS</b>	<b>44</b>
3.1) Critérios para que um radionuclídeo seja utilizado na Medicina Nuclear	44
3.1.1) Propriedades de um radiofármaco ideal para diagnóstico	45
3.1.2) Propriedades de um radiofármaco ideal para tratamento	46
3.2) Controle de qualidade de radiofármacos	46
3.3) Desenvolvimento de novos radiofármacos	52
3.4) Efeitos biológicos das radiações	54
3.5) Radioproteção	55
<b>4) PET – UMA NOVA FASE DA MEDICINA NUCLEAR</b>	<b>58</b>
4.1) PET – Tomografia por Emissão de Pósitron	58
4.2) O PET no Brasil	62

<b>5) O ENSINO DA RADIOATIVIDADE</b>	<b>64</b>
5.1) O ensino da radioatividade na química do ensino médio, uma ação multidisciplinar	64
5.2) Pensando a radioatividade à luz dos PCN	65
5.3) A Medicina Nuclear e o ensino	67
<b>6) CONCLUSÃO</b>	<b>68</b>
<b>7) BIBLIOGRAFIA</b>	<b>69</b>



**ÍNDICE DAS FIGURAS**

<b>Figura 01:</b> Casal Curie: Pierre e Marie	13
<b>Figura 02:</b> Esquema representativo das unidades de radiação ionizante	19
<b>Figura 03:</b> O primeiro scanner retilíneo e seu inventor, Dr. Benedict Cassen	21
<b>Figura 04:</b> Frederic Joliot e Irene Curie, ganhadores do Nobel pela descoberta da radioatividade artificial	23
<b>Figura 05:</b> Componentes básicos de um contador de cintilação sólida: colimador, detetor, fotodiodo e circuito eletrônico	25
<b>Figura 06:</b> Primeiro tomógrafo inventado na década de 1960 na Universidade da Pensilvânia	26
<b>Figura 07:</b> Esquema geral de uma câmara SPECT e foto do aparelho	26
<b>Figura 08:</b> Carta ou tabela de nuclídeos, com suas regiões e as formas de obtenção	28
<b>Figura 09:</b> Mini gerador	29
<b>Figura 10:</b> Esquema de funcionamento do gerador	33
<b>Figura 11:</b> Esquema de decaimento do tecnécio, desde seu precursor até o elemento estável	33
<b>Figura 12:</b> Símbolo da Radiofarmácia	37
<b>Figura 13:</b> Imagem óssea na detecção de tumor	38

<b>Figura 14:</b> Estrutura do $^{18}\text{F}$ FDG e seus análogos precursores	38
<b>Figura 15:</b> Estrutura química do radiofármaco DMSA marcado com $^{99\text{m}}\text{Tc}$	40
<b>Figura 16:</b> Estrutura química do DTPA	40
<b>Figura 17:</b> Estrutura química do radiofármaco ECD marcado com $^{99\text{m}}\text{Tc}$	41
<b>Figura 18:</b> Estrutura química do radiofármaco HMPAO marcado com $^{99\text{m}}\text{Tc}$	41
<b>Figura 19:</b> Complexo de isonitrila 2-metoxi-2-isobutil isonitrila (MIBI) contendo seis ligantes: HEXAMIBI- $^{99\text{m}}\text{Tc}$	42
<b>Figura 20:</b> Estrutura provável do complexo metileno-difosfonato MDP- $^{99\text{m}}\text{Tc}$	42
<b>Figura 21:</b> Esquema geral da reação de oxi-redução e complexação para obtenção dos radiofármacos de tecnécio-99m	45
<b>Figura 22:</b> Esquema de redução e complexação do pertecnetato	47
<b>Figura 23:</b> Controle de qualidade: Determinação de pureza radioquímica por cromatografia em camada fina com dois sistemas de solventes	49
<b>Figura 24:</b> Poder penetrante das radiações	55
<b>Figura 25:</b> Equipamentos de radioproteção na rotina da Medicina Nuclear	55
<b>Figura 26:</b> Esquema da formação e aniquilamento do pósitron e seu sistema de detecção no PET scanner	58
<b>Figura 27:</b> Primeiro PET scanner produzido na década de 1970	59
<b>Figura 28:</b> Sistema de detecção por coincidência (pares de fótons) em sistemas PET	61

## ÍNDICE DAS TABELAS

<b>Tabela 01:</b> Métodos de produção e obtenção de radionuclídeos	24
<b>Tabela 02:</b> Geradores usados em Medicina Nuclear	30
<b>Tabela 03:</b> Uso clínico de Radiofármacos emissores de pósitrons	61

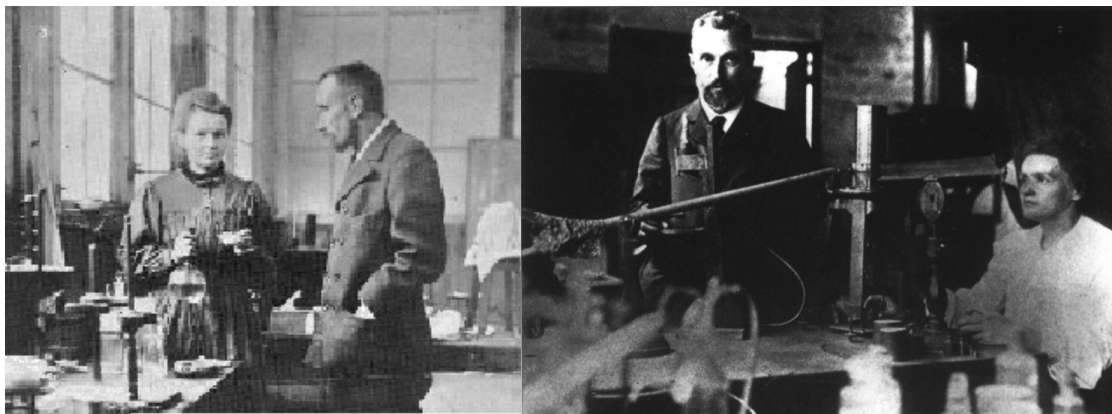
## CAPÍTULO 1

### OS PRIMÓRDIOS DA RADIOATIVIDADE

#### 1.1) As primeiras descobertas

O fenômeno da radioatividade descrito pela primeira vez em 1896 por Henri Becquerel (1852-1908, Prêmio Nobel de Física em 1901), ocorreu quando ele observou que sais de urânio emitiam radiações semelhantes aos raios-x, que causavam impressão em chapas fotográficas e ionizavam gases<sup>1</sup>. Logo a seguir, em 1898, o casal Marie (1867-1934) e Pierre Curie (1859-1906) batizaram este fenômeno com o nome que conhecemos: *radioatividade*, destacando que esta propriedade era particular para cada elemento *radioativo*, constatando em seqüência tal fenômeno nos elementos, rádio, polônio e tório. Marie Curie publicou o livro “Tratado de Radioatividade”<sup>2</sup>, em 1910, que contém a base científica para os futuros estudos desenvolvidos nesse campo por cientistas do mundo inteiro, sendo a primeira pessoa na história a receber dois prêmios Nobel (Física em 1903, e Química em 1911), e a primeira mulher a tornar-se membro da Academia Francesa de Medicina.<sup>3</sup>

Esse novo fenômeno aguçou o interesse de muitos cientistas. Ernest Rutherford (1871-1937, Prêmio Nobel de Química em 1908) e Frederick Soddy (1877-1956, Prêmio Nobel de Química em 1921) explicaram o fenômeno, e verificaram que átomos radioativos não são estáveis, mas transformam-se em outros elementos (transmutação), por emissão de radioatividade. Assim, em 1899, Rutherford observou que as emissões radioativas são compostas de, no mínimo, dois tipos de “raios”, sendo um mais penetrante e outro facilmente absorvido, chamando-os de  $\alpha$  (o menos penetrante), identificados inicialmente como núcleos de hélio, e  $\beta$  por ainda desconhecerem suas características.<sup>4,5</sup> No final daquele ano Fritz Giesel (1852-1927) observou que as radiações do polônio eram desviadas por um ímã, provando assim não se tratarem de raios-x.<sup>4</sup> O casal Curie verificou que alguns raios eram defletidos pelo ímã, outros não. Os que eram defletidos correspondiam à radiação  $\beta$  de Rutherford, e o sentido da deflexão era semelhante aos raios catódicos. A radiação não defletida foi posteriormente identificada como os “raios”  $\alpha$ .<sup>4</sup> A partir dessas experiências, foram determinadas a carga elétrica das partículas radioativas e as suas massas.<sup>6,7,8</sup>



**Figura 01** – Casal Curie: Pierre e Marie

A radiação  $\gamma$  foi o último tipo de radiação descoberta. Em 1900, Paul Villard (1860-1934) verificou que existia um tipo de radiação que não sofria nenhuma influência de um campo magnético ou elétrico.<sup>9</sup> Ele observou que, de todos os tipos de radiação descobertos, era a com maior poder penetrante, e produzia um efeito elétrico, fotográfico e luminoso muito maior que os das radiações  $\alpha$  e  $\beta$ . Quando atravessam um gás ou um sólido, produzem um tipo de radiação secundária similar à radiação  $\beta$ , as quais podem impressionar igualmente placas fotográficas, tornam o ar condutor e são desviados por um campo magnético.

Soddy e Rutherford resolveram chamar de desintegração atômica o que ocorre com os corpos radioativos<sup>5,7</sup>, e com essas descobertas começou-se a acreditar na divisibilidade do átomo, algo até então inquestionável. Mas foi somente com o estudo das séries de desintegração radioativas (séries do U, Th e Ac) é que finalmente os cientistas chegaram às respostas que tanto procuravam. Ao isolarem espécies provenientes do decaimento de átomos radioativos, notou-se que as características químicas mudavam em relação ao átomo original, resultando na descoberta de novos elementos.

Esta nova propriedade da matéria auxiliou na formulação de novas teorias, dentre elas a da estrutura atômica.<sup>9,10</sup> Com base nos resultados que sua equipe obteve na colisão de partículas  $\alpha$  (oriundas do rádio) com uma folha de ouro, Rutherford propôs seu modelo de estrutura atômica.<sup>11</sup>

A radioatividade é um fenômeno natural<sup>12</sup> devido à desintegração de radionuclídeos (ou núcleos instáveis), onde há emissão de energia na forma de onda eletromagnética ( $\gamma$ ) ou partículas ( $\alpha$ ,  $\beta$  ou nêutrons, dependendo de suas propriedades físicas, como carga e massa).<sup>13</sup>

Além dos cientistas já citados, muitos outros contemporâneos estudaram o fenômeno em diferentes elementos na natureza, qualificando as “famílias radioativas”: um elemento emite radiação e transforma-se em outro que, por sua vez, também é radioativo e vai desintegrar-se dando origem a um terceiro nuclídeo radioativo, e assim sucessivamente<sup>1</sup>, até se chegar a um isótopo estável.

## 1.2) Os primeiros usos da radioatividade

No princípio do século XX, as aplicações dos compostos radioativos se dividiam em duas correntes: a que focava os efeitos fisiológicos do rádio e dos materiais radioativos, e a que se dedicava aos efeitos terapêuticos (como no tratamento dos tumores).<sup>14</sup> O grande interesse suscitado pela radioatividade levou ao aparecimento de “explicações” e “teorias” que visavam justificar a aplicação de terapias e a oferta dos mais diversos produtos com radioatividade adicionada.<sup>15</sup> Nessa época floresceu uma indústria destinada a oferecer os mais diversos itens para satisfazer aos mais variados desejos de consumo, prometendo ao consumidor a plena satisfação, o que se tratou de um dos maiores fenômenos mercadológicos das três primeiras décadas do século XX<sup>16,17</sup> na Europa e nos Estados Unidos.

No Campo da Medicina, já havia também uma preocupação paralela de certificar (ou padronizar) padrões de rádio para o tratamento do câncer;<sup>18</sup> contudo a rápida demanda de rádio na área hospitalar e demais aplicações e o quase monopólio da produção do rádio pelo Império Austro-Húngaro e o início da I Guerra Mundial acabaram por impedir a concretização desse projeto.<sup>15,18</sup>

Os raios-x para uso médico ou industrial são considerados uma radiação artificial,<sup>12</sup> pois são gerados através de uma descarga elétrica de alta voltagem, onde por aceleração os elétrons (no catodo) se chocam com um alvo metálico polarizado positivamente (anodo), gerando assim os raios-x. Tanto a radiação  $\gamma$  como os raios-x, são radiações ionizantes (capazes de arrancar elétrons de átomos ou moléculas, produzindo-se íons).

Apesar de alguns defenderem a idéia de proteção radiológica, de algumas mortes ocorrerem devido à exposição, o verdadeiro risco da radiação continuou sendo essencialmente ignorado, e as aplicações médicas eram basicamente realizadas sem o conhecimento dos

efeitos biológicos da radiação. Foi em 1927 que aparecem os primeiros estudos sobre os efeitos da radiação na genética, atentando sobre a execução dos exames e de outras práticas sem qualquer tipo de proteção para o paciente e o operador do equipamento.<sup>19</sup>

Ao se difundir o uso dos raios-x, e com o aparecimento de diversas reações como efeito dessa radiação nas pessoas que trabalhavam diretamente com a fonte, cresce também o medo de se trabalhar com a radioatividade, e a falta de limites bem estabelecidos, principalmente ocupacional, ocasionando a morte de alguns, gera a necessidade de se realizar o primeiro congresso mundial de radiologia em 1925, em Londres. Um de seus principais feitos foi a criação de uma comissão para elaborar uma proposta de medida e de uma unidade para a radiação de aceitação internacional. Para promover melhorias na área de radioproteção, um segundo congresso ocorreu em 1928, em Estocolmo. Ainda em 1925 foi criada a Sociedade Internacional de Radiologia. Estabeleceu-se a ICRP (International Commission on Radiological Protection) e o ICRU (International Committee on Radiation Units and Measurements). No Rio de Janeiro, em 1929, surgiu a Sociedade Brasileira de Radiologia, cujos membros tiveram o grande mérito de trabalhar pela aprovação da Lei 1234, que trata dos perigos do trabalho com radiação.<sup>20</sup>

Com a aplicação do rádio e da radiação na medicina, novas frentes se abriram, e com isso veio o advento da Medicina Nuclear, um procedimento não invasivo, que possibilita avaliações anatômicas, morfológicas e funcionais.

### **1.3) Princípios da Medicina Nuclear**

O emprego dos radionuclídeos em níveis de traços, isto é, em pequenas quantidades e que pode ser monitorado através de detectores de radiação<sup>21</sup> pode ser dividida em dois grupos:

*a - como fontes, quando o meio biológico recebe apenas a radiação, como exposição,*

*b – traçador (“traçadores radioativos” – porque pode ser acompanhado, traça um caminho), quando o radionuclídeo usado é incorporado ao meio biológico ao que se pretende estudar.<sup>1</sup>*

O primeiro tipo de exame em que se fez uso extenso de radioisótopos foi a captação do iodo radioativo pela tireóide, porém o primeiro uso de radiofármacos em humanos ocorreu em 1927, quando Blumgart e Yens mediram a circulação sanguínea de um paciente após a injeção de solução salina que havia sido exposta ao radônio em um braço e a subsequente verificação, com uma câmara de Wilson, de sua chegada no outro braço. Após esta experiência inicial, um outro experimento de Hertz, Roberts e Evans em 1938, com o iodo-121 ( $^{121}\text{I}$ ) para o estudo da função da tireóide, que se deu então início a utilização de radioisótopos na clínica médica.<sup>22</sup>

Desde então, o iodo radioativo teve larga utilização em Medicina Nuclear. Na história particular do iodo, desde 1938, quando inicialmente começou-se a utilizá-lo, houve a administração com fins também terapêuticos, em pacientes com câncer de tireóide.

Em 1932, a invenção e a construção do ciclotron, por Ernest O. Lawrence (Prêmio Nobel de Física em 1939) e M. Stanley Livingstone, possibilitaram a produção de radionuclídeos artificiais, através do bombardeamento de núcleos-alvos por partículas positivas aceleradas. Entretanto, a produção de quantidades suficientes de radionuclídeos para uso médico só se iniciou com o advento dos reatores nucleares, desenvolvidos durante a Segunda Guerra Mundial. O reator de Oak Ridge (Estados Unidos) começou sua produção em escala comercial em 1946, e o de Harwell (Reino Unido), em 1947.

Em 1951, ao inventar e construir o mapeador linear, Benedict Cassen<sup>5</sup> deu início à era de diagnóstico por imagens radionuclídicas. Em 1958, Hal Anger<sup>6</sup> desenvolveu a câmara de cintilação, um sistema de formação de imagens que não exigia que o detector fosse movimentado e que apresentava maior resolução geométrica, além da possibilidade de se obter projeções diferentes de uma mesma distribuição de radiofármaco. As informações adquiridas pela câmara de cintilação eram transformadas em imagens e exibidas por um tubo de raios catódicos, de modo que podiam ser registradas em filmes ou chapas fotográficas. As modernas câmaras usadas hoje são derivadas da câmara Anger.<sup>23</sup>

Pela ótica dos radiofármacos temos duas divisões históricas bem marcantes: Fase Pré-Tecnício e Fase Pós-Tecnício. A primeira marcada pela publicação na Revista *Science*, em 14 de junho de 1945, de um artigo do *Oak Ridge National Laboratories* anunciando a disponibilidade de radionuclídeos ao setor privado, seguido do *Brookhaven National*



*Laboratories*. Nesta época, os radionuclídeos eram disponibilizados sem nenhuma garantia de esterilidade e apirogenicidade, sendo incluídos estes parâmetros somente mais tarde, quando a *Abbot Laboratories* decidiu comprar a produção de radionuclídeos desses laboratórios e transformá-los em radiofármacos (radionuclídeo devidamente preparado) para uso médico, tornando-se a primeira produtora de radiofármacos no mundo. Somente após cinco anos, outras empresas começaram a se interessar pelo setor, a *Squibb Co.* e a *Nuclear Consultants Corporation*. O primeiro radiofármaco comercialmente disponível foi o Iodo-131 ( $^{131}\text{I}$ ) e sua comercialização começou em 1950.

A fase seguinte foi deflagrada com a descoberta do tecnécio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), naquela época denominado “elemento número 43”, e que de início não se mostrava um bom candidato para uso na Medicina Nuclear, até o desenvolvimento de novas metodologias liderado pelo *Brookhaven National Laboratories*. Em 1957, foi então anunciado o desenvolvimento do gerador de tecnécio pelo sistema  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ . (tecnécio vem do grego *technetos*, e significa artificial).

No Brasil, os primeiros passos nesse sentido foram dados a partir de 1956, quando pelo convênio entre o CNPq (Conselho Nacional de Pesquisas) e a USP (Universidade de São Paulo) foi criado o IEA (Instituto de Energia Atômica). Em 1959, começaram os trabalhos pioneiros do IEA no campo dos radionuclídeos com a produção de iodo-131 para aplicação médica. Somente quatro anos mais tarde, em 1963, o IEA, atualmente IPEN (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares), começou a produção rotineira de radioisótopos e depois com a inclusão dos procedimentos farmacêuticos de radiofármacos.<sup>24</sup>

Se formos estabelecer uma linha do tempo na evolução do emprego de radioisótopos ao longo do século XX, encontramos diversos fatos históricos listados a seguir.<sup>25</sup> Percebe-se que o início da pesquisa intensiva em Medicina Nuclear data da década de 1930.

**1901** Henri Alexandre Danlos and Eugene Bloch colocaram radiação em contato com lesão de pele tuberculosa.

**1903** Alexander Graham Bell sugeriu colocação de fontes radioativas perto de tumores.

**1913** Frederick Proescher publicou o 1º estudo de injeção EV (endovenosa) de radiação no tratamento de várias doenças.

**1937** Saul Hertz, Arthur Roberts and Robley Evans estudaram a fisiologia tireoidiana com

iodo-121.

**1938** John Livingood and Glenn Seaborg descobriram o iodo-131.

**1938** Emilio Segre and Glenn Seaborg descobriram o tecnécio-99m.

**1939** Charles Pecher observou captação de estrôncio-89 em metástases ósseas.

**1941** Saul Hertz deu a um paciente a primeira dose terapêutica de iodo-131.

**1947** Benedict Cassen usou radioiodo pra determinar quanto um nódulo acumula de iodo, ajudando a diferenciar nódulos benignos de malignos.

**1947** George Moore usou radioiodo -131 marcado como diiodofluoresceína para localizar como "sonda" tumores cerebrais em cirurgias.

**1948** Abbott Laboratories começou a distribuir radioisótopos.

**1951** The U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso de iodo-131 para uso em pacientes com patologia de tireóide.

**1951** Benedict Cassen, Lawrence Curtis, Clifton Reed and Raymond Libby construíram um cintilógrafo para se mapear a glândula tireóide.

**1959** Picker X-Ray Company lançou o 1º scanner retilíneo .

**1970** W. Eckelman and P. Richards desenvolveram a marcação de Kit. O 1º foi o DTPA-<sup>99m</sup>Tc

**1973** Elliot Lebowitz introduziu tálio-201 para perfusão miocárdica.

**1976** John Keyes desenvolveu a 1ª gamacâmara para SPECT (sigla em inglês – Single Photon Emission Computed Tomography, isto é, tomografia computadorizada por emissão de fóton único).

**1978** David Goldenberg usou anticorpos marcados para tumores em humanos.

**1983** William Eckelman and Richard Reba realizaram o 1º SPECT cerebral com neuroreceptor em humanos.

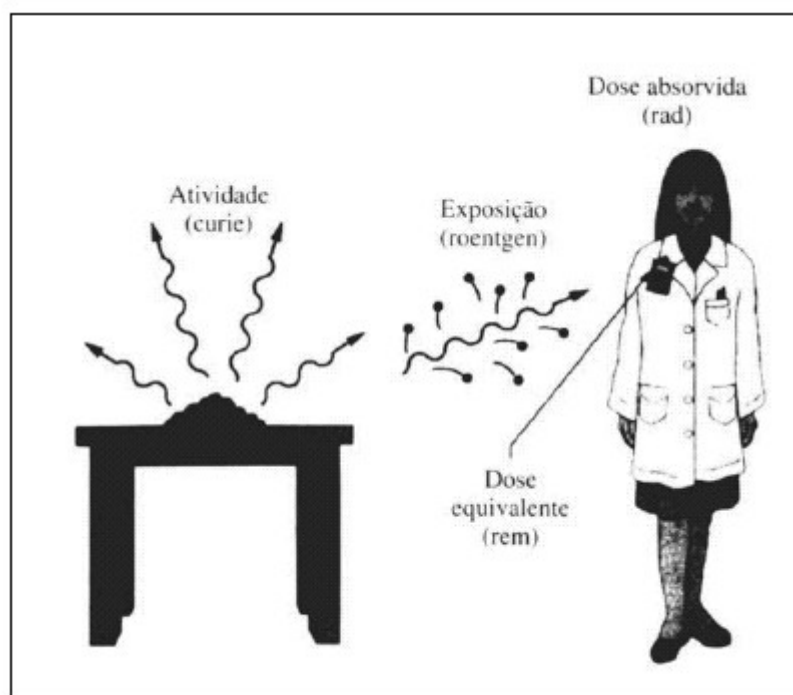
**1995** ADAC Laboratories lança a 1ª gamacâmara com MCD para imagens com FDG/PET (do inglês – Póstron Emission Tomography – tomografia por emissão de pósitron: imagens por coincidência) .

**1996** Se estabelece oficialmente o PET para exames de avaliação cerebral.

**1999** Os estudos com Linfonodo Sentinela são aprovados para o diagnóstico e o mapeamento de cânceres.

#### 1.4) Quantidades e unidades de radiações ionizantes<sup>26</sup>

Visando a segurança, os limites de exposição às radiações e de evitar doses danosas aos seres vivos, interrelacionando à fisiopatologia das agressões motivadas por radionuclídeos, o Brasil, através da CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear, criada em 1962, tem o papel de regulamentar as recomendações de radioproteção, de forma consensual com parâmetros internacionais através de normativas com base nos termos e unidades uniformizadas, onde destacamos:



**Figura 02** – Esquema representativo das unidades de radiação ionizante<sup>27</sup>

1 – *Curie* – símbolo Ci – unidade de atividade que expressa  $3,7 \times 10^{10}$  desintegrações/segundo.

2 – *Becquerel* – símbolo Bq – unidade de atividade atual no SI (sistema internacional) que expressa 1 desintegração/segundo.

3 – *Elétron-Volt* – símbolo eV – unidade de energia, expressa pela energia adquirida por um elétron ao atravessar diferença de potencial de 1 Volt.

4 – *Roentgen* – símbolo R – unidade de dose de exposição, aplicado às radiações eletromagnéticas x e gama que forma  $2,083 \times 10^6$  pares de íons/cm<sup>3</sup> de ar.

5 – Dose absorvida (D) – Rad – unidade de dose absorvida, que trabalha com a energia transferida da radiação ionizante à matéria no volume irradiado. Uma relação de energia da fonte e massa do material absorvedor (ex. corpo humano). A unidade deste sistema de 1950 a 1975 foi o rad (radiation absorbed dose), e a partir de 1975 a ICRU (Comissão Internacional de Medidas e Unidades de Radiação) passou a adotar o Gray, como símbolo Gy (Gy = 100rad).<sup>28</sup>

6 – *Dose Equivalente* (DE) – unidade de efetividade biológica de dose absorvida, que leva em consideração além da dose absorvida, o meio biológico no qual se insere, dado que, diferentes efeitos biológicos são obtidos para a mesma dose dependendo do tipo de radiação. Aplica-se a dose absorvida um fator de qualidade para cada tipo de radiação. A unidade estabelecida até 1975 foi rem (radiation equivalent men), sendo posteriormente convertida pela ICRU em Sievert (Sv), onde  $1 \text{ Sv} = 100 \text{ rem}$ .<sup>28</sup>

*Observação:* para radiações gama o fator é 1, logo nestes casos, 1 Gy corresponde a 1 Sv.

7 – *Meia-vida Física-Biológica-Efetiva* – o radionuclídeo por si só apresenta de forma definida sua meia-vida física (ou tempo de meia-vida,  $t_{1/2}$ ), porém no meio biológico, este comportamento é alterado em função do comportamento farmacodinâmico que varia conforme a velocidade de absorção, da via de administração, sua distribuição corporal nos tecidos, concentração plasmática que varia de acordo com o tempo, metabolização e eliminação, gerando um novo conceito chamado: meia-vida biológica, entendida como o tempo necessário para o organismo eliminar a metade do radionuclídeo introduzido. Logo, a associação destes dois eventos que acontecem em concomitância é entendida como meia-vida efetiva, que pode ser calculada através da seguinte fórmula:

$$t_{1/2} \text{ efetiva} = \frac{t_{1/2} \text{ física} \times t_{1/2} \text{ biológica}}{t_{1/2} \text{ física} + t_{1/2} \text{ biológica}}$$

## CAPÍTULO 2

### A MEDICINA NUCLEAR

#### 2.1) O que é Medicina Nuclear?

Medicina Nuclear é uma especialidade que utiliza radionuclídeos para fins diagnósticos e terapêuticos através de um conjunto de características físicas e químicas desejáveis. De forma complementar, permite evidenciar a função e o metabolismo dos órgãos e tecidos em estudo, enquanto que a radiologia convencional (o ultra-som, a tomografia computadorizada e ressonância magnética) destacam melhor o aspecto morfológico e anatômico. Foi na década de 1950 do século XX que surgiu o primeiro cintilógrafo retilíneo e a primeira câmara de cintilação Anger.



**Figura 03** – O primeiro scanner retilíneo e seu inventor Dr. Benedict Cassen

No final da década de 1960 a Medicina Nuclear se expandiu como uma especialidade, graças à engenharia eletrônica e o advento dos geradores, por uma necessidade de produção local de radiofármacos – a radiofarmácia, que é o setor no qual temos o armazenamento, fracionamento, diluição, preparação, controle de qualidade e distribuição de substâncias radioativas, que podem ser radionuclídeos primários ou moléculas marcadas.<sup>28</sup>

Dados recentes da Sociedade de Medicina Nuclear dos Estados Unidos indicam que existem mais de 100 procedimentos diferentes na Medicina Nuclear para fins diagnósticos que utilizam radiofármacos específicos, que cobrem um número considerável de estudos sobre a fisiologia dos sistemas orgânicos do corpo.<sup>23</sup>

Uma das formas de aplicação da radiação consiste em se colocar uma fonte externa ao paciente, a uma certa distância do tumor a ser tratado (teleterapia). Tradicionalmente, utiliza-se uma fonte de cobalto-60 nesse tratamento, mas esse processo vem sendo substituído por aceleradores lineares, que produzem feixes de elétrons que, ao incidir em um alvo, geram fótons, que irão interagir com o tecido. Outra forma de aplicação consiste em se colocar pequenas fontes em contato direto com a área do tecido a ser irradiada (braquiterapia). Essas fontes podem ser aplicadas por um determinado período de tempo e depois retiradas – como é feito, por exemplo, em tratamentos de câncer de útero – ou ser implantadas no corpo do paciente, como no tratamento de câncer de próstata. Os sais de rádio foram muito aplicados dessa forma nas primeiras décadas do século XX. Outro uso da radiação em medicina é a irradiação de sangue com raios gama. Esse método é usado no sangue a ser ministrado em pacientes que têm deficiência imunológica. Entre outras coisas, o tratamento com a radiação diminui a quantidade de linfócitos T (células de defesa) no sangue doado, o que reduz em muito no paciente o risco de rejeição do órgão ou do tecido transplantados.<sup>29</sup>

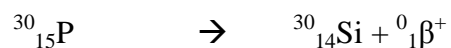
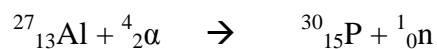
## **2.2) A produção de radioisótopos**

Após as descobertas e avanços nos conhecimentos sobre fissão nuclear e reação em cadeia nos anos 1930 do século XX foi possível a produção artificial de radioisótopos, permitindo o seu uso extensivo na medicina. Isto se deve ao fato dos radioisótopos naturais não apresentarem a flexibilidade desejada, ou não mais existirem normalmente nos meios biológicos, ou mesmo pelas suas características em termos de meia-vida e energia e, portanto, impossibilitados de traçar os fenômenos biológicos comuns e garantir o uso seguro ao limitarmos a quantidade de radioatividade recebida pelo paciente ou ser vivo em estudo.

Ao produzir radioisótopos, passamos a contar com uma grande variedade de radionuclídeos, adaptáveis a cada teste e de meia-vida curta e compatíveis com a higiene, estado de plena saúde, do paciente.

A primeira produção de radioisótopos artificial foi pelo casal Joliot-Curie que bombardeou alumínio-27 com partículas alfa oriundas da desintegração do rádio, resultando em fósforo-30, radioativo, que ao desintegrar-se emite radiação beta, transformando-se em

silício-30. O reconhecimento de seus trabalhos de pesquisa das propriedades físicas, químicas e radioativas desses elementos lhes rendeu o Prêmio Nobel de Química em 1935.<sup>3</sup>



**Figura 04** – Frederic Joliot e Irène Curie, ganhadores do Nobel pela descoberta da radioatividade artificial.

A produção de radionuclídeos só se desenvolveu como ciência experimental a partir do advento do ciclotron (Lawrence, 1931) e da pilha atômica (Fermi, 1942), tendo no pós-guerra o crescimento da produção de forma sistemática e variada.

Esta obtenção ocorre em três vias, e a Tabela 1 mostra diversos exemplos de preparação de radionuclídeos (ou radioisótopos):

- bombardeio de alvos selecionados, por nêutrons, em reatores;
- bombardeio em aceleradores;
- subprodutos de fissão nuclear do urânio-236 em reator.

Tabela 1: Métodos de produção e obtenção de radionuclídeos<sup>30</sup>

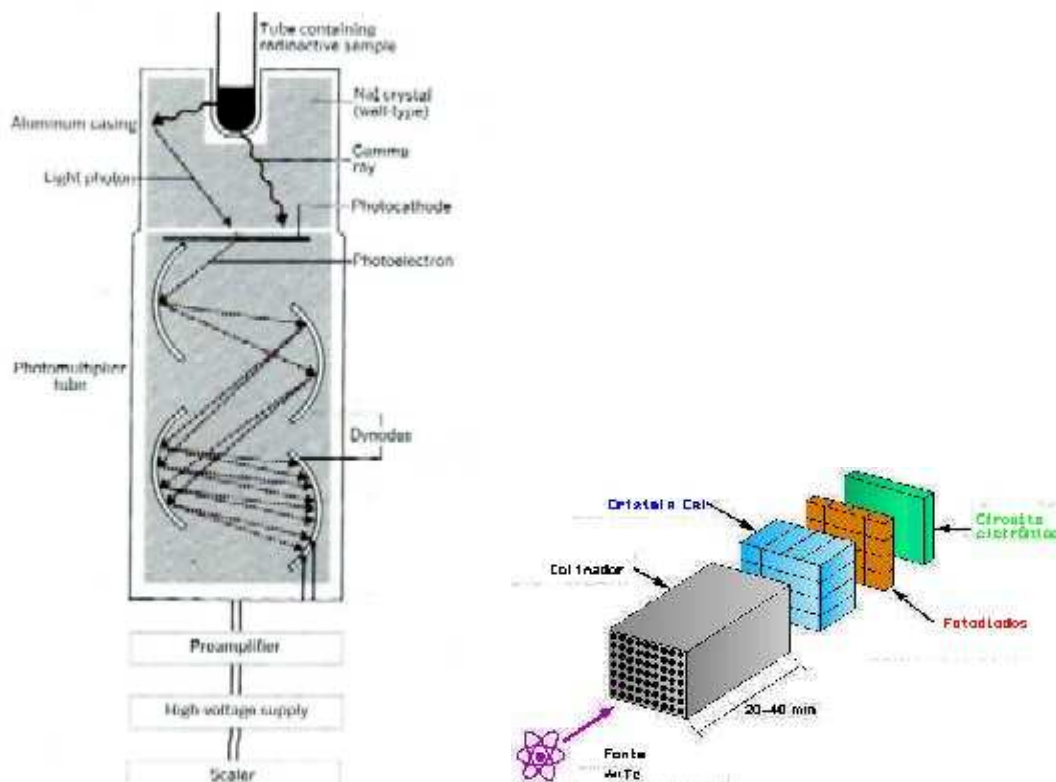
Fonte	Radionuclídeo	Reação Nuclear
REATOR	<sup>131</sup> I	<sup>235</sup> U (n,F) <sup>131</sup> I <sup>130</sup> Te (n,γ) <sup>131</sup> Te β <sup>-</sup> -> <sup>131</sup> I
	<sup>32</sup> P	<sup>31</sup> P (n,γ) <sup>32</sup> P <sup>32</sup> S (n,p) <sup>32</sup> P
	<sup>67</sup> Cu	<sup>67</sup> 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
CÍCLOTRON (acelerador)	<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>15o</sup>	<sup>14</sup> N (d,n) <sup>15</sup> O <sup>15</sup> N (p,n) <sup>15o</sup>
	<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
GERADOR	<sup>99m</sup> Tc	<sup>99</sup> Mo ---- β <sup>-</sup> -> <sup>99m</sup> Tc
	<sup>68</sup> Ga	<sup>68</sup> Ge ---- CE -> <sup>68</sup> Ga
	<sup>90</sup> Y	<sup>235</sup> U (n,f) <sup>90</sup> Sr --- β <sup>-</sup> -> <sup>90</sup> Y
	<sup>188</sup> Re	<sup>187</sup> W (n,γ) <sup>188</sup> W --- β <sup>-</sup> -> <sup>188</sup> Re
	<sup>212</sup> Bi	<sup>228</sup> Th -> ... -> <sup>224</sup> Ra -> <sup>212</sup> Pb --- β <sup>-</sup> -> <sup>212</sup> Bi
	<sup>213</sup> Bi	<sup>229</sup> Th -> ... -> <sup>225</sup> Ac - α -> <sup>221</sup> Fr - α -> <sup>217</sup> At - α -> <sup>213</sup> Bi
Notas: TI – transição isométrica; CE – captura eletrônica; f – fissão; d – dêuteron; n – nêutron; p – próton.		

### 2.3) A radiação gama e sua detecção

Com as experiências de Rutherford, em 1906, que detectava visualmente cintilações provocadas por partículas α no ZnS, Curran e Baker acoplaram esse sistema a uma fotomultiplicadora para contagem de cintilações, mas foi em 1947 que cristais de grande eficiência começaram a ser usados: por Kallmann com cristais de naftaleno e em 1948, por Hofstadt com cristais de NaI.<sup>31</sup>



Com a adaptação da instrumentação da física nuclear às condições clínicas, os sistemas de detecção permitem registrar a distribuição espacial e ou a passagem temporal de um radionuclídeo no corpo humano.



**Figura 05** – Componentes básicos de um contador de cintilação sólida: colimador, detector; fotodiodo e circuito eletrônico

A câmara de cintilação consiste de:

- 1 – colimador: tem a função de direcionar os raios emitidos pelo sistema em estudo até o cristal do detector;
- 2 – detector: pode ser um cristal de cintilação como o do NaI ativado com tálio – NaI(Tl) ou um detector semicondutor, como a liga de germano-lítio – GeLi;
- 3 – sistemas eletrônicos para o processamento do sinal;
- 4 – sistemas de registros de imagem (atualmente acopladas a computadores).



**Figura 06** – Primeiro tomógrafo inventado na década de 1960 na Universidade da Pensilvânia.

O detector de cintilação à base de NaI tem a propriedade de produzir cintilações (luz) devido à interação da energia da radiação incidente com o cristal, que para sair do estado de excitação formado, retornam ao seu nível fundamental de energia com emissão de fótons de luz visível (como acontece também nos sistemas de televisão, nos tubos receptores). No interior do sistema, existem tubos de fotomultiplicadoras contendo vários diodos com a função de amplificar o sinal inicial e produzir um número elevado de elétrons ao final do evento, que são então detectados por cada fotomultiplicadora produzindo um pulso elétrico (sinal eletrônico), cuja altura é proporcional à energia da radiação incidente, que é finalmente processado e registrado sob a forma de uma imagem.



**Figura 07** – Esquema geral de uma câmara SPECT e foto do aparelho

Os trabalhos realizados com radionuclídeos, isto é, métodos radioquímicos de trabalho, diferem essencialmente de outras áreas da química e da medicina, pois a proteção contra a radiação e a incorporação de substâncias radioativas muda bastante as condições de

trabalho, como por exemplo, o trabalho em câmaras secas (ou caixas de luva, *glove-boxes*) fechadas hermeticamente. No caso de elementos com meia-vida muito curta, o tempo é limitante, necessitando de planejamento, sem contar com o fato de que a quantidade utilizada é muito pequena, dado sua fácil detecção e sua alta atividade específica, definida como atividade por unidade de volume, massa ou concentração.

Outro desafio é em relação a um efeito muito comum, a formação de radiocolóides, facilitados quando estão presentes em baixas concentrações, ou quando são de baixa solubilidade; como característica marcante, eles são adsorvidos em superfícies de diversos materiais, dificultando sua armazenagem.<sup>31</sup>

#### **2.4) Os radioisótopos (ou radionuclídeos)**

Partindo-se da descoberta e uso do iodo no estudo das funções tireoidianas, desde 1938, passando pela escolha dos seus diferentes isótopos em adequação a Medicina Nuclear, temos que o primeiro a ser utilizado foi o iodo-131, passando em seqüência pelo iodo-125, iodo-132 e finalmente o iodo-123, evoluindo atualmente até para seu uso não somente na forma de iodeto de sódio, como também incorporado a outras moléculas, expandindo sua aplicabilidade, destacando-se proteínas, hormônios e etc.

Desde que se consiga adequar às características necessárias de um radiofármaco, a introdução de novos radiofármacos vem sendo incrementada na Medicina Nuclear, permitindo cada vez mais uma melhor e maior investigação clínica; por isso, pode haver mudança do radiofármaco usado em um determinado tipo de procedimento.

Em outro exemplo, destacamos o uso do mercúrio-203 ( $^{203}\text{Hg}$ ), e posteriormente mercúrio-197 ( $^{197}\text{Hg}$ ), em estudos renais, que passou no decorrer dos anos a ser proibido em alguns países por questões de segurança. Em substituição a esses radioisótopos foi introduzido o uso do índio-113m ( $^{113\text{m}}\text{In}$ ), e posteriormente e até a atualidade o tecnécio-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Este último será comentado em detalhes posteriormente.

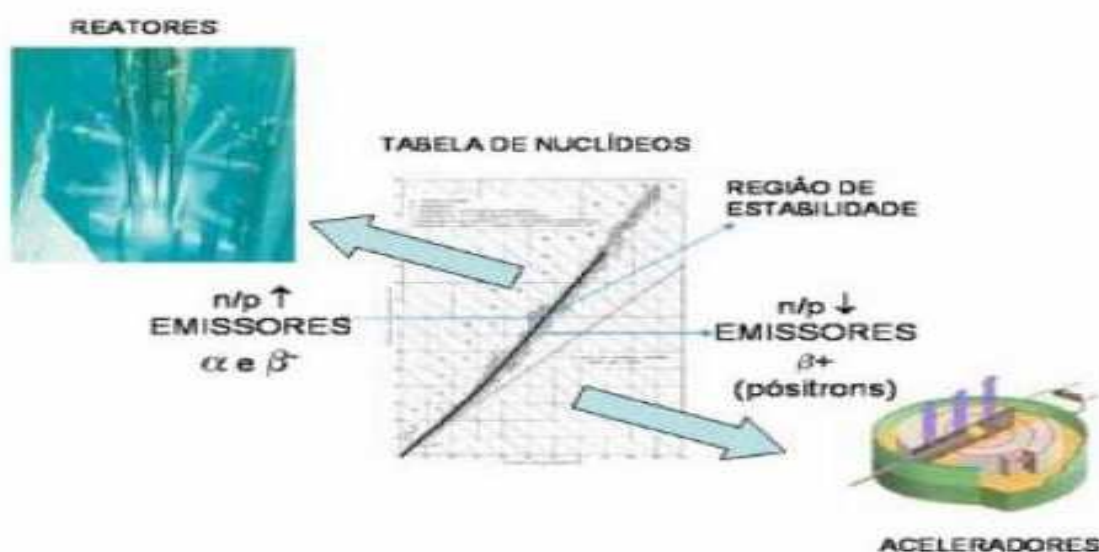
Há relatos também da utilização de ouro-198 ( $^{198}\text{Au}$ ) em estudos hepáticos, nos estudos ósseos o estrôncio-85 ( $^{85}\text{Sr}$ ), que substituiu o cálcio-45 ( $^{45}\text{Ca}$ ), como também o érbio-171 ( $^{171}\text{Er}$ ), o bário-131 e 135m ( $^{131}\text{Ba}$  e  $^{135\text{m}}\text{Ba}$ ) e o samário-153 ( $^{153}\text{Sm}$ ), usado atualmente

como paliativo da dor nas metástases ósseas.

Na terapia do câncer, um dos primeiros a serem utilizados foi o fósforo-32 ( $^{32}\text{P}$ ), o gálio-67 ( $^{67}\text{Ga}$ ), e posteriormente a conjugação dos radioisótopos a diferentes moléculas aumentando a especificidade no uso e atingindo padrões satisfatórios para usos na terapia.

Na nomenclatura, algumas mudanças assumem maior relevância e, portanto, com o decorrer do tempo, a terminologia para melhor classificar os radioisótopos passou a ser radionuclídeo – termo proposto em 1947, por Kerhman<sup>28</sup>, isto porque nuclídeo é a espécie de átomo ou núcleo que tem um número definido de prótons e nêutrons que o caracteriza, podendo estes ser estáveis ou instáveis (radioativos) - radionuclídeos. Em sua notação deverá constar o número nucleônico (A), podendo também constar seu número atômico (Z). De modo que o uso de isótopo/radioisótopo qualifica somente parte do átomo, enquanto que nuclídeo permite sua total caracterização.

Foi nesta mesma época em que William Sullivan dispôs todos os elementos já obtidos e descobertos em uma extensa e complexa classificação, denominada “carta trinuclear de nuclídeos”, onde os átomos representados em hexágonos exibissem nos eixos seus isótopos, isóbaros e isótonos, respectivamente, demonstrando a necessidade da classificação nuclídeos partindo-se inicialmente com 800 espécies em 1946 até cerca dos atuais 2500 descritos. Através desta carta podemos verificar os modos de decaimento, e as informações referentes ao núcleo, emissões, estabilidade, meia-vida etc.<sup>32</sup>



**Figura 08** – Carta ou tabela de nuclídeos, com suas regiões e as formas de obtenção.

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 meia-vida curta, a partir do decaimento de um radionuclídeo com meia-vida longa. Estes radionuclídeos de meia-vida longa são produzidos em reator ou ciclotron. Os radionuclídeos que decaem por emissão de partículas  $\beta^-$  são geralmente produzidos em reator por fissão do urânio-235 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. Nestas reações, partículas de elevada energia interagem com núcleos estáveis de alvos apropriados, originando produtos deficientes em prótons. Neste processo, as partículas que interagem com as amostras alvo podem ser prótons, dêuterons, partículas  $\alpha$  ou  $^3\text{He}$ .<sup>22</sup>

#### 2.4.1) Geradores

A obtenção de radionuclídeos por geradores foi ferramenta crucial para o desenvolvimento da Medicina Nuclear e sua expansão. O termo gerador foi aplicado em 1951 para denominar o sistema prático utilizado na separação do iodo-132 ( $^{132}\text{I}$ , meia-vida 2,26 h) do telúrio-132 ( $^{132}\text{Te}$ , meia-vida 3,24 d). Desde então a produção de geradores de radionuclídeos de meia-vida curta tornou-se vital, uma necessidade em termos do binômio dose/segurança. Exemplos de geradores estão na Tabela 2.



**Figura 09** – mini gerador

**Tabela 2:** Geradores usados em Medicina Nuclear

Sistema		Meia-vida física		Emissão gama principal do filho	Aplicações
Pai	Filho	Pai	Filho		
$^{113}\text{Sn}$	$^{113\text{m}}\text{In}$	118d	1,67h	393KeV	Cintilografias do SNC, fígado, baço, pulmão, rins
$^{99}\text{Mo}$	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	2,7d	6h	140KeV	Cintilografias do SNC, tireóide, fígado, baço, pulmões, rins e esqueleto
$^{87}\text{Y}$	$^{87\text{m}}\text{Sr}$	3,3d	2,8h	388KeV	Cintilografia do esqueleto.
$^{68}\text{Ge}$	$^{68}\text{Ga}$	280d	1,1h	511KeV	Cintilografia de tumores e inflamações
$^{132}\text{Te}$	$^{132}\text{I}$	78h	2,3h	760KeV	Cintilografia tireoidiana
$^{137}\text{Cs}$	$^{137\text{m}}\text{Ba}$	30anos	2,6min	662KeV	Estudos dinâmicos

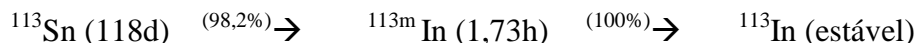
A idéia central do gerador é através de um radionuclídeo de meia-vida longa, produzir através de desintegrações, um radionuclídeo filho de meia-vida curta. Estruturalmente, temos uma coluna onde o radionuclídeo pai está fortemente adsorvido, e o radionuclídeo filho pode ser separado através de eluições neste sistema cromatográfico.

Assim, neste processo, evita-se o acúmulo de materiais radioativos e viabiliza diferentes estudos por marcações e outros processamentos, quando obedecido alguns padrões, tais como: fácil transporte, produção rápida e simples, com alta pureza, seu produto deve se adequar à necessidade do uso, com emissão gama e meia-vida adequadas e ser econômico, permitindo sua utilização em diversos centros de Medicina Nuclear

A relevância deste processo, está também no fato de permitir várias eluições, gerando mais material para estudo, respeitando-se o equilíbrio pai-filho que se estabelece na relação decaimento x formação x decaimento, permitindo uma atividade final com cerca de 85% de rendimento.

### Gerador de Índio

O índio, introduzido na Medicina Nuclear por Stern e sua equipe em 1966, é produzido por decaimento do estanho-113 ( $^{113}\text{Sn}$ ).



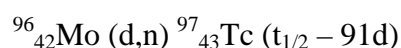
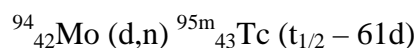
Neste sistema, temos uma coluna cromatográfica de vidro, com filtros porosos em sua parte inferior sustentando o material radioativo num trocador de íons que pode ser de óxido de zircônio ou sílica gel, na fabricação este conjunto é tamponado e autoclavado, e por fim recoberto com blindagem de chumbo. A eluição é feita com solução de ácido clorídrico 0,05N num volume médio de 10mL, que descende por gravidade e é recolhido num outro recipiente na saída da coluna.

Por questões de segurança, recomenda-se acoplar a saída da coluna, um filtro do tipo millipore estéril para impedir a passagem de particulados que porventura, se desprenderam da resina trocadora de íons.

Desenvolvido como alternativa ao iodo-131 na marcação de moléculas, o índio foi aos poucos substituído pelo tecnécio, que ocupa hoje quase a totalidade nos serviços de Medicina Nuclear.

### Gerador de Tecnécio

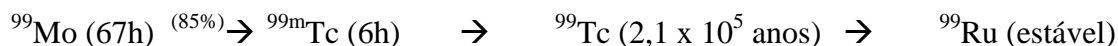
O tecnécio não é encontrado na natureza, assim como os elementos transurânicos porque mesmo a meia-vida mais longa de seus isótopos é muito curta em relação à idade da Terra. Esse elemento de transição do grupo 7 da Tabela Periódica obtido como produto de fissão em quantidades consideráveis, foi descoberto em 1937 por Perrier & Segré quando pela primeira vez promoveram o bombardeamento do molibdênio com dêuterons pela reação:



O nome tecnécio surgiu após a segunda guerra mundial, do adjetivo grego *technetos* ou artificial, por ter sido o primeiro elemento químico preparado artificialmente. Até o momento, todos os isótopos conhecidos do tecnécio são radioativos, desde o tecnécio-90 ao

tecnécio-110, e incluem oito pares de isômeros nucleares (isômeros nucleares são nuclídeos que se diferenciam apenas pelo seu conteúdo energético). O nuclídeo no estado mais energético (metaestável), libera energia eletromagnética (radiação gama) na transição para um estado isomérico de energia mais baixa.<sup>33</sup>

Dentre os 16 isótopos de tecnécio já descritos, é o metaestável  $^{99m}\text{Tc}$  que se destaca na importância médica. Sua química de transição permite estados de oxidação variáveis de -1 a +7. Em solução a forma mais estável de íon é pertecnetato ( $\text{TcO}_4^-$ ), sendo possível encontrá-lo complexado em estágios de oxidação intermediários, como também na forma de dióxido,  $\text{TcO}_2$ .<sup>31</sup> Além disso, é esta espécie capaz de reunir importantes características físicas, tais como: meia-vida curta (6h), ausência de emissão beta, emissão gama de 140KeV (energia mais adequada ao padrão de detecção das gamacâmaras utilizadas nos sistemas de detecção (cintiladores) utilizados, mesmo quando administrado em altas doses, não prejudica com radiações e gera boas imagens topográficas.<sup>26</sup> A produção do tecnécio pelo gerador é expressa pela reação:



O tecnécio-99m é produto do decaimento radioativo do molibdênio-99. Cerca de 87,5% dos átomos de  $^{99}\text{Mo}$  de uma amostra desintegram-se por emissão de radiação  $\beta^-$  e originam núcleos de  $^{99m}\text{Tc}$  que, por sua vez, desintegram-se por emissão de radiação gama para originar o  $^{99}\text{Tc}$ , o qual se desintegra a  $^{99}\text{Ru}$  (estável). Dessa forma,  $^{99}\text{Mo}$  é chamado de elemento “pai” e  $^{99m}\text{Tc}$  de elemento “filho”.  $^{99}\text{Mo}$  e  $^{99m}\text{Tc}$  formam um par radioativo em equilíbrio transiente, já que o tempo de meia-vida físico do pai é cerca de dez vezes maior que o do filho. Esse equilíbrio possibilita a fabricação do sistema gerador de radionuclídeo de  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$ .<sup>33</sup>

Desenvolvido inicialmente pelo Brookhaven National Laboratory em 1957, o gerador possui uma coluna de vidro com uma resina trocadora de íons a base de alumina, onde se adsorve firmemente o molibdênio, permitindo eluição com solução salina (no passado também podia ser feito com ácido clorídrico 0,1 mol/L), tendo como produto o pertecnetato ( $\text{TcO}_4^-$ ), que por diferenças de propriedades químicas é eluído (permanecendo o  $^{99}\text{Mo}$  na coluna), e quando administrado via endovenosa, se localiza principalmente na tireóide, mucosa gástrica e glândulas salivares. Além disso, possui a propriedade de marcar ou



complexar com diversas moléculas, permitindo a investigação de outros órgãos e sistemas. As características primordiais do Tc-99m são:<sup>28</sup>

Radionuclídeo pai –  $^{99}\text{Mo}$  (meia-vida 67h)

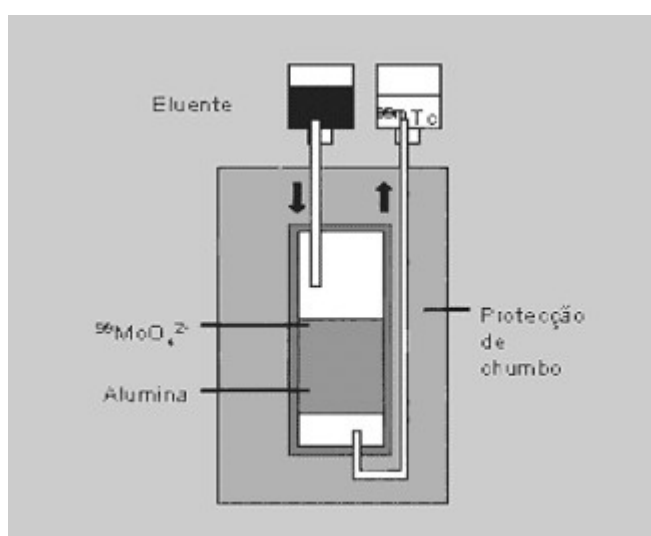
Radionuclídeo filho –  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (meia-vida 6h)

Forma química do pai –  $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$

Forma química do filho –  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$

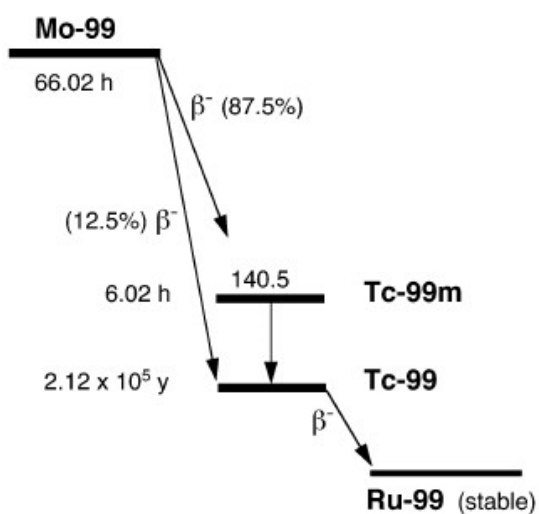
Eluente – solução fisiológica (NaCl a 0,9%)

Material adsorvente da coluna – alumina ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ )



**Figura 10** – Esquema de funcionamento do gerador.

O acoplamento do tecnécio a outras substâncias ocorre em geral na formação de quelatos.<sup>32</sup>



**Figura 11** – Esquema de decaimento do tecnécio, desde seu precursor até o elemento estável.

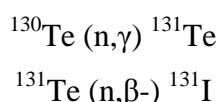
Um fato importante na química do tecnécio que vem de encontro a muitas necessidades de um efetivo controle de qualidade na rotina dos centros de Medicina Nuclear está na ação redutora que se deve exercer para a complexação, que deve ser de tal modo a evitar a formação de espécies  $\text{TcO}_2^+$  e  $[\text{Tc}(\text{OH})_2]^{2+}$  em pH ácido, responsáveis pela diminuição da pureza dos kits marcados, por gerarem a espécie hidrolisada  $\text{TcO}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , e que afetam diretamente a qualidade e execução dos exames.<sup>34</sup>

Cabe lembrar que como qualquer outra espécie de radiodiagnóstico, o tecnécio-99m é aplicado em mínimas concentrações, cerca de  $10^{-6}$  a  $10^{-8}$  M, sem nenhuma intenção de apresentar também ação farmacológica. Cerca de 80% dos radiofármacos disponíveis contém esta espécie em sua formulação, como também, quase a totalidade dos procedimentos, em torno de 85% em Medicina Nuclear são de fins diagnósticos.<sup>35</sup>

#### 2.4.2) Outros radionuclídeos

##### *Iodo-131*

Obtido por fissão de urânio-235 ou por irradiação do telúrio natural, utilizado na marcação de outras moléculas para investigações clínicas, e principalmente na forma sódica para o tratamento das disfunções tireoidianas. Sua obtenção pode ser feita pela reação:<sup>26</sup>

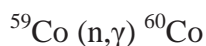


##### *Fósforo-32*

Não possui tantas aplicações médicas, o contrário do que ocorre na agricultura e na indústria; ele é produzido através da irradiação do enxofre-32.

##### *Cobalto-60*

Ele é empregado em um equipamento mais conhecido como “bomba de cobalto”, usado no tratamento contra o câncer; a fonte radiativa está encapsulada ou “selada” (hermeticamente fechada) e blindada, para impedir a passagem de radiação. Até bem pouco tempo, para este fim, eram utilizadas fontes de cézio-137, que foram substituídas pelas de cobalto-60, que, entre outras razões técnicas, apresentam maior rendimento terapêutico.<sup>21</sup>



*Cromo-51*

Usado juntamente com moléculas como albumina, sua produção é feita em reator.

*Ouro-198 coloidal*

Produzido localmente pela dissolução do ouro metálico irradiado e preparação do colóide, possui meia-vida curta e instabilidade por conta da estrutura coloidal.

*Estrôncio-89*

Usado no tratamento de metástases ósseas por mimetizar no corpo humano o metabolismo do cálcio.<sup>36</sup>

**2.4.3) Marcação de Radiofármacos<sup>26</sup>**

A incorporação de um radionuclídeo em fármacos pode ser feita por:

- Síntese química



- Troca isotópica

Hipuran-NaI + NaI\*  $\leftarrow$  (reversível)  $\rightarrow$  Hipuran-NaI\* + NaI (onde \* representa uma espécie radioativa)

Pela reversibilidade da equação, a reação deverá ser favorecida no sentido esquerda-direita. Reações como estas ocorrem mais facilmente em compostos halogenados.

- Adição

Neste processo, ocorre a incorporação do radionuclídeo à molécula, como foram descritos em ensaios de saturação com  $^{125}\text{I}$  por métodos de iodação, segundo Hunter & Greenwood.<sup>37</sup>

- Síntese biológica

Este processo distingue-se em 3 etapas:

- 1 – precursor, oriundo do ser vivo;
- 2 – síntese biológica, que produza quantidade significativa deste produto almejado;
- 3 – extração para a retirada do radiofármaco isento de outras substâncias.

A tetraciclina marcada provém do cultivo de *Streptomyces griseus* em meio com acetato-<sup>14</sup>C.

O radiofármaco resultante pode ser:

*Genuíno* – semelhante à molécula estável, sem incorporação; os átomos radioativos ocupam os sítios dos estáveis.

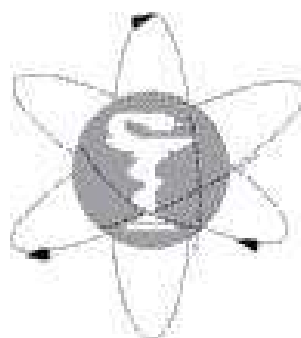
*Não Genuíno* – o radionuclídeo é somado à molécula, modificando sua estrutura química, lembrando que assim, podem haver mudanças nas propriedades químicas, imunológicas e biológicas, modificando o padrão metabólico da substância no organismo ou seu comportamento nos ensaios de saturação.

Outra classificação pode ser feita da seguinte forma para radiofármacos em diagnóstico:

*Radiofármacos de perfusão* (ou de 1ª geração) - são transportados no sangue e atingem o órgão alvo na proporção do fluxo sanguíneo. Não têm locais específicos de ligação e pensa-se que são distribuídos de acordo com tamanho e carga do composto;

*Radiofármacos específicos* (ou de 2ª geração) - são direcionados por moléculas biologicamente ativas, como, por exemplo, anticorpos e peptídeos, que se ligam a receptores celulares ou são transportados para o interior de determinadas células. A capacidade de a biomolécula reconhecer os receptores vai determinar a fixação do radiofármaco no tecido pretendido e não deverá ser alterada com a incorporação do radionuclídeo sendo estes os que atualmente detêm a atenção da investigação na área da química radiofarmacêutica.

Nesse segundo grupo enquadram-se também os radiofármacos autólogos, quando retiramos amostras do próprio paciente, em geral células sanguíneas: eritrócitos, plaquetas e leucócitos, para marcação e readministradas em sequência. A marcação pode ocorrer “in vivo” ou “in vitro”, sendo a última com melhores resultados.<sup>30</sup>



**Figura 12** – Símbolo da Radiofarmácia.

**2.4.4) Principais radiofármacos produzidos no Brasil com base nos dados do IPEN<sup>38</sup> e suas aplicações práticas**

Metaiodobenzilguanidina (MIBG) – <sup>123</sup>I

*diagnóstico de feocromocitomas, neuroblastomas, outros tumores e estudos do miocárdio.*

Metaiodobenzilguanidina (MIBG) – <sup>131</sup>I

*localização e terapia de feocromocitomas, neuroblastomas, outros tumores.*

Soro albumina humana – <sup>131</sup>I

*determinação do volume plasmático e volume sanguíneo total.*

Iodohipurato de sódio – <sup>131</sup>I

*estudo da função renal*

lipiodol – <sup>131</sup>I

*terapia de hepatomas*

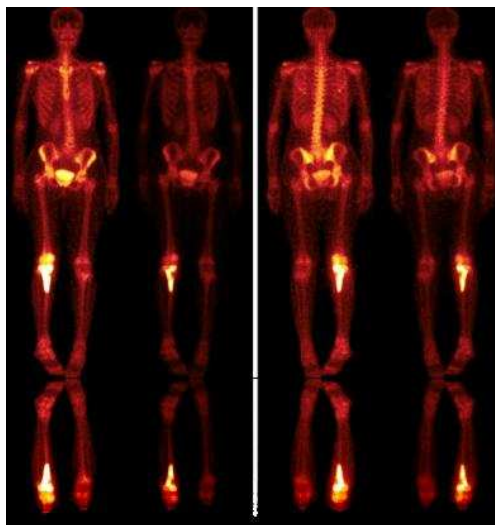
Ácido etilenodiaminotetracético – <sup>51</sup>Cr

*determinar a taxa de filtração glomerular*

Soro albumina humana (SHA) – <sup>51</sup>Cr

*determinação do volume plasmático e estudo da perda de proteína gastro-intestinal.*

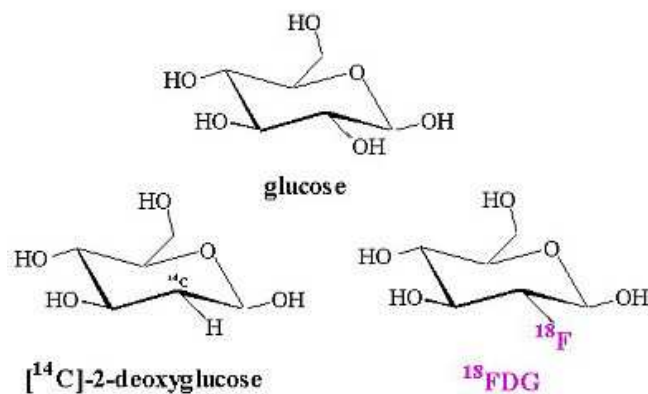
Etileno diaminotetrametilenodifosfonato (EDTMP) –  $^{153}\text{Sm}$   
*paliativo da dor em metástases ósseas.*



**Figura 13** – Imagem óssea na detecção de tumor

Hidroxiapatita –  $^{153}\text{Sm}$   
*tratamento de artrite reumatóide.*

Fluordesoxiglicose (FDG) –  $^{18}\text{F}$   
*estudos em oncologia, cardiologia e neurologia.*



**Figura 14** – Estrutura do  $^{18}\text{F}$ FDG e seus análogos precursores.

Octreotídeo – DTPA –  $^{111}\text{In}$   
*cintilografia de tumores neuroendócrinos.*

DOTA – octreotato –  $^{177}\text{Lu}$

*terapia de tumores neuroendócrinos.*

Hidroxiapatita –  $^{90}\text{Y}$

*tratamento de artrite reumatóide.*

$^{123}\text{I}$

*estudo funcional e morfológico da glândula tireóide.*

$^{131}\text{I}$

*diagnóstico e terapia da glândula tireóide.*

Citrato de tálio –  $^{201}\text{Tl}$

*estudo da função cardíaca e visualização de tumores em diferentes órgãos, especialmente cérebro.*

Citrato de gálio –  $^{67}\text{Ga}$

*localização de processos inflamatórios e de tumores de tecido mole.*

Cromato de sódio –  $^{51}\text{Cr}$

*cintilografia esplênica e sobrevida de hemácias.*

Ácido fosfórico –  $^{32}\text{P}$

*uso em pesquisas.*

Fosfato de sódio –  $^{32}\text{P}$

*tratamento de policitemia vera.*

Tecnécio 99m –  $^{99\text{m}}\text{Tc}$

*cintilografia de glândulas tireóide, salivares, e marcação de reagentes liofilizados para radiodiagnóstico.*

Com o melhor conhecimento da química do tecnécio foi possível a veiculação comercial dos chamados kits, misturas de substâncias, estéreis e apirogênicas, não radioativas,

liofilizadas e estocadas em atmosfera controlada (neutra ou a vácuo) em frasco de vidro, contendo a substância a ser marcada, o agente redutor e algum agente estabilizante ou conservante, podendo ser estocados por um longo período.<sup>35</sup>

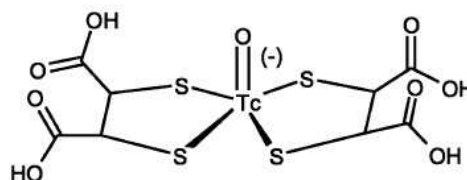
A seguir podemos ver exemplos de Kits Liofilizados para marcação com  $^{99m}\text{Tc}$ :

DEXTRAN 500 – linfocintilografia – pesquisa de linfonodo sentinela.

DISIDA (ácido diisopropiliminodiacético) – cintilografia hepatobiliar.

DMSA (ácido dimercaptosuccínico) – cintilografia renal.

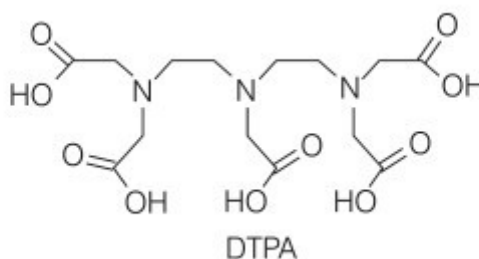
Os grupamentos tiol de duas moléculas coordenam-se a um átomo de Tc (um complexo bis).<sup>33</sup>



Meso-[TcO(dimercaptosuccinic acid)<sub>2</sub>]<sup>-</sup>

**Figura 15** – Estrutura química do radiofármaco DMSA marcado com  $^{99m}\text{Tc}$ .

DTPA (ácido dietilenotriamino pentacético) – cintilografia renal, cerebral e ventilação pulmonar.



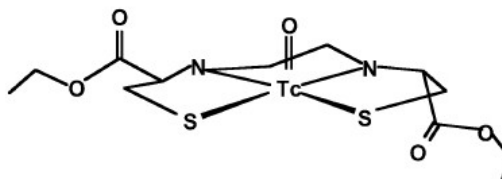
**Figura 16** – Estrutura química do DTPA.

O DTPA interage com o  $^{99m}\text{Tc}$  reduzido para formar complexos com carga negativa em meio neutro ou levemente ácido. O estado de oxidação do  $^{99m}\text{Tc}$  no complexo não é conhecido, mas tem sido relatado como III, IV e V ou uma combinação destes.<sup>33</sup>



EC (etilenodicisteína) – estudo da função renal.

ECD (etilenodicisteína dietil éster) – estudo da perfusão cerebral.



Tc(V)O-ECD (ethylcysteinate dimer)

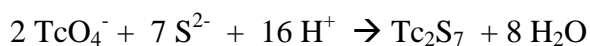
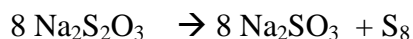
**Figura 17** – Estrutura química do radiofármaco ECD marcado com  $^{99m}\text{Tc}$ .

Com o ECD o tecnécio-99m também forma quelatos com compostos aminotiólicos ou tetraamínicos, resultando em complexos lipofílicos que apresentam a propriedade de atravessar a barreira hemato-encefálica, distribuindo-se no tecido cerebral.

Estanho coloidal - cintilografia hepática.

Enxofre coloidal – cintilografia hepática.

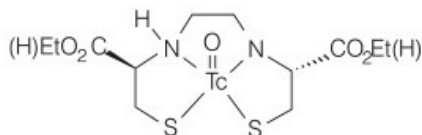
A produção requer aquecimento, meio ácido e adição de gelatina para a formação dos colóides.<sup>32</sup>



Fitato de sódio – cintilografia hepática e pesquisa de nódulo sentinela.

GHA (glucoheptanoato de cálcio) – cintilografia renal e cerebral.

HMPAO (hexametil propileno acetil oxima) – cintilografia cerebral.



**Figura 18** – Estrutura química do radiofármaco HMPAO marcado com  $^{99m}\text{Tc}$

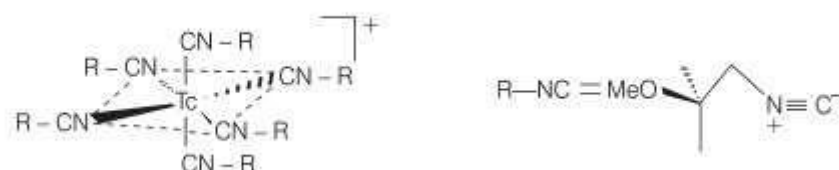
Foi o primeiro agente aprovado para perfusão cerebral em estudos humanos.<sup>35</sup>

MAA (macroagregado de soro albumina humana) – cintilografia pulmonar.

Os agregados de albumina por fluxo sanguíneo penetram nas artérias pulmonares até os alvéolos provocando microembolizações para assim determinar a capacidade funcional do órgão pela área ativa detectada.<sup>32</sup>

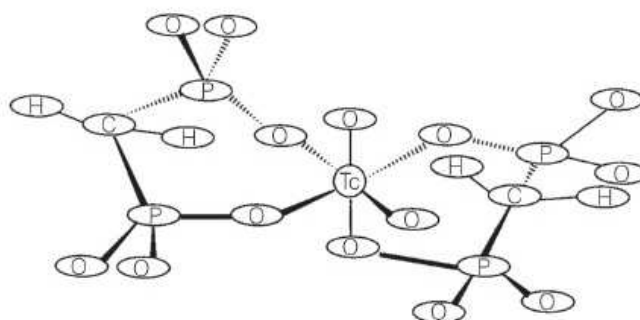
MIBI (isonitrila 2-metoxi-2-isobutil isonitrila) – cintilografia cardíaca.

Um complexo catiônico hexacoordenado de carga final +1 é formado quando seis moléculas de MIBI ligam-se a um átomo de Tc. O radiofármaco assim constituído denomina-se hexamibi-<sup>99m</sup>Tc.<sup>33</sup>



**Figura 19** – Complexo de isonitrila 2-metoxi-2-isobutil isonitrila (MIBI) contendo seis ligantes: HEXAMIBI-<sup>99m</sup>Tc

MDP (metileno difosfonato de sódio) – cintilografia óssea.



**Figura 20** – Estrutura provável do complexo metileno-difosfonato MDP-<sup>99m</sup>Tc

O MDP-<sup>99m</sup>Tc parece ser um polímero em que cada átomo de tecnécio se une a dois ligantes e cada MDP coordenado se liga a dois átomos de tecnécio e, portanto, este fica rodeado por seis átomos de oxigênio; o mais provável é que o oligômero tenha 4-6 centros de

tecnécio. O radiofármaco MDP-<sup>99m</sup>Tc deposita-se no osso sadio, com preferência por áreas de crescimento ósseo. Processos inflamatórios e tumores ósseos concentram o radiofármaco em maior quantidade e podem ser facilmente diagnosticados por meio das imagens ósseas cintilográficas de corpo inteiro. O radiofármaco MDP-<sup>99m</sup>Tc é um dos mais utilizados em Medicina Nuclear, particularmente na pesquisa de metástases ósseas em pacientes com câncer.<sup>33</sup>

Pirofosfato de sódio – marcação de hemácias para cintilografia de fluxo sanguíneo (pool), determinação do volume sanguíneo e cintilografia óssea.

SHA – pool sanguíneo e ventriculografia.

## CAPÍTULO 3

### CRITÉRIOS DE ESCOLHA E USO DE RADIOFÁRMACOS

#### 3.1) Critérios para que um radionuclídeo seja utilizado na Medicina Nuclear

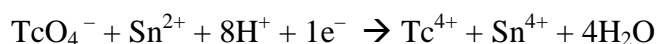
Quando um radiotraçador em contato com o sistema “in vivo” possui as seguintes características, segundo a *Food and Drug Administration*<sup>39</sup>: “São substâncias com finalidades de diagnóstico, terapia ou monitoramento de doenças em humanos que exibem desintegração espontânea de um núcleo instável com emissão de partículas nucleares ou fótons”.

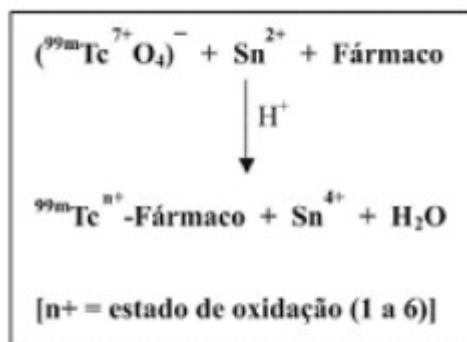
Em outras palavras, toda substância radioativa que, caracterizada por sua forma farmacêutica, pela *quantidade e tipo de radiação*, pode ser utilizada na Medicina Nuclear no diagnóstico e terapia, independente da forma ou via de administração.

Considerando que grande parte do acerto clínico se deve ao correto diagnóstico clínico e por ser a Medicina Nuclear majoritariamente e de uma importante atividade diagnóstica, entendemos sua grande relevância na vida moderna, sem contar com os ganhos obtidos também na terapêutica.

A base desta especialidade é fundamentalmente na fisiologia, que direciona a evolução dos estudos que hoje são realizados. No caso do tecnécio, o uso difundido ocorreu graças a sua alta capacidade de complexação pelos seus diferentes estados de oxidação, onde atualmente o cloreto estano (SnCl<sub>2</sub>), demonstra-se como agente redutor preferencial nas técnicas de marcação. Sua aplicação está relacionada a sua solubilidade em água, estabilidade química sob as condições de acondicionamento a seco, baixa toxicidade e efetividade a temperatura ambiente.<sup>35</sup>

A introdução do íon estano como redutor para <sup>99m</sup>Tc nos procedimentos de marcação permitiu o desenvolvimento de uma série de kits liofilizados, hoje disponíveis comercialmente, para uso laboratorial em clínicas e hospitais. Para estes kits, acrescentamos também agentes tamponantes, estabilizantes e atmosfera especial (vácuo ou inerte com nitrogênio), de acordo com a sensibilidade do material por reconhecermos o poder oxidativo do oxigênio no ar.





**Figura 21** – Esquema geral da reação de oxi-redução e complexação para obtenção dos radiofármacos de tecnécio-99m

Para o planejamento, o grau de redução do tecnécio dependerá: da relação estequiométrica Sn/Tc; das condições em que se realiza a reação; da presença de um ligante; da natureza química do ligante e do oxigênio presente em solução.<sup>33</sup>

Embora tenhamos cerca de 2500 radionuclídeos, dos quais 600 são emissores gama, a sua utilização na medicina é restrita, pois não possuímos muitos emissores gama dos principais elementos biológicos: C, N, O, H, P e S, devendo então recorrer a elementos estranhos, de características desejáveis, sem que contudo, altere sua configuração molecular, e afinidade biológica.

O mecanismo pelo qual um radiofármaco passa a se localizar no alvo desejado pode acontecer desde uma simples captura física das partículas, por transporte ativo, fagocitose, bloqueio de capilares, por trocas por difusão, localização compartimental, absorção físico-química, até uma sofisticada reação antígeno-anticorpo e ligação com receptor.

### ***3.1.1) Propriedades de um radiofármaco ideal para diagnóstico***

Não pode ser quimicamente tóxico;

Não deve ser metabolizado, para evitar a produção de metabólitos radiomarcados com nova biodistribuição;

Alta relação órgão alvo/órgão não alvo, diminuindo interferências com outras áreas do corpo;

Ser emissor exclusivo gama, para que não haja irradiação excessiva do paciente e uma melhor qualidade da imagem;

Energia gama entre 100 e 250KeV, compatíveis com os sistemas de detecção;

Meia-vida efetiva do radiofármaco 1,5 vezes maior que a duração do exame, permitindo uma boa imagem a baixas doses de radiação;

Doses mínimas de radiação para segurança do paciente e dos trabalhadores da Medicina Nuclear;

Facilmente disponível e barato;

Simplicidade no preparo e controle de qualidade.

### ***3.1.2) Propriedades de um radiofármaco ideal para tratamento***

Ser emissor beta;

Energia superior a 500KeV;

Possuir meia-vida adequada ao tratamento;

Emissão de energia gama para produção de imagem;

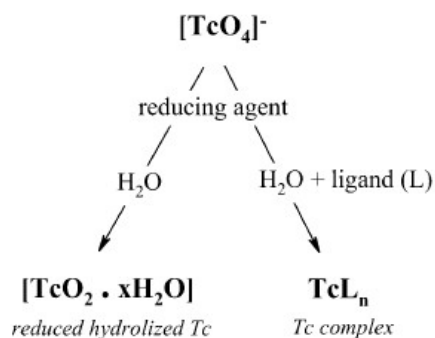
Fácil incorporação;

Estabilidade “in vivo” e “in vitro”;

Eliminação compatível com o tempo de uso.

### **3.2) Controle de qualidade de radiofármacos<sup>40</sup>**

Conhecendo a química do tecnécio, pela 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”), como também o baixo índice de reações adversas desses agentes, quando comparado a outros agentes de contraste, favorecem sua ampla utilização. No entanto, as reações de complexação do radioisótopo pelo fármaco podem não ser tão eficientes, em consequência da qualidade do eluato, dos componentes dos “kits” ou dos procedimentos utilizados para as marcações. Nesses casos, a ineficiência nos processos pode dar origem a impurezas radioquímicas, como o próprio pertecnetato ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ), decorrente da sua não-redução; o óxido de tecnécio ( $\text{TcO}_2$ ), também denominado de tecnécio hidrolisado e reduzido, decorrente da redução e da não complexação do metal; e outras espécies reduzidas e complexadas com arranjos diferentes do desejado.



**Figura 22** – Esquema de redução e complexação do pertecnetato.

Devido aos possíveis problemas que podem ocorrer durante a preparação dos radiofármacos marcados com  $^{99m}Tc$ , são importantes as ações de controle de qualidade do eluato do gerador e do produto marcado.

No gerador  $^{99}Mo/^{99m}Tc$ , estas duas espécies apresentam diferentes afinidades pelo  $Al_2O_3$ , possibilitando que o  $^{99m}TcO_4^-$ , juntamente com seu isômero “não-radioativo” ou carreador ( $^{99}TcO_4^-$ ), sejam extraídos do gerador. No entanto, algumas vezes também são extraídos excessos de íons  $Al^{3+}$ ,  $^{99}MoO_4^{2-}$  e compostos de tecnécio com outros estados de oxidação, que são considerados impurezas presentes no eluato e devem ser quantificados antes da utilização, para que sejam respeitados os limites descritos nas farmacopéias.

A determinação do  $^{99}Mo$ , considerado uma impureza radionuclídica, é importante para prevenir a exposição desnecessária do paciente à radiação beta, proveniente do seu decaimento, podendo também prejudicar a qualidade das imagens em função da emissão de radiação gama, com energia de aproximadamente 740 keV.

Do mesmo modo, a determinação de formas de  $^{99m}Tc$  com outros estados de oxidação, considerados impurezas radioquímicas, é importante, porque durante o processo de marcação dos radiofármacos podem dar origem a compostos com características biológicas diferentes daquelas desejadas.

A determinação da concentração de íons  $Al^{3+}$ , ou pureza química, serve para prevenir o grande número de problemas com a qualidade dos radiofármacos associados à presença deste íon.

Para o pH, embora as farmacopéias aceitem uma considerável faixa de valores, variando de 4,0 a 7,0, o que se observa, em geradores de diferentes procedências, é um valor médio de pH de 5,5. É provável que eluatos com valor de pH diferente deste possam alterar o pH de marcação dos “kits” e, por conseguinte, prejudicar a eficiência de marcação e a biodistribuição.

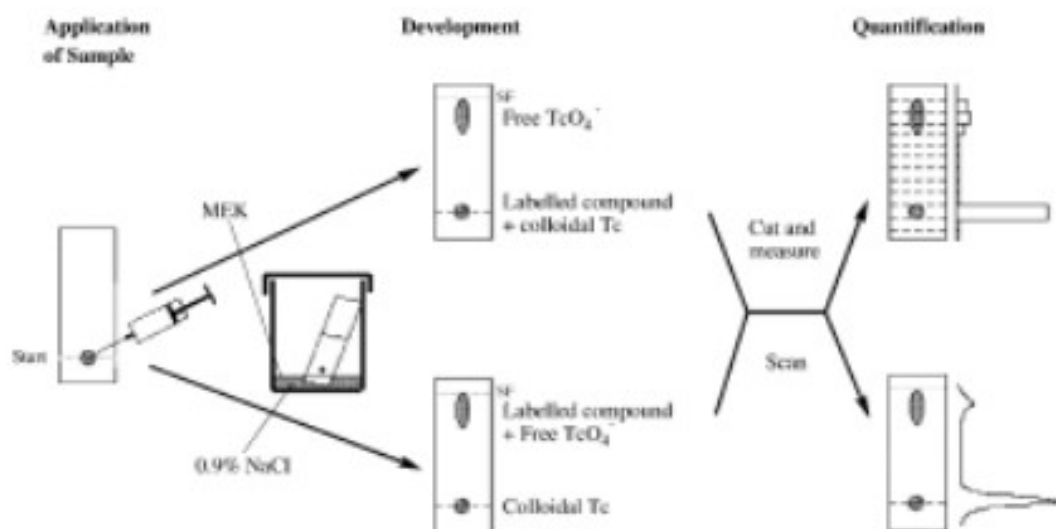
Quanto aos kits, a qualidade dos radiofármacos de  $^{99m}\text{Tc}$  está intimamente relacionada ao agente redutor, em especial o íon estanoso ( $\text{Sn}^{2+}$ ), que tem a função de gerar os estados de oxidação reduzidos do  $^{99m}\text{Tc}$ , com os quais vão ocorrer as ligações com os fármacos. Como a falta ou insuficiência do  $\text{Sn}^{2+}$  leva à obtenção de radiofármacos com baixa pureza radioquímica, durante a produção do “kit” é adicionado um excesso do íon estanoso, para compensar uma possível deterioração deste nesta etapa, ou durante o armazenamento dos “kits”, e também para inibir a decomposição do produto marcado induzida pela radiação. Contudo, este excesso deve ser cuidadosamente adicionado, para permitir que a reação ocorra a bom termo, uma vez que um grande excesso pode levar à formação do tecnécio hidrolisado ou de compostos com estrutura química diferente da desejada, ou, ainda, acelerar a decomposição do complexo.

Para assegurar a integridade da marcação, algumas vezes são utilizados agentes que visam garantir a efetividade que está relacionada à velocidade de formação do complexo, fator primordial para a estabilidade do produto final. Os estabilizantes, mais especificamente o ácido ascórbico, que funciona como seqüestrador de ânions ou radicais livres, espécies que atuam na decomposição do agente redutor. Os agentes catalíticos, que atuam também como pré-quelantes, pela rapidez com que se ligam de forma intermediária, como gluconato e citrato, sendo indicado para radiofármacos com baixa velocidade de complexação, impedindo a redução excessiva do tecnécio. Agentes surfactantes visam diminuir o caráter lipofílico, aumentando a solubilidade.<sup>41</sup> Outro fator importante no processo de marcação é o PH, fundamental para algumas reações, interferindo significativamente na eficiência de marcação.

Outros fatores que podem alterar a qualidade dos radiofármacos são a pureza dos reagentes utilizados, a temperatura de armazenamento e a qualidade do material de envase, como os tampos e frascos.



Para análises seguras, recomenda-se a realização de cromatografias na determinação de pureza dos complexos formados com o tecnécio-99m, antes de injetar nos pacientes.<sup>36</sup>



**Figura 23** – Controle de qualidade: Determinação de pureza radioquímica por cromatografia em camada fina com dois sistemas de solventes.

Lembrando que os radiofármacos são medicamentos, alguns critérios galênicos (relativo ao ramo farmacêutico, medicamento) devem ser obedecidos:

- ensaios da forma farmacêutica

#### *Físico-químicos*

- características físicas
- pH e força iônica
- isotonicidade para injetáveis (igualdade de pressão entre a solução e o meio biológico, nesse caso, a corrente sanguínea)
- pureza química

#### *Controle biológico*

- esterilidade
- apirogenicidade (ausência de substâncias que possam causar alteração no centro termorregulador corporal ou mesmo choque térmico)

## Ensaio específicos dos radiofármacos

Controle de parâmetros específicos relacionados à natureza radioativa do radiofármaco:

- atividade total (quantidade de isótopo radioativo existente no radiofármaco; exprime-se em Becquerel (Bq) – que representa 1 desintegração por segundo). Apesar do sistema internacional (SI) usar esta unidade, é possível vermos o uso comum da unidade anteriormente padrão, o Curie (Ci), que representa  $3,7 \times 10^{10}$  desintegrações por segundo.
- atividade específica (atividade por unidade de massa do composto marcado, ou dos isótopos presentes; exprime-se em Bq/mg).
- concentração radioativa (atividade por unidade de volume; exprime-se em Bq/mL).
- pureza radionuclídica (porcentagem de atividade do radionuclídeo considerado relativamente à atividade total, que pode ser devida à contaminação por outros radionuclídeos).
- pureza radioquímica (expressa pela porcentagem de atividade de um dado radionuclídeo na forma química que se pretende, relativamente à atividade total).

## *Controle físico-químico*

### • Características físicas

Incluem a observação da cor da preparação e a avaliação da presença de partículas estranhas. Sempre que as preparações são de natureza coloidal ou agregados, tais como  $^{99m}\text{Tc}$ -enxofre coloidal e  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, é particularmente importante a avaliação do tamanho e número das partículas presentes na preparação. O tamanho das partículas é um fator determinante da biodistribuição do radiofármaco.

### • pH e força iônica

O pH é muito importante para a estabilidade da preparação e deverá estar próximo de 7,4 (pH sanguíneo), podendo alargar-se a faixa de pH, se necessário.

Uma vez que a maioria dos radiofármacos se apresenta na forma de injetáveis, é necessária a avaliação da força iônica, isotonicidade e osmolalidade.

- Pureza química

A pureza química é a fração de material na forma química desejada, esteja ou não marcada. As impurezas químicas têm origem na degradação do produto ou adição inadvertida antes, durante ou após a marcação, como por exemplo a presença de alumínio no eluído do gerador de  $^{99m}\text{Tc}$ .

#### *Controle radioquímico*

- Pureza radionuclídica

A presença de eventuais impurezas radionuclídicas está relacionada com o modo de produção do radionuclídeo ou com uma preparação inadequada dos geradores. A presença de  $^{99}\text{Mo}$  no eluído de  $^{99m}\text{Tc}$  é um exemplo de impureza radionuclídica.

Estas impurezas radionuclídicas aumentam a dose de radiação para o paciente e podem interferir na qualidade das imagens. Podem ser removidas por métodos químicos.

- Pureza radioquímica

As impurezas radioquímicas têm origem na decomposição dos radiofármacos, devido à ação do solvente, temperatura, PH, luz, presença de agentes oxidantes ou redutores, radiólise. No caso dos radiofármacos de  $^{99m}\text{Tc}$ , as impurezas radioquímicas mais comuns são  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  ou formas hidrolisadas de  $^{99m}\text{Tc}$ . Estas impurezas podem aumentar a dose de radiação e interferir nas imagens de diagnóstico.

A presença de impurezas radioquímicas nas preparações radiofarmacêuticas diminui a qualidade da imagem e aumenta a dose de radiação para o paciente. As impurezas radioquímicas são determinadas por cromatografia ou extração com solventes. A Farmacopéia Européia estipula que mais de 95% da atividade deverá corresponder à forma química desejada.

- Concentração radioativa

Este parâmetro determina-se com o auxílio de um medidor de atividade, devidamente calibrado, e conhecendo-se o volume total da amostra.

#### *Controle biológico*

- Esterilidade

A esterilidade indica a ausência de microorganismos viáveis na preparação. Todas as preparações injetáveis devem ser esterilizadas por métodos adequados, que dependem da natureza do produto, do solvente e excipientes.

- Apirogenicidade

É também um requisito dos injetáveis que sejam livres de pirogênios, produtos do metabolismo das bactérias (endotoxinas), capazes de induzir hipertermia.<sup>30</sup>

### **3.3) Desenvolvimento de novos radiofármacos<sup>30</sup>**

O que se pretende atualmente para novos radiofármacos, além de especificidade, são os que permitam o diagnóstico precoce de várias patologias ou a terapia extremamente seletiva do órgão alvo. Existe também o problema dos radionuclídeos de meia-vida curta (PET), que não estão disponíveis a qualquer serviço de Medicina Nuclear, sendo também uma vantagem a sua substituição por radionuclídeos adequados a SPECT.

Alguns dos fatores que influenciam a concepção de novos radiofármacos são:<sup>42</sup>

- Compatibilidade entre o radionuclídeo e a molécula que a este se pretende ligar, avaliada através do conhecimento das propriedades químicas dos dois componentes;
- Estequiometria, que indica a quantidade a adicionar de cada componente, e é muito importante, principalmente quando se trabalha com concentrações muito baixas. Concentrações demasiado altas ou baixas de algum componente podem afetar a integridade da preparação;
- Carga e tamanho da molécula, que podem determinar a absorção no sistema biológico. Por exemplo, moléculas com massa molecular maior do que 60.000 não são filtradas no glomérulo renal;
- Ligação às proteínas, que afeta a distribuição e depuração do radiofármaco, e é influenciada pela carga da molécula, pH, tipo de proteína e concentração de ânions no plasma. As principais proteínas plasmáticas ligantes são albumina, lipoproteínas e transferrina.

Em pH baixo, as proteínas estão carregadas positivamente aumentando a ligação de fármacos aniônicos. Em pH elevado, as proteínas estão carregadas negativamente, favorecendo a ligação dos fármacos catiônicos.

Um fenômeno que pode ocorrer com os complexos de metais de transição é a transquelatação, que é a troca do íon metálico dos quelatos por uma proteína do plasma, levando à quebra do composto radioativo;

- Solubilidade, que determina a distribuição e localização. Substâncias lipossolúveis difundem-se melhor na membrana celular e, conseqüentemente, maior será a sua localização no órgão alvo. A ligação às proteínas reduz a lipofilia e as moléculas iônicas são menos lipossolúveis do que as moléculas neutras;
- Estabilidade dos radiofármacos, que compromete a sua utilização. Os compostos devem ser estáveis *in vitro* e *in vivo*. Devem ser estabelecidas as condições ótimas de temperatura, pH e luz, pois vão determinar as condições de preparação e armazenamento. A quebra do composto *in vivo* origina biodistribuição indesejável da radioatividade;
- Biodistribuição, que indica a utilidade e eficácia do radiofármaco. Os estudos de biodistribuição incluem a avaliação da distribuição nos tecidos, a depuração plasmática e o tipo de excreção após administração do radiofármaco. A distribuição tecidual indica se o composto tem interesse para o diagnóstico de determinado órgão e a excreção avalia o tempo durante o qual o paciente vai estar exposto à dose de radiação.

O desenvolvimento de novos radiofármacos para terapia baseia-se na tentativa de aumentar cada vez mais a especificidade pelos locais-alvos, mesmo que esses locais sejam desconhecidos, diminuindo ao máximo a toxicidade para os tecidos saudáveis. Deverão apresentar as seguintes características:<sup>43</sup>

- Direcionamento seletivo *in vivo* para as células cancerígenas;
- Capacidade para alcançar elevadas concentrações radioativas e distribuição no tecido tumoral;

- Capacidade para retenção no tecido alvo;
- Capacidade de eliminação dos tecidos saudáveis com o objetivo de minimizar os efeitos secundários.

O desenvolvimento de novos radiofármacos é um esforço multidisciplinar, que requer a colaboração de áreas variadas como química, física, biologia e medicina, para o melhoramento e a obtenção de radiofármacos cada vez mais próximos do ideal.

### **3.4) Efeitos biológicos das radiações<sup>1</sup>**

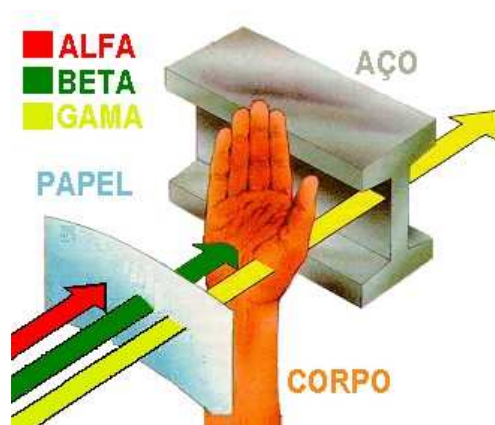
O emprego de radionuclídeos na Medicina Nuclear tem como um dos seus alicerces o estudo dos efeitos biológicos das radiações, a Radiobiologia. Seu início data das descobertas de Grubbe, fabricante de tubos de Crookes que sofreu lesões em sua mão esquerda pela exposição ao raio-x, e desde então se pensou na utilização desta energia para o benefício de pacientes de câncer de mama, protegidos por anteparos de chumbo das outras partes do corpo, assim como demais descrições feitas por Henri Becquerel e pelo casal Curie. A história mostra que a falta de conhecimentos sobre biologia associada a física nuclear resultou em erros e acidentes, frequentemente pagos com a vida dos pioneiros que buscavam melhor conhecimento sobre o emprego das radiações, sem que delas soubessem se proteger.

Com a larga difusão do uso da radioatividade e também da descrição de todos os fenômenos observados pode-se compreender melhor a origem e evolução da radiolesão e seus diferentes estágios: físico, físico-químico e biológico, ou seja, transferência da energia para a matéria, reação em cadeia das moléculas de alta reatividade e alterações no padrão bioquímico afetando funções e o metabolismo como um todo, que através de uma cascata de eventos pode culminar na morte do organismo por ação somática dos efeitos associados.

Com a introdução de controles e monitoramento observamos que são mínimas as reações ocorridas em virtude do uso de radiofármacos. Alguns relatos sobre o fósforo-32 na forma de fosfato de cromo(III), macroagregado de albumina humana e índio-113m ligado ao cloreto férrico na forma de macropartículas.

### 3.5) Radioproteção

Os pilares básicos da radioproteção, tempo, distância e blindagem, muito tem a dizer no trabalho com a rotina dos trabalhadores de um serviço de Medicina Nuclear, base esta já descrita nos princípios fundamentados pelo documento gerado em 1977, pela Nuclear Regulatory Commission, batizado de ALARA, que representa: *As low as reasonably achievable*, em outras palavras, a exposição deve ser tão baixa quanto razoavelmente possível. Que foi incorporada em todos os documentos posteriores para garantir a segurança dos trabalhadores.<sup>32</sup>



**Figura 24** – Poder penetrante das radiações



**Figura 25** – Equipamentos de radioproteção na rotina da Medicina Nuclear

### CNEN – NN 3.01 – diretrizes básicas de proteção radiológica<sup>44</sup>

Buscando estabelecer padrões de segurança em convergência com as demais normas e regras estabelecidas pela CNEN, para garantir o desempenho seguro e a prevenção de acidentes, tanto no presente quanto no futuro, assim como emissão de licenças e autorizações

para o pleno funcionamento das atividades, critérios estabelecidos no plano de proteção radiológica de cada unidade, com a implementação do supervisor de proteção radiológica que irá supervisionar todas as etapas, inclusive de treinamento e educação continuada, na garantia da qualidade e segurança das ações.

- Observar os critérios de exposição ocupacional;
- classificação de áreas;
- monitorização pessoal ocupacional e de área;
- registros;

### **CNEN – NN 3.05 – requisitos de radioproteção e segurança para serviços de Medicina Nuclear<sup>45</sup>**

Além das diretrizes apontadas anteriormente, bem como de outras normas associadas, destacamos como de importância nesta norma a implementação de requisitos mínimos para o funcionamento dos serviços de Medicina Nuclear, das responsabilidades aplicadas ao médico responsável e ao supervisor de radioproteção, que obterá sua licença junto a CNEN em concurso oficial. Regulamenta-se também os equipamentos e materiais de radioproteção :

- a) Monitor de Taxa de Exposição ;
- b) Monitor de Contaminação de Superfície;
- c) Medidor de Atividade (Curiômetro);
- d) Equipamentos e materiais de proteção individual (luvas, aventais, pinças, etc...);
- e) Fontes padrões de referência de Co-57 e Ba-133.

Fundamenta também a calibração dos monitores, os testes de instrumentação em todos os equipamentos e o sistema de registro.

Cada serviço de Medicina Nuclear também deverá ter sua área distribuída em dependências indispensáveis:

- a) sala de espera de pacientes;
- b) sanitário exclusivo de pacientes;
- c) local para armazenamento de rejeitos radioativos;
- d) laboratório de manipulação e armazenamento de fontes em uso;
- e) sala de administração de radiofármacos;
- f) sala(s) de exame(s);



g) quarto para internação de paciente com dose terapêutica, com sanitário privativo, quando forem aplicadas doses terapêuticas de Iodo-131, acima de 1,11 Gbq (30 mCi).

Essas áreas devem obedecer alguns critérios próprios relacionados a natureza de suas funções.

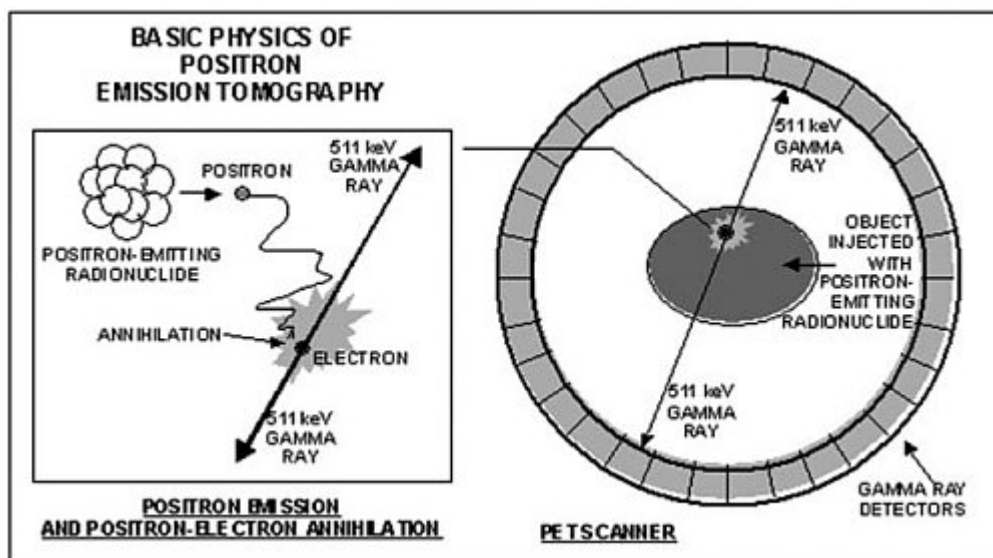
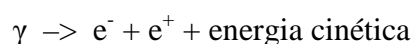
Como centralizador de todas essas funções, o plano de radioproteção deverá estabelecer e implementar, de forma lógica e clara, desde a organização, passando pelos procedimentos, treinamento, englobando toda a cadeia de funcionamento do setor, até o descarte final dos rejeitos radioativos.

## CAPÍTULO 4

### PET – UMA NOVA FASE DA MEDICINA NUCLEAR

#### 4.1) PET – Tomografia por emissão de pósitron<sup>28</sup>

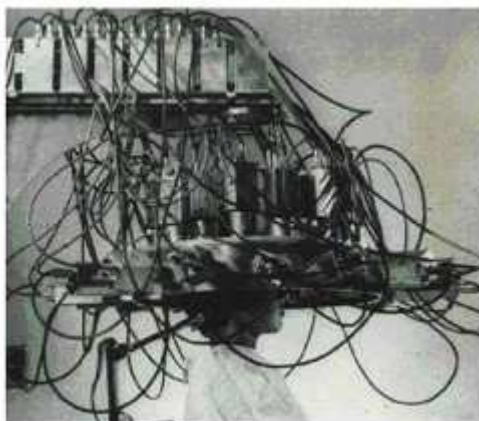
O pósitron é uma partícula de massa igual a do elétron, com carga de igual valor mas de sinal contrário. Isto acontece quando ocorre a formação de par, efeito secundário da radiação gama de alta energia. Quando fótons de energia igual ou superior a 1,02MeV passam próximos a núcleos de elevado número atômico, a radiação gama (ou x) interage com o núcleo e desaparece, dando origem a um par elétron pósitron, que após transmitir sua energia cinética por colisões, volta a se combinar com um elétron, numa reação de aniquilação, originando 2 fótons, ambos de 511KeV com angulação de 180°, que são assim utilizados na detecção para a formação de imagens no PET. <sup>28,46</sup>



**Figura 26** – Esquema da formação e aniquilamento do pósitron e seu sistema de detecção no PET scanner

O corpo do paciente é constituído por matéria, ou seja, por elétrons, que se aniquilam com a antimatéria emitida por um radionúclídeo emissor de pósitrons, sendo a antimatéria o pósitron. A utilização de radionúclídeos de meia-vida muito curta foi viabilizada através do desenvolvimento desta nova técnica que promete ser a nova revolução na Medicina Nuclear,

principalmente nos diagnósticos em cardiologia, oncologia e neurologia. No Brasil por exemplo, o desenvolvimento foi alavancado a partir de 1998 quando o IPEN passou a produzir o  $^{18}\text{F}$ FDG - fluordesoxiglicose (meia-vida 110 minutos), tornando o centro distribuidor mais próximo dos locais de uso, condição essencial para o trabalho com essas substâncias. Com o uso de radionuclídeos emissores de pósitrons incorporados a importantes compostos metabólicos e fisiologicamente utilizados para os mais diversos estudos, de origem cerebral principalmente.



**Figura 27** – Primeiro PET scanner produzido na década de 1970

O  $^{18}\text{F}$ -FDG (*fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose* ou Fluor-2-desoxi-D-glicose) dentre os radiofármacos utilizados na tecnologia PET é o de uso mais amplo devido a sua segurança e eficácia. Primeiramente sintetizado pelo Laboratório Brookhaven através de uma reação de adição eletrofílica do  $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ , preparado, usando-se a reação  $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ , em um alvo gasoso com uma pequena quantidade de  $\text{F}_2$  e triacetil-glucal. Mais tarde, passou-se a se usar a substituição nucleofílica de amino-poliéster de potássio complexo a qual é utilizada até hoje nos módulos de síntese automáticos.<sup>22</sup>

Estima-se que existam hoje mais de 100 centros de PET nos Estados Unidos, uma inovação na modalidade de imagens clínicas.

A idéia de utilizar emissores de pósitrons para detectar tumores de cérebro foi proposta, em 1951, separadamente, por Gordon L. Brownell ao neurocirurgião William H. Sweet, e por Frank R. Wrenn e colaboradores. Entretanto, somente o sistema idealizado por Brownell era capaz de produzir um mapa aproximado da distribuição do radiofármaco através da detecção do par de fótons de aniquilação com dois cristais de iodeto de sódio ativado com

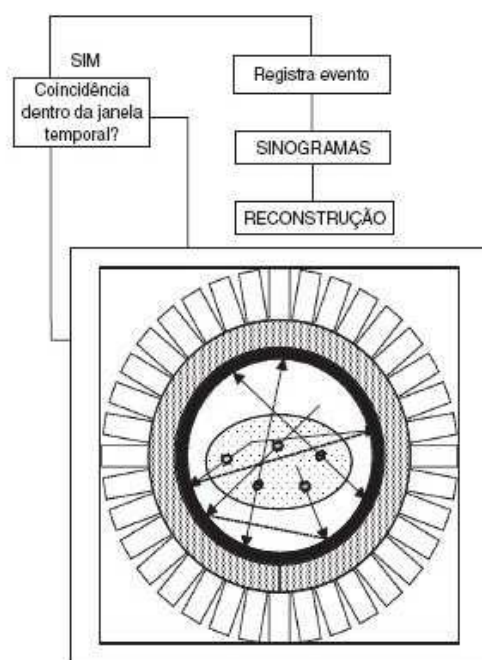
tálio [NaI(Tl)], colocados em lados opostos da cabeça do paciente e acoplados a um sistema de varredura. Ainda nos anos 1950, Michel M. Ter-Pogossian e William E. Powers determinaram o conteúdo de oxigênio em neoplasias malignas com  $^{15}\text{O}$ .<sup>23</sup>

Em 1970, Brownell and Sweet desenvolveram o primeiro scanner de pósitrons em Boston, contudo, seu uso só passa a ser difundido quando as demais tecnologias de engenharia, hardware e software permitiram a produção destes radionuclídeos emissores de pósitrons de forma descentralizada, como também por questões econômicas, dado o alto custo necessário para sua produção.

O PET é único na capacidade criar imagens funcionais do fluxo sanguíneo e processos metabólicos que qualquer outra técnica já existente, permitindo o estudo e comparação de eventos de origem celular, através de elementos que são a base do organismo: carbono, oxigênio, nitrogênio, sendo portanto, alvos preferenciais para enquadramento nos eventos bioquímicos.

A exemplo disto, temos nos processos tumorais, que sabidamente possuem um metabolismo mais acelerado e, conseqüentemente, um maior consumo de glicose que as células normais, aproveitamos esta sua característica para administrarmos ao paciente um análogo da glicose marcado com Flúor-18 que entra na célula por transporte ativo e é transformado em FDG-6-fosfato pela enzima hexoquinase. Só que, ao contrário da glicose, ele não segue a via glicolítica e acumula-se no interior da célula, em especial as tumorais por conta de sua alta taxa metabólica, e assim detectar sua presença, pois quando comparada com a tomografia computadorizada, que não é capaz de diferenciar o que é doença ativa do que é cicatricial devido as alterações anatômicas. Sua vantagem se estende até mesmo na avaliação da terapêutica aplicada, permitindo a alteração do tratamento em benefício do paciente, como chamada vulgarmente de biópsia não invasiva.<sup>47</sup>

Por conta da natureza da radiação, o sistema de detecção deste é diferenciado do já descrito SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fóton) nas detecções gama. No PET acopla-se dois detectores em cada lado, para capturar as emissões simultaneamente, e através de um circuito de coincidência, gerar a imagem a partir do centro do qual foi disparado o evento de aniquilação que originou os fótons captados na mesma fração de tempo.<sup>32</sup>



**Figura 28** – Sistema de detecção por coincidência (pares de fótons) em sistemas PET.

**Tabela 3:** Uso clínico de radiofármacos emissores de pósitrons

Radionuclídeos emissores de pósitrons	Meia-vida (minutos)	Radiofármacos	Aplicação
<b>Flúor-18 (<math>^{18}\text{F}</math>)</b>	109,7	Fluoreto de sódio	Imagem óssea
		Flúor-2-desoxiglicose	Metabolismo cerebral Metabolismo tumoral Viabilidade cardíaca
<b>Nitrogênio-13 (<math>^{13}\text{N}</math>)</b>	9,96	$^{13}\text{N}$ -Amônia	Perfusão cardíaca Perfusão cerebral
<b>Oxigênio-15 (<math>^{15}\text{O}</math>)</b>	2,07	$\text{H}_2^{15}\text{O}$	Fluxo sanguíneo cerebral Fluxo sanguíneo miocárdico
		$^{15}\text{CO}$	Volemia cerebral
		$^{15}\text{O}_2$	Metabolismo oxigênico cerebral
		$^{15}\text{CO}_2$	Fluxo sanguíneo cerebral
<b>Rubídio-82 (<math>^{82}\text{Rb}</math>)</b>	1,30	$^{82}\text{Rb}$ em salina	Perfusão miocárdica
<b>Carbono-11 (<math>^{11}\text{C}</math>)</b>	20,4	Ácido palmítico	Metabolismo dos ácidos graxos

Associada ao desenvolvimento farmacológico, a pesquisa para melhorar a instrumentação, com o uso de detectores mais eficientes e de eletrônica mais rápida, tem impulsionado tanto a SPECT como a PET em suas aplicações. Em especial, a recente combinação da PET com a tomografia computadorizada (*computed tomography*, CT) — o sistema combinado PET/CT — por David W. Townsend e equipe, na Universidade de Pittsburgh, acoplando um tomógrafo por emissão de pósitrons a um outro multicortes por transmissão de raios-x, permite a extração máxima dos benefícios que essas modalidades podem oferecer, em conjunto, aos médicos e seus pacientes.

#### 4.2) O PET no Brasil<sup>23</sup>

No Brasil, a tecnologia PET foi introduzida em 1998, com a instalação de uma câmara PET/SPECT no Serviço de Radioisótopos do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Segundo dados de 2002 da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), existem, no território brasileiro, mais de 250 clínicas de Medicina Nuclear, com um número similar de câmaras SPECT, das quais cerca de 75% estão localizadas nas regiões Sudeste e Sul. Atualmente, além da cidade de São Paulo, o Rio de Janeiro e Brasília também possuem clínicas que oferecem estudos de PET.

Vale comentar que, segundo a legislação brasileira em vigor, a produção e a comercialização de radionuclídeos são exclusividade da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). No momento, só duas instituições produzem o radiofármaco ( $^{18}\text{F}$ ) FDG no Brasil: o Instituto de Pesquisa em Energia Nuclear (IPEN/CNEN), em São Paulo (desde 1998), e o Instituto de Engenharia Nuclear (IEN/CNEN), no Rio de Janeiro (desde 2004)<sup>2</sup>.

Esse fato limita a difusão dessa modalidade de imagem a outras regiões do território. Além disso, tal exclusividade é uma das duas causas para a tardia e lenta introdução da PET no cenário nacional. A outra razão é o alto custo da tecnologia e dos exames, que não são cobertos pelo sistema de saúde público. Dessa maneira, somente pacientes particulares e os que possuem planos de saúde que autorizam o reembolso têm acesso a essa tecnologia, que já é adotada há mais de uma década nos países desenvolvidos.

Além disso, a CNEN está considerando a instalação de mais dois cíclotrons, um na Região Nordeste e outro na Sudeste, com o objetivo de difundir e ampliar os estudos nessa área. Certamente, isso demandará um aumento de recursos humanos qualificados, tanto em termos de médicos especialistas como de físicos, médicos, radiofarmacêuticos, tecnólogos e pessoal de enfermagem, aspecto que deverá ser considerado pelas comunidades envolvidas em PET no país.<sup>23</sup>

## CAPÍTULO 5

### O ENSINO DA RADIOATIVIDADE

A radioatividade ainda será vista por muitos como um tabu por algum tempo. O fato é que, passados alguns anos, o desconhecimento deste assunto gera ainda fortes especulações baseadas em mitos e tragédias de nossa sociedade. A discussão sobre seu uso seguro ou mesmo sua segurança parece ainda ocorrer no campo dos interesses próprios, sem que isso realmente reflita um sério questionamento sobre o quanto estamos cercados dessa energia e como hoje ela se fundamenta como uma importante ferramenta nos dias atuais.<sup>48</sup>

A extensão de aplicações onde a radioatividade está presente é vasta, e seu potencial pode vir a se expandir ainda mais, basta que para isto, pessoas capacitadas ofereçam ferramentas que conduzam os trabalhos para o interesse saudável do desenvolvimento, como temos visto na área da Medicina Nuclear.

#### **5.1) O ensino da radioatividade na química do ensino médio, uma ação multidisciplinar**

Um dos grandes desafios atuais no ensino é construir o conhecimento com diferentes correntes, buscando nelas uma espécie de confronto, e ao mesmo tempo reafirmação, para ultrapassar os limites de cada segmento, e como uma ferramenta, permitir o entendimento sob diferentes óticas. Poder trabalhar a radioatividade, como também muitos outros temas, com um olhar(es) que não seja somente da química, é capacitar o entendimento do aluno a uma visão ampla. Ao pluralizar para gerar conhecimento capacitado com diferentes recursos e apoiado em outras bases é que temos o salto para um grande desafio que pretende ao fim preparar o aluno, o indivíduo, e também o cidadão.

O desafio é fazer perceber o quanto as demais disciplinas além da química podem contribuir e lucrar na construção desse conhecimento pluralizado, fazer crescer nos alunos e também nos professores o desejo de aliar forças e correntes na discussão de um alvo capaz de promover mudanças e se modificar, posto que não tem barreiras. A importância estará focada não na matemática, ou na física, ou mesmo na biologia, o centro será a radioatividade, e por onde ela transitar, ali será um ponto a se discutir e desenvolver.<sup>49</sup>



Na formação de um cidadão, esta abordagem permite a percepção para o potencial que se desdobra em certos setores de nossa sociedade. A radioatividade, muitas vezes legada a um papel secundário, sofre discriminação pelo desconhecimento de sua atuação na sociedade atual e conseqüentemente das portas que o mercado de trabalho mantém abertas sem que possua pessoas capacitadas e treinadas no exercício destas funções.

De acordo com a consulta feita ao IRD (Instituto de Radioproteção e Dosimetria), existem hoje projetos com apoio de instituições como a FAPERJ<sup>50,51</sup>, onde são promovidos cursos de férias que buscam despertar a vocação científica em alunos de baixa renda, desfazendo o chavão de que crianças e adolescentes vêem ciências como uma matéria chata e distante de sua realidade. Porém é muito baixo o índice de escolas que buscam visitação em suas instalações, como também não existem atualmente programa de visitação às escolas, como anteriormente era feito pelo IRD, na tentativa de promover o debate e o fim do mito sobre a radioatividade. Outro importante foco era o de apresentar este ramo de atividade e despertar voca es, pois ainda de acordo com o relato, há uma carência de pessoas já capacitadas ou ao menos conhecedoras da radioatividade e de suas potências, o que implica num tempo maior destinado à capacitação destes profissionais e uma necessidade a mais de promover com alta frequência a reciclagem de seus profissionais atuantes na garantia e segurança do trabalho.

## **5.2) Pensando a radioatividade   luz dos PCN** <sup>52</sup>

Os parâmetros curriculares nacionais (PCN e PCN+) são propostas cujos temas são apresentados sob forma de unidades temáticas, com o intuito da promo o do conhecimento através da autonomia intelectual, buscando recursos didáticos que extrapolem as barreiras dos livros didáticos.

No conteúdo apresentado existe fundamental importância em mostrar o homem e nele desenvolver habilidades necessárias para a compreensão do seu papel na sociedade. No ensino da radioatividade, apresentada dentro do caderno de física, destacamos:

Unidade 2 - Tema 5: Matéria e radiação (unidades temáticas: matéria e suas propriedades, radiações e suas interações, energia nuclear e radioatividade, eletrônica e informática).

A idéia central é sempre contextualizar as ações de sala de aula, estruturado em bases interdisciplinares, como por exemplo a interface com a física moderna contemporânea, ligado as tecnologias atuais, como também lembrar que existem muito poucos materiais didáticos disponíveis com esse tema. O interessante dentro do conceito dos PCN é o franco diálogo que se estabelece indicando que muitas podem ser as possibilidades e ferramentas da qual o professor pode se utilizar na elaboração e desenvolvimento do tema, basta que portanto seja agregado potencial criativo para promoção da expansão do tema. Não há inclusive uma preocupação temporal com as subdivisões que o tema apresentar, contanto que se procure ajudar a iluminar alguns fatores negligenciados na maneira tradicional de ensinar a radiação e suas interações.

O desenvolvimento da autonomia crítica pode ser visualizado em forma seqüencial quando, ao apresentar o tema, o aluno tome conhecimento das diferentes formas de energia, descobrindo a radiação, e ao verificar as diferentes fontes, observar os efeitos, as características da matéria, os fenômenos que envolvem a interação da radiação e matéria, para então estruturar os aspectos social, cultural e tecnológico que podem servir para o desenvolvimento do homem e do mundo ao seu redor.

Ao desenvolver estas competências o aprendizado se expande para fora de assuntos puramente científicos, como avaliar o caráter ético do conhecimento científico e tecnológico, avaliar o papel do desenvolvimento tecnológico, compreender aparatos tecnológicos e seu impacto na vida social e assim por diante. Isso requer participação ativa e compreensão da complexidade do mundo em transformação. Esta nova abordagem não deve limitar-se a expor apenas as características da natureza das radiações, mas também buscar características que ampliam seu significado físico quando associadas à compreensão da estrutura da matéria.

Tornar a radioatividade um fenômeno da vida real dos alunos é um desafio que permite mudar a ótica do pensamento desses futuros cidadãos, que se traduzem num significado mais concreto quando trazidos para o seu universo vivencial.

O PCN ainda diz: “Enfim, a complexidade das relações e seu respectivo aprofundamento estão diretamente ligados à aquisição de novas competências. Esse exercício não encerra as possibilidades, mas demonstra algumas articulações para o desenvolvimento de determinadas competências sem perder o foco principal, que é ensinar e assegurar uma formação geral capaz de proporcionar ao aluno condições de participação ativa em seu mundo.”

### **5.3) A Medicina Nuclear e o ensino**

Ao buscarmos a história da Medicina Nuclear, e ver através dos radionuclídeos o desenvolvimento de toda uma área do conhecimento e também o seu forte potencial nessas poucas décadas, aliados a importantes e definitivos marcos como o crescimento da indústria dos radiofármacos; a produção de radionuclídeos de meia-vida curta com suficientemente energia gama para utilização e detecção; e enormes avanços na dosimetria<sup>53</sup>, fica claro perceber a importância da educação para permitir que esta plena expansão possa continuar nesse mesmo ritmo.

É necessário que a formação possa alcançar mais pessoas para que se despertem vocações, dado que existe uma demanda com qualificação no mercado, diminuindo a resistência às conotações negativas oriundas de processos históricos de guerra e acidentes nucleares. Acabar com o mito requer ações educativas com empenho, no sentido de fazer o aluno perceber o quanto está cercado por diferentes formas de energia, e que graças as suas propriedades a sua correta utilização permite ao homem e a sociedade bons privilégios.

A escolha da Medicina Nuclear parte justamente dessa vontade de promover os ganhos obtidos com o uso dos radionuclídeos na medicina, a união de conhecimentos promovidos pelas diferentes áreas à química, e vice-versa, e a utilização de um tema que serve de cenário para muitas discussões, gerando o aspecto contextualizado e interdisciplinar capaz de motivar o aluno a novas descobertas, a analisar criticamente a sociedade que vive e participar das transformações que acontecem ao seu redor.

## CONCLUSÃO

Quando temos um objeto de estudo rico e dele podemos explorar diferentes idéias na construção de um conhecimento, a recompensa do trabalho pode ser mesmo vantajosa. Ao pensarmos no universo da Medicina Nuclear para abordar o uso tão difundido dos radionuclídeos e através deles desmistificar a radioatividade e contextualizá-la, é um passo muito marcante do potencial que o ensino da química pode adquirir quando extrapolam-se as barreiras dos livros-texto. Buscar o conhecimento na observação dos eventos que ocorrem ao nosso redor e trazê-los de encontro à sala de aula, mostrando também a evolução que foi exitosa após diversos estudos, na pesquisa, no desenvolvimento, é também despertar a atenção de que somente com o conhecimento, o homem pode e eleva sua condição social e participativa na sociedade.

Ao falarmos de radioatividade sob uma ótica pouco usual, mas ao mesmo tempo mais tangível ao aluno, buscamos formas diferentes de interagir e transmitir o conhecimento, levamos a química para outros campos e fazemos perceber o quanto ela se faz presente em nosso cotidiano.

A Medicina Nuclear, que também é uma área recente, demanda conhecimento e usá-la como exemplo é também uma ferramenta capaz de despertar vocações, posto que abre oportunidades para setores pouco difundidos quando falamos de oportunidades de trabalho, formação do cidadão e desenvolvimento social.

Falar da química no contexto da radioatividade é um exercício que mostra as diferentes interfaces que podem se estabelecer com as demais disciplinas, reforçando o que mais temos visto atualmente, que é a necessidade de promovermos os encontros dos saberes, como também dar à radioatividade o espaço que merece, dado que muitas vezes seu papel fica relegado e pouco valorizado no ensino médio tradicional.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1 – Rocha, A. F. G., *Medicina Nuclear*, Ed. Guanabara Koogan, 1976.
- 2 - Curie, M. S.; *Traité de Radioactivité*, Gauthier-Villars: Paris, 1910.
- 3 - [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/), acessada em abril 2009.
- 4 - Martins, R. A.; *Caderno Catarinense de Ensino de Física*, **1990**, 7, 21.
- 5 - Xavier, A. M.; Lima, A. G.; Vigna, C. R. M.; Verbi, F. M.; Bortoleto, G. G.; Goraieb, K.; Collins, C. H.; Bueno, M. I. M. S.; *Quim. Nova* **2007**, 30, 83.
- 6 - Weeks, M. E.; *Discovery of Elements*, 5<sup>th</sup> ed., Journal of Chemical Education: Easton, 1945.
- 7 - Hauer, J.; *A Desintegração Atômica*, Alba: Rio de Janeiro, 1933.
- 8 - Blanc, G., A.; *Radioattività*, Libraio Della Real Casa: Milano, 1907.
- 9 - Hahn, O.; *New Atoms*, Elsevier: Nova Iorque, 1950.
- 10 - Curie, M. S.; *Century Magazine*, Edição de Janeiro de 1904, p. 461-466.
11. Blanc, G., A.; *Radioattività*, Libraio Della Real Casa: Milano, 1907.
- 12 - Lapp, R. E.; Andrews, H. L.; *Nuclear Radiation Physics*, 4<sup>th</sup> ed., Prentice Hall: Nova Iorque, 1972.
- 13 - Tauhata, L.; Salati I. P. A.; Di Prinzio, R.; Di Prinzio, A; *Radioproteção e Dosimetria: Fundamentos*, IRD/CNEN: Rio de Janeiro, 2003.
- 14 - Hering, D. W.; *Foibles and Fallacies of Science*, Van Nostrand: Nova Iorque, 1924.
- 15 - Frame, P.; Kolb, W.; *Living With Radiation, The First Hundred Years*, Oak Ridge Associated Universities: Oak Ridge, 1989.
- 16 - Rutherford, E.; Carta endereçada a Stefan Meyer datada de 22 de outubro de 1910.
- 17 - Perrin, J.; *Les Atomes*, Felix Alcan: Paris, 1921.
- 18 - Tubiana, M.; Dutreix, J.; Pierquin, B.; *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **1996**, 35, 227.
- 19 - McCourt, M. D.; *Medical Review of Reviews*, abril 1904, p. 23.
- 20 - Carvalho, A. C. P.; *Ver. Imagem* **2001**, 23, 283; Ribeiro, L.; *Pelos Caminhos da Medicina*, Editora Vete: Rio de Janeiro, 1976.

- 21 – Cardoso, E. M.; Alves, I. P.; Braz, C.; Pestana, S.; *Aplicações da Energia Nuclear – Apostila Educativa*. – CNEN. Rio de Janeiro, s/d.
- 22 - [http://www.crcn.gov.br/siteCRCN/crcn\\_radiofarmacia.html](http://www.crcn.gov.br/siteCRCN/crcn_radiofarmacia.html) , acessado em maio 2009.
- 23 – Robilotta, C. C.; *A Tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira*. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health, **2006** 20(2/3):134-42.
- 24 – Santos-Oliveira, R.; Carneiro-Leão, A.M.A.; *História da Radiofarmácia e as implicações da emenda constitucional nº. 49*. - Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. **2008**, vol. 44, n. 3, páginas 377-382.
- 25 - [http://www.imen.com.br/Informativos.jsp?IDartigoFr=art\\_946678](http://www.imen.com.br/Informativos.jsp?IDartigoFr=art_946678), acessado em abril de 2009.
- 26 - Melo, E.; Muramoto, I.; Rassi, I.; Baraldi, V.; Melo, M.; *Metodologia de radioisotopos “in vitro”*. 1976, Soc. Bras. de Patologia Clínica Editora. Rio de Janeiro.
- 27 - Halliday, D., Resnick, R., Walker, J. *Fundamentos de Física: Ótica e Física Moderna*. LTC: Rio de Janeiro, 1995.
- 28 – Cruz, M. G. A.; Rebelo, A M.O.; Gutiflen, B.; Maliska, C.; Farias, C. S. O; Fonseca, L. M. B.; Pinto, L. S.; Filho, L. G. P.; Freitas, L. R.; Albuquerque, J. C.; Pellini, M. P.; Landesmann, M. C. P.; Bencke, M. R.; Penas, M. E.; Pedras, P. S. V.; Mello, R. C.; *Manual de Medicina Nuclear*. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2006.
- 29 – CNEN - Gonçalves, O. D.; Almeida, I. P. S.; *Revista Ciência Hoje*, **2005**, 37, 36-44.
- 30 – Oliveira, R.; Santos, D.; Ferreira, D.; Coelho, P.; Veiga, F. *Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações*. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, **2006**, vol. 42, n. 2, páginas 151-165,.
- 31 – Keller, C.; *Radioquímica*. - Ed. Universidade Federal de Pernambuco: Recife, 1981.
- 32 - Early, P. J.; Sodee, D. B.; *Principles and Practice of Nuclear Medicine – 2<sup>nd</sup> ed.*, Mosby: St. Louis, 1995.
- 33 – 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, Julho/**2005**, Nº 6, páginas 31-35.

- 34 – Owunwanne, A.; Marinsky, J.; Monte, B.; *Charge and Nature of Technetium Species Produced In the Reduction of Pertechnetate by Stannous Ion.* – J. Nud. Med. **1977**, 18: 1099-1105.
- 35 – Schwochau, K.; *Technetium, chemistry and radiopharmaceutical applications.* Wiley: Toronto, 2000.
- 36 – *Radioisotopes in Medicine – A history of nuclear medicine.* - Royal Society of Chemistry Radiochemical Methods Group Burlington House Piccadilly, London W1V 0BN, s/d, 4 pp.
- 37 – Hunter, W. M.; Greenwood, C.: *Preparation of <sup>131</sup>I labelled human growth hormone of high specific activity.* Nature **1962**, 194:495,.
- 38 – <http://ww.ipen.gov.br>, acessado em maio de 2009.
- 39 - Food and Drug Administration, Code of Federal Regulations, Department of Health and Human Services, Title 21, V.5 Part 315, 2003.
- 40 – Marques, L.N.R.; Okamoto, M.R.Y.; Buchpigel, C.A.; *Alguns aspectos sobre geradores e radiofármacos de Tc-99m e seus controles de qualidade.* Radiol Bras **2001**, 34(4), 233–239.
- 41 – Ilse Zolle Editor – *Technetium-99m Pharmaceuticals – Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine.* Springer: Viena - Áustria, 2007.
- 42 – Saha, G. B. *Fundamentals of nuclear pharmacy.* Springer: Nova York, 1998.
- 43 - Volkert, W.A.; Hoffman, T. J.; Therapeutic Radiopharmaceuticals. *Chem. Rev.*, **1999** v. 99, paginas 2269-2272.
- 44 – CNEN NN 3.01, 01/2006, Resolução CNEN 04/2006. D.O.U. 03/04/2007.
- 45 - CNEN NN 3.05, Resolução CNEN 10/1996. D.O.U. 19/04/1996.
- 46 – Tahuata, L. A. Santos, E.; *Energia Nuclear e suas aplicações - Radiações Nucleares: usos e cuidados.* Vol 1, CNEN, 1984 2ª. Edição Rio de Janeiro.
- 47 - <http://www.if.ufrgs.br/ast/med/imagens/node18.htm> , acessado em maio 2009.
- 48 – Silva, A. C.; Aquino, G. S.; Dantas, S. L. A.; Conceição, M. M.; Silva, G. P.; Santos, J. C. O.; *Uma nova abordagem da radioatividade no ensino médio.* 2007. Universidade Federal de Campina Grande. Paraíba. 02pp
- 49 – Carvalho, W. L. P; Júnior, G. C. F.; Ferreira, C. C.; Gonçalves, E. C.; Lima, J. J.; Mello, M.; *A radioatividade como tema para a interdisciplinaridade e contextualização.* 2003, 61-68. Universidade Estadual Paulista. São Paulo.

50 - [http://www.faperj.br/boletim\\_interna.phtml?obj\\_id=4949](http://www.faperj.br/boletim_interna.phtml?obj_id=4949), acessado em maio de 2009.

51 - [http://www.faperj.br/home-boletim83B.phtml?ctx\\_cod=1.6.252](http://www.faperj.br/home-boletim83B.phtml?ctx_cod=1.6.252), acessado em maio de 2009.

52 – Ministério da Educação – Secretaria de Educação Básica; Orientações curriculares para o ensino médio: Ciências da natureza, matemática e suas tecnologias. Volume 2, 2006. Brasília.

53 – Stannard, J. N.; *Radioactivity and Health – A History*. 1988. U.S. Department of Energy, Virginia