

## RADIOFÁRMACO, DESAFIO PARA TERAPIA CANCERÍGENA

### RADIOFÁRMACO, CHALLENGE FOR CANCERÍGENA THERAPY

**Carolina Pereira Silva<sup>1</sup>; Juliene Soares da Silva<sup>1</sup>; Roseli Maria de Souza Geretto<sup>1</sup>;  
Silvana Pires de Camargo Paulino<sup>1</sup>; Helena da Cruz Oliveira<sup>1</sup>; Sérgio Ricardo  
Boff<sup>1</sup>; Leoní Adriana de Souza Dias<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Centro Universitário Max Planck. Indaiatuba, SP.

**Resumo:** A radiofarmácia e os radiofármacos mesmo nos dias atuais ainda não são muito conhecidos pela população. Os radiofármacos são medicamentos que por não possuírem princípio ativo não tem ação farmacológica, não permitindo que o paciente em uso tenha reações adversas ao tratamento, como ocorre nos tratamentos convencionais com uma grande quantidade de ativos. Os radiofármacos são medicamentos à base de radioisótopos, substâncias marcadas com elementos radioativos que agem diretamente em seu sítio de ação, empregados na oncologia e patologias identificadas através de imagens. Os radiofármacos mais empregados nesses tipos de exames é o Tecnécio (<sup>99m</sup>Tc), Iodo (<sup>131</sup>I) e Gálio (<sup>68</sup>Ga) administrado através de procedimento intravenoso. No Brasil esses medicamentos à base de radiação são produzidos e regulados pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN).

**Palavras-chave:** Radiofármaco. Medicina Nuclear. Radioisótopos.

**Abstract:** Radiopharmacy and radiopharmaceuticals even today are not yet widely known by the population. Radiopharmaceuticals are drugs that do not have an active principle and do not have a pharmacological action, and do not allow the patient in use to have adverse reactions to treatment, as in conventional treatments with a large number of active substances. Radiopharmaceuticals are drugs based on radioisotopes, substances marked with radioactive elements that act directly on their site of action, used in oncology and pathologies identified through images. The most commonly used radiopharmaceuticals in these types of tests are the Technetium (<sup>99m</sup>Tc), Iodine (<sup>131</sup>I) and Gallium (<sup>68</sup>Ga) administered through an intravenous procedure. In Brazil, these radiation-based drugs are produced and regulated by the National Nuclear Energy Commission (CNEN).

**Key-words:** Radiopharmaceutical, Nuclear Medicine, Radioisotopes.

### Introdução

A história dos radiofármacos se inicia com a sua utilização em 1905 após a radioatividade ser descoberta em 1895 por Henrique Becquerel e Wilhelm Conrad Rontgen. A primeira utilização de radionuclídeos em seres humanos ocorreu por volta de 1927 onde Blumgart e Yens mediram a circulação sanguínea depois de injetarem uma solução salina que ficou exposta ao radônio. (ARAUJO, OLIVEIRA,2008).

Os radionuclídeos, ou estes também podem ser chamados de átomos com núcleos instáveis, emitem radiações que podem ligar-se quimicamente a outros tipos de molécula que apresentam uma afinidade para determinados processos fisiológicos.

O resultado dessas ligações é o que podemos chamar de radiofármacos, que nos permite visualizar depois de administrados no paciente o funcionamento do tecido para o qual o radionuclídeo tem afinidade. (RAMOS 2013)

Radiofármacos são preparações contendo um ou mais radionuclídeos, através de ligações químicas a outros tipos de moléculas que tem afinidade a processos fisiológicos.

Segundo Adelaide Letícia os radiofármacos são substâncias marcadas com elementos radioativos utilizados na medicina nuclear e oncológica, com finalidade diagnóstica ou terapêutica. Seus constituintes radioativos possuem características específicas para cada aplicação médica. Estes são elaborados a partir de radioisótopos como Tecnécio ( $^{99}\text{Tc}$ ), Iodo ( $^{131}\text{I}$ ), Gálio ( $^{67}\text{Ga}$ ) e outros, podendo ser classificado em três gerações. No Brasil estes medicamentos são produzidos e regulados pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). Os radiofármacos são utilizados nos diagnósticos auxiliando na obtenção de imagens a partir da detecção da radiação proveniente do paciente. Procedimento que possibilita avaliações anatômicas, morfológicas e funcionais. Já o uso invasivo tem sido um importante aliado no tratamento de patologias como câncer, visto que o radiofármaco é depositado no órgão ou tecido alvo, absorvido apenas pelas células cancerígenas, liberando radiação para eliminá-las. Outra função é o uso como terapia paliativa de dor em caso de metástase. (PRADO, 2014 – 2015)

Os radiofármacos são preparações ou fórmulas farmacêuticas cuja finalidade é diagnóstica ou terapêutica, sendo que essas preparações não existem princípios ativos, ou seja, não existe ação farmacológica, são apenas radiações que se ligam a células específicas eliminando-as, sendo feito depois a excreção que se faz por meio convencional já existente (excreção renal, biliar entre outros). (OLIVEIRA, 2008)

A maioria dos procedimentos que são realizados hoje em dia na área de medicina nuclear são procedimentos que utilizam os radiofármacos, eles têm a função tanto de diagnóstico quanto de fazer a parte terapêutica. Os elementos radioativos têm função físico-química que apresentam especificidade e afinidade por certos órgãos, patologias e diferentes sistemas. (PRADO, 2014 - 2015)

A característica física de cada radioisótopo é o que vai definir o tipo de emissão nuclear que vai emitir para o órgão ou tecido alvo. (OLIVEIRA 2008)

A tomografia computadorizada é um exame comum feito com radiofármacos, o contraste utilizado nas aplicações e feito de iodo, através dele é possível visualizar o interior do organismo permitindo com que melhor seja o diagnóstico, avaliando a patologia existente. (Revista Brasileira de Farmácia, 2011)

Outro tipo de radiofármaco utilizado para diagnóstico é o Tecnécio ( $^{99}\text{Tc}$ ), ele é bastante utilizado aqui no Brasil para a realização de um exame chamado cintilografia da tireoide ou cintilografia renal estática. Nesse exame é injetado o radiofármaco no paciente, que após um determinado tempo o radiofármaco se deposita no órgão desejado. Depois o paciente entra em uma câmara que será feita a leitura dos radioisótopos no órgão depositado, pelas imagens é possível ver nitidamente o órgão que está comprometido por alguma doença. (PRADO, 2014 - 2015)

O tecnécio reúne as melhores características físico-químicas em câmaras para que se possa obter uma imagem digna de avaliação. Para esses exames de imagens ele é injetado através de vias intravenosas para depois ser depositado no tecido que tem mais especificidade, o tecnécio tem uma meia vida de seis horas. (PRADO, 2014 -2015)

Para tratamento de tumores o radiofármaco escolhido deve ter seletividade pelo tumor pois ao ser transferido a radiação para o órgão comprometido, ele irá destruir as células cancerígenas. O radiofármaco mais utilizado para tratamento de câncer é o Iodo – 131, seu tempo de meia vida é de oito dias, mais utilizado para tratamentos de cânceres de tireoide ou hipotireoidismo, sua forma de administração não é por via intravenosa mais sim através de capsulas, e sua excreção é feita pelas vias comuns como a via renal. (ZATTI, 2013)

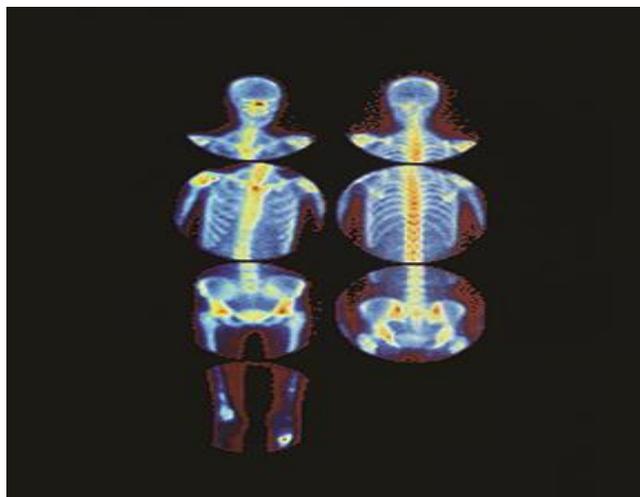
Segundo a AVISA a RDC 38 (2008) –Instalação e funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear.

RDC 63 (2009) – BPF de Radiofármacos.

Na imagem abaixo é possível ver o caminho que o radiofármaco realiza desde a sua forma como urânio até a sua chegada à radiofarmácia como Tecnécio para a realização da tomografia computadorizada.



Ilustração Alexandre Affonso, Fonte: CNEN (SILVEIRA, 2014).



**Tomografia feita com aplicação de tecnécio-99m no paciente mostra câncer nos ossos superiores das pernas (SILVEIRA, 2014).**

Na imagem acima é possível à visualização do resultado de uma tomografia computadorizada em que se mostra visível um câncer nos ossos superiores das pernas, esse exame foi realizado com a administração intravenosa do radiofármaco Tecnécio, radiofármaco de meia vida curta, sendo de seis horas, é o tempo necessário para reduzir à metade sua radiação.

### Objetivo

Neste estudo foi realizado uma revisão bibliográfica sobre os radiofármacos empregados em tratamento alternativo através de radiação, sendo menos agressivo e com poucas possibilidades de reações adversas, abordando suas histórias e campos de operações.

## Metodologia

O trabalho foi realizado através de análise de revisão de literatura que utilizou artigos publicados entre os anos 2008 a 2018 indexados nas bases de dados Google Acadêmico, Scielo e PubMed.

O estudo inclui informações sobre o emprego do radiofármaco, um medicamento inovador, comercializado no mercado nacional e internacional, descrevendo um novo mecanismo de ação, com eficácia comprovada, segurança e qualidade junto a ANVISA. Os radiofármacos nos casos oncológicos geram um tratamento com vantagens, dadas através de sua baixa concentração de radiação, ao escolher o isótopo da aplicação se é possível avaliar mínima reação adversa pois o mesmo não contém princípio ativo e sua via de administração é intravenosa, permitindo avaliar as doenças e suas evoluções, evitando a exposição desnecessária a materiais radioativos, analisando o funcionamento dos órgãos devido a especificidade pelo qual o mesmo tem pelo radioisótopo e a utilização da câmara de cintilação, provendo assim um resultado de análise fidedigno.

Considerado de grande importância para a preparação de radiofármacos, o tecnécio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ), tornou-se o radionuclídeo mais utilizado, com características físicas ideais para utilização em Medicina Nuclear Diagnóstica, com um tempo de meia-vida relativamente curto (6,02 h, ou seja, a cada intervalo de 6,02 h a atividade do tecnécio-99m decai pela metade), proporcionando excelentes resoluções de imagens de cintilografias, sem comprometimento de doses para o paciente, notou-se que o decaimento do tecnécio-99m acontece através de um átomo molibdênio-99, que à sua amostra desintegra por emissão de radiação  $\beta$  e originam núcleos de  $^{99m}\text{Tc}$ , que por sua vez desintegra por emissão de radiação gama. Sendo considerado molibdênio-99 chamado de elemento pai e o tecnécio-99m elemento filho formando um par radioativo em equilíbrio passageiro, com o tempo de meia vida do pai dez vezes maior que a do filho, esse equilíbrio possibilitou a fabricação do sistema gerador de radionuclídeos. (ARAÚJO, 2005)

Sendo o gerador um sistema fechado, composto por coluna de cromatografia de óxido de alumínio ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), depositando uma atividade conhecida de  $^{99}\text{Mo}$ , desintegrando na coluna e originando  $^{99m}\text{Tc}$ . A vida útil de um gerador varia de uma semana a 15 dias, dependendo da carga inicial de  $^{99}\text{Mo}$ , com menor atividade de

tecnécio-99m separando suas partículas, devido ao decaimento do elemento pai. (ARAÚJO,2005)

A procura por radiofármacos está cada vez maior, e a busca por inovações utilizando o tecnécio vem se desenvolvendo a cada dia, por serem moléculas capazes de reconhecer e se ligarem as células tumorais, possibilitando o diagnóstico precoce do câncer.

Nem todo paciente pode aderir o tratamento da medicina nuclear, como por exemplo mulheres gestantes e na fase de lactação não podem fazer uso de radiofármacos devido os fetos e os recém-nascidos terem uma sensibilidade maior a radiação.

Sendo assim o procedimento da medicina nuclear torna-se muito importante para as crianças por serem pouco invasivo, contendo baixa dose de radiação, isentos de efeitos colaterais e ter uma capacidade de detectar doenças recorrentes de alterações funcionais, sendo possível diagnóstico precoce, obtendo uma resposta terapêutica rápida. A sua administração é feita com o máximo de cuidado ao usar pequenas quantidades de radiofármacos. (Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear.)

A cintilografia é um dos exames mais solicitados para diagnóstico em crianças no sistema urinário, gastrointestinal e musculoesqueléticos, suas doses são calculadas e ajustadas conforme o peso corporal, esse método também é utilizado para idosos. (Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear.)

Há uma tecnologia inovadora sendo bastante utilizada com a ajuda de radiofármaco, é a PET/CT é um dos equipamentos mais modernos existentes que ajudam no diagnóstico fornecendo um resultado em alta precisão, ela é composta pela fusão de duas tecnologias, sendo elas a tomografia por emissão de pósitrons (capaz de fornecer a anatomia do corpo humano e um rastreamento metabólico do corpo inteiro) e a tomografia computadorizada (fornece imagens em alta resolução). Essa fusão é uma ferramenta fundamental para o descobrimento de várias células tumorais e cancerígenas principalmente se estão em metástase. (AFSHAR, 2012-2013), (BANERJEE,2010), (SUMITH,2009), (MEASE,2014)

O radiofármaco utilizado nessa tecnologia é o Gálio-68, então o exame passa a se chamar PET/CT com PSMA-68Ga, esse exame vai ajudar a localizar células metastáticas. PSMA é um traçador específico de membrana, denominada de *Prostate Specific Membrane Antigen*, é uma proteína que em sua superfície se encontra uma quantidade muito alta de células metastáticas do câncer de próstata, quando a substâncias radioativas o Gálio-68 é injetado no paciente ele procura por essas células metastáticas mesmo que por menores que sejam. O Gálio-68 um

*radioisótopo seguro, principalmente nas concentrações que são administradas no paciente, essa técnica utilizada no exame de PET/CT com PSMA-68Ga permitem que essas células tornem fosforescente, tornando se possível a facilidade de um diagnóstico médico, podendo assim avaliar a metástase iniciando corretamente o tratamento e o acompanhamento no crescimento dessas células. (AFSHAR, 2012-2013), (BANERJEE,2010), (SUMITH,2009), (MEASE,2014).*

Os pacientes que são mais indicados a fazer esse tipo de exame são os pacientes com históricos recorrentes, com isso o paciente tem um aumento na dosagem de PSA, um marcador específico da próstata, se o paciente já fez algum tratamento de quimioterapia, radioterapia e até mesmo a cirurgia, mais o nível de PSA continuar alterado significa a presença da doença estando no mesmo lugar, ou metástase em outras partes do corpo, o exame consegue detectar a localização das células cancerígenas. (AFSHAR, 2012-2013), (BANERJEE,2010), (SUMITH,2009), (MEASE,2014)

O PET/CT com PSMA-68Ga consegue fazer a detecção do câncer até mesmo quando o valor de PSA tiver pouco aumento. O aumento de PSA no sangue indica apenas que tem o crescimento de celular tumorais na próstata mais não indica sua localização, o quanto antes reconhecer a localização dessas células e bem provável que o tratamento seja eficiente. A utilização pode ser feita em pacientes alérgicos a contraste, devido o radiofármaco não apresenta contra-indicações, é injetado na dose correta e calculada de acordo com peso e altura do paciente, o tempo de meia vida o Gálio-68 e de exatamente 68 minutos, que é compatível com a farmacocinética de moléculas de baixo peso molecular, após isso já começa sua excreção por via renal. (AFSHAR, 2012-2013), (BANERJEE,2010), (SUMITH,2009), (MEASE,2014).

O radiofármaco em geral não têm contra-indicação tanto para tratamento quanto para diagnósticos, buscando tratar o paciente com células cancerígenas avançadas, com altas probabilidades de respostas e mínima agressão ao organismo, essa informação deveria ser divulgada claramente a todos, já que grande parte da população nos dias de hoje possui algum tipo específico de câncer.

## **Conclusão**

Abordamos neste estudo de uma forma bem resumida o princípio dos radiofármacos e sua importância a medicina nuclear. Com esse avanço da radiação em diversas áreas, aumentou-se o número de terapêuticas e finalidade diagnóstica.

Assim os radiofármacos vem se mostrando cada vez, mas eficaz para a medicina, tanto para diagnósticos como para uso terapêuticos, devido sua capacidade de detectar alterações morfofuncionais do organismo especifica e precoce.

Os radiofármacos vem sendo a melhor opção quando se trata de diagnóstico por imagens e em tratamentos para alguns tipos de câncer, pois é um tratamento que não traz reações adversas para o paciente, diferente do uso de quimioterápicos onde o paciente após a sessão tem reações como dor, náuseas, imunossupressão e queda de cabelo sua administração é feita por via intravenosa, e no caso de Iodo -131 capsulas por via oral, sua excreção se dá pela via renal.

### **Referências**

AFSHAR, et AL. **Imagiologia de PET com um [ 68 Ga] ligando de PSMA marcado com gálio para o diagnóstico do cancro da próstata: biodistribuição em seres humanos e primeira avaliação de lesões tumorais.** Publicado em 24 de Nov de 2012

AFSHAR, et AL. **Comparação de imagem PET com um 68 ligando de PSMA de Ga-rotulado e 18 F-colina base de PET/CT para diagnostico do cancro da próstata recorrente.** Publicado em 27 de Nov de 2013.

ARAÚJO, E. et al. **Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos.** Revista Brasileira de ciências farmacêuticas. Brazilian Journal Pharmaceutical Sciences. V.44, n.1, jan. /mar.2008.

ARAÚJO, de Bortoletti Elaine. **A utilização do elemento Tecnécio-99m no Diagnóstico de Patologias e Disfunções dos Seres Vivos.** Cadernos temáticos de química nova na escola. Nº6. Julho de 2005

**Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** Vol. 86. Suppl1. São Paulo. Apr. 2006, disponível em [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2006000700004](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2006000700004)

BANERJEE, ET AL. **Os inibidores de antígeno de membrana específico da próstata- (PSMA) ga-Labeled para criação de imagens do cancro da próstata.** National Institutes Of Health. Publicado em 22 de Jul de 2010.

Clínica no Hospital Israelita Albert Einstein, **GA-68-PSMA-LIGAND PET/CT e Câncer de Próstata**, publicado em Jun de 2016. Disponível em <<http://charlesrosenblatt.com.br/ga-68-psma-ligand-petct-e-cancer-de-prostata>>.

Faculdade de tecnologia intensiva FATECI – **Radiofármacos: Usos em terapia** por Francisca Patrícia Borges Sousa publicada em 22 de out de 2013

FERREIRA, ET AL. O **registro de radiofármacos no Brasil**. Revista Brasileira de Farmácia (RBF) Brazilian Journal of Pharmacy (BJP), jun/2011.

LUIZ, Da Conceição Leandro. Os **aceleradores de partículas e sua utilização na produção de radiofármacos**. Revista Brasileira de Farmácia (RBF) Brazilian Journal of Pharmacy (BJP), abr/2011

Santa Casa da Bahia, **HOSPITAL SANTA IZABEL DISPONIBILIZA TRATAMENTO INOVADOR PARA CÂNCER DE PROSTATA**, publicado em 25 de Ago de 2017. Disponível em <<https://www.cmb.org.br/cmb/index.php/noticias/2080-hospital-santa-izabel-disponibiliza-tratamento-inovador-para-cancer-de-prostata>>.

SBMN. Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear. **A MEDICINA NUCLEAR PODE SER EMPREGADA EM PROCEDIMENTOS PEDIÁTRICOS?**. Disponível em <<http://sbmn.org.br/comunicacao/conheca-a-medicina-nuclear/>>

SUMITH, et AL. **Prostate-Specific Membrana Antigen Imagiologia alvejado e terapia do cancro de próstata usando um inibidor da PSMA**. Farmaceutica molecular Vol. 6 NO.3, Pag 780 – 789. Publicado em 11 de Abril de 2009

Ministério da saúde – ANVISA- resolução **RDC N°64 DE 18 DE DEZEMBRO DE 2009- DISPOEM SOBRE O REGISTRO DE RADIOFÁRMACOS**.

MEASE, et AL. **Pet imagiologia em cânce de próstata : Foco no Prostate-Specific Antigen**. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Publicado em 14 de Jun de 2014.

NeoUro, Núcleo de estudo em Onco-Urologia. **PET/TC de PSMA em Câncer de Próstata.** Publicado em 02 de Maio de 2017. Disponível em <<http://neouro.com.br/artigos/o-que-e-o-exame-pettc-de-psma/>>.

OLIVEIRA, Santos Ralph, ET al. **Radiofarmácia e radiofármacos no Brasil: Aspectos sanitários e fabris para a construção de uma linha de produção de radiofármacos PET.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, Recife, vol.44, n.2, p.181-184, abr./jun. 2008.

OLIVEIRA, Santos Ralph, ET al. **História da Radiofarmácia e as implicações da emenda constitucional n.49,** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, Recife. Vol. 44, n. 3, p. 377-382, jul. /Set., 2008.

OLIVEIRA, Santos Ralph, ET al. **Historia 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.

PRADO, Letícia Adelaide, ET al. **Radiofármacos.** Programa de Pós-Graduação em Engenharia Clínica e Engenharia Biomédica do Inatel, 2014-2015.

RAMOS, Dario Celso, **Radiopharmaceuticals: Status and Treds for Modern Medicine,** Recife, Nov/2013.

SILVEIRA, Da Evanildo. **Instrumento de radiação.** Ed. 211. Jul, 2014. Disponível em <<http://revistapesquisa.fapesp.br/2014/07/15/instrumento-de-radiacao/>>.

ZATTI, Antônio Ricardo. **Utilização de radiofármacos no diagnóstico de doenças,** out, 2013. Disponível em <<https://www.univiosa.com.br/uninoticias/acervo/c89b7986-53b9-4222-8216-eee504dacd4d>>