

Rita Machado Faria

O uso de radiofármacos no diagnóstico de doenças do sistema renal

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2016



Rita Machado Faria

O uso de radiofármacos no diagnóstico de doenças do sistema renal

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2016

Rita Machado Faria

O uso de radiofármacos no diagnóstico de doenças do sistema renal

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa  
como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre  
em Ciências Farmacêuticas.

---

## RESUMO

As preparações radiofarmacêuticas são um grupo de medicamentos que apresenta como principal característica a presença de substâncias radioativas. São utilizadas na Medicina Nuclear tanto para diagnóstico como para terapia de diversas doenças. Quando se pretende que sejam usados em diagnóstico, aproveita-se o facto de poderem ser detetados à distância; quando a finalidade é a terapêutica, os radiofármacos são úteis, no sentido em que, a radiação tem efeito nocivo sobre um tecido ou órgão. Por se tratarem de compostos radioativos são administrados em baixas quantidades e exigem legislação e manipulação diferente à estipulada para os medicamentos convencionais. Deste modo, as técnicas de Medicina Nuclear permitem avaliar a função e a morfologia do órgão de modo não invasivo.

Os radiofármacos mais usados são os de Tecnécio-99m. Podem ser usados no diagnóstico clínico em situações que afetam órgãos como a tiróide, o cérebro, o coração, o rim, o pulmão ou até estruturas ósseas ou componentes hematológicos.

A presente dissertação apresenta uma abordagem geral dos radiofármacos usados no diagnóstico de doenças que afetam o sistema renal, tendo especial destaque os radiofármacos tecneciados.

**Palavras-chave:** Diagnóstico, Medicina Nuclear, Radiofármacos, Sistema Renal, Tecnécio-99m.

## ABSTRACT

The radiopharmaceuticals are a group of medicines whose main characteristic is the presence of radioactive substances. They are used in the Nuclear Medicine either for the clinical diagnosis or the therapy of a wide range of diseases. When they are meant for diagnosing, its remote detection is the most important advantage; on the other hand while meant for therapy, the radiopharmaceuticals are useful for the adverse effects of radiation on the human tissues or organs. As they are radioactive composite they should be administered in low quantities and its prescription and manipulation are regulated by special legislation which differs from that applied to conventional medicines. Therefore, the techniques of the Nuclear Medicine have to allow the non-invasive evaluation of the function and morphology of the considered organs.

The most used radiopharmaceuticals belong to technetium-99m group. They can be used in clinical diagnosis that involves organs such as the thyroid, the brain, the heart, the kidney, the lung or even the bone structure and the hematologic components.

This dissertation introduces a general approach to the radiopharmaceuticals that are used in the clinical diagnosis of diseases that affect the renal system, especially the technecium radiopharmaceuticals.

**Keywords:** Diagnosis, Nuclear Medicine, Radiopharmaceuticals, Renal System, Technetium-99m.

## DEDICATÓRIA E AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, ao meu irmão e ao José, o apoio e a confiança depositados em mim.

À Professora Rita Oliveira, agradeço a disponibilidade, o apoio e a compreensão dados durante a realização deste projeto.

Aos meus pais e ao meu irmão, as palavras de conforto em momentos difíceis, o apoio interminável, os conselhos nem sempre ouvidos e a dedicação dada durante estes anos. O meu eterno obrigada pelo porto seguro em todos os momentos e pela aposta na minha formação.

Ao José, o carinho, a disponibilidade, a paciência, a força e a partilha. Um obrigada especial por estar sempre presente. Sem ti e sem eles, o caminho não se tinha feito.

Aos meus amigos, em especial à Iva Amorim e à Joana Costa, a amizade e companhia ao longo desta jornada, especialmente nesta etapa final.

## ÍNDICE

Índice de Figuras .....	VI
Índice de Tabelas .....	VII
Lista de Abreviaturas .....	VIII
1. Introdução .....	1
2. Medicina Nuclear – Breves Noções .....	5
3. Radioatividade e Decaimento Radioativo .....	7
3.1 Decaimento Alfa .....	9
3.2 Decaimento Beta .....	10
3.3 Decaimento Gama .....	12
4. Métodos de Produção de Radionuclídeos .....	14
4.1 Reator .....	15
4.2 Produção por Aceleração .....	16
4.3 Produção por Gerador .....	18
4.3.1 Gerador Mo/Tc .....	19
5. Preparação de Radiofármacos .....	20
5.1 Preparações Radiofarmacêuticas .....	20
5.1.1 Uso Imediato .....	21
5.1.2 Kit Frio .....	22
5.2 Tecnécio-99m .....	23
6. Radiofármacos usados na Função Renal .....	28
6.1 <sup>99m</sup> Tc-DTPA ( <sup>99m</sup> Tecnécio – Ácido Dietileno Triamino Pentacético) .....	30
6.1.1 Aplicação Clínica .....	31
6.1.2 Farmacocinética .....	31
6.1.3 Contraindicações e Reações Adversas .....	32
6.1.4 Armazenamento e Estabilidade .....	32

6.1.5 Outras informações .....	32
6.2 <sup>99m</sup> Tc-MAG-3 ( <sup>99m</sup> Tecnécio – Mercaptoacetilglicina).....	32
6.2.1 Aplicação Clínica .....	33
6.2.2 Farmacocinética .....	34
6.2.3 Contraindicações e Reações Adversas .....	34
6.2.4 Armazenamento e Estabilidade.....	34
6.2.5 Outras informações .....	35
6.3 <sup>99m</sup> Tc-DMSA ( <sup>99m</sup> Tecnécio – Ácido Dimercaptosuccínico) .....	35
6.3.1 Aplicação Clínica.....	35
6.3.2 Farmacocinética .....	36
6.3.3 Contraindicações e Reações Adversas .....	36
6.3.4 Armazenamento e Estabilidade.....	36
6.3.5 Outras informações .....	37
7. Aplicações clínicas de radiofármacos usados no sistema renal .....	38
8. Agentes auxiliares de diagnóstico .....	40
9. Novas aplicações de radiofármacos .....	41
10. Conclusão .....	43
11. Bibliografia.....	44
Anexos.....	54

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Demonstração do potencial de penetração dos diferentes tipos de radiação tanto na pele como noutros materiais (papel, tecido orgânico, metal, água, chumbo).....	8
<b>Figura 2</b> - Esquematização da libertação de uma partícula alfa. (N: neutrões e P: Protões).....	9
<b>Figura 3</b> - Esquematização da libertação de uma partícula beta. (N: neutrões e P: Protões).....	11
<b>Figura 4</b> - Esquematização da libertação de um fotão. (N: neutrões e P: Protões) .....	12
<b>Figura 5</b> - Esquematização do funcionamento de um ciclotrão. (1- Ião negativo, 2 – Dees, 3 – Campo magnético).....	17
<b>Figura 6</b> - Esquematização de um gerador. (1 - Recipiente do eluente, 2 - Recipiente de recolha do radionuclído filho, 3 - Material absorvente, 4 - Sistema de filtração por vácuo, 5 - estrutura em chumbo).....	19
<b>Figura 7</b> - Representação esquemática de um rim e da sua estrutura funcional: nefrónio. ....	28
<b>Figura 8</b> - Representação da estrutura química do Tc99m-DTPA. ....	31
<b>Figura 9</b> - Representação da estrutura química do Tc99m-MAG-3. ....	33
<b>Figura 10</b> - Representação da estrutura química do Tc99m-DMSA. ....	35

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Definição das categorias de Preparações Radiofarmacêuticas, segundo a Farmacopeia Portuguesa VIII (Infarmed, 2005).....	4
<b>Tabela 2</b> - Componentes e estruturas de um reator e as respetivas funções e especificações. ....	16
<b>Tabela 3</b> - Resumo dos ensaios realizados para controlo de qualidade das preparações radiofarmacêuticas.....	24
<b>Tabela 4</b> - Diferentes radiofármacos tecneciados e as suas aplicações clínicas. ....	26
<b>Tabela 5</b> - Dose de radiação Tc99m-DTPA estimada para um adulto e para uma criança, tendo sempre em conta o peso corporal. ....	31
<b>Tabela 6</b> - Dose de radiação do Tc99m-MAG-3 estimada para um adulto e para uma criança, tendo sempre em conta o peso corporal. ....	34
<b>Tabela 7</b> - Dose de radiação do Tc99m-DMSA estimada para um adulto e para uma criança, tendo sempre em conta o peso corporal. ....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS

**A** - Número de Massa

**Bq** – Becquerel

**Ci** – Curie

**Cr51 - EDTA** – <sup>51</sup>Cr – Etileno Diamino Tetracético

**He** - Hélio

**I131-OIH** – <sup>131</sup>I – Orto Iodo Hipurato

**kg** – Quilograma

**mCi** - Milicurie

**mg** – Miligrama

**ml** - Mililitro

**<sup>99</sup>Mo** – Molibdénio

**N** - Número de Neutrões

**n** – Neutrão

**p** – Protão

**Tc99m(CO<sub>3</sub>)NTA** - <sup>99m</sup>Tc – Ácido Nitrilo Triacético

**Tc99m-DMSA** - <sup>99m</sup>Tc –Ácido Dimercaptossucínico

**Tc99m-DTPA** - <sup>99m</sup>Tc – Ácido Dietileno Triamino Pentacético

**Tc99m-EC** - <sup>99m</sup>Tc – Etilenodicisteína

**Tc99m-HDP** - <sup>99m</sup>Tc-Hidroximetileno Difosfonato

**Tc99m-HMPAO** - <sup>99m</sup>Tc – Hexametilpropilenoamina Oxima

**Tc99m-MAA** -  $^{99m}\text{Tc}$ -Albumina Microagregada

**Tc99m-MAG<sub>3</sub>** -  $^{99m}\text{Tc}$  – Mercaptoacetiltriglicina

**Tc99m-MDP** -  $^{99m}\text{Tc}$ -Metilenodifosfonato

**Tc99m-RBC** -  $^{99m}\text{Tc}$ -*Red Blood Cells*

$^{99m}\text{Tc}$  – Tecnécio

**Z** – Número atômico ou Número de prótons

**$\alpha$**  - Alfa

**$\beta^+$**  - Beta Mais

**$\beta^-$**  - Beta Menos

**$\gamma$**  - Gama

## 1. INTRODUÇÃO

O final do século XIX ficou marcado por descobertas na área da medicina, tanto em diagnóstico como em terapia (Kulakowski, 2011; McParland, 2010). O primeiro Prémio Nobel da Física foi entregue a Wilhelm Roentgen em 1901 (Riesz, 1995), pela descoberta dos raios X em 1895. Henry Becquerel, em 1886, descreveu a radioatividade do urânio (Wagner, 2006).

Marie e Pierre Curie foram os primeiros a descobrir substâncias com propriedades radioativas. Em 1898, Marie Curie isolou duas substâncias até àquela época desconhecidas e nomeou-as de Polónio e Rádio (Stabin, 2006).

O Prémio Nobel da Física, em 1903, foi entregue a Henry Becquerel e a Marie e Pierre Curie pela descoberta do fenómeno de radioatividade. Mais tarde, em 1911, Marie Curie recebeu o Prémio Nobel da Química pela descoberta do Polónio e Rádio (Kulakowski, 2011).

As descobertas de Marie Curie possibilitaram o desenvolvimento da Medicina Nuclear, ou seja, conduziu ao uso de substâncias acopladas a radioisótopos para diagnóstico de tumores em órgãos de doentes (Kulakowski, 2011).

Em 1934, Frederic e Irene Joliot-Curie possibilitaram o progresso na Medicina Nuclear com a produção artificial de radioisótopos (Weatherman, 2010b). Elementos como o iodo e o tecnécio apresentam baixo tempo de semi-vida e podem ser usados tanto em diagnóstico como em terapia. Estes elementos em conjunto com substâncias com afinidade para os tecidos, são introduzidos no organismo e possibilitam o estudo de radioatividade recorrendo a aparelhos especializados (Kulakowski, 2011).

Os radiofármacos definem-se como especialidades médicas que possuem radioisótopos (Infarmed, 2005). São capazes de acoplar um ou mais radionuclídeos a um composto químico com características estruturais e químicas compatíveis com o sistema fisiológico a analisar (Farstad, 2012). São usados tanto em terapia como em diagnóstico de patologias (WHO, 2008), sendo que o que determina a sua aplicação é o tipo de radionuclídeo usado.

Os radionuclídeos são produzidos recorrendo a aceleradores, ciclotrões ou reatores nucleares (Sharp e Goatman, 2005) – e envolvendo uma grande quantidade de compostos radioativos e de processos químicos. Deste modo, apenas pessoal especializado pode dispensar e administrar radiofármacos (Qaim, 2014).

Tanto a escolha do radionuclídeo como a do composto químico devem ser tidas em conta. Assim, a escolha do radionuclídeo deve cumprir os seguintes requisitos: emitir uma radiação gama e a sua energia deve ser o mais elevada possível de modo a que seja possível ser detetada fora do organismo do paciente (Ryder, 2016); deve também apresentar um tempo de semi-vida adequado, ou seja, deve ser o mais curto possível para minimizar a radiação no doente, mas em simultâneo deve ser longo para que seja possível realizar o exame (Owunwanne *et al.*, 1995); não pode ser tóxico ao doente e deve ser de fácil obtenção e de baixo custo (Ryder, 2016).

Em relação aos radiofármacos, a Farmacopeia Portuguesa VIII define as seguintes categorias: Medicamento Radiofarmacêutico, Gerador Radionuclido, Conjunto para Preparação Radiofarmacêutica e Percursor Radiofarmacêutico (Tabela 1).

Os produtos farmacêuticos convencionais podem definir-se como sistemas de libertação de fármaco no local alvo do organismo. Deste modo, os radiofármacos são distintos de outros produtos farmacêuticos pois apresentam-se como fármacos radioativos e assim, libertam a radioatividade no órgão ou tecido desejado (Smith, 2010a).

Os radiofármacos avaliam a fisiologia do organismo (Farstad, 2012) e por isso têm a capacidade de, recorrendo a técnicas de imagem, detetar os fotões emitidos pelo decaimento dos radionuclídeos de forma a mostrar o que nele acontece em tempo real (Smith, 2010a). Estes aparelhos permitem a deteção da radiação emitida pelo organismo e geram uma imagem que tanto pode ser do tipo estático como do tipo dinâmico (Callahan *et al.*, 2007).

À semelhança de outros produtos farmacêuticos, os radiofármacos também cumprem a sequência absorção, distribuição, metabolização e excreção (Smith, 2010a). Como a maior parte dos radiofármacos é administrado via parentérica, o primeiro passo é ultrapassado. Porém, existem também radiofármacos que são administrados via *per os*, inalatória, subcutânea ou intramuscular (Eary, 2007; Wheat *et al.*, 2011).

Atualmente, os radiofármacos marcados com o radionuclídeo Tecnécio ( $Tc^{99m}$ ) são os mais usados. Apresentam as seguintes características: elevada disponibilidade (Saha, 2004a), baixo custo (Zolle, 2007), facilidade na ligação a outros compostos (Cortés-Blanco e Gómez, 2003) e baixo tempo de semi-vida (Zolle, 2007).

O  $Tc^{99m}$  pertence ao grupo VIIB da tabela periódica e pode existir em oito estados de oxidação distintos (Zolle, 2007), no entanto, o estado de oxidação mais elevado é o anião pertechnetato ( $TcO_4^-$ ). Este é obtido artificialmente recorrendo a um gerador  $^{99}Mo/^{99m}Tc$  (Mallol e Zolle, 2007).

Os radiofármacos tecneciados podem ser usados para avaliar o fluxo sanguíneo em alguns órgãos, tais como o pulmão (Gandhi *et al.*, 2013), o fígado (Namgyal *et al.*, 2006), o coração (Iskandrian e Garcia, 2008) e o cérebro (Eren *et al.*, 2003). São também úteis na avaliação do estado funcional de órgãos como: tireóide, pulmão e rim (Mirzadeh *et al.*, 1994) e para diagnosticar e detetar a presença de tumores e metástases em estruturas ósseas.

No caso dos radiofármacos tecneciados usados no sistema renal, estes podem dividir-se em dois grupos: os que sofrem excreção rápida  $Tc^{99m}$ -Ácido dietileno triamino pentacético ( $Tc^{99m}$ -DTPA) e  $Tc^{99m}$ -Mercaptoacetilglicina ( $Tc^{99m}$ -MAG-3) são úteis para obter imagens dinâmicas; enquanto que, aqueles que ficam retidos no parênquima renal,  $Tc^{99m}$ -Ácido dimercaptosuccínico ( $Tc^{99m}$ -DMSA), levam à sua acumulação e por isso permite obter imagens relativas à sua morfologia (Elgazzar, 2011; Sprinz e Zelmanovitz, 2004).

Atualmente, a maior parte dos procedimentos em Medicina Nuclear recorrem ao uso do radiofármaco  $Tc^{99m}$ . A presente dissertação tem como objetivo abordar os radiofármacos usados no diagnóstico de afeções do sistema renal, destacando alguns dos radiofármacos tecneciados.

Para a realização desta dissertação foi realizada uma pesquisa recorrendo a motores de busca e *websites*, tais como: PubMed, B-On, S.P.M.N. (*Sociedade Portuguesa de Medicina Nuclear*), E.A.N.M. (*European Association Nuclear Medicine*), I.A.E.A. (*International Atomic Energy Agency*), S.N.M.M.I. (*Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*) e B.N.M.S. (*British Nuclear Medicine Society*). Foram também consultados livros alusivos ao tema, dos quais se destacam: *Nuclear Pharmacy* de

Blaine Templar Smith e *Fundamentals of Nuclear Pharmacy* de Gopal Saha. Toda a pesquisa foi realizada tendo em conta o espaço temporal entre os anos 1998 e 2016.

**Tabela 1** - Definição das categorias de Preparações Radiofarmacêuticas, segundo a Farmacopeia Portuguesa VIII (Infarmed, 2005).

Preparações Radiofarmacêuticas	
Medicamento Radiofarmacêutico	Qualquer medicamento que, pronto a utilizar, contém um ou mais radionuclídeos (isótopos radioativos), incorporados para fins médicos.
Gerador Radionuclídeo	Qualquer sistema contendo um radionuclídeo-pai determinado servindo para a produção de um radionuclídeo-filho, obtido por eluição ou por qualquer outro método e utilizado num medicamento radiofarmacêutico.
Conjunto para Preparação Radiofarmacêutica	Qualquer preparação destinada a ser reconstituída e/ou combinada com radionuclídeos na preparação radiofarmacêutica final, geralmente antes da sua administração.
Precursor Radiofarmacêutico	Qualquer outro radionuclídeo produzido para a marcação de outra substância, antes da administração.

## 2. MEDICINA NUCLEAR – BREVES NOÇÕES

A Medicina Nuclear é o resultado da combinação das áreas de química, física, matemática, tecnologia computacional e, claro, da medicina. Pode ser definida como uma especialidade médica que recorre a material radioativo para fins de terapia e diagnóstico de doenças (SNMMI, 2016).

Apesar do uso de substâncias radioativas, os procedimentos usados na medicina nuclear são seguros, tanto para o pessoal que manipula a substância radioativa como para o doente no qual é administrado (SNMMI, 2016).

Esta é a área da ciência que possibilita tanto a produção de radioisótopos apropriados ao uso humano como a sua avaliação quantitativa através de dados e imagens. Permite também, avaliar a segurança e a eficácia de um fármaco radioativo administrado num paciente (Mankoff e Pryma, 2014).

A Medicina Nuclear permite obter informação clínica num paciente, através da administração de um fármaco, no qual é incorporado um radionuclídeo para que seja possível medir a radioatividade que provém da distribuição do radiofármaco no paciente (Sharp e Goatman, 2005).

O radionuclídeo emite radiação que é detetada recorrendo a aparelhos designados de câmaras gama. É através destes aparelhos que é possível observar o interior do organismo e assim detetar alguma anomalia (Cherry *et al.*, 2012). Trata-se de uma técnica de imagem que representa a bioquímica do corpo, tendo em conta o radiofármaco escolhido (Cherry *et al.*, 2012; Sharp e Goatman, 2005).

É uma medição que pode ser realizada tanto *in vivo* como *in vitro*, sendo que o mais comum é o procedimento *in vivo* (Sharp e Goatman, 2005).

Assim, a Medicina Nuclear pode ser definida como uma especialidade médica que recorre a procedimentos únicos que permitem a determinação de informação médica sobre estruturas e funções do nosso organismo. Estes procedimentos fornecem informação que de outro modo não seria possível, uma vez que poderia haver necessidade de recorrer a métodos mais dispendiosos e invasivos (NRC, 2007; SNMMI, 2016).

A metodologia realizada na Medicina Nuclear caracteriza-se pela capacidade de identificar atempadamente qualquer anomalia no desenvolvimento da doença, permitindo também uma intervenção médica e tratamento precoce (IAEA, 2014a).

O radiofarmacêutico é o farmacêutico especialista em substâncias radioativas. Uma das suas competências é a preparação de radiofármacos. No entanto, é também responsável por assegurar a qualidade, a segurança e a eficácia dos mesmos (BNMS, 2009).

Atualmente, a Medicina Nuclear oferece procedimentos que são essenciais em muitas especialidades médicas tais como: pediatria, cardiologia e psiquiatria entre outras (Britton, 1995).

A nova Medicina Nuclear e o aparecimento de novos tratamentos de imagem molecular estão a revolucionar a compreensão e a abordagem para uma variedade de doenças e condições.

### 3. RADIOATIVIDADE E DECAIMENTO RADIOATIVO

Uma espécie atômica caracterizada pelo seu número atômico ( $Z$ ) e o seu número de massa ( $A$ ) define-se como nuclídeo (Smith, 2010b). A sua estabilidade é determinada pelo seu número de prótons e de nêutrons (Saha, 2004a).

Um radionuclídeo caracteriza-se por possuir um nuclídeo radioativo, e por isso é uma espécie instável (Smith, 2010b).

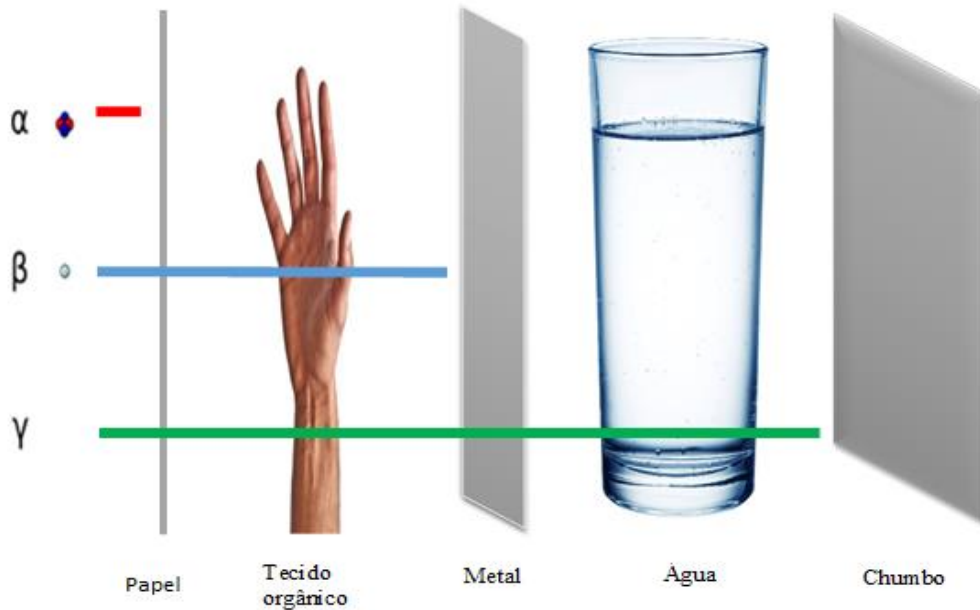
A radioatividade é o processo que ocorre quando um átomo instável liberta o excesso de energia atômica acoplada e, deste modo, torna-se mais estável. A perda gradual de radioatividade leva à diminuição do tempo de semi-vida do átomo.

O tempo de semi-vida ( $T_{1/2}$ ) de um átomo define-se como o tempo necessário para reduzir a metade a atividade inicial de um radionuclídeo (Khan, 2003).

É importante conhecer o tempo que decorre para que metade dos átomos de um radioisótopo sofram decaimento através da emissão de radiação (Sharp e Goatman, 2005).

Em 1902, Ernest Rutherford e Frederick Soddy formularam a lei do decaimento radioativo. Defendem que, a radioatividade pode ser explicada como um fenómeno atômico acompanhado de mudanças químicas que ocorrem a nível atômico mas não a nível molecular. Ou seja, um elemento químico é transformado noutra através da emissão de partículas carregadas (Weinert, 2009).

Estas partículas carregadas podem dividir-se em partículas alfa, partículas beta e radiação gama.



**Figura 1** - Demonstração do potencial de penetração dos diferentes tipos de radiação tanto na pele como noutros materiais (papel, tecido orgânico, metal, água, chumbo). (Adaptado de Smith, 2016)

Rutherford demonstrou que estas três partículas provêm do decaimento natural do urânio e que a radiação emitida é designada de radiação alfa, radiação beta e radiação gama respetivamente (Loveland *et al.*, 2006) (Figura 1). O que as difere é o poder de penetração, tanto em tecidos do corpo humano como em materiais (Smith, 2010b).

Deste modo, os três tipos de decaimento podem dividir-se em:

- ✓ Decaimento Alfa
- ✓ Decaimento Beta
- ✓ Decaimento Gama

O decaimento de todos os radionuclídeos presentes numa amostra define-se como a atividade da amostra e pode ser medido segundo a Unidade do Sistema Internacional Becquerel (Bq) ou em Curie (Ci). Um Bq equivale a um decaimento por segundo; e um Ci corresponde a  $3,7 \times 10^{10}$  Bq (Smith, 2010b)

### 3.1 Decaimento Alfa

O decaimento alfa ocorre em elementos com massa atômica elevada ( $Z > 82$ ) (Smith, 2010b) e em elementos em que o rácio neutrão-protão é elevado. Núcleos pesados tais como: Radão, Urânio e Neptúnio sofrem este tipo de decaimento (Saha, 2004a).

Este tipo de decaimento tem a capacidade de modificar o núcleo de um átomo e emitir uma partícula alfa (Khan, 2003).

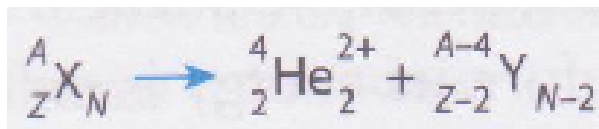
As partículas alfa (Figura 2) são núcleos de átomos de hélio (He) ionizados (Weinert, 2009) que possuem dois protões e dois neutrões ligados ao núcleo (Saha, 2004a) e que podem sofrer decaimento a partir deste.

Podem ser demonstradas do seguinte modo:  ${}^4_2\text{He}^{2+}$  (Smith, 2010b).



**Figura 2** - Esquematização da libertação de uma partícula alfa. (N: neutrões e P: Protões). (Adaptado de <https://www.mirion.com/introduction-to-radiation-safety/types-of-ionizing-radiation/>)

De um modo geral, a reação nuclear que resulta do decaimento alfa pode ser escrita da seguinte forma (Retirado de (Smith, 2010b)):



Mostra que o número de massa do isótopo pai diminui para A-4 e o número de protões e o número de neutrões diminuem para Z-2 e N-2, respetivamente. Assim, o isótopo pai (X) origina o isótopo filho (Y) e forma-se uma partícula alfa.

Estas partículas emitem radiação monoenergética e movem-se a baixa velocidade. São capazes de atravessar materiais, no entanto, são pouco usadas tanto em medicina como na farmácia nuclear, visto possuírem características biológicas prejudiciais e como são difíceis de detetar, também são raramente usadas em meios de diagnóstico de imagem. Por outro lado, apresentam potencial para aplicação terapêutica (Smith, 2010b).

Podem ser usadas em situações de tratamento oncológico, pois têm a capacidade de causar morte celular quando estão em contato próximo com o tecido em questão. Exigem uma distância de exposição mínima, uma vez que apresentam a gama mais curta em todas as emissões.

No caso de serem administradas via oral, podem provocar dano extenso em áreas concentradas e podem levar a exposição prolongada, visto que apresentam elevado tempo de semi-vida (Smith, 2010b).

### **3.2 Decaimento Beta**

O decaimento beta pode ser definido como um dos seguintes processos: decaimento beta menos ( $\beta^-$ ) e decaimento beta mais ( $\beta^+$ ) (Khan, 2003).

O decaimento  $\beta^-$  ocorre quando o núcleo apresenta um rácio neutrão-protão superior a um, enquanto o decaimento  $\beta^+$  ocorre quando o núcleo apresenta um rácio neutrão-protão inferior a um (Lehto e Hou, 2011).

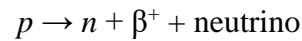
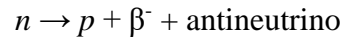
Dentro do núcleo, o neutrão é convertido num protão e numa partícula  $\beta$  (Figura 3) e ocorre emissão de uma partícula denominada de antineutrino. Esta não possui massa nem carga e é fundamental na conservação de energia durante o processo de decaimento  $\beta^-$  (Saha, 2004f).



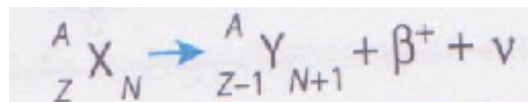
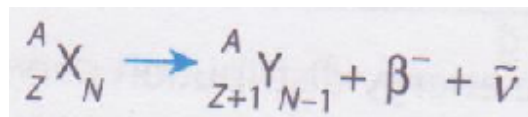
**Figura 3** - Esquemática da liberação de uma partícula beta. (N: neutrões e P: Protões) (Adaptado de <https://www.mirion.com/introduction-to-radiation-safety/types-of-ionizing-radiation/>)

No caso do decaimento  $\beta^+$ , o protão é convertido num neutrão e num positrão ( $\beta^+$ ) e ocorre emissão de um neutrino. Tal como o antineutrino, esta partícula também não possui massa nem carga (Arns, 2001). Por esta razão, tanto o neutrino como o antineutrino têm interação com a matéria e a sua deteção comprometidas (Khan, 2003 )

Estes processos podem ser explicados, respetivamente, segundo as reações abaixo descritas, em que  $n$  é o neutrão e  $p$  é o protão:



No núcleo é possível observar as seguintes alterações (Retirado de (Smith, 2010b)):



Em ambos os processos de decaimento, o núcleo emite partículas: partícula  $\beta$  e positrão. Um positrão caracteriza-se como uma antipartícula de um eletrão que possui a mesma massa, mas tem carga oposta; enquanto que, uma partícula beta é idêntica a um eletrão que tem a mesma massa e a mesma carga elétrica (Smith, 2010b).

Uma alternativa ao decaimento beta mais é a captura de elétrons. Ocorre quando um elétron é capturado pelo núcleo e quando o rácio entre neutrão/protão é inferior ao comparado com o núcleo estável. Verifica-se a transformação de um protão num neutrão com emissão de um neutrino pela captura de um elétron que se encontra fora do núcleo (Saha, 2004f).

Pode ser explicado segundo a reação abaixo descrita (Retirado de (Khan, 2003 )):



Tal como ocorre no decaimento  $\alpha$ , o decaimento  $\beta$  trata-se de um processo espontâneo e com energia de desintegração e tempo de semi-vida bem definidos. No entanto, ao contrário do decaimento alfa, o decaimento beta não se trata de um processo monoenergético. Comparando as partículas alfa com as partículas beta, estas são capazes de se mover a alta velocidade e por isso, apresentam menos tempo de interação com os átomos, mas maior poder de penetração (Smith, 2010b).

Deve ser referido que as partículas  $\beta$  diferem dos elétrons porque são originadas dentro do núcleo; enquanto que os elétrons estão em órbita no núcleo e não possuem energia em condições normais.

### 3.3 Decaimento Gama

O decaimento gama ( $\gamma$ ) resulta da libertação de excesso de energia de um núcleo no estado excitado e liberta essa energia pela emissão de radiação eletromagnética, ou seja, liberta um fóton. Este pode ser representado do seguinte modo:  ${}^0_0\gamma$  (Figura 4) (Smith, 2010b).



**Figura 4** - Esquemática da libertação de um fóton. (N: neutrões e P: Protões) (Adaptado de <https://www.mirion.com/introduction-to-radiation-safety/types-of-ionizing-radiation/>)

Este tipo de decaimento não origina partículas (tal como sucede nos decaimentos  $\alpha$  e  $\beta$ ). O seu resultado são ondas magnéticas e por isso assemelham-se aos raios-X (Lawson, 2013). O núcleo liberta energia e não sofre mais nenhuma alteração (Smith, 2010b).

A emissão  $\gamma$  pode ocorrer no seguimento dos decaimentos anteriormente abordados (decaimentos  $\alpha$ ,  $\beta^-$ ,  $\beta^+$  e captura de eletrões).

Tal como nas anteriores radiações, também esta ocorre no sentido de corrigir a energia do radionuclídeo do estado mais elevado para um estado mais estável (Smith, 2010b).

Os fótons emitidos são monoenergéticos; o que é uma vantagem, visto que os isótopos emissores da radiação gama podem ser úteis como componentes de radiofármacos de imagiologia.

Os fótons gama apresentam grande poder de penetração mas baixo poder de interação com a matéria (Smith, 2010b).

#### 4. MÉTODOS DE PRODUÇÃO DE RADIONUCLÍDOS

Os radionuclídeos definem-se como uma espécie atômica que possui um núcleo radioativo (Smith, 2010b).

Foram descritos antes da descoberta da radioatividade, quando em 1901 Becquerel detetou o desenvolvimento de uma inflamação na sua pele após ter guardado um tubo contendo rádio no seu bolso. Posteriormente, em 1903, Henri Alexandre Danlos e Eugene Bloch colocaram o rádio (elemento radioativo) em contato com lesões provocadas pela tuberculose e, assim, surgiu a terapia com material radioativo. Frederick Proescher, em 1913, publicou o primeiro estudo de administração intravenosa de rádio para terapia de várias doenças (Stabin, 2006; Yeong *et al.*, 2014).

Nos últimos anos, a terapia com radionuclídeos é usada em várias situações clínicas (Nestor, 2009; Stanciu, 2011). Têm a capacidade de absorver uma dose elevada e concentrada no local do tumor, e apresentam também a possibilidade de tratar doenças sistêmicas onde a radiação externa de radioterapia é incapaz de chegar.

A administração de radionuclídeos é pouco invasiva e a duração do tratamento é menor que a quimioterapia, por isso, este tipo de terapia tem sido preferida para tratar casos de câncer (NRC, 2007).

Atualmente, os radionuclídeos podem ser divididos em dois tipos: radionuclídeos naturais e radionuclídeos artificiais (EPA, 2002).

Os radionuclídeos naturais podem derivar do decaimento de isótopos tais como Urânio e Tório. O decaimento destes elementos origina novas cadeias de decaimento e por consequência, outros isótopos com tempo de semi-vida variável (Weatherman, 2010b).

Os radionuclídeos artificiais são o maior grupo de radionuclídeos e as suas fontes são a produção de energia nuclear e a obtenção de radionuclídeos recorrendo a reatores e aceleradores (Weatherman, 2010b).

Para aplicações médicas são preferidos os radionuclídeos artificiais, uma vez que é transformado um núcleo reativo a partir de um núcleo estável (Weatherman, 2010b).

Os radionuclídeos para que possam ser usados na Medicina Nuclear têm de possuir os seguintes requisitos: fácil produção e elevada disponibilidade (Rajendran, 2007), ter um tempo de semi-vida apropriado (Ersahin *et al.*, 2011) e emitir radiação utilizável (Stanciu, 2011). O requisito que determina a utilidade clínica de um radionuclídeo é a sua disponibilidade.

O uso de radionuclídeos com baixo tempo de semi-vida tem crescido porque podem ser administrados ao doente em quantidade suficientemente grande, com baixa dose de radiação e obter imagens com elevada qualidade (Saha, 2004g).

Os radionuclídeos podem ser obtidos por aparelhos como reatores nucleares, aceleradores de partículas (ciclotrões) e geradores.

#### 4.1 Reator

Pode-se produzir radionuclídeos a partir de um reator por dois métodos: formação contínua de neutrões recorrendo a fissão nuclear ou reação de captura de neutrões (Mirzadeh *et al.*, 1994; Saha, 2004d).

No primeiro método, o reator usa como combustível o Urânio-235 ou o Plutônio-239 (Weatherman, 2010b).

O processo de fissão nuclear caracteriza-se pela quebra de um núcleo pesado em dois fragmentos semelhantes (Lehto e Hou, 2011) e provoca a emissão de dois a três neutrões (Saha, 2004d). Estes neutrões apresentam capacidade para iniciar uma reação em cadeia, uma vez que, em condições adequadas, conseguem provocar fissão em núcleos que são sujeitos a tal, como por exemplo o  $U^{235}$  e o  $Pu^{239}$ . Esta reação é sustentável e constante (NRC, 2007), no entanto, pode haver necessidade de se adicionar cádmio ao combustível para que possa remover os neutrões em excesso e, assim, controlar a reação (Saha, 2004d).

Para que a produção de radionuclídeos seja eficaz, os neutrões emitidos têm de interagir com os núcleos, deste modo, os neutrões necessitam de ser abrandados ou sofrer processo de termalização. Para o efeito, é-lhes adicionado materiais com baixo peso molecular (como por exemplo: água e grafite) (Saha, 2004d).

Os radionuclídeos obtidos por esta reação são ricos em neutrões e decaem por emissão  $\beta^-$  (IAEA, 2003).

Os componentes e estruturas de um reator encontram-se representados na Tabela 2, assim como as suas especificações e funções (Adaptado de <http://www.world-nuclear.org/information-library/nuclear-fuel-cycle/nuclear-power-reactors/nuclear-power-reactors.aspx>).

**Tabela 2** - Componentes e estruturas de um reator e as respetivas funções e especificações.

<b>Componente/Estrutura</b>	<b><i>Função/Especificação</i></b>
Combustível	O $^{235}\text{U}$ é o átomo mais usado
Moderador	Água ou Grafite – diminui a velocidade dos neutrões que resultam da fissão.
Barras de controlo	Encontram-se no núcleo e são feitas de materiais absorventes – Cádmiu/Boro – e servem para controlar a reação.
Líquido refrigerante	Diminui o calor produzido no núcleo.
Estrutura de contenção	Composta por betão e aço, protege da radiação tanto o meio interior como o meio exterior, no caso de ocorrer alguma falha.

## 4.2 Produção por Aceleração

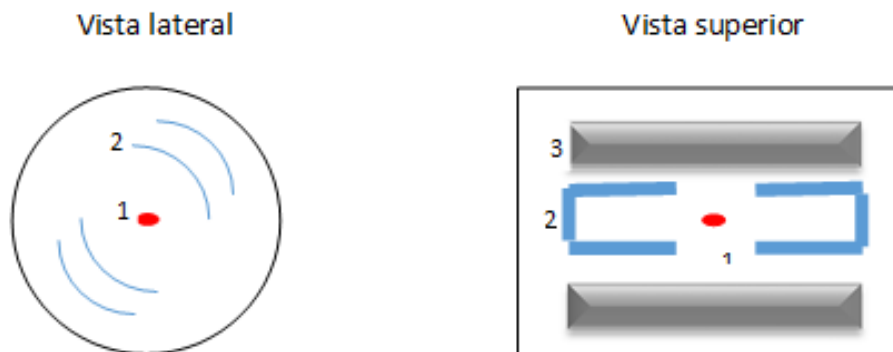
Enquanto que num reator a reação é iniciada com neutrões, nos aceleradores a reação é iniciada com partículas carregadas (IAEA, 2009).

Os aceleradores de partículas definem-se como aparelhos capazes de acelerar a carga (tanto positiva como negativa) de uma partícula carregada até uma energia suficiente para ultrapassar a carga de repulsão em torno do núcleo com carga positiva. Permitem

assim, que a partícula carregada seja absorvida no núcleo do átomo (Weatherman, 2010b).

Os aceleradores de partículas podem existir em duas configurações (Weatherman, 2010b):

- ✓ Ciclotrão: é o acelerador de partículas mais usado (IAEA, 2009). Produz partículas de elevada energia, baseando-se no princípio de que a energia das partículas aumenta à medida que a sua velocidade é aumentada. Estas partículas movem-se em movimentos circulares, uma vez que este aparelho possui um campo magnético. Também possui dois ou mais eletrodos, denominados de “dees” (Weatherman, 2010b) que são responsáveis por acelerar os iões (IAEA, 2009) no campo magnético (Figura 5).
- ✓ Acelerador linear: opera de modo semelhante ao ciclotrão, mas as partículas movem-se em sentido reto (Weatherman, 2010b). Define-se como um aparelho que usa a energia do campo elétrico para impulsionar a elevada velocidade partículas carregadas eletricamente.



**Figura 5** - Esquematização do funcionamento de um ciclotrão. (1- Ião negativo, 2 – Dees, 3 – Campo magnético) (Adaptado de (Jacobson et al., 2012))

### 4.3 Produção por Gerador

A produção de radionuclídeos recorrendo a gerador é uma alternativa aos reatores e aos aceleradores (Knapp e Dash, 2016).

O funcionamento do gerador baseia-se no princípio do decaimento entre um radionuclídeo pai e um radionuclídeo filho.

Um gerador possui uma coluna de vidro com material absorvente – alumina ou zirconia – onde o nuclídeo pai fica absorvido. O radionuclídeo filho vai sendo formado como resultado do decaimento do radionuclídeo pai. É possível a separação de ambos pela coluna por possuírem características químicas diferentes, assim, o radionuclídeo pai fica retido na coluna. Após a eluição, o radionuclídeo filho começa a ser formado e este processo pode ser repetido (Figura 6) (Saha, 2004g).

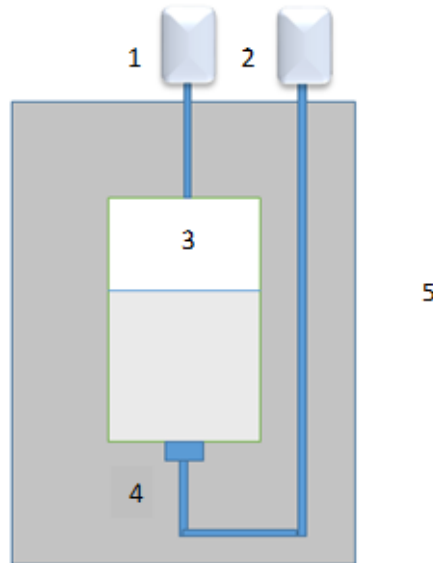
Os geradores devem de ser estéreis e isentos de pirogénios e o sistema deve ser esterilizado por autoclave. Em relação aos materiais, estes devem ser manipulados sob condições assépticas. Também são adicionados agentes bacteriostáticos para manter a esterilidade (Saha, 2004g)

O gerador ideal deve apresentar as seguintes características:

- ✓ O isótopo-pai deve ser de fácil obtenção (Saha, 2004g) e deve apresentar um tempo de semi-vida adequado (Dash *et al.*, 2012),
- ✓ A técnica de separação deve ser efetiva (Weatherman, 2010b).

Em relação ao isótopo-filho:

- ✓ Deve apresentar baixo tempo de semi-vida (Weatherman, 2010b),
- ✓ Não deve emitir qualquer tipo de radiação (Saha, 2004g),
- ✓ Deve ser de fácil obtenção (Dash *et al.*, 2012).



**Figura 6** - Esquemática de um gerador. (1 - Recipiente do eluente, 2 - Recipiente de recolha do radionuclídeo filho, 3 - Material absorvente, 4 - Sistema de filtração por vácuo, 5 - estrutura em chumbo) (Adaptado de (Saha, 2004g)).

#### 4.3.1 Gerador Mo/Tc

O gerador mais utilizado na medicina nuclear é o  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  (IAEA, 2014b) sendo que o isótopo  $^{99}\text{Mo}$  é produzido em reator (IAEA, 2009).

O isótopo-pai,  $^{99}\text{Mo}$ , apresenta um tempo de semi-vida de 66.7 horas e apresenta dois tipos de decaimento: decaimento  $\beta$  e decaimento  $\gamma$ , enquanto que o isótopo-filho,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , apresenta um tempo de semi-vida de 6.02 horas e sofre apenas decaimento  $\gamma$  (Saha, 2004g; Weatherman, 2010b).

## 5. PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

A preparação de radiofármacos exige que sejam considerados alguns fatores, entre os quais se podem destacar (Saha, 2004h):

- ✓ Eficiência do processo de manutenção: é importante que seja o mais elevado possível, no entanto, nem sempre é possível.
- ✓ Estabilidade química do produto: corresponde à ligação química entre o radionuclídeo e o composto que a ele se coordena ou no qual está incorporado.
- ✓ Desnaturação ou alteração: as condições físico-químicas podem ser modificadas pela estrutura ou pelas propriedades biológicas.
- ✓ Condições de armazenamento: alguns compostos são suscetíveis à decomposição por ação da luz ou temperatura.
- ✓ Radiólise: alguns compostos marcados decompõe-se por ação da radiação emitida pelo próprio radionuclídeo e este efeito aumenta quanto maior for a atividade específica do composto. Este processo pode provocar a quebra da ligação química entre o radionuclídeo e a molécula, ou pode reagir com o solvente originando radicais livres, que também podem apresentar efeito nocivo para o composto radioativo, levando ao aparecimento de impurezas radioquímicas.
- ✓ Purificação e Análise: as impurezas do radionuclídeo são contaminantes radioativos originários da produção dos mesmos. O método de fissão produz mais impurezas quando comparado com as reações nucleares do reator ou do ciclotrão.
- ✓ Prazo de validade: descreve o tempo durante o qual o radiofármaco pode ser usado com segurança para o fim a que se destina. Depende do tempo de semi-desintegração do radionuclídeo, do tipo de solvente, dos excipientes, do tipo de radiação emitida e da natureza da ligação química entre o radionuclídeo e o composto ao qual se liga.

### 5.1 Preparações Radiofarmacêuticas

As preparações radiofarmacêuticas são de uso exclusivo na Medicina Nuclear. Podem ser preparadas em hospitais aptos a essa função ou em centros de Medicina Nuclear.

Exigem que, tanto a sua manipulação como a sua preparação, sejam da competência e da responsabilidade de profissionais de saúde especializados em Medicina Nuclear (Callahan *et al.*, 2007; Weatherman, 2010a).

É a dose e o tipo de radiação que determina se uma preparação radiofarmacêutica é usada em terapia ou em diagnóstico. Assim, um radiofármaco útil em diagnóstico tem de decair por emissão  $\gamma$ , enquanto que para uso terapêutico deve decair por partículas  $\alpha$  ou  $\beta$  (Farstad e Peñuelas, 2008).

Devido à radiação que é emitida, é necessário que o pessoal que manipula estas preparações tome medidas de proteção de radiação. Assim, é desejável que a radiação seja a mínima possível, tanto para o doente como para o restante pessoal, a de modo a se obter o resultado pretendido (O'Reilly, 2008).

### **5.1.1 Uso Imediato**

Definem-se como radiofármacos que possuem na sua estrutura um radionuclídeo com semi-vida suficiente para que seja possível a sua produção industrial e distribuição, desde o laboratório que o produz até ao local onde vai ser administrado. São fornecidos na sua forma final, prontos a usar ou exigindo apenas pequenas manipulações de doses individuais de acordo com as indicações presentes na prescrição (Farstad e Peñuelas, 2008).

Todas as operações de reconstituição, diluição e fracionamento devem realizar-se de acordo com as boas práticas de manipulação (E.C., 2008).

Tendo em conta as boas práticas, a preparação de radiofármacos em baixa escala deve ser feita numa área restrita a pessoal qualificado e autorizado e onde todo o equipamento e material necessário à operação seja de fácil acesso, para que esta seja eficiente e com baixa probabilidade de ocorrência de erros.

O pessoal responsável pelo processo de preparação de radiofármacos deve usar roupa adequada, recorrer a técnicas assépticas e incluir o uso de material estéril.

Esta área deve ser dividida de modo a que várias operações possam ser realizadas, sem existir o risco de contaminação. Deve existir uma área independente para armazenar

compostos radioativos devidamente identificados e o mesmo deve ocorrer com os compostos rejeitados.

Assim, a área de preparação de radiofármacos deve ser um ambiente asséptico e estéril. O ar desta área tem de ser controlado para que seja limitado a presença de microrganismos e de outras partículas interferentes (Elsinga *et al.*, 2010).

### 5.1.2 Kit Frio

Um kit de preparação de radiofármaco é constituído por um frasco de reação estéril e por todas as outras substâncias necessárias à ocorrência da reação química aquando da adição do radioisótopo. Assim, um kit possui (Weatherman, 2010b):

- ✓ Ligando – define-se como uma molécula ou composto que se liga ao radioisótopo.
- ✓ Agente redutor – o mais usado é o ião de estanho.
- ✓ Outros reagentes – podem ser: estabilizadores, agentes solubilizantes, entre outros.

O ligando é um componente fundamental nos radiofármacos. Pode ser explicado como o sistema responsável pela ligação entre o ião radiometálico e o complexo de coordenação de modo a que este seja direcionado ao local alvo.

Os ligandos usados nos radiofármacos são agentes quelantes com grupos funcionais radioativos que podem conjugar-se a vetores tais como: péptidos, nucleótidos, anticorpos e nanopartículas. Podem também ser bioconjugados com grupos funcionais, tais como: ácidos carboxílicos e ésteres.

A estrutura e as características físicas do complexo ligando-radiometal definem as propriedades farmacocinéticas do radiofármaco (Price e Orvig, 2014).

A preparação de radiofármacos recorrendo ao método de kit frio, pode exigir procedimentos adicionais tais como: ebulição, aquecimento, filtração entre outros (WHO, 2008).

Deste modo, um kit frio é uma formulação que possui o composto a marcar, bem como todos os reagentes necessários à reação, na forma de liofilizado e em atmosfera inerte de azoto (Weatherman, 2010b).

Cada radiofármaco deve ser preparado obedecendo às instruções de cada fornecedor e, no fim, devem-se realizar controlos de qualidade.

A maior parte destes kits são preparados usando o radiofármaco Tecnécio-99m (Farstad e Peñuelas, 2008).

## 5.2 Tecnécio-99m

É um elemento artificial obtido pelo decaimento radioativo do  $^{99}\text{Mo}$ . Por possuir as propriedades nucleares ideais e por ser de fácil obtenção por um gerador radionuclídeo, é o radioisótopo mais usado na Medicina Nuclear (Mazzi, 2007).

É possível preparar radiofármacos de tecnécio misturando a quantidade desejada de atividade de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  sob a forma de Pertecnetato (eluato de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) e de seguida, adicionando tudo ao kit comercial. Estes kits são produzidos industrialmente e necessitam de autorização como medicamentos no entanto, a preparação de radiofármacos tecneciados em locais de Medicina Nuclear, não necessitam de autorizações especiais (Mallol e Zolle, 2007).

Finalizada a preparação radiofarmacêutica é necessário identificar a mesma, tendo em consideração as seguintes informações (Mallol e Zolle, 2007):

- ✓ Identificação do radiofármaco,
- ✓ Identificação do paciente,
- ✓ Atividade total e hora de preparação,
- ✓ Prazo de validade,
- ✓ Outras indicações, se necessário.

A preparação radiofarmacêutica manter-se-á estável durante o seu prazo de validade; este varia de acordo com o radiofármaco usado. No caso do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , este apresenta um tempo de semi-vida de aproximadamente seis horas.

Antes da administração do radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$  no paciente, é necessário proceder a ensaios de controlo de qualidade (Tabela 3). Estes procedimentos para além de terem de ser rápidos têm de se mostrar precisos (Farstad e Peñuelas, 2008).

**Tabela 3** - Resumo dos ensaios realizados para controlo de qualidade das preparações radiofarmacêuticas.

Controlo Físico-Químico	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Caraterísticas físicas</li> <li>✓ pH</li> <li>✓ Pureza química</li> </ul>
Controlo Radioquímico	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pureza radionuclídica</li> <li>✓ Pureza radioquímica</li> <li>✓ Concentração radioativa</li> </ul>
Controlo Biológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Esterilidade</li> <li>✓ Apirogenicidade</li> </ul>

Em relação ao controlo físico-químico das preparações radiofarmacêuticas, este deve avaliar:

- ✓ As caraterísticas físicas que consideram a cor e o aspeto da preparação.
- ✓ O pH da preparação que, idealmente, deve ser 7.4. No entanto, pode variar entre 2 e 9 devido à capacidade tampão do sangue. Estes valores devem ser medidos recorrendo ao papel indicador, para evitar contaminação do medidor de pH.
- ✓ A pureza química que define a fração de material na forma química desejada, estando ou não marcada. Estas impurezas são originárias da degradação do produto ou da adição de qualquer outro reagente, como por exemplo o alumínio. (Saha, 2004e).

O controlo radioquímico define que os seguintes parâmetros sejam avaliados:

- ✓ Pureza radionuclídica - as impurezas deste tipo podem ser resultado do método de produção dos radionuclídeos ou resultarem de uma preparação inadequada de radionuclídeos. A sua presença provoca um aumento de dose de radiação no doente e altera a qualidade de imagem obtida para diagnóstico. A pureza radionuclídica é obtida pela determinação de energia e o tipo de radiação emitida

pelo radiofármaco por método de espectrofotometria do tipo  $\gamma$  (Saha, 2004e). Como os radionuclídeos possuem semi-vidas diferentes, este parâmetro varia com o tempo (Infarmed, 2005).

- ✓ Pureza radioquímica – as impurezas são o resultado da decomposição do radiofármaco devido à ação de fatores como: luz, solvente, agentes redutores/oxidantes e a radiólise. A sua presença provoca um aumento de dose de radiação e altera a qualidade de imagem obtida para diagnóstico (Saha, 2004e). A determinação da pureza radioquímica é efetuada através de qualquer método de separação analítica (por exemplo: cromatografia em camada fina ou cromatografia em papel).
- ✓ Concentração radioativa – é determinada recorrendo a um calibrador que mede a radioatividade em Ci ou em Bq (Saha, 2004e).

Os controlos biológicos para as preparações radiofarmacêuticas são semelhantes aos realizados nos fármacos convencionais. Avaliam a esterilidade da preparação que indica a ausência de microrganismos na mesma. Todas as preparações radiofarmacêuticas para administração via parentérica, devem ser preparadas em condições que tendam a excluir toda a contaminação microbiana e assegurar a esterilidade (Infarmed, 2005). A esterilização por membrana filtrante é um dos métodos mais usados neste tipo de preparações. Os controlos biológicos também avaliam a apirogenicidade, que é um dos requisitos para as preparações injetáveis. Os pirogénios definem-se como polissacáridos ou proteínas produzidas pelo metabolismo de microrganismos (Saha, 2004e).

Os radiofármacos deste tipo podem ser usados em diagnóstico de diversas doenças (Tabela 4) (Dilworth e Parrott, 1998; Galbraith, 2010b; Rakiás e Zolle, 2007a; Saha, 2004b; Zolle e Bremer, 2007; Zolle e Jánoki, 2007).

**Tabela 4** - Diferentes radiofármacos tecneciados e as suas aplicações clínicas.

<b>Radiofármaco</b>	<b>Aplicação Clínica</b>
$^{99m}\text{Tc}$ -Pertecnetato de Sódio	Carcinoma da tiróide, Hipertiroidismo
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO (Tc $^{99m}$ -Hexametilpropilenoamina Oxima)	Avaliação da função cerebral
$^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibe	Avaliação e localização de isquemia e necrose tecidual no enfarte do miocárdio
$^{99m}\text{Tc}$ -Lidofenina, $^{99m}\text{Tc}$ -Mebrofenina, $^{99m}\text{Tc}$ -Desofenina	Avaliação função hepática e vesícula biliar
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA, $^{99m}\text{Tc}$ -MAG-3, $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA	Avaliação renal
$^{99m}\text{Tc}$ -MDP (Tc $^{99m}$ -Metilenodifosfonato), $^{99m}\text{Tc}$ -HDP (Tc $^{99m}$ -Hidroximetileno Difosfonato)	Deteção de zonas com osteogênese alterada. Metástase de tumor pulmonar, mama e próstata
$^{99m}\text{Tc}$ -MAA (Tc $^{99m}$ -Albumina Microagregada)	Avaliação da circulação pulmonar e do sistema circulatório.
$^{99m}\text{Tc}$ -RBC (Tc $^{99m}$ - <i>Red Blood Cells</i> ), $^{99m}\text{Tc}$ -Leucócitos, $^{99m}\text{Tc}$ -Plaquetas	Avaliação hematológica

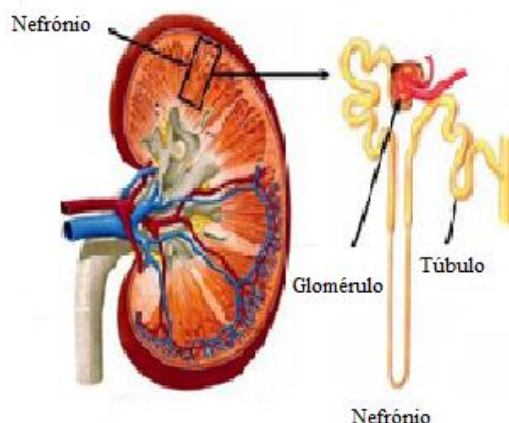
O desenvolvimento de novos radiofármacos exige o cumprimento de requisitos relacionados com as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, de modo a tornarem-se úteis na Medicina Nuclear. Assim, só faz sentido desenvolver novos radiofármacos quando se pretende avaliar função ou estrutura de um órgão de interesse.

O método de preparação de novos radiofármacos deve ser simples, fácil e com capacidade de reprodução. Deste modo, há fatores que influenciam a criação de novos radiofármacos (Saha, 2004h):

- ✓ Compatibilidade entre o ligando e o radionuclídeo - exige conhecer as propriedades físico-químicas de ambos.
- ✓ Estequiometria entre os componentes - exige determinar a quantidade de cada um dos componentes a serem adicionados à preparação.
- ✓ Carga da molécula - é responsável por determinar a solubilidade nos vários solventes. Quanto maior a carga, maior a solubilidade numa solução aquosa. O tamanho da molécula também é um fator determinante, pois informa sobre a absorção num sistema biológico.
- ✓ Ligação a proteínas - é influenciada por fatores como: carga da molécula, tipo de proteína e pH (um valor baixo de pH apresenta proteínas carregadas positivamente e aumenta a ligação de fármacos aniônicos; um valor alto de pH apresenta proteínas carregadas negativamente e aumenta a ligação de fármacos catiónicos). A ligação a proteínas afeta a distribuição do radiofármaco.
- ✓ Solubilidade - é o fator que determina a distribuição e localização do radiofármaco. Têm melhor capacidade de difusão na membrana celular as substâncias lipossolúveis, e por isso, maior localização no órgão alvo.
- ✓ Estabilidade dos radiofármacos - é o que determina a sua utilização. Devem ser estabelecidas todas as condições (pH, temperatura e luz) para que os compostos se apresentem estáveis tanto *in vivo*, como *in vitro*.
- ✓ Biodistribuição - é o fator que indica o uso do radiofármaco e a sua eficácia.

## 6. RADIOFÁRMACOS USADOS NA FUNÇÃO RENAL

O sistema urinário é composto por dois rins, dois ureteres, uma bexiga e uma uretra. A urina é formada nos rins, armazenada na bexiga e eliminada pela uretra. Em relação à morfologia do rim, este possui a zona do córtex, a zona da medula e a pélvis (Saha, 2004c). A unidade funcional do rim é o nefrónio (Nair, 2016).



**Figura 7** - Representação esquemática de um rim e da sua estrutura funcional: nefrónio. (Adaptado de (McCampbell e Wingert, 2012))

Os radiofármacos usados na avaliação da função renal podem dividir-se em três grupos (Bal, 2016; Demirel *et al.*, 2012):

- ✓ O primeiro grupo contempla os que são rapidamente eliminados pelo rim e por isso permitem obter uma cintigrafia dinâmica: Tc99m-DTPA, Tc99m-MAG3, Tc99m-EC (Tc99m-Etilenodicisteína) e Tc99m-(CO<sub>3</sub>)NTA (Tc99m-Ácido Tricarbonilnitriloacético).
- ✓ O segundo grupo inclui o radiofármaco que fica concentrado no parênquima durante algum tempo e por isso permite obter imagens detalhadas do mesmo, uma vez que origina imagens estáticas: Tc99m-DMSA.
- ✓ O terceiro grupo, divide os radiofármacos que são usados para diagnóstico sem recorrer a métodos de imagem, ou seja, para avaliação da taxa de filtração glomerular (Cr51-EDTA – <sup>51</sup>Cr – Etilendiaminotetracético) e os que são usados para estudos do fluxo do plasma renal (131I-OIH – <sup>131</sup>I – Orto Iodo Hipurato) e

Tc99m-(CO<sub>3</sub>)NTA). Ainda inclui os que são usados para ambas as situações: Tc99m-DTPA, Tc99m-MAG3 e Tc99m-EC.

A taxa de filtração glomerular pode ser definida como a soma da taxa de filtração em cada nefrónio. Trata-se de uma medida indireta da clearance que pode ser obtida pela seguinte fórmula:

Clearance = [Urina]V/[Plasma], onde V é a taxa de fluxo de urina em ml/min.

Quando a substância é filtrada e não sofre ligação a proteínas, não é reabsorvida, secretada nem metabolizada no rim, então a clearance é semelhante à taxa de filtração glomerular. O <sup>51</sup>Cr-EDTA é o radiofármaco de escolha para determinar este parâmetro em doentes com cancro e a receber tratamento com agentes nefrotóxicos (Erbas e Tuncel, 2016), mas não tem capacidade de emitir fotões com energia suficiente para produzir imagens de diagnóstico (Chaves *et al.*, 2010). Desta forma, o Tc99m-DTPA é o agente de eleição pois permite a determinação dos dois parâmetros (Bal, 2016).

O Tc99m-DTPA é totalmente filtrado pelos glomérulos renais, por isso é usado na determinação da taxa de filtração glomerular em conjunto com técnicas usadas para determinação do fluxo renal do plasma com o I131-OIH ou com o Tc99m-MAG3. O valor normal da clearance num adulto saudável, com peso aproximado de 70kg, é de 125ml/min, no entanto, este valor depende do peso corporal (Saha, 2004c).

Os estudos de fluxo do plasma são realizados com auxílio do I131-OIH (Bal, 2016). É administrado intravenosamente e apresenta um tempo de semi-vida de 8 horas. Trata-se de um radiofármaco renal com pouco uso, pois apresenta uma dose de radiação muito elevada e um custo de produção no ciclotrão também elevado (Saha, 2004c).

O Tc99m-MAG3 é o radiofármaco de escolha para avaliação de transplantes renais, diagnóstico de necrose tubular e estudos de cintigrafia da função tubular. Surgiu para substituir o I131-OIH, no entanto, não apresenta melhor capacidade que este para avaliar o fluxo plasmático renal nem precisão suficiente para avaliar a função renal após uma cirurgia ou quimioterapia (Durand *et al.*, 2011).

O Tc99m-EC é um metabolito do dímero de etilenocisteínato (Kibar *et al.*, 2003) e surgiu para substituir o Tc99m-MAG3 e o I131-OIH (Durand *et al.*, 2011). Tratam-se de radiofármacos semelhantes, no entanto o Tc99m-EC apresenta algumas vantagens,

entre as quais se destacam: a marcação do radiofármaco pode ser feita à temperatura ambiente, apresenta maior estabilidade e baixa acumulação no rim e baixa dose de radiação ao doente (Sohaib *et al.*, 2013). É por esta razão que o Tc99m-EC é, atualmente, o radiofármaco mais adequado para avaliação da função renal (Pirdamooie *et al.*, 2015). Sofre excreção renal e apresenta baixa capacidade de ligação às proteínas quando comparado com Tc99m-MAG3 e I131-OIH (Kibar *et al.*, 2003). É útil no estudo da avaliação da função renal (Buyukdereli e Guney, 2006), no entanto, quando comparado com o Tc99m-DTPA, o Tc99m-EC apresenta a desvantagem de não poder ser usado na avaliação da filtração glomerular (Pirdamooie *et al.*, 2015).

O Tc99m-(CO<sub>3</sub>)(NTA) é um novo radiofármaco (Bal, 2016) e foi estudado em ratinhos onde demonstra uma elevada semelhança quando comparado com o OIH (Lipowska *et al.*, 2009). Foi também estudado num grupo de humanos, juntamente com o OIH e demonstrou que se trata de um radiofármaco promissor, visto que se trata de um excelente agente de imagem renal (Lipowska *et al.*, 2006). Apresenta elevada estabilidade, pequeno tamanho e propriedades hidrofílicas altas o que favorece a sua secreção tubular (Durand *et al.*, 2011).

Comparando o Tc99m-(CO<sub>3</sub>)(NTA) com o I131-OIH, observa-se que este último demonstra melhor capacidade para avaliar o fluxo plasmático renal, no entanto deixou de ter aplicação clínica devido à sua elevada dose de radiação nos rins em doente com função renal debilitada (Lipowska *et al.*, 2014).

Os radiofármacos tecneciados (Tc99m-DTPA, Tc99m-MAG-3 e Tc99m-DMSA) que se encontram abaixo descritos, para diagnóstico de afeções renais, obtiveram autorização de entrada no mercado no decorrer do ano 2003. Atualmente, o único radiofármaco tecnecidado com autorização de introdução ao mercado mais recente (2014) útil no diagnóstico de afeções renais é o Tc99m-EC) (ANEXO 1).

Todos eles encontram-se descritos na presente dissertação.

### **6.1 <sup>99m</sup>Tc-DTPA (<sup>99m</sup>Tecnécio – Ácido Dietileno Triamino Pentacético)**

O complexo <sup>99m</sup>Tecnécio – Ácido Dietileno Triamino Pentacético ou Pentetato (Infarmed, 2005) apresenta a seguinte estrutura química:



em quatro horas, com um tempo de semi-vida aproximado de três horas (Galbraith, 2010b).

### **6.1.3 Contraindicações e Reações Adversas**

A única contraindicação que pode ocorrer é qualquer hipersensibilidade a qualquer agente presente no kit.

Os efeitos adversos são raros, no entanto, quando ocorrem são: náuseas, urticária no local de injeção (Galbraith, 2010b).

### **6.1.4 Armazenamento e Estabilidade**

O kit tem de ser armazenado a uma temperatura compreendida entre 2-8°C e a preparação para injeção deve ser guardada à temperatura ambiente em recipiente apropriado.

O radiofármaco Pentetato mantém-se estável entre 6-8 horas após a sua preparação (Korneyi e Zolle, 2007b).

### **6.1.5 Outras informações**

Inibidores da conversão da enzima angiotensina (por exemplo, o captopril) têm a capacidade de reduzir a taxa de filtração e provocam uma diminuição da taxa de filtração glomerular. Assim, ocorre diminuição da captação renal do radiofármaco Pentetato.

Há necessidade de, antes do exame, o paciente beber muita água (Korneyi e Zolle, 2007b).

## **6.2 <sup>99m</sup>Tc-MAG-3 (<sup>99m</sup>Tecnécio – Mercaptoacetiltriglicina)**

O complexo <sup>99m</sup>Tecnécio – Mercaptoacetiltriglicina ou Mertiatido (Infarmed, 2005) apresenta a seguinte estrutura química:



**Tabela 6** - Dose de radiação do Tc99m-MAG-3 estimada para um adulto e para uma criança, tendo sempre em conta o peso corporal.

<b>Dose de radiação</b>	
Adulto	5-10 mCi
Pediatria	0.1 mCi/kg/peso corporal com um mínimo de dose de 1mCi

### **6.2.2 Farmacocinética**

O Mertiatido forma uma ligação forte reversível às proteínas, no entanto, a maior parte do radiofármaco administrado é excretado em três horas. É também eliminado da corrente sanguínea em pouco tempo, assim, o exame de avaliação deve ser iniciado logo após administração (Galbraith, 2010b).

### **6.2.3 Contraindicações e Reações Adversas**

A única contraindicação do Mertiatido é a possibilidade da ocorrência de hipersensibilidade a qualquer substância do kit no local de administração (Galbraith, 2010b).

Em relação aos efeitos adversos, estes são raros. No entanto estão descritos: náuseas, vômitos, tonturas, dispneia, taquicardia e febre (Galbraith, 2010b).

### **6.2.4 Armazenamento e Estabilidade**

Antes e após a preparação do Mertiatido, este deve ser armazenado a uma temperatura ambiente (20-25°C).

O Mertiatido é sensível à luz e, como tal, o produto deve ser armazenado ao abrigo da luz (Rakiás e Zolle, 2007b).

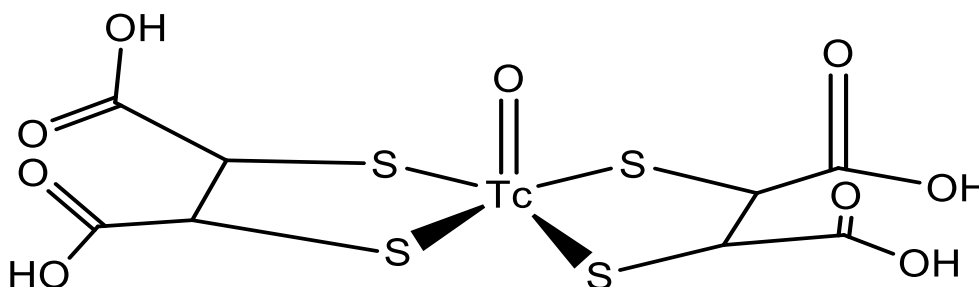
### 6.2.5 Outras informações

O captopril pode atuar de modo a facilitar o diagnóstico de hipertensão renovascular e a furosemida pode ser útil no diagnóstico de obstrução do trato urinário.

O doente deve manter-se hidratado antes e após a administração do radiofármaco. Este procedimento deve ser realizado, para que a taxa de filtração renal não seja afetada e para diminuir a exposição da radiação à bexiga (Rakiás e Zolle, 2007b).

### 6.3 $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA ( $^{99m}\text{Tc}$ – Ácido Dimercaptosuccínico)

O complexo  $^{99m}\text{Tc}$  – Ácido Dimercaptosuccínico ou Succímero (Infarmed, 2005) apresenta a seguinte estrutura química:



**Figura 10** - Representação da estrutura química do Tc99m-DMSA. (Adaptado de (Infarmed, 2005))

#### 6.3.1 Aplicação Clínica

O Succímero como é excretado em baixa quantidade é usado em estudos estáticos na avaliação da função do córtex renal e em estudos morfológicos onde seja possível observar as lesões e áreas em que a função renal está afetada (Demirel *et al.*, 2012).

Em relação à dose de radiação, esta deve estar de acordo com Tabela 7 (Galbraith, 2010b).

**Tabela 7** - Dose de radiação do Tc99m-DMSA estimada para um adulto e para uma criança, tendo sempre em conta o peso corporal.

<b>Dose de radiação</b>	
Adulto	3-5 mCi
Pediatria	0.05 mCi/kg/peso corporal com um mínimo de dose de 0.3 mCi

### **6.3.2 Farmacocinética**

O Succímero é eliminado do sangue com um tempo de semi-vida de, aproximadamente, 60 minutos. No entanto, quase metade da quantidade administrada no paciente acumula-se no córtex renal. Este radiofármaco sofre também excreção pela urina, ao fim de duas horas; seis horas após administração, parte da dose é concentrada em cada rim (Galbraith, 2010b).

### **6.3.3 Contraindicações e Reações Adversas**

A única contraindicação que o Succímero apresenta é a hipersensibilidade a qualquer substância do kit.

Os efeitos adversos também são raros, no entanto estão descritos: síncope, febre, náuseas e erupções cutâneas (Galbraith, 2010b).

### **6.3.4 Armazenamento e Estabilidade**

Os componentes do kit são sensíveis à luz, assim, devem ser armazenados ao abrigo da mesma.

O Succímero antes da preparação deve ser armazenado a uma temperatura entre 2-8°C, e depois de preparado deve ser acondicionado à temperatura ambiente.

A preparação é estável durante quatro horas (Korneyi e Zolle, 2007a).

### **6.3.5 Outras informações**

O exame de diagnóstico só deve ser feito três horas após a administração do Succímero, visto que ocorre baixa transferência de atividade do sangue para o rim.

O uso de captopril pode reduzir a captação de Succímero no rim afetado.

O paciente deve manter-se hidratado antes da avaliação do Succímero (Kornyei e Zolle, 2007a).

## **7. APLICAÇÕES CLÍNICAS DE RADIOFÁRMACOS USADOS NO SISTEMA RENAL**

O diagnóstico de afeções do sistema genitourinário é conseguido pelo estudo de imagens fornecidas por procedimentos de Medicina Nuclear. Um renograma define-se como uma representação gráfica da chegada, absorção e eliminação de um radiofármaco aos rins. O radiofármaco é administrado por via intravenosa e a informação é captada de imediato sob a forma de imagem (Bal, 2016).

É possível observar três fases:

- ✓ Fase vascular – consiste na primeira passagem do bólus após administração intravenosa do radiofármaco.
- ✓ Fase trânsito cortical – corresponde à fase em que o radiofármaco deixa os rins e chega aos nefrônios. O tempo deste percurso varia com condições como: existência de obstrução ou atraso na excreção, presença de estenose arterial renal provocando um aumento do radiofármaco no rim, e, estado desidratado do doente que causa um baixo fluxo de urina.
- ✓ Fase de excreção – corresponde ao tempo em que o radiofármaco deixa o local de interesse e chega à bexiga. Normalmente, inicia-se 5 minutos após a administração do radiofármaco, no entanto, depende deste.

Uma renografia é útil no diagnóstico funcional dos rins pois fornece informação acerca do mesmo. Para além de detetar situações em que existe obstrução uretral e estenose arterial também deteta a presença de qualquer estrutura com defeito nos rins. É possível avaliar a viabilidade e a rejeição de um transplante renal com auxílio do Tc99m-DTPA; ou avaliar a capacidade funcional renal usando o Tc99m-MAG3 (Saha, 2004c).

O estudo da função renal pode também ser realizado por avaliação da filtração glomerular com o Tc99m-DTPA ou por secreção tubular com o Tc99m-MAG-3. Nestas situações pede-se ao doente para que, antes da avaliação, se mantenha hidratado e para que esvazie a bexiga. Posteriormente, o radiofármaco é injetado via intravenosa e é adquirida a imagem dinâmica correspondente, obtida pelas câmaras gama.

A filtração glomerular normal num adulto saudável é de 125 ml/min, enquanto que o fluxo sanguíneo normal que reflete na secreção tubular é de 500-600 ml/min. (Grantham e Winn, 2010).

Uma situação de estenose arterial renal que provoque hipertensão renovascular pode também ser diagnosticada com auxílio de uma renografia com captopril (Reusz *et al.*, 2010).

Uma cistografia é outro método da avaliação da função renal. Trata-se de uma avaliação comum em crianças e, neste procedimento, é colocado ao doente um catéter com ligação à bexiga e com uma bolsa que possui uma solução salina.

O radiofármaco é diluído na solução salina e é observado no interior da bexiga com auxílio de uma câmara. Obtêm-se imagens dinâmicas, à medida que o volume da bexiga aumenta. O máximo do volume da bexiga é calculado tendo em conta a idade e o peso do doente.

Um cistograma normal mostra acumulação do radiofármaco na bexiga, sem mostrar a radioatividade do mesmo na uretra. Por outro lado, um cistograma que mostre acumulação do radiofármaco na bexiga e na uretra e que, por sua vez, apresente radioatividade nos rins, define-se como um cistograma anormal (Grantham e Winn, 2010).

## 8. AGENTES AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

Alguns procedimentos de diagnóstico da Medicina Nuclear podem exigir o uso de agentes farmacológicos. Estes agentes podem ser administrados antes, durante ou após o procedimento e têm como objetivo aumentar a especificidade e a sensibilidade do mesmo (Galbraith, 2010a).

No caso do diagnóstico de afeções do sistema renal recorrendo ao renograma, são usados dois agentes farmacológicos: captopril e furosemida.

O captopril define-se como um inibidor da conversão da enzima angiotensina, ou seja, atua de modo a bloquear a conversão de angiotensina I em angiotensina II. Este fármaco é usado como auxiliar de diagnóstico da hipertensão renovascular.

Apresenta a capacidade de reduzir a filtração glomerular e prolongar o tempo de ação dos agentes tubulares (Tc99m-MAG3 e Tc99m-EC), com conseqüente diminuição do agente glomerular (Tc99m-DTPA) (Chaves *et al.*, 2010).

A dose recomendada para um adulto é de 25-50mg e para uma criança é de 0.5mg/kg, sendo a dose máxima de 25mg. No caso de sistema renal debilitado, a dose deve ser diminuída.

O radiofármaco deve ser administrado uma hora antes da administração do captopril. No entanto, se for usada furosemida, esta deve ser administrada ao mesmo tempo que o radiofármaco (Galbraith, 2010a).

A furosemida é usada quando existe a necessidade de induzir uma rápida diurese ao doente. Assim, permite diferenciar entre uma dilatação obstrutiva de uma dilatação não obstrutiva no trato urinário superior (Bal, 2016).

A dose recomendada para um adulto é de 0.5 mg/kg ou 40mg e para uma criança é de 1.0 mg/kg, sendo a dose máxima de 20 mg. Tal como o Tc99m-MAG3, a furosemida não é filtrada pelos glomérulos, mas é secretada pelos túbulos renais (Taylor, 2014).

Está contraindicada em doentes alérgicos às sulfonamidas, em doentes em que existe perda de fluídos e de eletrólitos e quando existe uma situação de falha renal (Galbraith, 2010a).

## 9. NOVAS APLICAÇÕES DE RADIOFÁRMACOS

O desenvolvimento de novos radiofármacos e a constante investigação em novas aplicações, conduz a uma evolução na Medicina Nuclear. Algumas dessas novas descobertas e investigações estão abaixo descritas.

Em relação ao sistema renal, recentemente surgiu o Gálio68-Etilenodiaminatetracético (Ga68-EDTA) como substituto do Tc99m-DTPA no diagnóstico de afeções renais. São radiofármacos semelhantes e tal como o Tc99m-DTPA, o Ga68-EDTA também sofre filtração glomerular. Apresenta baixo tempo de semi-vida e isso reflete-se na sua exposição de radiação ao doente. O Ga68-EDTA auxilia no diagnóstico da causa de incontinência em crianças, apresenta-se como o radiofármaco ideal para avaliação da estenose arterial renal e outra potencial aplicação é a possibilidade de avaliar os doentes após transplante renal (Hofman e Hicks, 2016).

Ainda relativamente ao sistema renal, novos estudos apontam para a descoberta de um novo agente renal de imagem: o complexo Al18F-NODA-Ácido Butírico. Este é útil no diagnóstico de algumas doenças renais, tais como: hipertensão renovascular e avaliação da função renal (Lipowska *et al.*, 2014).

Existem, no entanto, outras aplicações em que é possível constatar a evolução na Medicina Nuclear. Algumas destas aplicações encontram-se abaixo descritas:

- ✓ Os aptâmeros têm vindo a ser usados como moléculas alvo de radiofármacos em estudos pré-clínicos. Apresentam a capacidade de se ligar a alvos de tamanho pequeno como iões e a alvos maiores, como células, vírus ou bactérias. Estas são úteis tanto na terapêutica de doenças como no seu diagnóstico. (Gijs *et al.*, 2016).
- ✓ Um estudo recente sugere que os antigénios específicos da membrana da próstata (PSMA – Prostate-specific membrane antigen) podem servir como alvo de radiofármacos para tratamento de cancro da próstata (Delker *et al.*, 2016).
- ✓ O aparecimento de nanoradiofármacos apresenta como vantagens não só a baixa ocorrência de reações adversas, mas também a diminuição da quantidade de radiação que é administrada ao doente (Sarcinelli *et al.*, 2016).

- ✓ Péptidos e anticorpos radiomarcados podem ser úteis para monitorizar as terapias associadas ao câncer, mas também para avaliar a progressão e a invasão do tumor. Os radionuclídeos usados neste tipo de diagnóstico tem de apresentar estabilidade química e ser de fácil obtenção (Kameswaran *et al.*, 2014).
- ✓ Estão em curso estudos que avaliam a complexação de fármacos ao Tc99m, de modo a diagnosticar mais precocemente doenças, como é o caso do Tc99m-ropinirol que está a ser investigado como potencial agente de imagem cerebral (Motaleb *et al.*, 2016).

## **10. CONCLUSÃO**

A presente dissertação retrata o estado de arte das preparações radiofarmacêuticas usadas em diagnóstico de afeções do sistema renal, tendo especial destaque os radiofármacos tecneciados. Estes apresentam propriedades ideais de imagem e, por serem de fácil obtenção e de baixo custo, são o tipo de radiofármacos mais usados.

Estão descritos mais de 3000 isótopos radioativos, no entanto apenas um número limitado deles demonstra aplicação clínica. Mesmo existindo radiofármacos que atualmente são usados na prática clínica, há necessidade de se investigar outros para que se consiga prever antecipadamente doenças que afetam o ser humano.

Assim, o desenvolvimento de novos radiofármacos com as características ideais envolve não só o avanço na Medicina Nuclear, mas também necessita do apoio de áreas como física, química e biologia.

## 11. BIBLIOGRAFIA

- Arns, R. G. (2001). Detecting the Neutrino. *Physics in Perspective*, 3, pp. 314-334.
- Bal, C. (2016). Radionuclide Studies. In: Srivastava, R. & Bagga, A. (eds.) *Pediatric Nephrology*. Nova Delli, Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. .
- BNMS. (2009). *The Radiopharmacist in Nuclear Medicine* [Em linha]. Disponível em: [http://www.bnms.org.uk/images/stories/Radiopharmacist\\_\\_schools\\_\\_v2MP1109.pdf](http://www.bnms.org.uk/images/stories/Radiopharmacist__schools__v2MP1109.pdf). [Consultado em 23/08/2016].
- Britton, K. E. (1995). Nuclear Medicine, State of the Art and Science. *Radiography*, 1, pp. 13-27.
- Buyukdereli, G. & Guney, I. (2006). Role of technetium-99m N,N-ethylenedicysteine renal scintigraphy in the evaluation of differential renal function and cortical defects. *Clinical Nuclear Medicine*, 31, pp. 134-138.
- Callahan, R. J., Chilton, H. M., Ponto, J. A., Swanson, D. P., Royal, H. D. & Bruce, A. D. (2007). Procedure Guideline for the Use of Radiopharmaceuticals 4.0. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 35, pp. 272-275.
- Chaves, A. A. R., Buchpiguel, C. A., Bortolotto, L. A. & Sapienza, M. T. (2010). Glomerular filtration rate measured by <sup>51</sup>Cr-EDTA clearance: evaluation of captopril-induced changes in hypertensive patients with and without renal artery stenosis. *Clinics*, 65, pp. 607-612.
- Cherry, S. R., Sorenson, J. A. & Phelps, M. E. (2012). The Gamma Camera: Basic Principles. *Physics in Nuclear Medicine*. Londres, Elsevier Health Sciences.
- Cortés-Blanco, A. & Gómez, J. E. (2003). Radiofármacos de uso humano: marco legal e indicaciones clínicas autorizadas en España. *Seguridad Nuclear*, 26, pp. 5-15.
- Dash, A., Chakravarty, R., Ram, R. & Yadav, Y. (2012). Development of a <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc generator using alumina microspheres for industrial radiotracer applications. *Applied Radiation and Isotopes*, 70, pp. 51-58.

Delker, A., Kratochwil, P., Brunegrab, A. & Gosewisch, A. (2016). Dosimetry for  $^{177}\text{Lu}$ -DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 43, pp. 42-51.

Demirel, B. B., Balci, T. A., Tasdemir, B. & Koc, Z. P. (2012). Comparison of DTPA and MAG3 renal scintigraphies in terms of differential renal function based on DMSA renal scintigraphy. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 28, pp. 795-799.

Dilworth, J. R. & Parrott, S. J. (1998). The biomedical chemistry of technetium and rhenium. *Chemical Society Reviews*, 27, pp. 43-55.

Durand, E., Chaumet-Riffaud, P. & Grenier, N. (2011). Functional Renal Imaging: New Trends in radiology and Nuclear Medicine. *Seminars in Nuclear Medicine*, 41, pp. 61-72.

E.C., E. C.-. (2008). *Annex 3: Manufacture of Radiopharmaceuticals [Em linha]*. **Disponível em:** [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008\\_09\\_annex3\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_09_annex3_en.pdf). [Consultado em 28/10/2016].

Eary, J. F. (2007). Principles of Therapy with Unsealed Sources. In: Eary, J. F. & Brenner, W. (eds.) *Nuclear Medicine Therapy*. Nova Iorque, Informa Healthcare.

Elgazzar, A. H. (2011). Genitourinary System. *A Concise Guide to Nuclear Medicine*. Heidelberg, Springer-Verlag.

Elsinga, P., Todde, S., Penuelas, I. & Meyer, G. (2010). Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37, pp. 1049-1062.

EPA (2002). Radionuclides in Drinking Water: A Small Entity Compliance Guide. pp. 1-30.

Erbas, B. & Tuncel, M. (2016). Renal Function Assessment During Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Seminars in Nuclear Medicine*, 46, pp. 462-478.

- Eren, I., Tukul, R., Polat, A. & Karaman, R. (2003). Evaluation of regional cerebral blood flow changes in panic disorder with Tc99m-HMPAO SPECT. *Psychiatric Research*, 123, pp. 135-143.
- Ersahin, D., Doddamane, I. & Cheng, D. (2011). Targeted Radionuclide Therapy. *Cancers*, 3, pp. 3838-3855.
- Farstad, B. (2012). *Radiopharmacy Technology* [Em linha]. Disponível em: [http://www.eanm.org/publications/tech\\_guidelines/docs/tech\\_radiopharmacy.pdf](http://www.eanm.org/publications/tech_guidelines/docs/tech_radiopharmacy.pdf). [Consultado em 06/08/2016].
- Farstad, B. S. & Peñuelas, I. (2008). Radiopharmaceutical Manufacturing. In: Gad, S. C. (ed.) *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*. Nova Jérquia, John Wiley & Sons, Inc.
- Galbraith, W. (2010a). Interventional agents used in nuclear medicine. In: Smith, B. T. (ed.) *Nuclear Pharmacy*. Grã-Bretanha, Pharmaceutical Press.
- Galbraith, W. (2010b). Radiopharmaceuticals in nuclear medicine. In: Smith, B. T. (ed.) *Nuclear Pharmacy*. Grã-Bretanha, Pharmaceutical Press.
- Gandhi, S. J., Babu, S., Subramanyam, P. & Sundaram, P. S. (2013). Tc-99m macro aggregated albumin scintigraphy - indications other than pulmonary embolism: A pictorial essay. *Indian Journal of Nuclear Medicine*, 28, pp. 152-162.
- Gijs, M., Aerts, A., Impens, N., Baatout, S. & Luxen, A. (2016). Aptamers as radiopharmaceuticals for nuclear imaging and therapy. *Nuclear Medicine and Biology*, 43, pp. 253-271.
- Grantham, V. & Winn, J. M. (2010). Clinical applications of radiopharmaceuticals in the nuclear medicine department. In: Smith, B. T. (ed.) *Nuclear Pharmacy*. Grã-Bretanha, Pharmaceutical Press.
- Hofman, M. S. & Hicks, R. J. (2016). Gallium-68 EDTA PET/CT for Renal Imaging. *Seminars in Nuclear Medicine*, 46, pp. 448-461.

IAEA, I. A. E. A. (2003). *Manual for reactor produced radioisotopes* [Em linha]. Disponível em: [http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te\\_1340\\_web.pdf](http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te_1340_web.pdf). [Consultado em 31/07/2016].

IAEA, I. A. E. A. (2009). Theory of Radioisotope Production. *Cyclotron Produced Radionuclides: Principles and Practice*. Viena, Austria, International Atomic Energy Agency: IAEA.

IAEA, I. A. E. A. (2014a). *Radiation and Radionuclides in Medicine* [Em linha]. Disponível em: <https://www.iaea.org/sites/default/files/55405810507.pdf>. [Consultado em 20/08/2016].

IAEA, I. A. E. A. (2014b). Radionuclide Generators. *Nuclear Medicine Physics: A Handbook for Teachers and Students*. Viena, Austria, International Atomic Energy Agency.

Infarmed (2005). *Farmacopeia Portuguesa VIII*. Portugal, Infarmed.

Iskandrian, A. E. & Garcia, E. V. (2008). Kinetics of Myocardial Perfusion Spect Imaging Radiotracers. *Nuclear Cardiac Imaging: Principles and Applications*. 4 ed. Nova Iorque, Oxford.

Jacobson, M. S., Steichen, R. A. & Peller, P. J. (2012). PET Radiochemistry and Radiopharmacy. In: Jacobson, M. S., Steichen, R. A. & Peller, P. J. (eds.) *PET-CT and PET-MRI in Oncology, Medical Radiology. Diagnostic Imaging*. Heidelberg, Springer.

Kameswaran, M., Pandey, U., Sarma, H. D. & Samuel, G. (2014). Preparation of <sup>99m</sup>Tc carbonyl DTPA-Bevacizumab and its bioevaluation in a melanoma model. *Annals of Nuclear Medicine*, 9, pp. 911-916.

Khan, F. M. (2003 ). Nuclear Transformation. *The Physics of Radiation Therapy*. Filadélfia, Lippincott Williams and Wilkins.

Kibar, M., Yapar, Z., Noyan, A. & Anarat, A. (2003). Technetium-99m-N,N-ethylenedicysteine and Tc-99m DMSA scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal abnormalities in children. *Annals of Nuclear Medicine*, 17, pp. 219-225.

Knapp, F. F. R. & Dash, A. (2016). Radionuclide Generator Systems Represent Convenient Production Systems to Provide Therapeutic Radionuclides. *Radiopharmaceuticals for Therapy*. India Springer.

Korneyi, J. & Zolle, I. (2007a).  $^{99m}\text{Tc}$ - DMSA (Dimercaptosuccinic Acid). In: Zolle, I. (ed.) *Technetium Pharmaceuticals - Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine*. Heidelberg, Springer.

Korneyi, J. & Zolle, I. (2007b).  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (Diethylenetriaminepentaacetate). In: Zolle, I. (ed.) *Technetium-99m Pharmaceuticals*. Heidelberg, Springer.

Kulakowski, A. (2011). The contribution of Marie Sklodowska-Curie to the development of modern oncology. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 400, pp. 1583-1586.

Lawson, R. S. (2013). Basic Discussion on Electromagnetic Radiation: Gamma Radiation in Relation to SPECT Imaging. In: Jones, D. W. (ed.) *Practical SPECT/CT in Nuclear Medicine*. Londres, Springer-Verlag.

Lehto, J. & Hou, X. (2011). Radionuclides and their Radiometric Measurement. *Chemistry and Analysis of Radionuclides: Laboratory Techniques and Methodology*. Alemanha, Wiley-VCH

Lipowska, M., He, H., Malveaux, E., Xu, X., Marzilli, L. G. & Taylor, A. (2006). First Evaluation of  $^{99m}\text{Tc}$ -Tricarbonyl Complex,  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ , as a New Renal Radiopharmaceutical in Humans. *The Journal of Nuclear Medicine*, 47, pp. 1032-1040.

Lipowska, M., Klenc, J., Shetty, D., Nye, J. A., Shim, H. & Taylor, A. T. (2014).  $\text{Al}^{18}\text{F}$ -NODA-butyric acid: Biological evaluation of a new PET renal radiotracer. *Nuclear Medicine and Biology*, 41, pp. 248-253.

Lipowska, M., Marzilli, L. G. & Taylor, A. T. (2009).  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -Nitrilotriacetic Acid: A New Renal Radiopharmaceutical Showing Pharmacokinetic Properties in Rats Comparable to Those of  $^{131}\text{I}$ -OIH. *The Journal Of Nuclear Medicine*, 50, pp. 454-460.

Loveland, W. D., Morrissey, D. J. & Seaborg, G. T. (2006). Introductory Concepts. *Modern Nuclear Chemistry*. Nova Jérícia, Wiley-Interscience.

- Mallol, J. & Zolle, I. (2007). Preparation of Technetium  $^{99m}\text{Tc}$  Pharmaceuticals. In: Zolle, I. (ed.) *Technetium-99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine*. Heidelberg, Springer.
- Mankoff, D. A. & Pryma, D. A. (2014). The contribution of physics to Nuclear Medicine physicians' perspective on future directions. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 1, pp. 1-6.
- Mazzi, U. (2007). Technetium in Medicine. In: Zolle, I. (ed.) *Technetium-99m Pharmaceuticals - Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine*. Viena, Springer.
- McC Campbell, K. K. & Wingert, R. A. (2012). Renal stem cells: fact or science fiction? *Biochemical Journal*, 444, pp. 153-168.
- McParland, B. J. (2010). The Role of Radiation Dosimetry in Nuclear Medicine. *Nuclear Medicine Radiation Dosimetry*. Londres, Springer.
- Mirzadeh, S., Alexander, C. W., McManamy, T. J. & Knapp, F. F. R. (1994). *Projected Medical Radioisotope Production Capabilities of the Advanced Neutron Source (ANS)*. Tennessee, Oak Ridge National Laboratory.
- Motaleb, M. A., Ibrahim, I. T., Ayoub, V. R. & Geneidi, A. S. (2016). Preparation and biological evaluation of  $^{99m}\text{Tc}$ -ropinirole as a novel radiopharmaceutical for brain imaging. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 59, pp. 147-152.
- Nair, G. (2016). *Kidneys and Urinary System* [Em linha]. Disponível em: [http://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/\\_Public/29/049/29049626.pdf](http://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/_Public/29/049/29049626.pdf). [Consultado em 24/09/2016].
- Namgyal, P., Khan, S. H. & Ahmad, S. M. (2006). Massive Haemangioma Liver: Detection by Technetium-99m RBC Blood Pool Imaging. *JK Science*, 8, pp. 106-108.
- Nestor, M. (2009). *Trageted Radionuclide Therapy in Head and Neck Cancer* [Em linha]. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.21243/epdf>. [Consultado em 25/08/2016].

- NRC, N. R. C. (2007). *Advancing Nuclear Medicine Through Innovation*. Washington, The National Academies Press.
- O'Reilly, G. (2008). Radiopharmacy - Preparing & Dispensing Radiopharmaceuticals. *The Radiopharmacy - A Technologist's Guide*. Austria, EANM: European Association of Nuclear Medicine.
- Owunwanne, A., Patel, M. & Sadek, S. (1995). Ideal characteristics of radiopharmaceuticals. *The Handbook of Radiopharmaceuticals*. Londres, Chapman & Hall.
- Pirdamooie, S., Shanei, A. & Moslehi, M. (2015). Comparison of the Absorbed Dose for  $^{99m}\text{Tc}$ -Diethylenetriaminepentaacetic Acid and  $^{99m}\text{Tc}$ -Ethylenedicysteine Radiopharmaceuticals using Medical Internal Radiation Dosimetry. *Journal of Medical Signals & Sensors*, 5, pp. 171-175.
- Price, E. W. & Orvig, C. (2014). Matching chelators to radiometals for radiopharmaceuticals. *The Royal Society of Chemistry*, 43, pp. 260-290.
- Qaim, S. M. (2014). The present and future of medical radionuclide production. *Radiochimica Acta*, 100, pp. 635-651.
- Rajendran, J. G. (2007). Therapeutic Radioisotopes. In: Eary, J. F. & Brenner, W. (eds.) *Nuclear Medicine Therapy*. Nova Iorque, Informa Healthcare.
- Rakiás, F. & Zolle, I. (2007a).  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO (Hexamethylpropylene Amine Oxime). In: Zolle, I. (ed.) *Technetium-99m Pharmaceuticals - Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine*. Viena, Springer.
- Rakiás, F. & Zolle, I. (2007b).  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG-3 (Mercaptoacetyltriglycine). In: Zolle, I. (ed.) *Technetium-99m Pharmaceuticals - Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine*. Heidelberg, Springer.
- Reusz, G. S., Kis, E., Cseprekál, O. & Szabó, A. J. (2010). Captopril-enhanced renal scintigraphy in the diagnosis of pediatric hypertension. *Pediatric Nephrology*, 25, pp. 185-189.

Riesz, P. B. (1995). The life of Wilhelm Conrad Roentgen. *AJR Am J Roentgenol*, 165, pp. 1533-7.

Ryder, H. (2016). *Radiopharmacy: Kits & Techniques* [Em linha]. Disponível em: [http://www.eanm.org/publications/tech\\_guidelines/docs/tech\\_radiopharmacy.pdf](http://www.eanm.org/publications/tech_guidelines/docs/tech_radiopharmacy.pdf). [Consultado em 05/07/2016].

Saha, G. B. (2004a). The Atom. In: Saha, G. B. (ed.) *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Nova Iorque, Springer.

Saha, G. B. (2004b). Characteristics of Specific Radiopharmaceuticals. In: Saha, G. B. (ed.) *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Nova Iorque, Springer.

Saha, G. B. (2004c). Diagnostic Uses of Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine. In: Saha, G. B. (ed.) *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Nova Iorque, Springer.

Saha, G. B. (2004d). Production of Radionuclides. In: Saha, G. B. (ed.) *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Nova Iorque, Springer.

Saha, G. B. (2004e). Quality Control of Radiopharmaceuticals. In: Saha, G. B. (ed.) *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Nova Iorque, Springer.

Saha, G. B. (2004f). Radioactive Decay. In: Saha, G. B. (ed.) *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Nova Iorque, Springer.

Saha, G. B. (2004g). Radionuclide Generators. In: Saha, G. B. (ed.) *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Nova Iorque, Springer.

Saha, G. B. (2004h). Radiopharmaceuticals and Methods of Radiolabeling. In: Saha, G. B. (ed.) *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Nova Iorque, Springer.

Sarcinelli, M. A., Albernaz, M. d. S., Szwed, M., Iscaife, A., Tavares, M. & Santos-Oliveira, R. (2016). Nanoradiopharmaceuticals for breast cancer imaging: development, characterization, and imaging in inducted animals. *Onco Targets and Therapy*, 9, pp. 5847-5854.

Sharp, P. & Goatman, K. (2005). Nuclear Medicine Imaging. *Practical Nuclear Medicine*. Londres, Springer.

- Smith, B. (2010a). Radioactive drugs in medicine: radiopharmaceuticals. *Nuclear Pharmacy*. Londres, Pharmaceutical Press.
- Smith, B. T. (2010b). Introduction to radioactivity and radioactive decay. *In: Smith, B. T. (ed.) Nuclear Pharmacy*. Londres, Pharmaceutical Press.
- SNMMI. (2016). *What is Nuclear Medicine?* [Em linha]. Disponível em: <http://interactive.snm.org/docs/whatisnucmed.pdf>. [Consultado em 15/06/2016].
- Sohaib, M., Rafique, A., Saeed, S. & Afshan, A. (2013). A comparison of single plasma sample methods to estimate renal clearance using  $^{99m}\text{Tc}$ -ethylenedicysteine and  $^{99m}\text{Tc}$ -mercaptoacetyltriglycine. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 33, pp. 353-358.
- Sprinz, C. & Zelmanovitz, F. (2004). Medicina Nuclear. *Clínica Médica*. Brasil, Arimed.
- Stabin, M. (2006). Nuclear Medicine Dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 51, pp. 187-202.
- Stanciu, A. E. (2011). Radionuclides in Targeted Therapy of Cancer. *Rev. Roum. Chim.*, 57, pp. 5-13.
- Stefani, S. D. & Barros, E. (2004). *Clínica Médica - Consulta Rápida*. Porto Alegre, Artmed.
- Taylor, A., Schuster, D. M. & Alazraki, N. (2000). The Genitourinary System. *Clinician's Guide to Nuclear Medicine*. Reston, Society of Nuclear Medicine
- Taylor, A. T. (2014). Radionuclides in Nephrourology, Part 2: Pitfalls and Diagnostic Applications. *Journal of Nuclear Medicine* 55, pp. 786-798.
- Wagner, H. (2006). A New Medical Speciality. *A Personal History of Nuclear Medicine*. Londres, Springer.
- Weatherman, K. D. (2010a). Nuclear pharmacy operations. *In: Smith, B. T. (ed.) Nuclear Pharmacy*. Londres, Pharmaceutical press.

Weatherman, K. D. (2010b). Nuclear pharmacy practice. *In: Smith, B. T. (ed.) Nuclear Pharmacy*. Londres, Pharmaceutical press.

Weinert, F. (2009). Radioactive Decay Law (Rutherford-Soddy). *In: Greenberger, D. (ed.) Compendium of Quantum Physics: Concepts, Experiments, History and Philosophy*. Heidelberg, Springer.

Wheat, J. M., Currie, G. M., Davidson, R. & Kiat, H. (2011). Radionuclide Therapy. *Radiographer: The Official Journal of the Australian Institute of Radiography*, 58, pp. 53-59.

WHO, W. H. O. (2008). *Radiopharmaceuticals*. World Health Organization: WHO.

Yeong, C.-H., Cheng, M.-h. & NG, K.-H. (2014). Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: current and future prospects. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, pp. 845-863.

Zolle, I. (2007). *Technetium-99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine*. Heidelberg, Springer.

Zolle, I. & Bremer, P. O. (2007).  $^{99m}\text{Tc}$ -Pretechnetate. *In: Zolle, I. (ed.) Technetium-99m Pharmaceuticals - Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine*. Viena, Springer.

Zolle, I. & Jánoki, G. (2007).  $^{99m}\text{Tc}$ -Albumin Macroaggregates (MAA). *In: Zolle, I. (ed.) Technetium-99m Pharmaceuticals - Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine*. Viena, Springer.

## ANEXOS

Anexo 1 – Resumo dos radiofármacos tecneciados autorizados em Portugal.(Adaptado de <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>)

<b>DCI / Nome Genérico</b>	<b>Nome do Medicamento</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>AIM</b>
Tecnécio (99mTc) etilenodícísteína	Edicis	Conjunto para preparações radiofarmacêuticas	Autorizado
Tecnécio (99mTc) mertiatido	Mertioscan	Conjunto para preparações radiofarmacêuticas	Autorizado
Tecnécio (99mTc) mertiatido	TechneScan MAG 3	Pó para solução injetável	Autorizado
Tecnécio (99mTc) succímero	Renocis	Pó para solução injetável	Autorizado
Tecnécio (99mTc) ácido pentético	Pentacis	Pó para solução injetável	Autorizado
Tecnécio (99mTc) ácido pentético	TechneScan DTPA	Pó para solução injetável	Autorizado