

## **Radiofármacos e suas aplicações**

Radiopharmaceuticals and its applications

**VITAL, K.D.; LIMA, W.G.; PESSOA, R.M.; FERNANDES, S.O.A.; CARDOSO, V.N.**

Laboratório de Radioisótopos, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG, Brasil.

**Autor correspondente:** Valbert Nascimento Cardoso

Laboratório de Radioisótopos | Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas | Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais | Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Pampulha, CEP: 31270-901 Belo Horizonte/MG, Brazil  
Telefone: +55 (31) 3409-6892 | FAX: +55 (31) 3409-6985 | E-mail: valbertncardoso@gmail.com

*Recebido em 24/03/2019; Aceito em 08/04/2019*

### **Resumo**

A radiofarmácia se desenvolveu a partir da necessidade do estudo do corpo humano, por meio de imagens, com maior precisão, sensibilidade e precocidade no diagnóstico para atender a medicina nuclear. Historicamente está relacionada à descoberta da radioatividade e, também, aos estudos pioneiros de Henri Becquerel, Pierre Curie e Marie Curie. Os radiofármacos são compostos radioativos que em composição possuem um radionúclídeo (isótopo radioativo) responsável pela emissão de radiação ligado quimicamente a uma molécula não-radioativa que apresenta afinidade biológica por um determinado órgão ou sistema, com finalidade de diagnóstico ou terapêutica. O diagnóstico, por imagem, por meio da administração de radiofármacos é a área mais consolidada dessa ciência, representando aproximadamente 95% de todos os procedimentos em medicina nuclear. As imagens são adquiridas por meio da radiação emitida pelo radiofármaco presente no organismo, diferentemente das técnicas de imagens convencionais. Imagens obtidas com radiofármacos permitem a avaliação morfológica e funcional dos órgãos-alvo. De acordo com o tipo de emissão do radionúclídeo de interesse, as imagens de bases moleculares podem ser adquiridas por duas técnicas SPECT e PET, que permitem avaliar, qualitativa e quantitativamente, a atividade metabólica ou fisiológica de um determinado órgão ou sistema. Em resumo, as imagens obtidas por SPECT e PET constituem-se em procedimentos de diagnóstico seguro, eficaz, pouco invasiva e de alto valor de acuracidade para estudo de diferentes sistemas contribuindo com inúmeros benefícios para o paciente.

**Palavras-Chaves:** Radiofármacos; Radionúclídeos; Tecnécio-99m; Diagnóstico por imagem; Cintilografia cardíaca; Cintilografia óssea; Linfocintilografia.

### **Abstract**

Radiopharmacy was developed from the necessity of human body studies by images with greater precision, sensibility and diagnosis early to a strong request of Nuclear Medicine. Historically the radiopharmacy is associated with the discovery of radioactivity and also with the pioneer studies related with this subject by Henri Becquerel, Pierre Curie and Marie Curie. The radiopharmaceuticals are complex compounds constituted by a radionuclide (radioactive isotope) responsible by radioactivity emission bound to non-radioactive molecule that exhibits biological affinity for an organ or system, aiming diagnostic or therapeutic purpose. The diagnostic using images by radiopharmaceuticals administration is a consolidated area of this science, representing approximately 95% of all nuclear medicine procedures. The images are acquired by means of the radiation emitted by radiopharmaceutical inside in the body unlike conventional images techniques. The acquisition of the images by radiopharmaceuticals allow morphological and functional evaluation of target organs. According to radionuclide emission type of interest, the molecular bases imaging obtained with use of radiopharmaceuticals can be performed by two basic techniques, SPECT and PET, which allow investigating, qualitatively and quantitatively, the metabolic activity or function of a particular organ or system. In summary, SPECT and PET images



constitute a diagnostic procedure safe, minimally invasive, and of high value to study of different systems, contributing to many benefits to the patient.

**Keywords:** Radipharmaceuticas; Radionuclide; Technetium-99m; Scintigraphy; Imaging diagnostic; Cardiac scintigraphy; Bone scintigraphy; lymphoscintigraphy.

## INTRODUÇÃO

Os radiofármacos (RF) são compostos radioativos, sem atividade farmacológica, utilizados para fins de diagnóstico e terapia em medicina nuclear. A maioria dos RF é a combinação de um componente radioativo, que permite a detecção externa pela emissão da radiação, e de uma molécula não-radioativa (carreador ou ligante) que apresenta afinidade biológica por um órgão ou sistema (EUROPEAN PHARMACOPEIA, 2017; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). A biodistribuição do carreador determina o órgão-alvo o qual se deseja alcançar com fins diagnósticos ou terapêuticos (EUROPEAN PHARMACOPEIA, 2017). Historicamente, a radiofarmácia se desenvolveu a partir da necessidade do estudo, por imagens, do corpo humano com maior precisão, sensibilidade e acurácia, visto que a maioria das técnicas para o diagnóstico de doenças eram geralmente pouco efetivas. O primeiro passo para o desenvolvimento de meios diagnósticos não invasivos ocorreu a partir da descoberta acidental da radioatividade pelo físico francês Henri Becquerel em 1896, apenas dois meses depois da descoberta dos raios-x pelo alemão Wilhelm Conrad Roentgen (RADVANYI, VILLAIN, 2017). Posteriormente, o estudo de elementos químicos emissores de radiação pelo casal Pierre Curie e Marie Curie consolidaram as primeiras aplicações da radioatividade, sobretudo na indústria, química e geo-arqueologia (GRAHAM et al., 1989; RADVANYI, VILLAIN, 2017). Os estudos pioneiros do casal Curie demonstraram que o núcleo de elementos instáveis (radionuclídeos), transforma-se em uma configuração mais estável por meio da emissão de partículas ( $\beta^+$ ,  $\beta^-$ ,  $\alpha$ ) e/ou ondas eletromagnéticas (raios  $\gamma$ ) (OLIVEIRA et al., 2006). O fenômeno descrito

passou a ser chamado de radioatividade o qual é quantificado pela atividade. Devido às contribuições importantes de Henri Becquerel e Marie Curie, as unidades de medida da atividade (dose), definida pelo número de desintegrações por minuto, passaram a ser o Becquerel (Bq) e o Curie (Ci), onde  $1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq}$  (GRAHAM et al., 1989; LEVER et al., 2009).

Em 1946 Seidl inutilizou a primeira dose de iodo-131 a um paciente com carcinoma metastático da tireóide, com a finalidade de obter a ablação das metástases (SEIDLIN et al., 1946). A radiofarmácia apresentou o maior desenvolvimento a partir de 1965 com a introdução do gerador de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ , o qual é portátil e de fácil manipulação, permitindo que o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  possa ser produzido de forma rápida e fácil em Centros de medicina nuclear. Desde então, o radionuclídeo  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  tornou-se amplamente utilizado no diagnóstico por imagem em todo o mundo, sendo empregado em cerca de 80% dos procedimentos (GRAHAM et al., 1989; LEVER et al., 2009; FARZIN et al., 2018). Isso se deve a suas características físicas como a emissão de radiação gama de baixa energia (140 keV), alta disponibilidade e tempo de meia-vida relativamente curto de 6,02 horas (DILWORTH et al., 1998; OLIVEIRA et al., 2006). Esse tempo é adequado para preparo do radiofármaco, administração e aquisição de imagens, sem grande exposição do paciente a radiação (OLIVEIRA et al., 2006).

Após a administração de um radiofármaco a molécula define a biodistribuição e o radionuclídeo, por emissão de radiações, permite a localização exata do radiofármaco no organismo. O radiofármaco injetado passa por processos de eliminação biológica, sendo



esse evento conhecido como meia-vida efetiva (KLEYNHANS et al., 2018). Assim, um radiofármaco ideal deve apresentar uma meia-vida efetiva suficientemente longa para permitir a aquisição das imagens ou efeito terapêutico, mas idealmente curto a fim de minimizar a exposição do paciente a radiação ionizante. Nesse sentido, o RF deve fixar seletivamente ao órgão e sistema que se deseja avaliar e ser rapidamente depurado a fim de reduzir a exposição do paciente à radiação (OLIVEIRA et al., 2006; KLEYNHANS et al., 2018).

Cumpra ressaltar que, a utilização de RF para fins de terapia também está relacionada ao tipo de emissão e tempo de meia-vida, sendo utilizados preferencialmente aqueles que emitem partículas ionizantes ( $\alpha$  e  $\beta$ ). O tipo de partícula escolhida para o tratamento de tumores é dependente do tamanho e distribuição do tumor, bem como das características farmacocinéticas do radiofármaco. As partículas mais utilizadas são as  $\beta^-$ , devido ao seu alto poder de ionização e capacidade de deposição nos tecidos-alvo, promovendo a destruição das células tumorais e minimizando os efeitos secundários (OLIVEIRA et al., 2006).

### **Radiodiagnóstico na Medicina Nuclear**

O diagnóstico por imagem por meio da administração de radiofármacos é a área mais consolidada dessa ciência, representando aproximadamente 95% de todos os procedimentos em medicina nuclear (ELGAZZAR, 2006). As imagens são adquiridas por meio da radiação emitida pelo radiofármaco presente no organismo, diferentemente das técnicas de imagem convencionais (e.g., raios-x tomografia computadorizada), as quais a radiação é aplicada externamente. Geralmente, as doses de radiação são inferiores quando comparadas as técnicas convencionais de imagens, além de permitirem a avaliação não somente morfológica, mas também funcional do órgão-alvo (DILWORTH et al., 1998;

ELGAZZAR, 2006; GUTFILEN, VALENTINI, 2014).

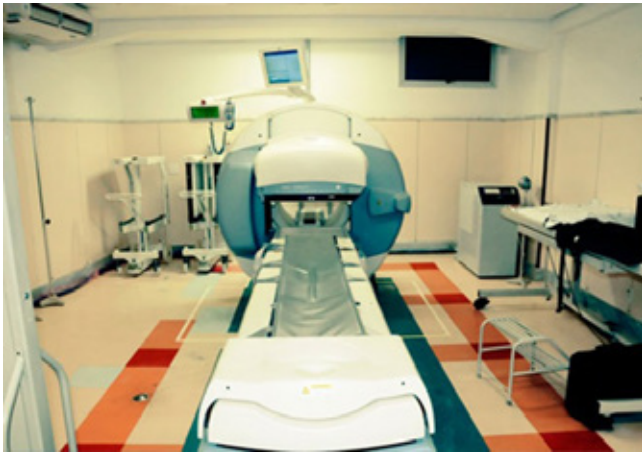
As imagens obtidas utilizando radiofármacos podem ser realizadas por duas técnicas básicas, sendo a tomografia por emissão de um único fóton (SPECT, do inglês *Single Photon Emission Computed Tomography*) (Figura 1) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês *Positron Emission Tomography*) (Figura 2). As imagens SPECT são obtidas utilizando-se radiofármacos que possuem isótopos emissores gama (e.g.,  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{127}\text{Xe}$ ,  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{111}\text{In}$ ), os quais são captados por equipamentos conhecidos como gama-câmaras. Esses equipamentos são formados por um cristal de iodeto de sódio que quando em contato com a radiação gama cintila e emite um sinal luminoso que é amplificado e processado em um computador, o qual gera a imagem. O fato de o cristal cintilar durante esse processo, faz-se com que a técnica de imagem com a utilização de um radiofármaco seja conhecida como cintilografia (SAHA et al., 2013; GUTFILEN, VALENTINI, 2014).

Por sua vez, as imagens PET são obtidas a partir do uso de radionuclídeos emissores de partículas  $\beta^+$  ou pósitrons (e.g.,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{64}\text{Cu}$  ou  $^{68}\text{Ga}$ ) os quais reagem instantaneamente com elétrons presentes no organismo e emitem dois fótons  $\gamma$  de alta energia (511 keV), os quais se propagam em sentidos diametralmente opostos e são detectados simultaneamente em um aparelho circular que coleta e gera imagens tridimensionais. Após a aquisição, a imagem PET ou SPECT permite avaliar, por meio da distribuição ou quantificação do radiofármaco, a atividade metabólica ou função de um determinado órgão ou sistema (GUTFILEN, VALENTINI, 2014).

### **Algumas aplicações dos radiofármacos no diagnóstico por imagem**

#### **Cintilografia Cardíaca**

A cintilografia cardíaca é uma das técnicas de imagem mais utilizadas no âmbito da cardiologia, visto que é capaz de avaliar de maneira efetiva e não-invasiva a



**Figura 1:** Gama-câmara SPECT. O equipamento é composto de duas cabeças onde se encontram o cristal de iodeto de sódio responsável pela identificação da radiação gama emitida pelo radiofármaco administrado ao paciente. Para melhor desempenho da técnica o paciente é posicionado em decúbito dorsal e as cabeças do aparelho são posicionadas o mais próximo possível da fonte da radiação, ou seja, do próprio paciente. Fonte: Serviço de Medicina Nuclear - Hospital das Clínicas/UFMG.

perfusão sanguínea e detectar a presença de doença arterial coronariana (BOCCIA et al., 2015). Além de caracterizar um processo já presente, a técnica é também capaz de prever o risco do paciente de desenvolver doença cardiovascular. Sendo assim, as decisões terapêuticas são mais eficientes, bem como as propostas de manejo. Tais decisões terapêuticas podem variar desde uma intervenção farmacológica até uma cirurgia para restaurar o fluxo sanguíneo. Considerando seu alto valor diagnóstico, tornou-se um dos métodos não-invasivos mais utilizados na cardiologia (SABHARWAL, LAHIRI, 2003; NOTHI, LOW, 2011; BOCCIA et al., 2015).

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de mortalidade no Brasil e no mundo, sendo responsáveis por mais de 30% do número total de mortes, das quais predominam a doença arterial coronariana (SIQUEIRA et al., 2016; SZUNERITS et al., 2019). Considerando sua alta prevalência, o exame de cintilografia cardíaca para avaliação da perfusão do



**Figura 2:** Câmara PET. O equipamento se difere do SPECT por ser um detector circular que permite a captação simultânea das duas radiações gama emitidas através da reação de aniquilação do pósitron com os elétrons do organismo. Fonte: Centro de Imagem Molecular - Faculdade de Medicina/UFMG.

miocárdio tornou-se um dos exames de imagem mais realizados em medicina nuclear (BOCCIA et al., 2015). As doenças arteriais coronarianas são ocasionadas pelo bloqueio das artérias coronárias, principalmente pela doença aterosclerótica, afetando diretamente o fluxo sanguíneo e oxigenação do músculo cardíaco (SIQUEIRA et al., 2016). O exame cintilográfico é realizado em 2 etapas: 1- etapa de repouso e 2- etapa de esforço, que pode ser físico ou farmacológico, com a utilização de agentes vasodilatadores (ANAGNOSTOPOULOS et al., 2012). A cintilografia cardíaca conta com uma série de dados adquiridos de imagens multiplanares, que permitem a visualização do coração em vários planos e cortes (HUNG, 2013).

Atualmente, o radiofármaco mais utilizado na clínica é o 2-metoxi-isobutil-isonitrila (MIBI ou SESTAMIBI). Quando administrado, pela via intravenosa, o Sestamibi é captado pelos miócitos e distribuído de acordo com o potencial elétrico transmembrana, depositando-se nas mitocôndrias, de acordo com

**Tabela 1:** Principais radiofármacos empregados na cintilografia óssea e cardíaca e colóides utilizados na linfocintilografia.

Radiofármaco /Coloide	Principais Indicações	Via de administração	Dose recomendada
<sup>201</sup> Tl	Cintilografia de perfusão miocárdica, imagem das paratireóides e imagem tumoral	Intravenosa (i. v.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cintilografia de perfusão miocárdica: 74 - 148 MBq (2 - 4 mCi)</li> <li>Imagem das paratireóides: 80 MBq (2 mCi)</li> <li>Imagem tumoral: 111 MBq (3 mCi)</li> </ul>
<sup>99m</sup> Tc-MIBI	Cintilografia de perfusão miocárdica, Cintilografia da mama, Cintilografia das paratireóides	Intravenosa (i. v.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cintilografia de perfusão miocárdica: *400 - 500 MBq (11 - 14 mCi)/ **600 - 900 MBq (16 - 25 mCi)</li> <li>Cintilografia de mama: 7740 - 1100 MBq (20 - 30 mCi)</li> <li>Cintilografia das paratireóides: 200 - 740 MBq (5 - 20 mCi)</li> </ul>
<sup>99m</sup> Tc-MDP	Cintilografia óssea	Intravenosa (i.v.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>300-1.110MBq (8 - 30) mCi</li> </ul>
<sup>99m</sup> Tc-DPD	Cintilografia óssea, Amiloidose cardíaca	Intravenosa (i.v.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>300-1.110 MBq (8 - 30) mCi</li> <li>Amiloidose cardíaca 740MBq (20 mCi)</li> </ul>
<sup>99m</sup> Tc-HDP	Cintilografia óssea.	Intravenosa (i.v.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>300-1.110 MBq (8 - 30) mCi</li> </ul>
<sup>99m</sup> Tc-dextrana-500	Linfocintilografia	Intradérmica (i.d.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Membros: 20-37 MBq (0,5-1 mCi) por membro</li> <li>SNL: 5-20 MBq (0,1-0,5 mCi) podendo chegar até 74 MBq (2 mCi)</li> </ul>
<sup>99m</sup> Tc-dextrana-70	Linfocintilografia	Intradérmica (i.d.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Membros: 20-37 MBq (0,5-1 mCi) por membro</li> <li>SNL: 5-20 MBq (0,1-0,5 mCi) podendo chegar até 74 MBq (2 mCi)</li> </ul>
<sup>99m</sup> Tc-fluoreto estano ou <sup>99m</sup> Tc-estanho coloidal	Linfocintilografia (i.d.), Cintilografia gástrica (oral) e Imagem do sistema reticuloendotelial (fígado, baço e medula óssea) (i.v.)	Intradérmica (i.d.), Intravenosa (i.v.) e Oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Linfocintilografia: 5-37 MBq (0,1-1 mCi) i.d.</li> <li>Cintilografia gástrica: 18,5-37 MBq (0,5-1 mCi) oral</li> <li>Cintilografia reticuloendotelial: 150-200 MBq (4-6 mCi) i.v.</li> </ul>
<sup>99m</sup> Tc-enxofre coloidal	Linfocintilografia (i.d.), Cintilografia gástrica (oral) e Imagem do sistema reticuloendotelial (fígado, baço e medula óssea) (i.v.)	Intradérmica (i.d.), Intravenosa (i.v.) e Oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Linfocintilografia: 5-37 MBq (0,1-1 mCi) i.d.</li> <li>Cintilografia gástrica: 18,5-37 MBq (0,5-1 mCi) oral</li> <li>Cintilografia reticuloendotelial: 150-200 MBq (4-6 mCi) i.v.</li> </ul>

<sup>201</sup>Tl: Cloreto de Tálcio-201; <sup>99m</sup>Tc: Tecnécio-99 metaestável; MIBI: 2-metoxi-isobutil-isonitrila; MDP: Metileno difosfonato; DPD: 2,3-dicarboxipropano-1,1,-difosfonato; HDP: Hidroxietilenodifosfonato.

\* Protocolo de 1 dia. \*\* Protocolo de 2 dias



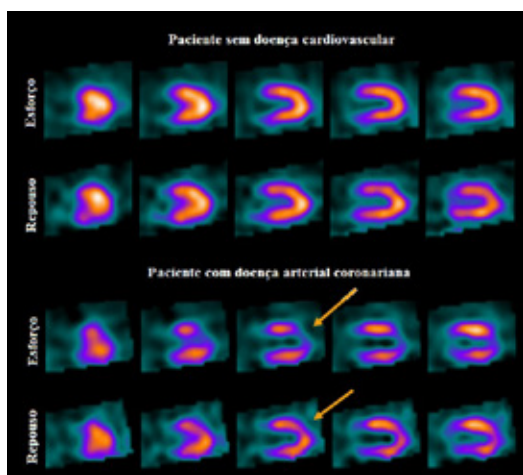
o fluxo sanguíneo da região (BOCCIA et al., 2015). A dose de radiofármaco injetada no paciente varia de acordo com o peso do mesmo e com o fluxo do exame, visto que as etapas de repouso e estresse podem ser realizadas no mesmo dia ou em dias distintos (Tabela 1). Na ausência de processo aterosclerótico, a captação do radiofármaco ocorre de maneira homogênea comparando-se a condição de esforço, predominantemente no miocárdio ventricular esquerdo (Figura 3). Essas imagens são comparadas com a captação, na mesma região, em repouso através de um sistema de cores, que permite uma avaliação qualitativa e quantitativa da perfusão (MOREIRA et al., 2015). Por outro lado, quando o paciente apresenta região isquêmica observa-se diferença na captação do radiofármaco entre as duas situações esforço e repouso (Figura 3). Em adição, no caso de infarto, a região acometida não apresenta captação do radiofármaco  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ , em

função da injúria do local com ausência de atividade metabólica. Cumpre ressaltar que, a cintilografia cardíaca ao contrário do cateterismo não identifica o ramo coronariano comprometido e sim a região do tecido cardíaco. Entretanto, muitas vezes o paciente realizando a cintilografia cardíaca e apresentando resultado normal não necessita realizar o cateterismo, que é uma técnica invasiva, com maior custo e muitas vezes requer internação em hospital.

### Cintilografia óssea

O sistema esquelético é altamente dinâmico e metabolicamente ativo. Estruturalmente, ele é composto por cristais inorgânicos de hidroxiapatita de cálcio ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), por uma matriz orgânica de colágeno e por vasos sanguíneos que formam um sistema em constante renovação (TURPIN, LAMBERT, 2001). A osteogênese e a reabsorção ocorrem continuamente proporcionando ao esqueleto constantemente reparações de microlesões ou alterações da forma óssea em resposta às demandas estruturais e mecânicas, ocorrendo uma sequência ordenada de fixação celular, reabsorção, proliferação e síntese de matriz óssea (KUMAR et al., 2015). Tais processos fisiológicos podem ser visualizados com uma variedade de radiotraçadores que se distribuem em áreas de neoformação óssea (ZIESSMAN et al., 2015).

A cintilografia óssea é um procedimento extremamente sensível para avaliar uma variedade de distúrbios esqueléticos, sendo um dos importantes pilares da prática da medicina nuclear (GOVAERT, GLAUDEMANS, 2016). As principais indicações para os exames são triagem de pacientes com malignidade, trauma, problemas ortopédicos, lesões esportivas, doenças endócrinas e reumatológicas (BIERSACK, FREEMAN, 2007; SCHIEPERS, BAERT, 2006). A principal vantagem da técnica é o diagnóstico precoce da doença, antes mesmo de alterações anatômicas ou de sinais clínicos (SAHA et al., 2013).



**Figura 3:** Imagens de SPECT do fluxo miocárdico durante as fases de esforço e repouso em um paciente normal e outro com doença arterial coronariana. A captação do radiofármaco no miocárdio é mostrada, da esquerda para a direita, por meio dos diferentes cortes adquiridos. As cores quentes (amarelo, laranja, vermelho e rosa) representam fluxo sanguíneo normal, ao passo de que as cores frias (azul e verde-água) indicam diminuição do fluxo sanguíneo. As áreas indicadas pelas setas amarelas representam porções com fluxo sanguíneo reduzido, indicando a presença de doença arterial coronariana.



O primeiro agente ósseo marcado com  $^{99m}\text{Tc}$  foi o  $^{99m}\text{Tc}$ -polifosfato descrito por SUBRAMANIAN e McAFEE em 1971. A partir de então os radiofármacos do grupo dos polifosfatos revolucionaram o campo da imagem óssea nuclear desde a sua introdução. Os polifosfatos passaram por modificações devido à degradação enzimática *in vivo* e foram substituídos por fosfonatos que não são degradados enzimaticamente. Particularmente, o  $^{99m}\text{Tc}$ -metileno difosfonato (MDP) é o radiofármaco mais utilizado para o diagnóstico de doenças ósseas na prática clínica, junto com outras moléculas como hidroxietilenodifosfonato (HDP) e 2,3-dicarboxipropano-1,1-difosfonato (DPD) (Tabela 1).

Os radiofármacos ideais para a cintilografia óssea devem apresentar valor acessível, estabilidade, baixa captação em partes moles, rápida e alta captação óssea, além de possuir características favoráveis de imagem e dosimetria. Tais quesitos são encontrados nos fosfonatos, uma vez que nos primeiros 30 minutos iniciais após a injeção intravenosa, tais radiofármacos deixam a corrente sanguínea, se acumulam no espaço perivascular e rapidamente se dirigem aos ossos. Quatro horas após a injeção intravenosa, cerca de 50 a 60% da quantidade injetada é fixada no esqueleto, a fração não ligada (34%) é excretada na urina e apenas 6% permanecem na circulação, visto que a depuração plasmática é biexponencial em função da captação do esqueleto e da eliminação urinária (TURPIN et al., 2001). Os fosfonatos radiomarcados injetados adsorvem à superfície dos cristais de hidroxiapatita proporcionalmente à quantidade de fluxo sanguíneo para região, mas a captação é primariamente controlada pela quantidade de atividade osteogênica, sendo muito mais alta nas áreas de formação óssea ativa ou reparo em comparação com o osso sem alterações metabólicas (MCCREADY et al., 2016).

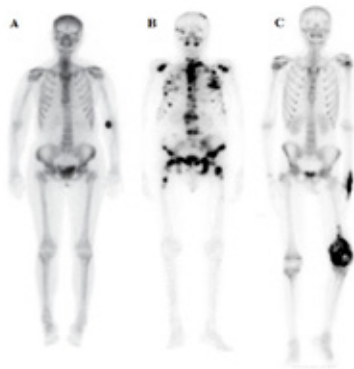
A modalidade de cintilografia óssea trifásica é realizada na prática clínica que consiste em três etapas de aquisição das imagens. (i) fase perfusão, realizada dinamicamente, na região de interesse,

durante os primeiros 2 minutos após a administração do radiofármaco; (ii) fase equilíbrio é realizada de 2 a 5 minutos após a injeção, na qual as imagens são obtidas para a mesma região e áreas de interesse da anterior; (iii) fase estática, representa a incorporação do radiofármaco na matriz óssea e é geralmente realizada 3 horas após a administração (Figura 4A) (GOVAERT, GLAUDEMANS, 2016).

A avaliação da doença metastática óssea constitui o uso mais comum da cintilografia óssea (Figura 4B). O osso é o terceiro local mais frequente de metástase, atrás do pulmão e do fígado. O câncer de próstata e de mama é responsável pela maioria das metástases esqueléticas (até 70%), sendo que as metástases ósseas se distribuem para a medula vermelha, que é encontrada no esqueleto axial e nas partes proximais dos úmeros e fêmures em adultos (MACEDO et al., 2016). A cintilografia óssea possui uma sensibilidade de 95%, mas essa sensibilidade depende de vários fatores, como o tipo tumoral. As regiões osteoblásticas são facilmente observadas com áreas de aumento da atividade. A sensibilidade também é mais alta para o câncer de próstata, devido ao seu caráter osteoblástica. A detecção de metástases do câncer de mama e pulmonar também é muito alta, embora esses tumores sejam mais mistos no seu padrão de lesão (ZIESSMAN et al., 2015). No caso dos tumores ósseos primários, como o osteosarcoma (Figura 4C) e o condrosarcoma, apresentam uma captação ávida dos radiofármacos com tropismo ósseo (ELGAZZAR, 2006).

### **Linfocintilografia**

A linfocintilografia refere-se à imagem planar ou tomográfica dos distritos linfáticos com auxílio de um radioisótopo (YOSHIDA et al., 2016). Uma das aplicações mais bem sucedidas na clínica médica trata-se da identificação e localização dos nódulos linfáticos sentinelas (NLS), os quais são associados a tumores de mama, pele, cabeça e pescoço. A metástase desses tumores emprega a via linfática



**Figura 4:** Imagem SPECT de cintilografia óssea do corpo inteiro com  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP. A) Paciente com cintilografia normal. Algumas áreas de aumento da captação são normalmente observadas no adulto, incluindo a atividade nas articulações. Observa-se pequena concentração do radiofármaco na fossa antecubital esquerda (sítio de injeção). B) Cintilografia óssea de paciente com câncer de próstata apresentando doença metastática com numerosos focos de aumento de atividade, mais evidentes no esqueleto axial, são típicas de metástases ósseas. C) Paciente com osteosarcoma na região do joelho esquerdo.

como rota preferencial para disseminação, sendo que geralmente os nódulos regionais que recebem diretamente a drenagem linfática a partir dos tumores primários, conhecidos como NLS, são os primeiros e mais frequentemente afetados (MONCAYO et al., 2015; WHITMAN et al., 2019). Assim sendo, caso o NLS apresenta-se negativo para a presença de células malignas existem grandes probabilidades de que a rede linfática em questão não esteja comprometida, removendo assim a necessidade de uma linfadenectomia completa (STADLER et al., 2019). Nessa direção, estudos têm mostrado que a remoção dos NLS esta diretamente relacionada a uma redução da morbidade se comparada à linfadenectomia completa, destacando assim a importância do diagnóstico radiológico nesse contexto (KESHTGAR, ELL, 2002; STADLER et al., 2019).

Em 1993 os médicos Alex e Krag introduziram pela primeira vez o uso de radionuclídeos  $\gamma$ -emissores para o direcionamento durante a biopsia de NLS

em pacientes com câncer de mama (Krag et al., 1993). Desde então, o uso da linfocintilografia tem se tornado a opção mais segura e eficaz na identificação e mapeamento dessas estruturas, especialmente em pacientes portadores de câncer de mama (MONCAYO et al., 2015). O princípio do método de diagnóstico usando radiofármacos é baseado na cinética de captação alterada que os NLS apresentam quando afetados por células malignas. Nesse caso, após a injeção do radiofármaco próximo a lesão cancerosa, esse é drenado pelos vasos linfáticos e fagocitados por células imunes localizadas nos NLS que tendem a acumular esses agentes. Seguido o tempo para a biodistribuição do composto, o nódulo pode ser prontamente localizado a partir da radiação  $\gamma$  emitida pelo radiotraçador empregado, a qual pode ser captada em uma imagem cintilográfica na gama-câmara ou localizada através do uso de gama-probes (KRYNYCKYI et al., 2004; WILHELM et al., 1999).

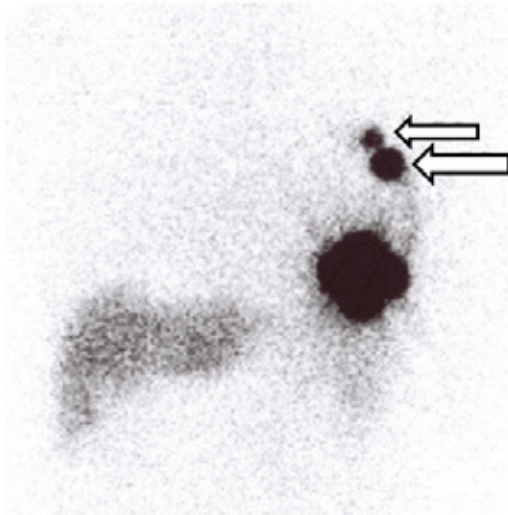
As características químicas do  $^{99m}\text{Tc}$  torna-o o radionuclídeo mais empregado na pesquisa de NLS (MONCAYO et al., 2015). Esse traçador é normalmente incorporado a radiofármacos de natureza coloidal (partículas entre 3 e 5.000 nm) como o  $^{99m}\text{Tc}$ -fitato,  $^{99m}\text{Tc}$ -dextrans-500,  $^{99m}\text{Tc}$ -dextrans-70,  $^{99m}\text{Tc}$ -fluoreto estano,  $^{99m}\text{Tc}$ -enxofre coloidal e  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept (Tabela 1) (KIM, ZUKOTYNSKI, 2017). Esses compostos, devido a sua natureza coloidal, penetram no sistema linfático seguido à administração subcutânea e são prontamente captados por meio da fagocitose nos nódulos linfáticos (KIM, ZUKOTYNSKI, 2017; YOSHIDA et al., 2016). O protocolo da linfocintilografia é composto por três etapas básicas: (i) Preparo do paciente; (ii) Administração do radiofármaco; e (iii) Identificação da radiação gama (KRYNYCKYI et al., 2004; YOSHIDA et al., 2016). No caso de pacientes com câncer de mama, o radiofármaco pode ser aplicado superficialmente (subdermal, periareolar, ou subareolar) para a pesquisa de NLS axilares ou de maneira profunda





(peritumoral, perilesional ou parenquimal) para identificar NLS extra-axilares (KRYNYCKYI et al., 2004; YOSHIDA et al., 2016).

Os NLS podem ser visualizados com nitidez seguida à aquisição da imagem SPECT (Figura 5). As imagens adquiridas indicam não só a presença, como a localização e intensidade de captação dos NLS, entretanto elas carecem de informações anatômicas (YOSHIDA et al., 2016). Para vencer essa limitação, após a visualização dos NLS comprometidos com células malignas, o médico nuclear pode optar pela utilização de gama-probes (aparelho portátil composto de sonda de detecção e sistema de registro digital da radiação gama) para definir a topografia dos linfonodos afetados durante a cirurgia de remoção (KRYNYCKYI et al., 2004; SURASI et al., 2015). Em adição, a utilização de técnicas híbridas como a cintilografia acoplada à tomografia computadorizada (SPECT/CT) pode ser



**Figura 5:** Linfocintilografia por SPECT com  $^{99m}\text{Tc}$ -estanho coloidal mostrando a presença de dois NLS (setas brancas).

empregada como solução à ausência dos detalhes anatômicos associados à cintilografia. Além disso, as técnicas híbridas permitem a identificação de outros sítios de drenagem associados aos NLS não visualizadas na imagem planar convencional (MCGREGOR et al., 2019).

A linfocintilografia para localização de NLS no câncer de mama é indicado somente para casos precoce (estágio I e II), com tumor de até 3 cm e sem a presença de metástase nos nódulos linfáticos perceptíveis clinicamente (MARIANI et al., 2014). Quanto à segurança do exame, as doses de radiação para o paciente são muito pequenas e bem abaixo dos limites estipulados pelas comissões internacionais de proteção radiológica (BUSCOMBE et al., 2007; GIAMMARILE et al., 2013).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A radiofarmácia e a medicina nuclear têm grande importância na investigação precoce de inúmeras condições clínicas, como em doenças cardíacas, ósseas e no diagnóstico do câncer e a sua disseminação pelo sistema linfático. Existe ainda espaço para o desenvolvimento e produção de novos radiofármacos. Além das aplicações mencionadas neste artigo, o uso de radiofármacos contempla outras áreas como a oncologia, nefrologia, pneumologia, etc. No caso específico da oncologia, o diagnóstico precoce torna-se de fundamental importância para a eficácia do tratamento, minimizando custos e contribuindo para melhor qualidade de vida do paciente, aumentando consideravelmente a expectativa de vida e por que não dizer de cura.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANAGOSTOPOULOS, C.; NEILL, J.; REYES, E.; PRVULOVICH, E. Myocardial perfusion scintigraphy: technical innovations and evolving clinical applications. *Heart*. 98: 353-359, 2012.
- BOCCIA, D.; MASTROCOLA, L.; LOPES, R.; ALVES, F.P.; CESTARI, P. Radiofármacos em Cardiologia Nuclear. *Revista do DERC*. 21: 52-53, 2015.
- BUSCOMBE, J.; PAGANELLI, G.; BURAK, Z.E.; WADDINGTON, W.; MAUBLANT, J.; PRATS, E.; PALMEDO, H.; SCHILLACI, O.; MAFFIOLI, L.; LASSMANN, M.; CHIESA, C.; BOMBARDIERI, E.; CHITI, A.; European Association of Nuclear Medicine Oncology Committee and Dosimetry Committee. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur. J. Nucl.*



Med. Mol. Imaging. 34: 2154-2159, 2007.

DILWORTH, J.R.; PARROT, S.J. The biomedical chemistry of technetium and rhenium. Chem. Soc. Rev.27: 43-55, 1998.

ELGAZZAR, A. The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine. New York: Springer, 2006.

ESPOSITO, J.; BETTONI, D.; BOSCHI, A.; CALDEROLLA, M.; CISTERNINO, S.; FIORENTINI, G.; KEPPEL, G.; MARTINI, P.; MAGGIORE, M.; MOU, L.; PASQUALI, M.; PRANOVI, L.; PUPILLO, G.; ALVAREZ, C. R.; SARCHIAPONE, L.; SCIACCA, G.; SKLIAROVA, H.; FAVARON, P.; LOMBARDI, A.; ANTONINI, P.; DUATTI, A. LARAMED: A Laboratory for Radioisotopes of Medical Interest. Molecules. 24: 20-26, 2018.

EUROPEAN PHARMACOPEIA. 9 ed., Strasbourg: EDQM, 2017.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.

FARZIN, L.; SHAMSIPUR, M.; MOASSESI, M. E.; SHEIBANI, S. Clinical aspects of radiolabeled aptamers in diagnostic nuclear medicine: A new class of targeted radiopharmaceuticals. Bioorg. Med. Chem. 18: 31712-31717, 2018.

GRAHAM, L.S.; KEREIAKES, J.G.; HARRIS, C.; COHEN, M.B. Nuclear medicine from Becquerel to the present. Radiographics. 9: 1189-1202, 1989.

HUNG, G. U. Diagnosing CAD: additional markers from myocardial perfusion SPECT. J. Biomed. Res. 27: 467-477, 2013.

GIAMMARILE, F.; ALAZRAKI, N.; AARSVOLD, J.N.; AUDISIO, R.A.; GLASS, E.; GRANT, S.F.; KUNIKOWSKA, J.; LEIDENIUS, M.; MONCAYO, V.M.; UREN, R.F.; OYEN, W.J.G.; VALDÉS-OLMOS, R.A.; VIDAL-SICART, S. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 40: 1932-1947, 2013.

GOVAERT, G.A.M.; GLAUDEMANS, A.W.J.M. Nuclear medicine imaging of posttraumatic osteomyelitis. Eur. J. Trauma Emerg. Surg. 42: 397-410, 2016.

GUTFILEN, B.; VALENTINI, G. Radiopharmaceuticals in nuclear medicine: recent developments for SPECT and PET studies. Biomed. Res. Int. 2014:426892, 2014.

KESHTGAR, M.R.S.; ELL, P.J. Clinical role of sentinel-lymph-node biopsy in breast cancer. Lancet Oncol. 3: 105-110, 2002.

KIM, C.K.; ZUKOTYNSKI, K.A. Desirable Properties of Radiopharmaceuticals for Sentinel Node Mapping in

Patients With Breast Cancer Given the Paradigm Shift in Patient Management. Clin. Nucl. Med. 42: 275-279, 2017.

KLEYNHANS, J.; GROBLER, A.F.; EBENHAN, T.; SATHEKGE, M.M.; ZEEVAART, J.R. Radiopharmaceutical enhancement by drug delivery systems: A review. J. Control. Release. 287:177-193, 2018.

KRAG, D.N.; WEAVER, D.L.; ALEX, J.C.; FAIRBANK, J.T. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol. 2:335-9, 1993.

KRYNYCKYI, B.R.; KIM, C.K.; GOYENECHEA, M.R.; CHAN, P.T.; ZHANG, Z.-Y.; MACHAC, J. Clinical Breast Lymphoscintigraphy: Optimal Techniques for Performing Studies, Image Atlas, and Analysis of Images. Radiographics. 24:121-139, 2004.

KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N.; ASTER, J.C. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. New York: Elsevier Health Sciences, 2014.

LASSMANN, M.; TREVES, S.T. Paediatric radiopharmaceutical administration: harmonization of the 2007 EANM paediatric dosage card (version 1.5.2008) and the 2010 North American consensus guidelines. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 41:1036-1041, 2014.

LEVER, S.Z.; LEVER, J.R. Technetium-99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine. J. Nucl. Med. 50: 831-831, 2009.

MARIANI, G.; MANCA, G.; ORSINI, F.; VIDAL-SICART, F.; OLMOS, R.A.V. Atlas of Lymphoscintigraphy and Sentinel Node Mapping. Londres: Springer, 2014.

MCCREADY, R.; GNANASEGARAN, G.; BOMANJI, J.B. (eds.). A History of Radionuclide Studies in the UK: 50th Anniversary of the British Nuclear Medicine Society. Cham (CH): Springer, 2016.

MACEDO, F.; LADEIRA, K.; PINHO, F.; SARAIVA, N.; BONITO, N.; PINTO, L.; GONÇALVES, F. Bone metastases: an overview. Oncology Rev. 11(1), 2017.

MCGREGOR, A.; KIM, S.; NORWICH-CAVANAUGH, A.; SUN, A.H.; ABBATE, D.S.; HSIA, H.C.; NARAYAN, D. Clinical Value of Single-photon Emission Computed Tomography Combined With Computed Tomography for Sentinel Lymph Node Identification in Melanoma. Ann. Plast. Surg. 82: S192-S194, 2019.

MONCAYO, V.M.; AARSVOLD, J.N.; ALAZRAKI, N.P. Lymphoscintigraphy and Sentinel Nodes. J. Nucl. Med. 56: 901-907, 2015.



- MOREIRA, M.C.V.; MONTENEGRO, S.T.; PAOLA, A.A.V. Livro-texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Manole: São Paulo, 2015.
- NOTGHI, A.; LOW, C. S. Myocardial perfusion scintigraphy: past, present and future. *J. Radiology*. 84: 229-236, 2011.
- OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; FERREIRA, D.; COELHO, P.; VEIGA, F. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. *Braz. J. Pharm. Sci.* 42: 2-8, 2006.
- RADVANYI, P.; VILLAIN, J. The discovery of radioactivity. *Comptes. Rendus. Physique*. 18: 544-550, 2017.
- SABHARWAL, N. K.; LAHIRI, A. Role of myocardial perfusion imaging for risk stratification in suspected or known coronary artery disease. *Heart*. 89: 1291-1297, 2003.
- SAHA, S.; BURKE, C.; DESAI, A.; VIJAYANATHAN, S.; GNANASEGARAN, G. SPECT-CT applications in musculoskeletal radiology. *Br. J. Radiol.* 86:20120519, 2013.
- SCHIEPERS, C.; BAERT, A.L. *Diagnostic Nuclear Medicine*. Heidelberg: Springer Berlin, 2013.
- SEIDLIN, S.M.; MARINELLI, L.D.; OSHRY, E. Radioactive iodine therapy: effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. *JAMA*. 132:838-847, 1946.
- SIQUEIRA, F.P.R.; MESQUITA, C.T.; SANTOS, A.A.S.M.D.; NACIF, M.S. Relação entre o Escore de Cálcio e a Cintilografia Miocárdica no Diagnóstico da Doença Coronariana. *Arq. Bras. Cardiol.* 107: 365-374, 2019.
- SUBRAMANIAN, G.; MCAFEE, J.G. A New Complex of <sup>99m</sup>Tc for Skeletal Imaging. *Radiology*. 99: 192-196, 1971.
- STADLER, R.; LEITER, U.; GARBE, C. Lack of survival benefit in sentinel lymph node-positive melanoma with immediate complete lymphadenectomy - a review. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 17: 7-13, 2019.
- SURASI, D.S.; O'MALLEY, J.; BHAMBHVANI, P. <sup>99m</sup>Tc-Tilmanocept: A Novel Molecular Agent for Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Localization. *J. Nucl. Med. Technol.* 43: 87-91, 2015.
- SZUNERITS, S.; MISHYN, V.; GRABOWSKA, I.; BOUKHERROUB, R. Electrochemical cardiovascular platforms: Current state of the art and beyond. *Biosens. Bioelectron.* 131: 287-298, 2019.
- TURPIN, S.; LAMBERT, R. Role of scintigraphy in musculoskeletal and spinal infections. *Radio. Clin. North Am.* 39: 169-189, 2001.
- THOM, A.F.; SMANIO, P.E. *Medicina Nuclear em Cardiologia: da Metodologia à Clínica (1ª ed.)*, Atheneu, 2007.
- WHITMAN, G.; ALHALAWANI, R.; KARBASIAN, N.; KRISHNAMURTHY, R. Sentinel Lymph Node Evaluation: What the Radiologist Needs to Know. *Diagnostics (Basel)*. 17: 1-9; 2019.
- WILHELM, A.J.; MIJNHOUT, G.S.; FRANSEN, E.J. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node detection - an overview. *Eur. J. Nucl. Med.* 26: 36-42, 1999.
- YOSHIDA, R.Y.; KARIYA, S.; HA-KAWA, S.; TANIGAWA, N. Lymphoscintigraphy for Imaging of the Lymphatic Flow Disorders. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 19: 273-276, 2016.
- ZIESSMAN, H.; O'Malley, J.P.; Thrall, J.H.; Fahey, F.H. *Medicina Nuclear (4a. ed.)*, Elsevier Editora Ltda, Rio de Janeiro, 2015.