



RADIOFÁRMACOS: UMA BREVE REVISÃO

Renaly Ivyna de Araújo Rêgo¹, Alana Kalina de Oliveira Moura¹, Joandra Maísa da Silva Leite¹, Pablo Rayff da Silva, Geovani Pereira Guimarães².

Universidade Estadual da Paraíba

¹Graduanda da Universidade Estadual da Paraíba, alanakalina@hotmail.com

¹Graduanda da Universidade Estadual da Paraíba, joandramaisa@hotmail.com

¹Graduando da Universidade Estadual da Paraíba, pablo-rayff@hotmail.com

¹Graduanda da Universidade Estadual da Paraíba, renaly.ivyna@hotmail.com

²Professor da Universidade Estadual da Paraíba, geovanipguimaraes@gmail.com

RESUMO

Radiofármacos são substâncias emissoras de radiação utilizadas em exames de diagnóstico por imagem e radioterapia, que se destinam a utilização na medicina nuclear para fins de diagnóstico e terapia de várias doenças. Estas substâncias são produzidas com elementos com funções diferentes: o fármaco e o radionuclídeo. O fármaco dirige o radionuclídeo a um órgão específico ou processo, onde o componente radionuclídico pode ser detectado ou exercer sua função terapêutica. O artigo teve como objetivo realizar uma breve revisão bibliográfica sobre os radiofármacos, abordando sua história e campos de aplicações. Os radiofármacos em sua maioria são utilizados para o diagnóstico na medicina nuclear. Além das aplicações em Medicina Nuclear, a radioatividade tem sido aplicada em Medicina sob diferentes formas: fonte de radiação externa ao organismo, em radiologia e radioterapia convencional; radioesterilização de produtos e materiais com utilização médica e no doseamento de hormônios. A preparação de um produto final radiativo, a preparação da dose a ser administrada e a administração dessa dose ao paciente devem ser feitas no menor intervalo de tempo possível. Sendo assim, é importante evidenciar que a radiofarmácia é cientificamente reconhecida como essencial para a Medicina Nuclear, onde, sendo essas etapas respeitadas para parâmetros de qualidade e eficácia, torna-se indispensável para os procedimentos radiodiagnósticos, e as avaliações morfofuncionais dos órgãos e tecidos.

Palavras-chave: Radionuclídeo, Medicina Nuclear, Radioterapia.



INTRODUÇÃO

Radiofármacos são preparações farmacêuticas com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando prontas para o uso, contêm um ou mais radionuclídeos (BRASIL, 2010). Marcados para observar alterações fisiológicas e/ou distribuição anormal de determinados compostos administrados a um ser vivo, ou ainda como compostos de ação terapêutica na clínica médica. Podendo ser definido como todo medicamento, que por sua forma farmacêutica, quantidade e qualidade de radiação emitida pode ser usada no diagnóstico e tratamento das enfermidades dos seres vivos, qualquer que seja a via de administração empregada (ARAÚJO, 2001).

De forma mais simples, pode-se dizer que os radiofármacos são moléculas ligadas a elementos radioativos (radioisótopos), constituindo dessa forma fármacos radioativos que são utilizados em uma especialidade médica denominada Medicina Nuclear (ARAÚJO, 2005).

Estas substâncias são formadas por dois componentes: um não radioativo, denominado de fármaco, carregador ou ligante e um componente radioativo denominado de radionuclídeo (ARAÚJO et al., 2008). As características físico-químicas do fármaco ligante determinam a sua farmacocinética, isto é, a sua fixação no órgão alvo, metabolização e eliminação do organismo, enquanto que as características físicas do radionuclídeo determinam a aplicação do composto em diagnóstico ou terapia. Além das aplicações em Medicina Nuclear, a radioatividade tem sido aplicada em Medicina sob diferentes formas: fonte de radiação externa ao organismo, em radiologia e radioterapia convencional; radioesterilização de produtos e materiais com utilização médica e no doseamento de hormônios (OLIVEIRA. et al., 2006).

OBJETIVO

O objetivo deste artigo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre os radiofármacos, abordando sua história e campos de aplicações.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Historicamente, os radiofármacos começaram a ser utilizados em 1905, após a descoberta em 8 de novembro de 1895 do Raio-X por Wilhelm Conrad Roentgen em seu laboratório, com apresentação pública de sua descoberta em 6 de janeiro de 1896. Neste cenário, diversos personagens importantes foram destaque, dentre eles Marie Sklodowska (mais tarde Marie Curie), Henri Becquerel e Pierre



Curie. O primeiro uso de radionuclídeos em humanos ocorreu em 1927, quando Blumgart e Yens mediram a circulação humana após injeção de um solução salina exposta ao radônio. Mais tarde, em 1938, estudos como o de Hertz, Roberts e Evan sobre a função da tiróide com o uso de iodo-121 marcaram o início do uso sistemático dos radionuclídeos na clínica médica (OLIVEIRA; LEAO, 2008).

Na história dos radiofármacos, houveram duas divisões marcantes (Fase I ou Fase pré Tecnécio, e Fase II, ou fase pós Tecnécio). Na fase I, foi publicado na revista *Science*, anunciando a disponibilidade de radionuclídeos ao setor privado pela *Oak Ridge National Laboratories* e em seguida pelo *Brookhaven National Laboratories* (OLIVEIRA; LEÃO, 2008).

No início do uso dos radionuclídeos, não havia nenhuma garantia de qualidade dos seus compostos em relação a esterilidade e apirogenicidade. As aplicações desses parâmetros foram incorporadas quando a *Abbot Laboratories* comprou a produção dos laboratórios pioneiros, transformando-se os radiofármacos (radionuclídeo devidamente preparado) para uso médico, tornando-se a pioneira produtora de radiofármacos do mundo (OLIVEIRA; LEÃO, 2008).

Em relação à Fase II, esta foi deflagrada com a descoberta do tecnécio (Tc-99m), naquela época denominado Elemento Número 43. Inicialmente, o tecnécio não se mostrou promissor para aplicação nuclear devido a sua meia vida de 6h. No entanto, apresentava uma energia gama ideal para formação de imagens (140 keV), enquadrando-se no projeto de desenvolvimento de metodologia para formação de radionuclídeos de meia vida curta. Em 1957, foi então anunciado o desenvolvimento do gerador de tecnécio pelo sistema Mo-99/Tc-99m (OLIVEIRA; LEÃO, 2008).

No Brasil, o marco inicial do desenvolvimento de radiofármacos, se deu em 1956, pela associação entre o Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) e a Universidade de São Paulo (USP), onde foi criado o Instituto de Energia Atômica. O primeiro radionuclídeo (1959) produzido, utilizou como elemento radioativo o Iodo-131, já destinado ao uso médico. Atualmente, o Instituto produz rotineiramente radioisótopos com inclusão de elementos farmacêuticos, sendo assim monopólio da Comissão Nacional de Energia Nuclear (OLIVEIRA; LEÃO, 2008).



A radiografia é uma técnica de diagnóstico em que se registra a permeabilidade dos tecidos aos raios X. Utilizam-se muitas vezes agentes de contraste, que promovem a absorção dos raios X aumentando o contraste das imagens (CLARKE, SADLER, 1999; GUO, SADLER, 1999; ELDER, TEPPERMAN, 1994).

A RMN é uma técnica tomográfica, que utiliza os núcleos dos prótons das moléculas de água existentes nos tecidos como sondas magnéticas naturais. Quando é aplicado um campo magnético, os núcleos absorvem diferentes radiofrequências conforme a orientação que assumiram após aplicação do campo magnético. Esta informação é convertida num registro que dá a posição espacial dos núcleos, isto é, uma imagem. O contraste observado nestas imagens deve-se ao fato de diferentes tecidos terem diferentes quantidades de moléculas de água e ainda pelo fato dos núcleos possuírem graus de mobilidade diferentes (OLIVEIRA et al., 2006).

A Medicina Nuclear obtém as imagens através da administração de radiofármacos e medindo externamente a radiação emitida que atravessa o organismo, ao contrário das técnicas radiológicas convencionais, que medem a absorção da radiação aplicada externamente. Para que a qualidade das imagens de raios X e de RMN ofereçam contraste mais elevado, utilizam-se agentes de contraste que são administrados em doses elevadas, o que pode acarretar problemas alérgicos ou de toxicidade. Na Medicina Nuclear, a massa de produto que se introduz no organismo quando se utiliza um radiofármaco é mínima, não se provocando, em geral, qualquer problema de alergia ou toxicidade (CLARKE, SADLER, 1999). Trata-se de uma técnica que, além de não apresentar efeitos farmacológicos, pode ser considerada não invasiva e que permite avaliar a função e não só a morfologia do órgão. Do ponto de vista do paciente, as técnicas são simples e apenas requerem administração endovenosa, oral ou inalatória de um radiofármaco (Tabela 1) e as reações adversas são excepcionais (DILWORTH, PARROT, 1998).

Apesar das técnicas de RMN e de raios X apresentarem melhor resolução, estas técnicas são menos específicas. As técnicas de Medicina Nuclear fornecem imagens de menor detalhe anatômico, mas permitem avaliação funcional (CLARKE, SADLER, 1999; DILWORTH, PARROT, 1998). Todavia, para determinados diagnósticos, estas técnicas podem considerar-se complementares.

TABELA 1 – Radiofármacos específicos para diagnóstico clínico



1. Receptores da somatostatina

^{111}In -pentetretotida (OctreoScan [®])	Tumores neuroendócrinos e metástases, como gastrinoma, neuroblastoma, adenoma da pituitária, carcinoma medular da tireóide
$^{99\text{mTc}}$ -P829 (NeoTec [®])	Tumor do pulmão

2. Receptores do SNC

$^{99\text{mTc}}$ -TRODAT-1	Doença de Parkinson e esquizofrenia
-----------------------------	-------------------------------------

3. Receptores da LDL

^{131}I -NP-59	Estudo das doenças das glândulas adrenais como adenoma adrenal e doença de Cushing
-------------------------	--

4. Receptores adrenérgicos pré-sinápticos

^{131}I ou ^{123}I -MIBG	Tumores neuroendócrinos, feocromocitoma e neuroblastoma
--	---

5. Agentes tromboembólicos

$^{99\text{mTc}}$ -P280 (AcuTec [®])	Detecção de trombos arteriais e venosos
--	---

6. Anticorpos monoclonais

$^{99\text{mTc}}$ -arcitumomabe (CEA-Scan [®])	Carcinoma do cólon e reto e metástases
$^{99\text{mTc}}$ -nofetumomabe (Verluma [®])	Tumor de pequenas células pulmonares
^{111}Tc -satumomabe pendetida (OncoScint CR/OV [®])	Tumor colateral e dos ovários
^{111}In -capromabe pendetida (ProstaScint [®])	Tumor primário da próstata, metástases, e hipertrofia da próstata
^{111}In -imciromabe pendetida (MyoScint [®])	Detecção de áreas necrosadas no enfarte do miocárdio

Fonte: (Adaptada de OLIVEIRA et al., 2006)

Além das aplicações em Medicina Nuclear, o uso de radiofármacos para tratamento introduz a possibilidade de diferentes aplicações terapêuticas (Tabela 2), como a iodoterapia, a radioimunoterapia, a terapia radionuclídica de receptores peptídicos, radiosinovectomia, terapia intravascular para prevenção de reestenose das artérias coronárias, a terapia radionuclídica transarterial, o tratamento de metástases ósseas, doenças benignas e mieloproliferativas (SANTOS; BOLOGNESI, 2014).

TABELA 2 – Radiofármacos utilizados na terapia



nuclear. Atualmente com o avanço da radiologia em diversas áreas médicas, o número de possibilidades terapêuticas utilizando a radiação ionizante aumentou consideravelmente. A radioterapia, por exemplo, está entre as principais aplicações terapêuticas da radiação ionizante, promovendo a destruição de células cancerígenas através de fontes radioativas.

Deste modo, os radiofármacos vêm se mostrando cada vez mais importantes para a medicina, tanto para fins diagnósticos como para uso terapêutico, devido a sua capacidade de detectar as alterações morfofuncionais do nosso organismo de maneira específica e precoce.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, E.B.; LAVINA, T., COLTURATO, M.T.; MENGATTI, J. **Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. São Paulo, vol.44, n.1, p.1-12, Jan./Mar. 2008.
- CLARKE, M.J.; SADLER, P.J. **Metallopharmaceuticals II Diagnosis and therapy.** New York: Springer, 1999. p. 48-49.
- DILWORTH, J.R.; PARROT, S.J. **The biomedical chemistry of technetium and rhenium.** Chem. Soc. Rev., v. 27, p. 43-55, 1998.
- ELDER, R.C.; TEPPERMAN, K. **Metal-based drugs and imaging agents in Encyclopedia of Inorganic Chemistry, King, R. B. (Eds.).** New York: John Wiley and Sons, 1994. p. 2165-2176. GUO, Z.; SADLER, P.J. **Metals in Medicine.** Angew.Chem. Int. Ed., v. 38, p. 1512-1531, 1999.
- OLIVEIRA, R.S.; BENEVIDES, C. A.; HWANG, S. F.; SALVI, R. P. C.; FREITAS, I. M. A. T. R. **Radiofarmácia e radiofármacos no Brasil: aspectos sanitários e fabris para a construção de uma linha de produção de radiofármacos PET.** Rev. Bras. Cien. Farm. vol. 44, n. 2, abr./jun., 2008.
- OLIVEIRA, R. S.; LEÃO, A. M. A. C. **História da radiofarmácia e as implicações da Emenda Constitucional N. 49.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. vol. 44, n. 3, jul./set., 2008.
- OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; FERREIRA, D.; COELHO, P.; VEIGA, F. **Radiopharmaceuticals and applications.** Rev. Bras. Cienc. Farm. vol.42 no.2 São Paulo Apr./June 2006.



SANTOS, C. A. C.; BOLOGNESI, L. **Aplicações Terapêuticas em Medicina Nuclear.** Tekhne e Logos, Botucatu, SP, v.5, n.2, Dezembro, 2014.

VOLKERT, W.A.; HOFFMAN, T.J. **Therapeutic Radiopharmaceuticals.** Chem. Rev., v. 99, p. 2269-2292, 1999.

OLIVEIRA; LEÃO. **História da radiofarmácia e as implicações da Emenda Constitucional N.49.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 44, n. 3, jul. /set. 2008.

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

ARAÚJO, E.B. **Utilização do elemento Tecnécio-99m no diagnóstico de patologias e disfunções dos seres vivos.** Cadernos Temáticos de Química Nova Escola, v. 6, p. 31, 2005.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopéia Brasileira, volume 1.** 5ª Ed. Brasília, 2010.