

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-Graduação em Ciências e Técnicas Nucleares

André Lima de Souza Castro

**CONSIDERAÇÕES SOBRE A BIODISTRIBUIÇÃO DO
 ^{99m}Tc -1-TIO- β -D-GLICOSE E DOSIMETRIA EM MODELO ANIMAL**

Belo Horizonte

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-Graduação em Ciências e Técnicas Nucleares

André Lima de Souza Castro

**CONSIDERAÇÕES SOBRE A BIODISTRIBUIÇÃO DO
^{99m}Tc-1-TIO-β-D-GLICOSE E DOSIMETRIA EM MODELO ANIMAL**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências e Técnicas Nucleares da Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências e Técnicas Nucleares.

Orientador: Prof. Dr. Tarcísio Passos Ribeiro Campos
Coorientador: Prof. Dr. Bruno Machado Trindade

Belo Horizonte

2013

C 355c

Castro, André Lima de Souza.

Considerações sobre a biodistribuição do ^{99m}Tc -1-TIO- β -D-Glicose e dosimetria em modelo animal [manuscrito] / André Lima de Souza Castro. – 2013.

80 f., enc.: il.

Orientador: Tarcísio Passos Ribeiro Campos.

Co-orientador: Bruno Machado Trindade.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Engenharia.

Anexos: 72.

Bibliografia: f.73-80.

1. Engenharia nuclear – Teses. 2. Radiofármacos – Teses. 3. Drogas – Dosagem – Teses. I. Campos, Tarcísio Passos Ribeiro de. II. Trindade, Bruno Machado. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Engenharia. IV. Título.

CDU: 621.039(043)

UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS

Departamento de Engenharia Nuclear
Programa de Pós-Graduação em Ciências e Técnicas Nucleares-PCTN
Prédio do PCA 1 – Anexo da Escola de Engenharia
Av. Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha
Belo Horizonte-MG – CEP: 31.270-901
E-mail: poscctn@nuclear.ufmg.br Fone: (31) 3409-6666



TÍTULO DA 368ª DISSERTAÇÃO

“Considerações sobre a biodistribuição do Tc99m-1-beta-thio-d-glicose e dosimetria em modelo animal”

ALUNO: André Lima de Souza Castro

Dissertação defendida e aprovada pela Comissão Examinadora constituída por:

Presidente da Comissão:

Prof. Dr. Tarcísio Passos Ribeiro de Campos – orientador

Dr. Bruno Machado Trindade

Dra. Cláudia Borges Brasileiro

Dra. Lueiana Nogueira Batista

Dra. Patrícia Lima Falcão

Belo Horizonte, 18 de Janeiro de 2013.

Área de Concentração: CIÊNCIAS DAS RADIAÇÕES

AGRADECIMENTOS

Ao professor Tarcísio Passos Ribeiro Campos, pela orientação, pelo aprendizado e conhecimento.

Aos colegas e amigos do departamento, Wagner Leite, Luisa Rabelo, Larissa Thompson, Luciana Nogueira, Lucas Vinicius, Felipe Bessa, Renato Kawamoto e Mateus Dias pelas diferentes e significativas contribuições. Agradeço especialmente ao Rafael Ferreira, Fernanda Lima, Patrícia Falcão, Carla Flávia de Lima, Cláudia Brasileiro, Bruno Trindade e à Ecograf Núcleo de Diagnóstico pelo suporte efetivo neste trabalho.

RESUMO

O diagnóstico clínico por Medicina Nuclear tem sido cada vez mais utilizado, uma vez que, permite avaliar processos fisiológicos de forma não invasiva e detectar anormalidades funcionais ou patologias precocemente. Existe o interesse em desenvolver novos radiofármacos que possam fornecer maior especificidade diagnóstica com o mínimo de dose no paciente e, ainda, ser disponível e acessível financeiramente aos centros de Medicina Nuclear. Sempre que radiofármacos novos ou experimentais são desenvolvidos, a *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) preconiza o estudo dosimétrico desses radiofármacos para avaliar os riscos radiológicos de seu uso. Portanto, este trabalho teve como objetivo estudar a biodistribuição, *in vivo*, das impurezas radioquímicas $^{99m}\text{TcO}_4^-$, $^{99m}\text{TcO}_2$ e do complexo ^{99m}Tc -1-tio- β -D-glicose (^{99m}Tc -1-TG) em um rato da linhagem Wistar, investigar a dose absorvida pelos órgãos do animal e a dose efetiva a partir da construção de um modelo de *voxels* do rato, utilizado para simulação computacional da interação da radiação com o tecido. A metodologia consistiu em modelar computacionalmente a biodistribuição das espécies, baseado nos dados biocinéticos adquiridos nas imagens cintilográficas de ratos Wistar. O código Monte Carlo N-Particle utilizou esse modelo para simular a interação da radiação com os tecidos e, o *software* SISCODES forneceu a dose absorvida em cada tecido de acordo com a biodistribuição do radiofármaco. A dose efetiva foi calculada conforme as recomendações da *International Commission on Radiological Protection* 2007 (ICRP,2007). Os resultados descreveram a biodistribuição dos compostos ^{99m}Tc -1-TG, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e $^{99m}\text{TcO}_2$ por meio de imagens cintilográficas e curvas biocinéticas da porcentagem de atividade injetada em função do tempo de exame. Foram descritas, também, as etapas de construção do modelo de *voxels* e de obtenção dos parâmetros usados como fator de ponderação pelo programa SISCODES para estabelecer a energia depositada por massa em cada órgão ou tecido. Finalmente, os resultados apresentaram a dose efetiva e as doses absorvidas nos órgãos bexiga, cérebro, coração, estômago /trato gastrointestinal, fígado, gônadas, medula, osso, pulmões, rins e tireoide e, sua distribuição espacial, exibida em imagens axiais e coronais do modelo de *voxels* construído. Os valores encontrados da dose absorvida e dose efetiva no animal foram, então, extrapolados para o homem padrão. Para o complexo ^{99m}Tc -1-TG a dose efetiva calculada foi $8,4 \times 10^{-3}$ mSv/MBq. Uma administração típica de 370 MBq desse complexo, acarretaria em uma dose efetiva de 3,1mSv para o homem padrão. Esse valor

está abaixo do limite de 0,05 Sv estabelecido pela FDA e, também abaixo da dose efetiva de 7,3 mSv calculada para o exame do radiofármaco ^{18}F -FDG. Concluiu-se que a deposição de dose do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-tio- β -D-glicose é inferior ou similar à de radiofármacos correntemente usados em centros de Medicina Nuclear e que o cálculo da dose interna pode ser realizado de forma confiável e precisa utilizando o sistema SISCODES.

Palavras chaves: radiofármacos, SPECT, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-tio- β -D-glicose, SISCODES, dosimetria.

ABSTRACT

The Nuclear Medicine clinical diagnosis has been increasingly used, since it allows to evaluate physiological processes noninvasively and early detect functional abnormalities or pathologies. There is interest to develop new radiopharmaceuticals that may provide greater diagnostic specificity with minimal dose to the patient and also be available and affordable to Nuclear Medicine centers. Whenever new or experimental radiopharmaceuticals are developed, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) recommends a dosimetric study of these radiopharmaceuticals to evaluate radiological hazards of its use. Therefore, this work aimed to study the *in vivo* biodistribution of the radiochemical impurities $^{99m}\text{TcO}_4^-$, $^{99m}\text{TcO}_2$ and complex ^{99m}Tc -1-thio- β -D-glucose (^{99m}Tc -1-TG) in a Wistar rat and investigate the absorbed doses to animal's organs and the effective dose from the construction of a rat voxel model used in a computer simulation of the interaction of radiation with tissue. The methodology consisted of computationally modeling the biodistribution of species, from biokinetics data acquired in scintigraphic images of Wistar rats. The Monte Carlo N-Particle code used this model to simulate the interaction of radiation with tissues and the SISCODES software provided the absorbed doses in each organ according to the biodistribution of the radiopharmaceutical. The effective dose was calculated according to the recommendations of the International Commission on Radiological Protection 2007 (ICRP, 2007). The results described the biodistribution of the compounds ^{99m}Tc -1-TG, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ and $^{99m}\text{TcO}_2$ through scintigraphic images and biokinetics curves of the percentage injected activity versus examination time. Also have described the stages involved in a voxel model construction and parameters acquirement used by the SISCODES program as weighting factor to establish the energy deposited per mass in each organ or tissue. Finally, the results presented the effective dose and absorbed doses to bladder, brain, heart, stomach / gastrointestinal tract, liver, gonads, bone, bone marrow, lungs, kidneys, thyroid, and their spatial distribution, displayed in axial and coronal images of the voxel model constructed. The obtained values of the absorbed doses and effective dose in animals were extrapolated to the standard man. For ^{99m}Tc -1-TG complex the calculated effective dose was 8.4×10^{-3} mSv / MBq. A typical 370MBq administration of this complex, would result in an effective dose of 3.1 mSv for the standard man. This value is below the 0.05 Sv limit established by the FDA, and also below the 7.3 mSv effective dose calculated to 18F-FDG radiotracer examination. It is concluded that the dose deposition of ^{99m}Tc -1-thio- β -D-glucose is lower or similar to

currently used radiopharmaceuticals in nuclear medicine and the internal dose calculation can be performed reliably and accurately using SISCODES system.

Keywords: radiopharmaceuticals, SPECT, ^{99m}Tc -1-thio- β -D-glucose, SISCODES, dosimetry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Esquema do decaimento principal do tecnécio-99m	23
Figura 2.	Fórmula estrutural da D-glicose natural e do sal de sódio 1-tio-β-D-glicose	27
Figura 3.	Ilustração de um sistema cromatográfico (A) e (B)	29
Figura 4.	Sistema cromatográfico para análise da pureza radioquímica de complexos marcados com o 99m-tecnécio	36
Figura 5.	Histograma da atividade encontrada no cromatograma em função da posição para o $^{99m}\text{TcO}_4^-$ em acetona	43
Figura 6.	Histograma da atividade encontrada no cromatograma em função da posição para o $^{99m}\text{TcO}_2$ em solução salina	44
Figura 7.	Imagem cintilográfica estática, projeção ventral, 30 minutos após a injeção intravenosa de $^{99m}\text{Tc-1-TG}$ (37 MBq/0,1 mL) (A). Superposição das imagens radiográficas e cintilográficas 30 minutos após a injeção intravenosa de $^{99m}\text{Tc-1-TG}$ (37 MBq/0,1 mL) (B)	45
Figura 8.	Biocinética, em termos da porcentagem de radioatividade injetada (%ATI), obtida 5, 15, 30, 45 e 60 minutos após injeção intravenosa de $^{99m}\text{Tc-1-TG}$ (37 MBq/0,1 mL)	46
Figura 9.	Imagem cintilográfica estática, projeção ventral, 30 minutos após a injeção intravenosa de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (37 MBq/0,1 mL) (A). Superposição das imagens radiográficas e cintilográficas 30 minutos após a injeção intravenosa de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (37 MBq/0,1 mL) (B)	47
Figura 10.	Biocinética, em termos da porcentagem de radioatividade injetada (%ATI), obtida 5, 15, 30, 45 e 60 minutos após injeção intravenosa de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (37 MBq/ 0,1mL)	48
Figura 11.	Imagem cintilográfica estática, projeção ventral, 30 minutos após a injeção intravenosa de $^{99m}\text{TcO}_2$ (37 MBq/0,1 mL) (A). Superposição das imagens radiográficas e cintilográficas 30 minutos após a injeção intravenosa de $^{99m}\text{TcO}_2$ (37 MBq/0,1 mL) (B)	49
Figura 12.	Biocinética, em termos da porcentagem de radioatividade total (%ATI), obtida 5, 15, 30, 45 e 60 minutos após injeção intravenosa de $^{99m}\text{TcO}_2$ (37 MBq/0,1 mL)	50

Figura 13. Corte axial do abdômen do rato via SISCODES	51
Figura 14. Definição das estruturas em um corte axial do abdômen do rato	52
Figura 15. Representação dos órgãos fonte, rim direito e rim esquerdo, em corte axial do abdômen do rato	53
Figura 16. Dose absorvida na tireoide gerada por $^{99m}\text{TcO}_4^-$ com órgão fonte: tireóide.	57
Figura 17. Dose absorvida na bexiga, intestino e cólon gerada por $^{99m}\text{TcO}_4^-$ com órgão fonte: bexiga.	58
Figura 18. Dose absorvida gerada pela biodistribuição do $^{99m}\text{TcO}_4^-$ em corte coronal.	59
Figura 19. Dose absorvida na parede estomacal gerada por $^{99m}\text{TcO}_2$ com órgão fonte: estômago.	60
Figura 20. Dose absorvida no fígado, parede estomacal, coluna torácica e costelas gerada por $^{99m}\text{TcO}_2$ com órgão fonte: fígado.	60
Figura 21. Dose absorvida gerada pela biodistribuição do $^{99m}\text{TcO}_2$ em corte coronal.	61
Figura 22. Dose absorvida nos rins, intestinos grosso, delgado e coluna lombar gerada por $^{99m}\text{Tc-1-TG}$ com órgãos fonte: rins.	62
Figura 23. Dose absorvida no coração, coluna torácica e costelas gerada por $^{99m}\text{Tc-1-TG}$ com órgão fonte: coração	62
Figura 24. Dose absorvida gerada pela biodistribuição do $^{99m}\text{Tc-1-TG}$ em corte coronal.	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Radionuclídeos usados em diagnóstico em medicina nuclear SPECT	20
Tabela 2.	Radiofármacos de perfusão utilizados em SPECT	21
Tabela 3.	Radiofármacos específicos utilizados em SPECT	22
Tabela 4.	Principais formas de decaimento do tecnécio-99m	24
Tabela 5.	Fatores de peso dos tecidos para o cálculo da dose efetiva E segundo recomendações da ICRP (2007)	41
Tabela 6.	Valores de contagens radioativas por minuto, em cada órgão do animal, nos diversos tempos estudados, após injeção intravenosa de $^{99m}\text{Tc-1-TG}$ (37 MBq/0,1 mL).	46
Tabela 7.	Valores de contagens radioativas por minuto, em cada órgão do animal, nos diversos tempos estudados, após injeção intravenosa de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (37 MBq/0,1 mL)	48
Tabela 8.	Valores de contagens radioativas por minuto, em cada órgão do animal, nos diversos tempos estudados, após injeção intravenosa de $^{99m}\text{TcO}_2$ (37 MBq/0,1 mL)	50
Tabela 9.	Número de transformações $N(t)$ ocorridas entre 5 e 60 minutos após a administração dos compostos	54
Tabela 10.	Número de partículas emitidas em um órgão específico para diferentes compostos injetados	54
Tabela 11.	Dose absorvida nos órgãos de interesse e dose efetiva	56
Tabela 12.	Tabela comparativa das doses absorvidas nos órgãos de interesse e dose efetiva	64

LISTA DE SIGLAS

1-TG	1-tio-beta-D-glicose
3D	Tridimensional
[18F]FDG	2-[18F]fluoro-2-desoxi-D-glicose
^{99m} Tc-1-TG	^{99m} Tc-1-tio-beta-D-glicose
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CEBIO-UFMG	Centro de Bioterismo da UFMG
CETEA-UFMG	Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Minas Gerais
cpm	Contagem por minuto
DTPA	Dietilenotriaminopentacético
ECD	Etilenodicisteína dietil éster
FDG	Fluor-Deoxi-Glicose
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
HMPAO	Hexametilpropilenoaminoxima
IAEA	<i>International Atomic Energy Agency</i>
ICRP	<i>International Commission on Radiological Protection</i>
MCNP	<i>Monte Carlo N-Particle Transport Code System</i>
MDP	Metileno difosfonato de sódio
MIBI	2-Metoxi-Isobutil-Isonitrila
MIBG	Metaiodobelcilguanidina
MIRD	Medical Internal Radiation Dose
MN	Medicina Nuclear
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET	Positron Emission Tomography
PET / CT	Positron Emission Tomography - Computed Tomography
pH	Potencial hidrogeniônico
PRq	Pureza radioquímica
Rf	<i>Retention factor</i>
RL	Reagente liofilizado
RMN	Ressonância Magnética Nuclear

ROI	<i>Region of interest</i>
SISCODES	Sistema Computacional para Dosimetria em Radioterapia
SG	Silica gel
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
SPECT / CT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography – Computed Tomography</i>
TC	Tomografia Computadorizada
Voxel	<i>Volumetric Picture Element</i>

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	13
1.1 Apresentação do tema	13
1.2 Objetivos	15
1.2.1 Objetivos gerais	15
1.2.2 Objetivos específicos	15
1.3 Justificativa	16
CAPÍTULO 2 - REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 Medicina Nuclear e a Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único	17
2.2 Radiofármacos	19
2.3 Características nucleares do tecnécio-99m	23
2.4 Radiofármaco ^{99m} Tc-1-tio-β-D-glicose	25
2.4 Cromatografia	27
2.5 Simulações computacionais aplicadas à dosimetria interna	30
CAPÍTULO 3 - MATERIAIS E MÉTODOS	33
3.1 Materiais	33
3.1.1 Principais reagentes	33
3.1.2 Principais equipamentos	33
3.1.3 Ferramentas computacionais	34
3.2 Animais	34
3.3 Métodos	34
3.3.1 Síntese do ^{99m} Tc-1-TG	34
3.3.2 Síntese do ^{99m} TcO ₄ ⁻	35
3.3.3 Síntese do ^{99m} TcO ₂	35
3.3.4 Cálculo da pureza radioquímica	35
3.3.5 Imagens cintilográficas	37
3.3.6 Imagens radiográficas	37
3.3.7 Sobreposição de imagens	38
3.3.8 Imagens tomográficas	38
3.3.9 Construção do modelo de voxels via SISCODES	38
3.3.10 Simulação computacional	39

3.3.11 Cálculo da Dose Efetiva	40
CAPÍTULO 4 – RESULTADOS	42
4.1 Pureza radioquímica do $^{99m}\text{Tc-1-T}$	42
4.2 Pureza radioquímica do $^{99m}\text{TcO}_4^-$	42
4.3 Pureza radioquímica do $^{99m}\text{TcO}_2$	43
4.4 Imagens cintilográficas	44
4.5 Modelo de voxels	51
4.6 Análise dosimétrica da biodistribuição dos compostos	53
CAPÍTULO 5 - DISCUSSÃO	65
CAPÍTULO 6 - CONCLUSÃO	71
ANEXO	72
REFERÊNCIAS	73

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação do tema

Apesar dos muitos avanços experimentados pelo diagnóstico clínico, a detecção e caracterização de alguns tumores representam um sério desafio para os médicos (FILIPPI *et al.*, 2005). Os meios de avaliação da doença se baseiam, primeiramente, em alterações anatômicas observadas em exames clínicos, raios X, ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética nuclear (RMN), que permitem avaliar alterações no tamanho e forma das estruturas do corpo humano (SHIELDS, GRIERSON, DOHMEN, 1998).

Esses exames muitas vezes são eficientes em localizar a neoplasia e distinguir a extensão da massa tumoral do tecido sadio circundante. No entanto, essas técnicas apresentam limitações, especialmente relacionadas ao acompanhamento pós-tratamento quando é exigida a discriminação entre a recorrência, isquemia e necrose (NELSON, 1999).

Nesses casos, foram propostas com sucesso as imagens funcionais utilizadas na Medicina Nuclear (MN). Essas imagens são obtidas através da detecção de radioatividade emitida pelos radiofármacos. Esses são administrados, em sua maioria, por via endovenosa, oral ou inalatória e o diagnóstico é baseado em alterações bioquímicas e fisiológicas do órgão em exame, sem a necessidade de alterações anatômicas, fornecendo o diagnóstico da doença em um estágio inicial (CONTI *et al.*, 1996; THRALL, ZIESSMAN, 2003b).

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) usa diferentes substâncias de interesse biológico como, derivados de glicose, aminoácidos, hormônios, dentre outros, marcados com um radioisótopo emissor de pósitron. Em oncologia, o agente de imagem tumoral correntemente empregado é o 2-[18F] fluoro-2-desoxi-D-glicose ([18F] FDG) (CELEN *et al.*, 2007).

A fluoro-2-desoxi-D-glicose (FDG) é um análogo da glicose e é captado pelas células como o primeiro estágio da via normal da glicose. Sua captação nos tumores se relaciona com o crescimento tumoral e sua viabilidade, logo o exame PET pode fornecer informações

importantes referentes à possível quantificação metabólica do tumor, prognóstico do paciente, e monitoramento da resposta à terapia (BOMBARDIERI *et al.*, 2003).

Entretanto, a FDG é absorvida fisiologicamente por tecidos normais com alta atividade metabólica, principalmente no cérebro, então esse radiofármaco é menos preciso na detecção de gliomas de baixo grau devido à baixa discriminação nesses casos (DELBECKE, MEYEROWITZ, LAPIDUS, 2008).

Além disso, o uso do [18F] FDG na rotina clínica é limitado devido a sua baixa disponibilidade, custo relativamente alto de instrumentação e de produção do radiofármaco através de sistemas de radiofarmácia automatizados (SAHA, 2004).

Assim, será de grande valia o desenvolvimento de agentes de diagnóstico baseados em isótopos emissores de radiação gama, como o tecnécio-99m, direcionados à produção de imagens em câmaras de cintilação tipo gama-câmara ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) (CHEN *et al.*, 2006).

As propriedades físicas e químicas do tecnécio-99m associados a sua fácil obtenção a partir de um gerador ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$) de baixo custo, fazem o tecnécio metastável o radioisótopo de escolha em 80% dos exames de diagnóstico em Medicina Nuclear (OYEN *et al.*, 2001; RENNEN *et al.*, 2001; MARQUES. *et al.*, 2001; OLIVEIRA *et al.*, 2006 *apud* BRASILEIRO *et al.*, 2010a).

Desse modo, a alternativa mais viável seria a produção de substâncias que pudessem ser marcadas com tecnécio-99m, contribuindo para a redução dos custos e tornando-a uma técnica mais acessível a todos. A complexação do tecnécio-99m com derivados da glicose para a avaliação de tumores parece ser viável, uma vez que, a glicose assume papel fundamental como fonte de energia para as células neoplásicas (BARROS, 2007).

De fato, há poucos estudos na literatura investigando a marcação de derivados da glicose com tecnécio-99m. A marcação de um análogo da glicose, o 1-tio- β -D-glicose (1-TG), comercialmente disponível na forma de sal de sódio, com tecnécio-99m foi relatada por RISCH e outros (1977). Posteriormente, estudos *in vitro* sugeriram alta captação do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-tio- β -D-glicose por células tumorais a baixas concentrações de 1-TG (JUN OH *et al.*, 2006). Um estudo *in vivo* sobre processos inflamatórios que acometem a articulação temporomandibular realizado por BRASILEIRO e colegas (2010a) mostrou que o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-TG

foi eficaz como agente cintilográfico em inflamações. Esses resultados sugerem que esse fármaco é promissor para o imageamento e detecção de tumores (BRASILEIRO *et. al.*, 2010b).

Entretanto, para a real validação de seu uso, um radiofármaco deve passar por um controle de qualidade e se submeter a testes físico-químicos e biológicos. Sempre que radiofármacos novos ou experimentais são administrados, é obrigatório obter informações sobre a exposição do paciente à radiação através da realização de um estudo dosimétrico. Com estes dados o risco associado à radiação em um novo procedimento diagnóstico pode ser avaliado. Esse procedimento deve ser conduzido sob protocolos padronizados para produzir a maior quantidade de informações sobre a farmacocinética do agente e dosimetria do paciente (INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2012; EBERLEIN, LASSMANN, 2012).

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivos gerais

São objetivos gerais:

- Avaliar a biodistribuição das impurezas radioquímicas $^{99m}\text{TcO}_4^-$, $^{99m}\text{TcO}_2$ e do complexo $^{99m}\text{Tc-1-TG}$, bem como sua viabilidade como marcador tumoral, através do estudo da dosimetria interna desses radiofármacos em modelo animal.

1.2.2 Objetivos específicos

São objetivos específicos:

- Realizar a síntese das espécies $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e $^{99m}\text{TcO}_2$ e o respectivo cálculo da pureza radioquímica;

- Investigar, através de imagens cintilográficas, a biodistribuição e biocinética dos compostos $^{99m}\text{Tc-1-TG}$, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e $^{99m}\text{TcO}_2$;

- Construir um modelo de *voxels* de um rato macho da linhagem Wistar utilizando o *software* SISCODES;
- Modelar computacionalmente a biodistribuição do $^{99m}\text{Tc-1-TG}$, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e $^{99m}\text{TcO}_2$;
- Simular via código Monte Carlo N-Particle a interação da radiação com os tecidos, conforme a biodistribuição dos compostos $^{99m}\text{Tc-1-TG}$, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e $^{99m}\text{TcO}_2$;
- Determinar as doses absorvidas nos órgãos bexiga, cérebro, coração, estômago /trato gastrointestinal, fígado, gônadas, medula, osso, pulmões, rins e tireoide pela administração do $^{99m}\text{Tc-1-TG}$, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e $^{99m}\text{TcO}_2$;
- Determinar a dose efetiva relativa à administração do $^{99m}\text{Tc-1-TG}$, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e $^{99m}\text{TcO}_2$.

1.3 Justificativa

A Medicina Nuclear diagnóstica possibilita retratar a fisiologia ou a fisiopatologia de um sistema em estudo por meio do uso de radiofármacos. Há o interesse clínico em buscar novos agentes específicos para detecção precoce de tumores e infecções que ofereçam uma alternativa economicamente viável e forneçam maior especificidade diagnóstica comparada aos radiofármacos usados atualmente. Para serem aprovados pela *U.S. Food and Drug Administration*, os novos radiofármacos devem ser submetidos a um estudo cinético quantitativo dos processos metabólicos experimentados e, terem os dados dosimétricos avaliados. O presente trabalho propõe um método, relevante e inédito, de investigação dosimétrica de radiofármacos, como o $^{99m}\text{Tc-1-TG}$, através da simulação da interação da radiação com a matéria, utilizando um modelo de *voxels* construído a partir de imagens tomográficas de um animal.

CAPÍTULO 2 - REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Medicina Nuclear e a Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único

Na medicina, a aplicação de radioisótopos ligados a diversos compostos levou ao desenvolvimento de uma nova área denominada Medicina Nuclear (SIVAPRASAD, 2006). Esta especialidade médica é definida como a especialidade que se ocupa do diagnóstico, tratamento e investigação médica mediante o uso de radioisótopos como fontes radioativas abertas (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE, 2011).

Nos procedimentos investigativos, o paciente recebe uma quantidade mínima do radiofármaco, suficiente para promover as informações diagnósticas. De fato, a dose depositada em um procedimento de Medicina Nuclear é comparável ou muitas vezes menor que a de diagnósticos que fazem uso de raios X. Os métodos empregados são simples e apenas requerem administração endovenosa, oral ou inalatória de um radiofármaco e as reações adversas são raras. Seu uso é considerado seguro, indolor e apresenta técnicas com bom custo benefício em relação ao imageamento e ao tratamento da doença (SAMINA, SALMAN, MUSHTAQ, 2006). Dessa forma, esses procedimentos permitem avaliar tanto a função quanto a morfologia do órgão de forma não invasiva, com efeitos farmacológicos mínimos (DILWORTH, PARROT, 1998).

A Medicina Nuclear é uma modalidade que possibilita reunir informações médicas que poderiam estar indisponíveis, requerer cirurgia ou mostrar necessidade de outros diagnósticos mais caros. Esses procedimentos de imagem frequentemente identificam anormalidades bioquímicas precocemente no decorrer da doença (SAMINA, SALMAN, MUSHTAQ, 2006).

O aumento do interesse clínico na Medicina Nuclear ocorreu com o advento de técnicas híbridas, em que a imagem anatômica na forma de tomografia computadorizada foi integrada com as modalidades funcionais de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT/CT) e tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT). A aplicação dessa

tecnologia fez a Medicina Nuclear ser uma das principais áreas de crescimento em imagens médicas no momento presente (WALLER, CHOWDHURY, 2011).

A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) gera imagens transversais que descrevem a distribuição de nuclídeos emissores de raios gama em pacientes. Imagens padrões das projeções são adquiridas a partir de arcos de 180 graus ou 360 graus ao redor do indivíduo. Embora essas imagens possam ser obtidas através de qualquer câmara de cintilação planar, a grande maioria dos sistemas SPECT usam um sistema com duas ou mais câmaras de cintilação. O sistema computacional então reconstrói as imagens transversais, através da retroprojeção filtrada, ou de métodos iterativos de reconstrução (BUSHBERG *et al.*, 2002).

A imagem em Medicina Nuclear descreve, em um plano, a projeção da distribuição tridimensional da atividade no paciente. A desvantagem desse tipo de imagem é que as contribuições de estruturas em diferentes profundidades se sobrepõem, reduzindo a capacidade de discernir a posição particular de um ponto em interesse (BUSHBERG *et al.*, 2002). Acoplado ao SPECT, a tomografia computadorizada produz dados tridimensionais de imagem anatômicas, e também é usada para correção rápida e ideal da atenuação da emissão de fótons. Combinados SPECT/CT fornecem, seqüencialmente, informações funcionais e anatômicas precisas obtidas durante um único exame. Assim, localizam precisamente áreas fisiológicas ou anormais de captação do traçador, melhoram a sensibilidade e especificidade e, também podem auxiliar a orientação dos procedimentos de intervenção ou melhor definir o volume alvo para uma modalidade de tratamento (DELEKE *et al.*, 2006).

Imagens SPECT/CT de radiotraçadores emissores de fóton único representam a maioria dos procedimentos em uma prática de rotina da Medicina Nuclear. Muitos desses exames são estudos de tumores ou de imagem cardíaca. O desenvolvimento de melhores instrumentos, novos computadores baseados em procedimentos para análise de imagem e monitoramento, novos agentes marcados com tecnécio-99m para visualização de eventos biologicamente significativos, tais como o crescimento celular, hipóxia, angiogênese, podem aumentar o valor futuro do SPECT / CT em termos de impacto clínico no atendimento ao paciente e rentabilidade (INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2008).

2.2 Radiofármacos

A farmacopéia Européia (2005) define os radiofármacos como compostos, sem ação farmacológica, utilizados em Medicina Nuclear para diagnóstico e terapia de várias doenças.

O radiofármaco, como o próprio nome diz, possui dois componentes, o radionuclídeo e o fármaco. A ligação dos componentes é chamada de marcação (SAMINA, SALMAN, MUSHTAQ, 2006).

As características físico-químicas do fármaco determinam a sua farmacocinética, isto é, a sua fixação no órgão alvo, metabolização e eliminação do organismo, enquanto que as características físicas do radionuclídeo determinam a aplicação do composto em diagnóstico ou terapia (OLIVEIRA *et al.*, 2006). Na Medicina Nuclear aproximadamente 95% dos radiofármacos são usados para fins de diagnóstico, enquanto o restante é utilizado terapeuticamente (SAHA, 2004).

Na concepção de um radiofármaco, este é primeiramente escolhido com base na sua localização preferencial em um determinado órgão ou na sua participação na função fisiológica do tecido. O fármaco de escolha deve ser seguro e não tóxico para administração humana. Radiações emitidas pelo radioisótopo devem ser facilmente detectadas pelos instrumentos nucleares, e a dose de radiação para o paciente deve ser mínima (SAHA, 1998).

O radiofármaco quando administrado em um paciente sofre, de modo geral, processos de distribuição como qualquer outro fármaco. A excreção faz-se por meio dos mecanismos existentes e segue uma lei exponencial semelhante ao decaimento do radionuclídeo. O tempo necessário para que a quantidade do material existente no organismo se reduza à metade chama-se meia-vida biológica. Em um sistema *in vivo*, a eliminação de um radiofármaco deve-se ao decaimento físico do radionuclídeo e à sua metabolização. A combinação destes dois parâmetros é designada por meia-vida efetiva (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Um radiofármaco adequado deve localizar preferencialmente o órgão em estudo, já que valores de atividade provenientes de áreas adjacentes podem obscurecer os detalhes da imagem. O tempo de meia-vida efetiva deve ser curto a fim de minimizar a exposição do paciente à radiação, mas suficientemente longo para permitir aquisição e processamento das imagens (SAMINA, SALMAN, MUSHTAQ, 2006).

Os radionuclídeos utilizados em diagnóstico SPECT devem decair por captura eletrônica ou transição isomérica sem qualquer conversão interna. A energia da radiação γ emitida deve situar-se entre 30 e 300 keV porque os fótons com energia inferior a 30 keV são absorvidos pelos tecidos e não são detectados exteriormente. Por outro lado, quando a sua energia é superior a 300 keV a eficiência dos detectores atualmente existentes diminui e resultam imagens de baixa qualidade (SAHA, 2004).

Em exames PET são aplicáveis radionuclídeos emissores de pósitrons que ao se aniquilarem com elétrons do meio emitem fótons com energia necessária para atravessar o corpo humano e serem detectados pela instrumentação. Neste contexto é desejável que o radionuclídeo incorporado em radiofármacos para diagnóstico não emita partículas α ou β^- , uma vez que estas aumentariam a dose de radiação absorvida pelo paciente. Além disso, um radiofármaco deve ser de fácil produção, baixo custo e facilmente acessível aos Centros de Medicina Nuclear (JURISSON, 1993).

A escolha de um radionuclídeo para o desenvolvimento de um radiofármaco para aplicação em diagnóstico ou terapia em Medicina Nuclear depende principalmente das suas características físicas, nomeadamente o tipo de emissão nuclear, tempo de meia-vida e energia das partículas ou radiação eletromagnética emitida (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Na Tabela 1 estão resumidas as características físicas de radionuclídeos usados em diagnóstico em Medicina Nuclear SPECT.

Tabela 1. Radionuclídeos usados em diagnóstico em Medicina Nuclear SPECT.

Radionuclídeo	Modo de decaimento	$T_{1/2}$	Energia dos raios- γ (keV)	Abundância da emissão γ (%)
^{99m}Tc	TI	6 h	140	89
^{67}Ga	CE	78 h	93; 185; 300; 394	37; 20; 17; 5
^{111}In	CE	67 h	171; 245	90; 94
^{123}I	CE	13 h	159	83
^{201}Tl	CE	73 h	135; 167	3; 20

Fonte: Modificada de OLIVEIRA, 2011

Os radiofármacos utilizados para diagnóstico estão classificados em radiofármacos de perfusão ou 1ª geração e, radiofármacos específicos ou 2ª geração (DILWORTH, PARROT, 1998). Os radiofármacos de perfusão são transportados no sangue e atingem o órgão alvo na proporção do fluxo sanguíneo. Não têm locais específicos de ligação e pensa-se que são distribuídos de acordo com tamanho e carga do composto. Os radiofármacos específicos são direcionados por moléculas biologicamente ativas, como, por exemplo, anticorpos e peptídeos, que se ligam a receptores celulares ou são transportados para o interior de determinadas células. A capacidade dos receptores reconhecerem as biomoléculas vai determinar a fixação do radiofármaco no tecido pretendido e não deverá ser alterada com a incorporação do radionuclídeo (JURISSON, 1993; FICHNA, JANECKA, 2003).

Os radiofármacos desenvolvidos para se ligarem a receptores específicos têm como objetivo detectar alterações no número absoluto dos mesmos em tecidos biológicos, especificamente em tecidos tumorais para os quais a expressão dos receptores se encontra alterada significativamente pela diferenciação celular (SAMINA, SALMAN, MUSHTAQ, 2006).

Existem muitos nuclídeos capazes de se ligarem a diversos compostos utilizados em Medicina Nuclear com o intuito de avaliar a função ou a morfologia de um órgão, determinando o estado patológico do paciente (JURISSON, 1993; TISATO *et al.*, 2006). As Tabelas 2 e 3 listam os radiofármacos correntemente usados em diagnóstico clínico e suas aplicações.

Tabela 2. Radiofármacos de perfusão utilizados em SPECT.

Radiofármacos de Perfusão	Aplicações Clínicas
^{99m} Tc – Pertecnetato de sódio	Agente da tireoide; Agente tumoral.
^{99m} Tc – ECD	Agente cerebral.
^{99m} Tc – HMPAO	Agente cerebral.
^{99m} Tc – MIBI	Agente cardíaco; Agente tumoral.
^{99m} Tc – DTPA	Agente renal; Agente pulmonar.

Radiofármacos de Perfusão	Aplicações Clínicas
^{99m}Tc –MDP	Agente ósseo
^{99m}Tc – Plaquetas	Agente hematológico.
^{67}Ga – Citrato de gálio	Agente tumoral.
^{111}In – DTPA	Agente cerebral.
^{123}I – Iodeto de sódio	Agente da tireoide.
^{201}Tl – Cloreto de tálio	Agente cardíaco; Agente tumoral.

Fonte: Adaptada de ALMEIDA, 2009; BARROS, 2007; OLIVEIRA, 2006; SAHA, 2004

Tabela 3. Radiofármacos específicos utilizados em SPECT.

Radiofármacos Específicos	Aplicações Clínicas
^{99m}Tc – Arcitumomabe	Agente tumoral - Anticorpos monoclonais.
^{99m}Tc – Nofetumomabe	Agente tumoral - Anticorpos monoclonais.
^{99m}Tc – Apcitide	Agente cerebral - Agentes tromboembólicos.
^{99m}Tc – TRODAT-1	Agente cerebral - Receptores do SNC.
^{111}In – Capromabe pendetida	Agente tumoral - Anticorpos monoclonais.
^{111}In – Imciromabe pendetida	Agente cardíaco - Anticorpos monoclonais.
^{111}In – Pentetreotida	Agente tumoral - Receptores da somatostatina.
^{123}I – MIBG	Agente tumoral - Receptores adrenérgicos pré-sinápticos.

Fonte: Adaptada de ALMEIDA, 2009; BARROS, 2007; OLIVEIRA, 2006; SAHA, 2004

A maior parte dos radiofármacos em uso clínico corresponde a radiofármacos de perfusão, mas atualmente são os radiofármacos específicos que detêm a atenção da investigação na área da química radiofarmacêutica (JURISSON *et al.*, 1993; FICHNA, JANECKA, 2003 *apud* ALMEIDA, 2009).

2.3 Características nucleares do tecnécio-99m

O processo de emissão de raios gama devido à transição isomérica é de importância primordial para a Medicina Nuclear, uma vez que a maioria dos procedimentos realizados depende da emissão e detecção de radiação gama. A Figura 1 mostra o esquema de decaimento do Tc-99m.

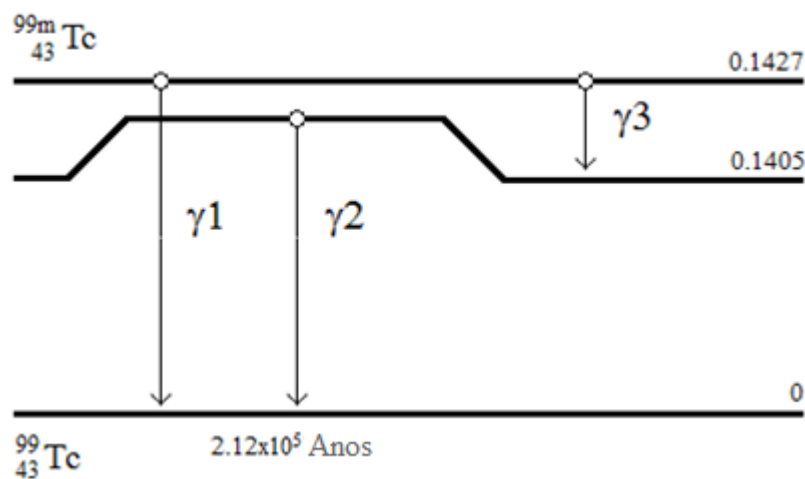


Figura 1. Esquema do decaimento principal do tecnécio-99m.

Fonte: BUSHBERG, 2002, p. 601

Existem três transições com emissão de raios-gama no decaimento do tecnécio-99m para o tecnécio-99. Praticamente toda a energia da transição gama 1 (γ_1) é convertida internamente resultando na emissão de elétrons de conversão interna da camada M. Após a conversão interna, o núcleo é deixado em um estado excitado, seguido quase instantaneamente pela transição gama 2 (γ_2) de 140,5 keV para o estado fundamental. Embora a transição γ_2 ocorra 98,6% das vezes, a tabela de decaimento mostra que esse raio gama é emitido 87,87% do tempo, com o balanço das transições ocorrendo via conversão interna. Gama 2 é o fóton principal no imageamento em Medicina Nuclear. A transição gama 3 (γ_3) ocorre apenas com 1,4% de incidência e é seguida, quase sempre, por emissão de elétrons de conversão interna. Elétrons de conversão, raios X característicos e elétrons Auger são também

emitidos à medida que a energia de algumas transições são internamente convertidas (BUSHBERG *et al.*, 2002).

Tabela 4. Principais formas de decaimento do tecnécio-99m.

RADIAÇÃO	Nº MÉDIO DE PARTÍCULAS POR TRANSFORMAÇÃO	ENERGIA MÉDIA POR PARTICULA (MeV)
Gama 1	0.0000	0.0021
M e ⁻ Conversão Interna	0.9860	0.0016
Gama 2	0.8787	0.1405
K e ⁻ Conversão Interna	0.0913	0.1194
L e ⁻ Conversão Interna	0.0118	0.1377
M e ⁻ Conversão Interna	0.0039	0.1400
Gama 3	0.0003	0.1426
K e ⁻ Conversão Interna	0.0088	0.1215
L e ⁻ Conversão Interna	0.0035	0.1398
M e ⁻ Conversão Interna	0.0011	0.1422
K α-1 Raios X	0.0441	0.0183
K α-2 Raios X	0.0221	0.0182
K β-1 Raios X	0.0105	0.0206
K LL e ⁻ Auger	0.0152	0.0154
K LX e ⁻ Auger	0.0055	0.0178
L MM e ⁻ Auger	0.1093	0.0019
M XY e ⁻ Auger	1.2359	0.0004

Fonte: Adaptada de BUSHBERG, 2002

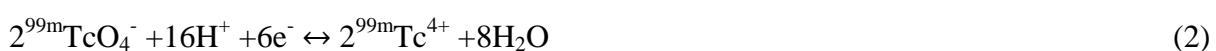
2.4 Radiofármaco $^{99m}\text{Tc-1-Tio-}\beta\text{-D-glicose}$

Mais de 80% dos radiofármacos utilizados na Medicina Nuclear são compostos marcados com tecnécio-99m. A razão dessa posição notável do tecnécio-99m em uso clínico é a sua física e radiação características favoráveis. A meia-vida física de aproximadamente seis horas e a pequena quantidade de emissão de elétrons permitem a administração de quantidades de tecnécio-99m com atividade na ordem de grandeza de milicurie, sem deposição significativa de doses de radiação para o paciente. Além disso, os fótons monocromáticos de 140,5 keV de energia são prontamente colimados para fornecer imagens de resolução espacial superior. O tecnécio-99m é facilmente disponível de forma estéril, aprotogênica, e livre de carreador no gerador $^{99}\text{Mo-}^{99m}\text{Tc}$ (SAHA, 1998).

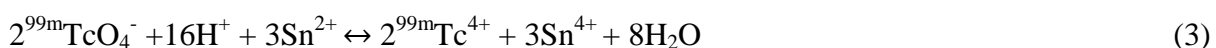
O tecnécio pode ser encontrado em oito estados de oxidação (-1 a +7). A estabilidade desses estados de transição depende do tipo de ligação e do ambiente químico. Os estados +7 e +4 são mais estáveis e são representados em óxidos, sulfetos, haletos e pertecnetatos (JUN OH *et al.*, 2006).

O íon pertecnetato, $^{99m}\text{TcO}_4^-$, tem estado de oxidação +7 para o ^{99m}Tc , isso o torna uma espécie não reativa e incapaz de se ligar a algum composto, sendo necessária a redução para um estado de oxidação menor (SAHA, 1998).

O cloreto de estanho II ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) é o agente redutor mais comum usado na preparação de compostos ligados ao ^{99m}Tc (NOWOTNIK, 1990; SAHA, 2004). As reações químicas que ocorrem na redução do tecnécio pelo cloreto estanoso em meio ácido podem ser expressas da seguinte maneira:



Somando as duas equações:



A Equação (2) indica que o $^{99m}\text{Tc}^{7+}$ foi reduzido para o $^{99m}\text{Tc}^{4+}$. Outros estados reduzidos poderão ser formados sob diferentes condições físico-químicas. O grau de redução dependerá da relação estequiométrica entre o estanho e o tecnécio, das condições em que se realiza a reação, da presença de um ligante, da natureza química do ligante e oxigênio presente na solução (ARAÚJO, 2005).

O tecnécio-99m reduzido é uma espécie quimicamente reativa e combina com uma grande variedade de agentes quelantes por meio de uma ligação covalente coordenada, possibilitando formar diversos radiofármacos. A estrutura e as propriedades químicas do agente quelante são responsáveis pela farmacocinética do composto, ou seja, localização em um órgão alvo, metabolização e eliminação do organismo (SAHA, 2004). Uma reação esquemática seria:



O agente quelante geralmente doa pares de elétrons para formar ligações covalentes coordenadas com o tecnécio-99m reduzido. Grupos químicos, tais como $-\text{COO}^-$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ e $-\text{SH}$ são os doadores de elétrons nos compostos (SAHA, 1998).

Para desenvolver um novo radiofármaco para diagnóstico de câncer ou inflamações, é interessante marcar a glicose ou um de seus derivados com ^{99m}Tc . Compostos de carboidrato como a glicose ligam-se fracamente ao ^{99m}Tc . Portanto, a funcionalização com um grupo externo quelante ou a inserção de alguns grupos funcionais é essencial para obtenção de compostos fortemente ligados. O 1-Tio- β -D-glicose (1-TG) é um análogo da β -D-glicose natural como mostra a Figura 2. O 1-TG contém um átomo de enxofre em substituição ao oxigênio da ligação glicosídica, e provavelmente forma interações químicas e biológicas diferentes com ^{99m}Tc comparado a glicose natural. A presença de um grupo sulfidrila na molécula de glicose aumenta a eficiência de marcação e melhora a estabilidade do composto (JUN OH *et al.*, 2006).

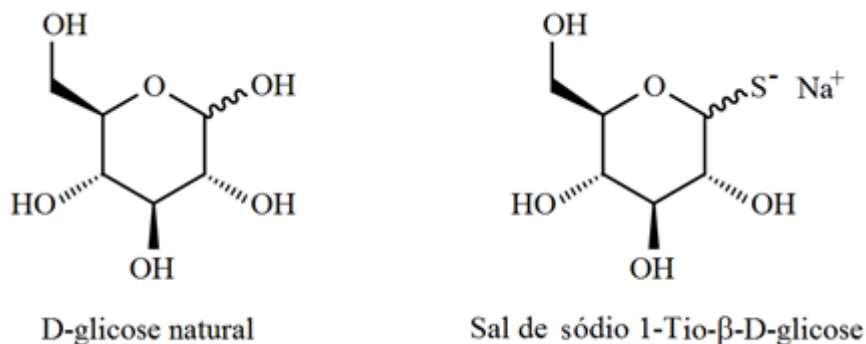


Figura 2. Fórmula estrutural da D-glicose natural e do sal de sódio 1-tio-β-D-glicose.

Fonte: BRASILEIRO, 2010a

2.5 Cromatografia

A reação de complexação do ^{99m}Tc com 1-TG pode não ser eficiente, em consequência da qualidade do eluato, de componentes do reagente liofilizado (RL) ou de procedimentos inadequados utilizados na marcação, como temperatura e pH inapropriados, presença de agentes oxidantes e redutores, e radiólise (SAHA, 2004).

Nesses casos podem ocorrer a formação de impurezas radioquímicas, dentre as quais se destacam o pertecnetato ou tecnécio livre ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) decorrente da sua não redução, o óxido de tecnécio ($^{99m}\text{TcO}_2$), também denominado de tecnécio hidrolisado ou reduzido, decorrente da redução e não-complexação do metal e, outras espécies reduzidas e complexadas com arranjos diferentes do desejado (MARQUES, OKAMOTO, BUCHPIGUEL, 2001).

A pureza radioquímica (PRq) de um composto é definida como a fração da radioatividade total na forma química desejada no radiofármaco. A presença de impurezas radioquímicas resulta em má qualidade de imagem devido a um elevado *background* oriundo dos tecidos circundantes e do sangue, além de depositar desnecessariamente dose de radiação no paciente (SAHA, 2004).

Um número de métodos analíticos é usado para detectar e determinar as impurezas radioquímicas. A principal técnica utilizada para esse fim é a cromatografia, cujo princípio baseia-se em um método físico-químico de separação. Ela está fundamentada na migração

diferencial dos componentes de uma mistura, que ocorre devido a diferentes interações, entre duas fases imiscíveis, a fase móvel e a fase estacionária (BLOCK, DURRUM, ZEWIG, 1958).

A cromatografia em camada delgada (CCD) é uma técnica rápida e conveniente para monitorar o curso das reações sintéticas macroscópicas envolvendo o tecnécio-99m. A coloração intensa dos complexos frequentemente torna trivial a visualização do cromatograma resultante, e a grande variedade de substratos disponíveis, virtualmente garante que alguma combinação entre o solvente e a fase estacionária pode ser encontrada para resolver os componentes do composto. Essas características a tornam uma técnica extremamente versátil e de grande utilidade na determinação da PRq nos centros de Medicina Nuclear (SAMINA, SALMAN, MUSHTAQ, 2006).

Na cromatografia em camada delgada, uma pequena alíquota da preparação radiofarmacêutica é depositada em uma fita de papel Whatman ou de sílica gel (SG) e, em seguida, a cromatografia é realizada por imersão dessa fita em um solvente apropriado contido em um frasco ou uma câmara (Figura 3(A) e 3(B)). Durante o processo cromatográfico, diferentes componentes da amostra distribuem-se entre o adsorvente papel ou sílica gel e o solvente, segundo seus coeficientes de distribuição. Forças eletrostáticas da fase estacionária tendem a retardar vários componentes, enquanto que a fase móvel transporta-os longitudinalmente, na cromatografia ascendente. O efeito descrito acima, juntamente com variações de solubilidades dos diferentes componentes no solvente é responsável por deslocá-los individualmente em diferentes velocidades e aparecer em distâncias distintas ao longo do papel ou da sílica gel. A polaridade do solvente também afeta a separação cromatográfica dos vários constituintes de uma amostra (THRALL, ZIESSMAN, 2003a; SAHA, 2004).

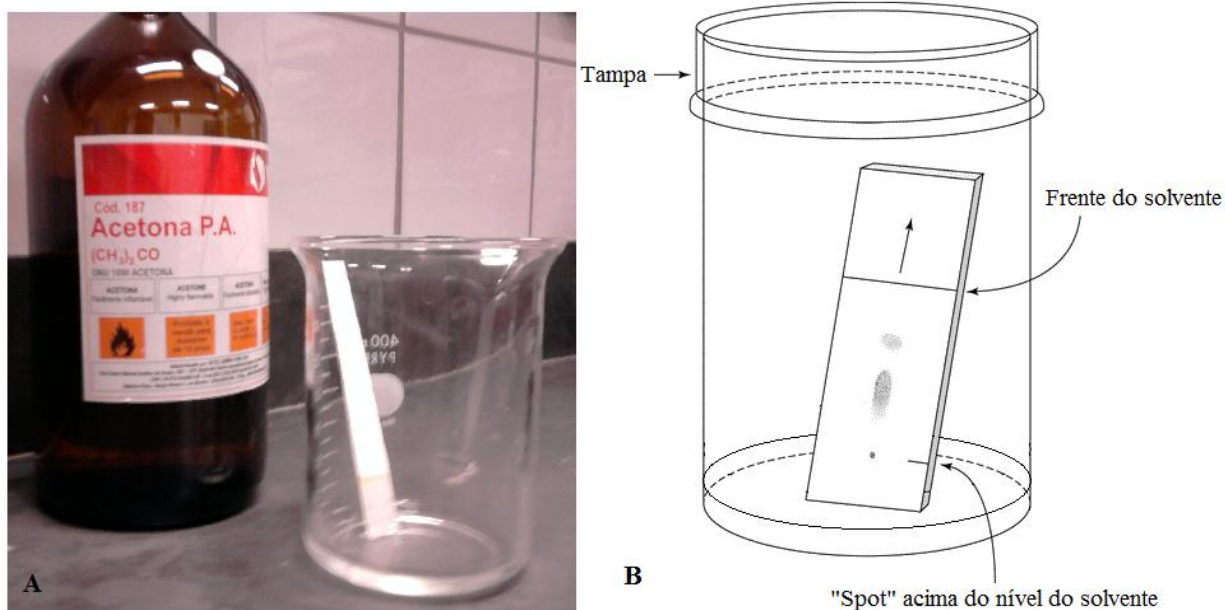


Figura 3(A) e 3(B). Ilustração de um sistema cromatográfico.

Fonte: (B) CURRENT PROTOCOLS, 2008

Na cromatografia em camada delgada, cada um dos componentes de uma amostra é caracterizado por um fator de retenção (R_f), que é definido como a razão entre a distância percorrida pelo componente e a distância avançada pela frente do solvente a partir do ponto inicial de aplicação do material de teste. Estes valores são estabelecidos com componentes conhecidos e podem variar em diferentes condições experimentais. Os valores de R_f são utilizados principalmente para a identificação dos diferentes componentes de uma dada amostra. Quando a frente do solvente atinge a distância desejada, a fita é removida do frasco, secada, e dividida em vários segmentos. A radioatividade de cada segmento é medida pela instrumentação apropriada. A impureza radioquímica é calculada como a proporção, em porcentagem, da radioatividade do componente indesejável para a atividade total aplicada na origem (SAHA, 2004).

A partir da premissa que radiofármacos são destinados para a administração em seres humanos, é imperativo que se submetam a rigorosas medidas de controle de qualidade. Basicamente, o controle de qualidade envolve vários testes específicos e medidas que asseguram a pureza, potencialidade, caracterização do produto, eficácia desses radiofármacos

e garantam a segurança biológica através da avaliação da dose depositada (FICHNA, JANECKA, 2003 *apud* ALMEIDA, 2009).

2.5 Simulações computacionais aplicadas à dosimetria interna

Radionuclídeos são administrados nos pacientes em procedimentos de Medicina Nuclear em um grande número de aplicações diagnósticas e terapêuticas. Uma consideração importante em tais estudos é a dose absorvida por diferentes órgãos. Esta preocupação é, naturalmente, intensificada em aplicações onde uma dose significativa pode ser recebida por outros órgãos e, em particular por órgãos radiosensíveis. O conhecimento da dose de radiação recebida por diferentes órgãos no corpo é essencial para uma avaliação dos riscos e benefícios de qualquer procedimento (STABIN *et al.*, 1999).

A compreensão de dados dosimétricos é também exigida pela U.S. Food and Drug Administration para as revisões e aprovações de novos radiofármacos. É essencial o emprego de uma abordagem, cuidadosamente executada, e cientificamente fundamentada ao estimar a dose interna (FISHER, 2000). Cálculos de dose para agentes de diagnóstico são obtidos com dados de animais ou humanos, voluntários sadios ou pacientes, durante o processo inicial de aprovação dos medicamentos. Os dados em animais podem ser extrapolados por uma variedade de métodos e serem estimados para o homem (STABIN, BRILL, 2008).

A análise da biodistribuição de radiofármacos é um aspecto importante no cálculo de doses absorvidas pela deposição interna de radionuclídeos (SIEGEL *et al.*, 1999). A estimativa válida da dose interna inicia-se com a coleta de dados biocinéticos, via câmeras de cintilação planar, SPECT ou PET, dos órgãos que concentram o radiofármaco, denominados órgãos fonte, das vias de excreção e de todo o corpo (STABIN *et al.*, 1999).

Uma vez que a biodistribuição é conhecida, a determinação da dose absorvida dependerá de um modelo dosimétrico que inclui tanto as características físicas das partículas emitidas, como também da distribuição espacial e temporal dos radionuclídeos em relação aos tecidos alvo (O'DONOGHUE, 1996).

Um método preciso de dosimetria baseia-se na simulação completa da interação de fótons e elétrons oriundos da distribuição de atividade e atenuação em um modelo

computacional específico, através do método de transporte de Monte Carlo (ANDREO, 1991; BERGER, 1993; RAESIDE, 1976).

Os modelos computacionais foram baseados no *phantom* de Fisher-Snyder (SNYDER, FORD, WARNER, 1969) que utilizava uma combinação de formas geométricas para representar o corpo humano de tal forma que possibilitasse o sistema computacional Monte Carlo simular o transporte de fótons através das várias estruturas do corpo (STABIN, BRILL, 2008).

Posteriormente, métodos para a aquisição de dados quantitativos da biodistribuição de radionuclídeos e para o cálculo da dose de radiação absorvida usando modelos antropomórficos padrões, foram propostos pela comissão da Sociedade de Medicina Nuclear. *Softwares* computacionais, como MIRDOSE 4 (STABIN, 1996) e o MABDOSE (JOHNSON, 1988) foram desenvolvidos para implementação do tempo de residência nos órgãos fontes a partir da análise de curvas atividade versus tempo obtidas nas imagens cintilográficas (FISHER, 2000). O último ainda permite inclusão de tumores como regiões fonte, e apresenta o ambiente de modelagem e dosimetria integrado (ZHANG, *et al.*, 2001).

O aumento da capacidade computacional possibilitou o desenvolvimento e aprimoramento de programas capazes de estimar as doses de radiação tridimensionalmente através de modelos de *voxels* em um intervalo de tempo razoável (BOLCH, BOUCHET, ROBERTSON, 1999; YORIYAZ, 2000).

O Sistema Computacional para Dosimetria em Radioterapia (SISCODES) é um sistema que permite a modelagem computacional 3D, através da simulação de um plano de distribuição do radiofármaco via código nuclear MCNP. O SISCODES fornece ao usuário ferramentas para construção de um modelo de *voxels* do paciente, definição do plano usando este modelo, simulação deste plano, e visualização e tratamento dos resultados. Em paralelo, o sistema implementa um banco de dados de tecidos, fontes e dados nucleares, junto com uma interface para manipulação deste (TRINDADE, 2011).

O SISCODES foi empregado por CHRISTÓVÃO (2010) na avaliação dos perfis de distribuições espaciais de dose para protocolos de radioterapia ocular por prótons, a partir de simulações computacionais em código nuclear e modelo de olho discretizado em *voxels*. Esse sistema também foi usado por DUARTE e outros (2007) para o desenvolvimento de um *phantom* computacional tridimensional de cérebro infantil apresentando tumor. O mesmo

código possibilitou a construção de um modelo computacional de *voxel* de cabeça e pescoço de um adulto, com o intuito de complementar e otimizar o tratamento radioterápico (THOMPSON, TRINDADE, CAMPOS, 2007). No entanto, não há estudos na literatura sobre a utilização do sistema SISCODES aplicado à simulação computacional para dosimetria interna de radiofármacos.

Esses modelos computacionais surgiram como alternativa à limitação imposta pela complexidade da anatomia humana aos simuladores matemáticos. Simuladores mais realistas são obtidos a partir da manipulação de imagens internas do corpo humano. Um conjunto de imagens tomográficas pode ser transformado em um modelo tridimensional antropométrico e antropomórfico específico do paciente. Os phantoms em *voxel* são a representação fiel do corpo humano e sua estrutura permite determinar a energia depositada nos órgãos ou tecidos. Estes códigos computacionais constituem o último esforço para o aperfeiçoamento dos modelos dosimétricos (JUNIOR, 2007).

CAPÍTULO 3 - MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais

3.1.1 Principais reagentes

- Acetona P.A. (Vetec, Brasil);
- Ácido clorídrico 37% P.A. (HCl) (Ercros, Espanha);
- Cloreto estanoso (SnCl_2) (Quirios, Brasil);
- Cloreto de sódio 0,9% NaCl) (Sanobiol, Brasil);
- Hidróxido de sódio P.A. (NaOH) (Reagen, Brasil);
- Ketamina 10% (Francotar - Virbac, Brasil);
- Pertecnetato de sódio (IPEN, Brasil);
- Sal de sódio de 1-tio- β -D-glicose (Sigma, EUA);
- Xilazina 2% (Virbaxyl - Virbac, Brasil);

3.1.2 Principais equipamentos

- Aparelho de Raios X BR100 Meditronix (Industria e comércio de aparelhos eletromédicos, Brasil);
- Balança analítica AY220 Shimadzu, Brasil);
- Calibrador de dose CRC-25R (Capintec, EUA);
- Calibrador de dose Mark V Dose Calibrator (Fluke Biomedical, EUA);
- Gama-câmara ADAC Vertex Plus 2 cabeças (Phillips, EUA);
- Gerador de Tecnécio (IPEN, Brasil);
- pHmetro (Hanna Instruments, EUA);
- Tomógrafo GE Hi Speed CT/e (GE Healthcare, EUA);

3.1.3 Ferramentas computacionais

- *Software* Monte Carlo N-Particle
- *Software* SISCODES
- *Software* Macromedia Fireworks 8

3.2 Animais

Para a realização deste estudo foram utilizados 6 ratos machos da linhagem Wistar de cinco meses, com massa variando entre 480 g e 620 g adquiridos do Centro de Bioterismo da UFMG (CEBIO). Os animais foram mantidos em gaiolas plásticas, sob condições constantes de temperatura, umidade e ciclos naturais diurnos e noturnos, com livre acesso a alimentação e água. Todos os experimentos foram realizados com os animais sob anestesia geral induzida por injeção intramuscular de uma associação de xilazina 2% (11 mg/kg de animal) e ketamina 10% (11 mg/kg de animal), conforme os protocolos anestésicos sugeridos pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal. Os experimentos com animais ocorreram mediante a aprovação do Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Minas Gerais (CETEA - UFMG), (Protocolo número 165/2011 – ANEXO).

3.3 Métodos

3.3.1 Síntese do ^{99m}Tc-1-TG

A complexação do 1-tio-β-D-glicose com tecnécio-99m realizada por BRASILEIRO e outros (2010a) foi baseada segundo o protocolo descrito por JUN OH e colaboradores (2006). 2 mg de 1-TG foram adicionados a uma solução de SnCl₂ (100 mg) em ácido clorídrico (HCl) 0,1 mol/L (500 μL) como agente redutor e a 370 MBq de pertecnetato de sódio em 1 mL de solução salina. Após a marcação, a solução foi agitada por dez minutos em temperatura

ambiente. O pH da solução final foi ajustado para 6 com 250 μL de hidróxido de sódio (NaOH) 1 mol/L.

3.3.2 Síntese do $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$

O pertecnetato, $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$, em solução salina (37 MBq/0,1 mL) foi obtido diretamente pela eluição do Gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ do IPEN, Brasil. O pH dessa solução foi medido e apresentou-se neutro, não necessitando de ajuste. Eluiu-se o volume total de 1,5 mL da solução com valores de atividade próximas a 10 mCi.

3.3.3 Síntese do $^{99\text{m}}\text{TcO}_2$

O tecnécio hidrolisado, $^{99\text{m}}\text{TcO}_2$, foi obtido pela adição de 0,5 mL de uma solução composta por SnCl_2 e H_2O na proporção (133 μg :100mL) em 1 mL de pertecnetato de sódio em solução salina (37 MBq/0,1 mL). Após a mistura dos reagentes esperou-se dez minutos para ocorrer a total redução do 99m-tecnécio. O pH foi ajustado para 5 com 100 μL de NaOH 0,5 mol/L. O volume final do $^{99\text{m}}\text{TcO}_2$ foi 1,5 mL com atividade de 10 mCi.

3.3.4 Cálculo da pureza radioquímica

A pureza radioquímica do complexo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-TG foi realizada por BRASILEIRO (2010b) e obtida por CCD com sílica gel (SG) utilizando acetona $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ e solução salina (0,9% NaCl) como eluentes para verificação da quantidade do íon pertecnetato e de tecnécio reduzido. As leituras das fitas foram realizadas em um radiocromatógrafo e a eficiência de marcação foi medida usando o programa computacional associado ao equipamento.

Para os compostos $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ e $^{99\text{m}}\text{TcO}_2$ o rendimento radioquímico foi determinado por CCD com papel whatman nº 1, também, utilizando salina (0,9% NaCl) e acetona $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$. Como descrito, esse método baseia-se na distribuição das espécies conforme seu fator de retenção. Finalizada a cromatografia, a fita foi cortada conforme indicado na Figura 4 e mediu-se, com um calibrador de dose, a atividade de cada metade permitindo estabelecer uma

relação entre a atividade da espécie de interesse em função da atividade total da fita. Histogramas com os valores da atividade em função da posição foram realizados para cada espécie.

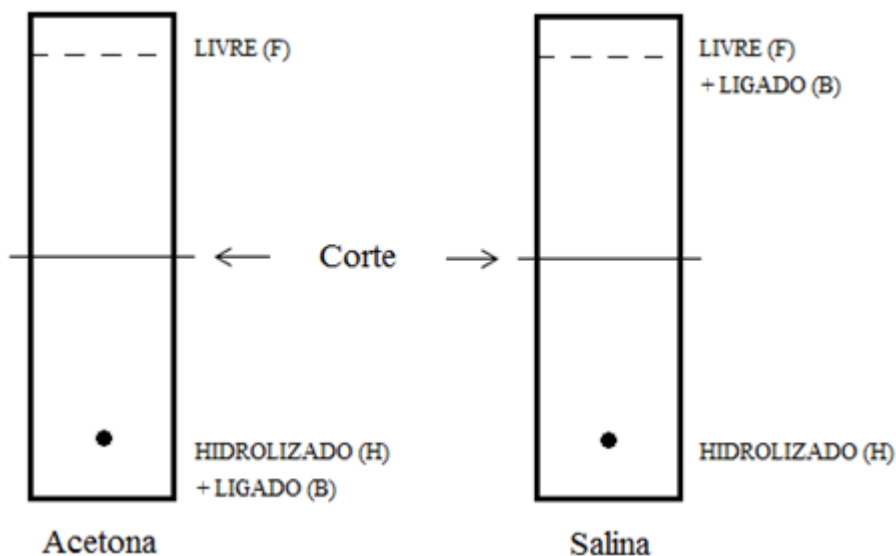


Figura 4. Sistema cromatográfico para análise da pureza radioquímica de complexos marcados com o tecnécio-99m

Fonte: Adaptada de SAHA, 2004, p. 160

Por razões práticas algumas espécies requerem apenas um solvente para determinação da pureza radioquímica. O rendimento, em porcentagem, das espécies de interesse $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e $^{99m}\text{TcO}_2$ em relação à leitura total da atividade pode ser obtido usando solução salina ou acetona como solventes e seu cálculo é dado alternativamente pelas equações 5 e 6. Evidentemente a pureza radioquímica de um complexo pode ser calculada com esse mesmo sistema cromatográfico, nesse caso, combinando as equações 5, 6 e 7, onde F, H e B são, respectivamente, os valores de atividade correspondentes ao tecnécio livre, tecnécio reduzido e tecnécio marcado presentes na amostra.

$$F(\%) = \frac{F \times 100}{H + B + F} \quad (5)$$

$$H(\%) = \frac{H \times 100}{H + B + F} \quad (6)$$

$$B(\%) = 100 - F(\%) - H(\%) \quad (7)$$

3.3.5 Imagens cintilográficas

Quatro animais, selecionados aleatoriamente, foram anestesiados segundo o protocolo já descrito. Em dois animais administrou-se via veia lateral da cauda 0,5 mL da solução $^{99m}\text{TcO}_4^-$ com atividade medindo 118,4 MBq (3,2 mCi) e 107,3 MBq (2,9 mCi). Nos animais restantes foi injetado 0,5 mL da solução de $^{99m}\text{TcO}_2$ com os respectivos valores de atividade: 118,4 MBq (3,2 mCi) e 107,3 MBq (2,9 mCi). Após a administração intravenosa nas espécies, posicionou-se os animais em decúbito ventral, sob uma plataforma de cortiça e tomou-se imagens estáticas na visão anterior e posterior. As imagens cintilográficas foram realizadas em uma gama-câmara ADAC Vertex-Plus de baixa energia e alta resolução, utilizando detector duplo, com tempos de 5, 15, 30, 45 e 60 minutos após a injeção. As regiões de interesse (ROI) bexiga, cérebro, coração, estômago, fígado, rim direito, rim esquerdo e tireoide foram delineadas e intercomparadas por captação da atividade, em contagem por minuto (cpm).

O protocolo de aquisição de imagens cintilográficas para o ^{99m}Tc -1-TG foi descrito por BRASILEIRO (2010b). A autora realizou as imagens 5, 15, 30, 45 e 60 minutos após a injeção do complexo. A captação do radiofármaco nos animais, em cada tempo, foi determinada pela análise da atividade, em contagem por minuto, nos ROIs delimitados.

3.3.6 Imagens radiográficas

Um animal foi selecionado de forma randômica para a aquisição de imagens radiológicas através do aparelho de Raios X BR100 Meditronix com rendimento máximo 100 mA – 90 kV. O exame foi realizado com um campo de irradiação de 30 cm x 20 cm, com

fator de exposição 55 kV e 14 mAs. O animal foi anestesiado e, posicionado em decúbito ventral sob uma plataforma de cortiça.

3.3.7 Sobreposição de imagens

As imagens radiográficas obtidas foram sobrepostas às imagens cintilográficas com o objetivo de auxiliar a identificação anatômica de órgãos e tecidos da última. A sobreposição ocorreu pela junção das imagens radiográficas e cintilográficas a partir de pontos de referências pré-determinados nas plataformas de cortiça. O tratamento das imagens foi realizado pelo *software* Macromedia Fireworks 8.

3.3.8 Imagens tomográficas

O exame tomográfico do animal foi realizado por um tomógrafo GE Hi Speed CT/e, tensão de 120 kV, corrente 80 mA e tempo de exposição igual a 2000 ms. Foram adquiridos vinte e sete cortes axiais com espessura de 1 mm e intervalo de 3 mm entre os cortes. Utilizou-se a tecnologia de renderização volumétrica para a reconstrução tridimensional. O animal foi anestesiado de acordo com o protocolo e posicionado em decúbito ventral sob uma plataforma de cortiça. As imagens tomográficas foram obtidas para a construção, via SISCODES, de um modelo de *voxels* completo do animal que possibilitou simular a interação da radiação com os tecidos através do código Monte Carlo N-Particle.

3.3.9 Construção do modelo de voxels via SISCODES

A primeira etapa da modelagem computacional constituiu o tratamento das imagens tomográficas e construção de um modelo de camadas utilizando o programa SISCODES. Nessa etapa, cada imagem foi associada a uma posição no eixo Z, longitudinal, de acordo com o intervalo, em milímetros, entre os cortes tomográficos axiais. Definiu-se um quadro de captura da imagem a ser tratada e a dimensão do voxel, visando atingir o melhor grau de resolução. A partir dessas parametrizações pôde-se gerar um modelo de cinzas da imagem.

Para construção do modelo de *voxels* foi necessário delimitar todas as estruturas presentes na imagem do rato e associá-las a um banco de tecidos, cada um com sua composição química correspondente.

Para estabelecer as regiões de interesse, alguns órgãos definidos, anteriormente, no modelo de *voxels* foram associados aos órgãos onde a captação dos radiofármacos foi observada. Definiram-se, também, os órgãos em que se deseja saber a deposição de dose pela emissão de radiação proveniente dos órgãos fontes.

3.3.10 Simulação computacional

Nesta etapa, todas as regiões de interesse foram exportadas e os órgãos fontes associados à emissão de radiação gama do radionuclídeo tecnécio-99m incorporado. Após a geração dos arquivos MCNP, a execução foi iniciada. O cálculo da fluência de partículas no Monte Carlo N-Particle foi realizado pela simulação da interação da radiação com o tecido e o resultado, interpretado estatisticamente pelo código, foi expresso em termos da dose D pelo número de partículas $N(p)$ incidentes no volume requerido.

Para determinar a dose depositada nas várias regiões de interesse, é necessário obter, primeiramente, o número de transformações radioativas ocorridas no intervalo de tempo do exame.

No estudo biocinético, foram coletados valores da atividade nos ROIs delimitados para determinados tempos de injeção do radiofármaco e obtidas curvas da atividade em função do tempo.

Se $f(t)$ é uma função contínua, definida como a atividade $A(t)$ presente em um órgão específico no intervalo temporal $a \leq x \leq b$ igual ao tempo de exame, a integração de $f(t)$ resulta em:

$$\int_a^b f(t)dt = \int_a^b A(t)dt = N(t) \quad (8)$$

Onde $N(t)$ é o número de transformações ocorridas no intervalo de tempo definido.

Logo, o número de partículas $N(p)$ emitidas é encontrado pelo produto entre o resultado obtido na integral, ou seja, $N(t)$ e, o somatório do número de partículas emitidas por transformação $\sum N(p).t^{-1}$ nas principais formas de decaimento do tecnécio-99m (Tabela 4).

$$N(p) = N(t) \cdot \sum N(p).t^{-1} \quad (9)$$

Multiplicando o número médio de partículas pelo resultado da simulação da interação dos fótons com a matéria, fornecido pelo MCNP em termos de $Gy.fótons^{-1}$, encontra-se a dose ponderada D em cada órgão de interesse.

$$D = N(p) \frac{D}{N(p)} \quad (10)$$

3.3.11 Cálculo da Dose Efetiva

A dose efetiva foi calculada utilizando as equações listadas abaixo e os fatores de peso dos tecidos w_T de acordo com a *International Commission on Radiological Protection, 2007* (ICRP,2007).

A dose equivalente média H_T em um órgão ou tecido T é dada por:

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R} \quad (11)$$

Onde $D_{T,R}$ é a dose média absorvida de uma radiação R em um tecido ou órgão T , e w_R é o fator de peso da radiação. w_R é igual a unidade para todos os tipos de radiação utilizados em diagnóstico de Medicina Nuclear.

A dose efetiva E é calculada pela soma ponderada das doses equivalentes em todos os tecidos ou órgãos do corpo:

$$E = \sum_T w_T H_T \quad (12)$$

Onde e w_T é a sensibilidade relativa do tecido à radiação, fornecidos pela Tabela 5, conforme dados da ICRP (2007).

Tabela 5. Fatores de peso dos tecidos para o cálculo da dose efetiva E segundo recomendações da ICRP (2007).

Tecido	w_T	Soma dos valores de w_T
Medula, cólon, pulmão, estômago, mama, tecidos restantes*	0.12	0.72
Gônadas	0.08	0.08
Bexiga, esôfago, fígado, tireoide	0.04	0.16
Superfícies ósseas, cérebro, glândulas salivares, pele	0.01	0.04
Total	-	1

* Tecidos restantes: Adrenais, região extratorácica, vesícula biliar, coração, rins, linfonodos, musculo, mucosa oral, pâncreas, próstata, intestino delgado, baço, timo, colo uterino.

Fonte: Adaptada de ICRP, 2007

CAPÍTULO 4 - RESULTADOS

4.1 Pureza radioquímica do $^{99m}\text{Tc-1-TG}$

Na verificação da pureza radioquímica do complexo $^{99m}\text{Tc-1-TG}$ por BRASILEIRO e colaboradores (2010a), o cromatograma utilizando SG/Acetona mostrou a presença de um pico definido, correspondente ao complexo $^{99m}\text{Tc-1-TG}$ que permaneceu na origem. A presença de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ não foi observada. BRASILEIRO (2010a) avaliou o cromatograma utilizando sílica gel e solução salina como solvente, e verificou a presença de $^{99m}\text{Tc-1-TG}$ para um alto valor do fator de retenção. A medida dos valores da atividade foi realizada por um radiocromatógrafo e o rendimento de marcação obtido foi superior a 98,38%.

4.2 Pureza radioquímica do $^{99m}\text{TcO}_4^-$

O rendimento radioquímico do pertecnetato, eluído diretamente do gerador, foi determinado por cromatografia em camada delgada usando papel whatman n°1 como fase estacionária e acetona como fase móvel. O $^{99m}\text{TcO}_4^-$ foi totalmente carregado pelo solvente, como mostrado na Figura 5.

Foram feitas cinco medidas para a atividade presente na metade superior do cromatograma. O valor $30,7 \pm 0,1 \mu\text{Ci}$ foi obtido pela média aritmética das medidas e seu desvio foi calculado pelo método de derivadas parciais. O mesmo procedimento foi realizado para o cálculo da atividade total da fita igual a $31,0 \pm 0,1 \mu\text{Ci}$. Aplicando a equação (5), encontrou-se 99% de tecnécio livre na solução.

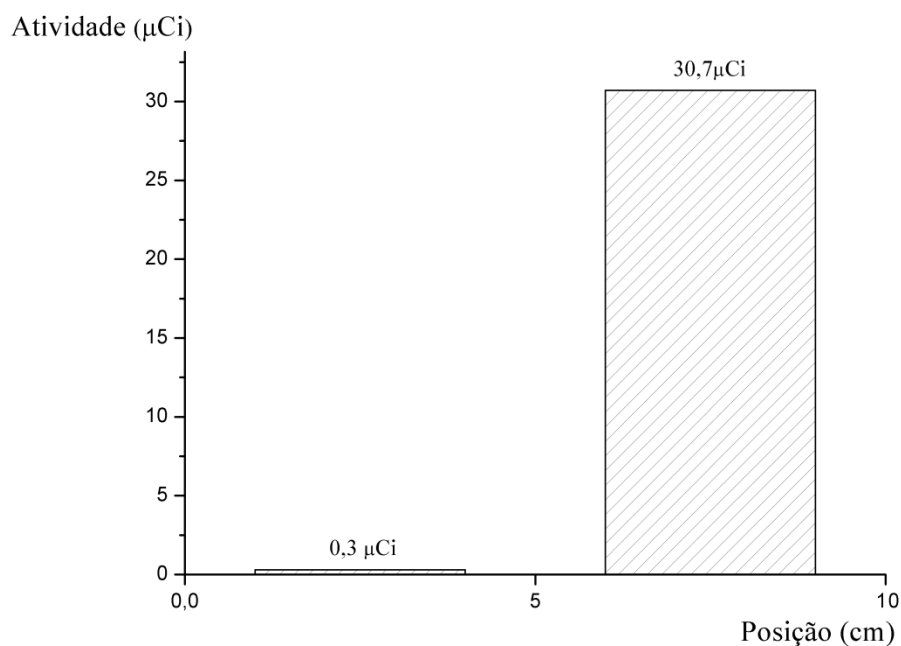


Figura 5. Histograma da atividade encontrada no cromatograma em função da posição para o $^{99m}\text{TcO}_4^-$ em acetona.

4.3 Pureza radioquímica do $^{99m}\text{TcO}_2$

Para determinação da pureza radioquímica do $^{99m}\text{TcO}_2$, novamente foi utilizado papel whatman n°1, mas solução salina como fase móvel. Observou-se pelo histograma apresentado na Figura 6 que o tecnécio hidrolisado ficou retido na origem da fita.

Foram tomadas cinco medidas da atividade presente na metade inferior do cromatograma. Através de médias aritméticas e do cálculo de seu desvio padrão o valor encontrado foi $29,5 \pm 0,1 \mu\text{Ci}$. O procedimento se repetiu para o cálculo da atividade total da fita $30,5 \pm 0,1 \mu\text{Ci}$.

A relação da atividade medida para o $^{99m}\text{TcO}_2$ em função da atividade total, equação (6), indicou que 96% do tecnécio-99m foi reduzido.

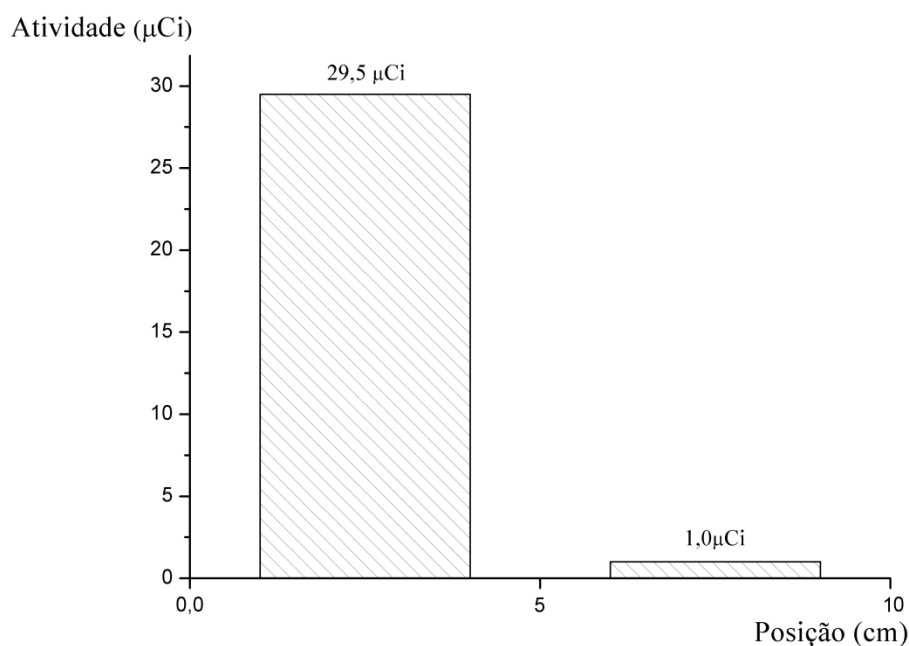


Figura 6. Histograma da atividade encontrada no cromatograma em função da posição para o $^{99m}\text{TcO}_2$ em solução salina.

4.4 Imagens cintilográficas

A aquisição de imagens cintilográficas da biodistribuição do complexo $^{99m}\text{Tc-1-TG}$ foi descrita por BRASILEIRO (2010b). Para as espécies $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e $^{99m}\text{TcO}_2$, imagens cintilográficas de quatro animais foram realizadas 5, 15, 30, 45 e 60 minutos após a injeção endovenosa dos compostos. A captação do radiofármaco em cada animal foi determinada pela análise da atividade, em contagem por minuto (cpm), em cada ROI de interesse e, foram expressas em termos da porcentagem de atividade injetada (%ATI).

As Figuras 7(A) e 7(B) mostram a imagem da biodistribuição de $^{99m}\text{Tc-1-TG}$ realizada 30 minutos após a injeção sobreposta à imagem radiográfica do animal. A Figura 8 e a Tabela 6 apresentam a biocinética em um animal após administração intravenosa do radiofármaco.

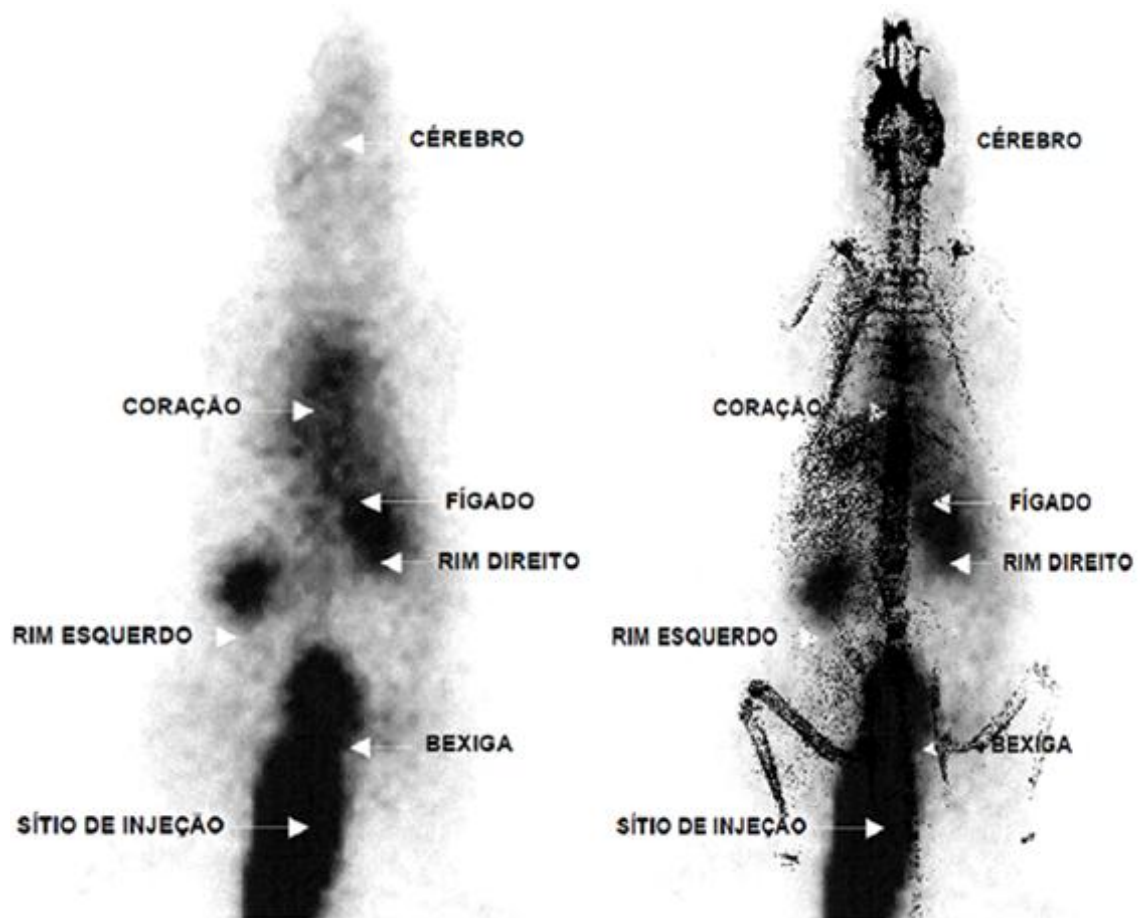


Figura 7. (A) Imagem cintilográfica estática, projeção ventral, 30 minutos após a injeção intravenosa de ^{99m}Tc -1-TG (37 MBq/0,1 mL). (B) Superposição das imagens radiográficas e cintilográficas 30 minutos após a injeção intravenosa de ^{99m}Tc -1-TG (37 MBq/0,1 mL).

Fonte: (A) Adaptada de BRASILEIRO *et al.*, (2010b).

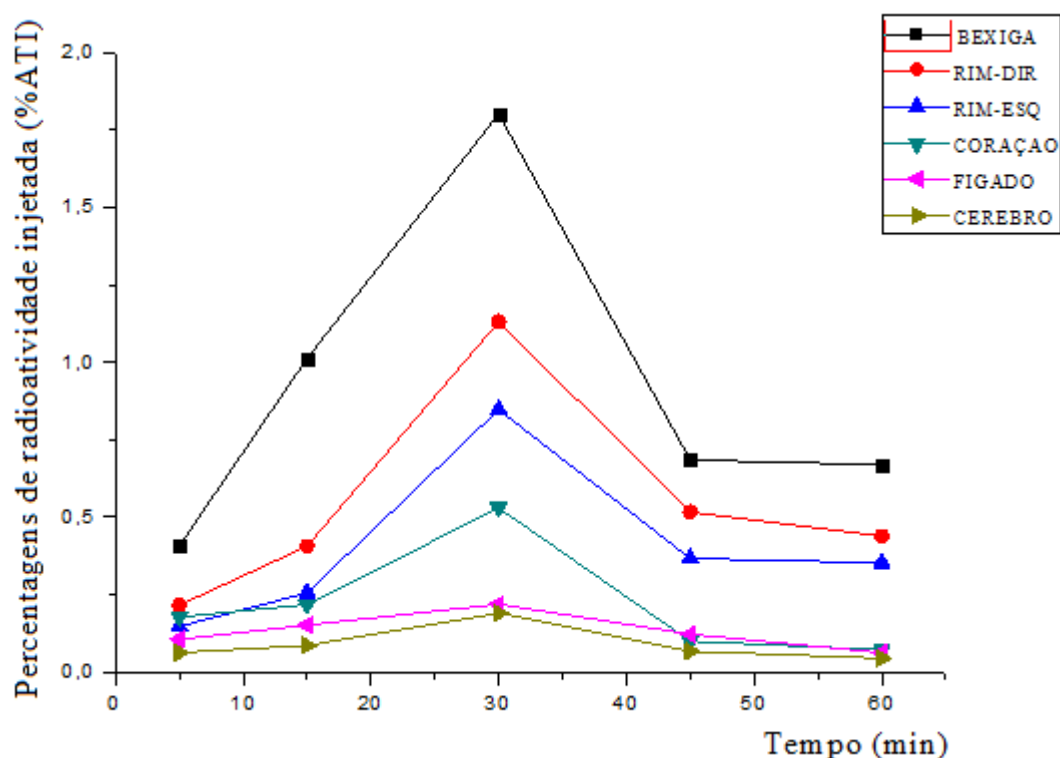


Figura 8. Biocinética, em termos da porcentagem de radioatividade injetada (%ATI), obtida 5, 15, 30, 45 e 60 minutos após injeção intravenosa de ^{99m}Tc -1-TG (37 MBq/0,1 mL).

Fonte: Modificada de BRASILEIRO *et al.*, (2010b).

Tabela 6. Valores de contagens radioativas por minuto, em cada órgão do animal, nos diversos tempos estudados, após injeção intravenosa de ^{99m}Tc -1-TG (37 MBq/0,1 mL).

Órgãos	5 minutos	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos
Bexiga	8030	19955	35506	13482	13186
Rim direito	4244	7999	22289	10173	8645
Rim esquerdo	2882	5021	16702	7207	6936
Coração	3488	4277	10432	1945	1396
Fígado	2069	2973	4301	2391	1208
Cérebro	1215	1679	3728	1308	866

Fonte: BRASILEIRO *et al.*, (2010b)

A biodistribuição do ^{99m}Tc -1-TG exibida pela Figura 7 indica que o complexo ^{99m}Tc -1-TG apresentou captação nos rins, bexiga, fígado e coração. Observa-se a baixa captação no

cérebro quando comparado aos outros órgãos avaliados. Os dados biocinéticos da Figura 8 e Tabela 6 evidenciaram maior captação nos rins e bexiga, indicativa de excreção renal do radiofármaco. A metabolização do complexo é comprovada pela diminuição da atividade em todos os órgãos de interesse trinta minutos após a injeção (BRASILEIRO *et al.*, 2010b).

As Figuras 9(A) e 9(B) mostram a imagem da biodistribuição do $^{99m}\text{TcO}_4^-$ realizada 30 minutos após a injeção sobreposta à imagem radiográfica do animal. A biocinética em um animal é exibida pela Figura 10 e Tabela 7.

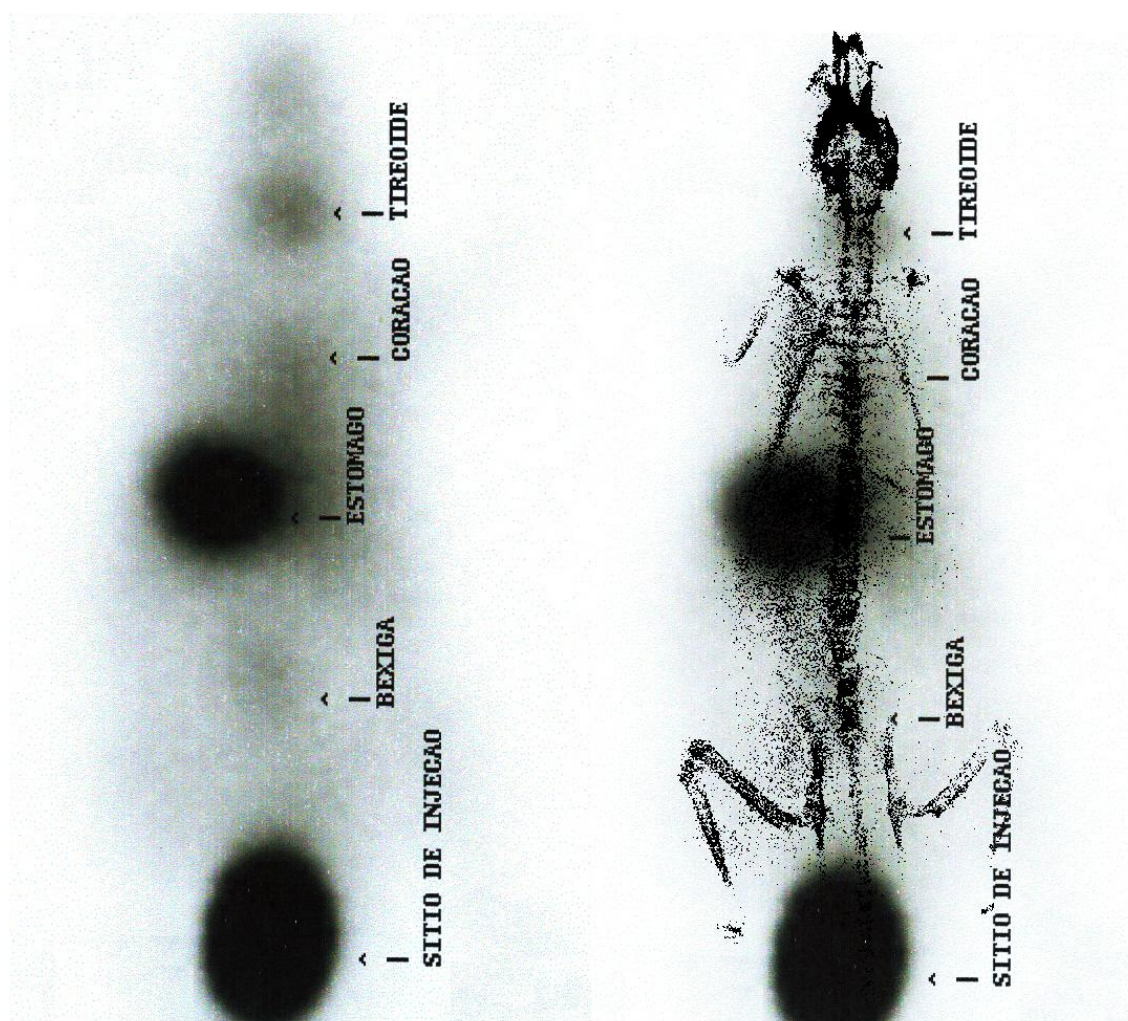


Figura 9. (A) Imagem cintilográfica estática, projeção ventral, 30 minutos após a injeção intravenosa de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (37 MBq/0,1 mL).(B) Superposição das imagens radiográficas e cintilográficas 30 minutos após a injeção intravenosa de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (37 MBq/0,1 mL).

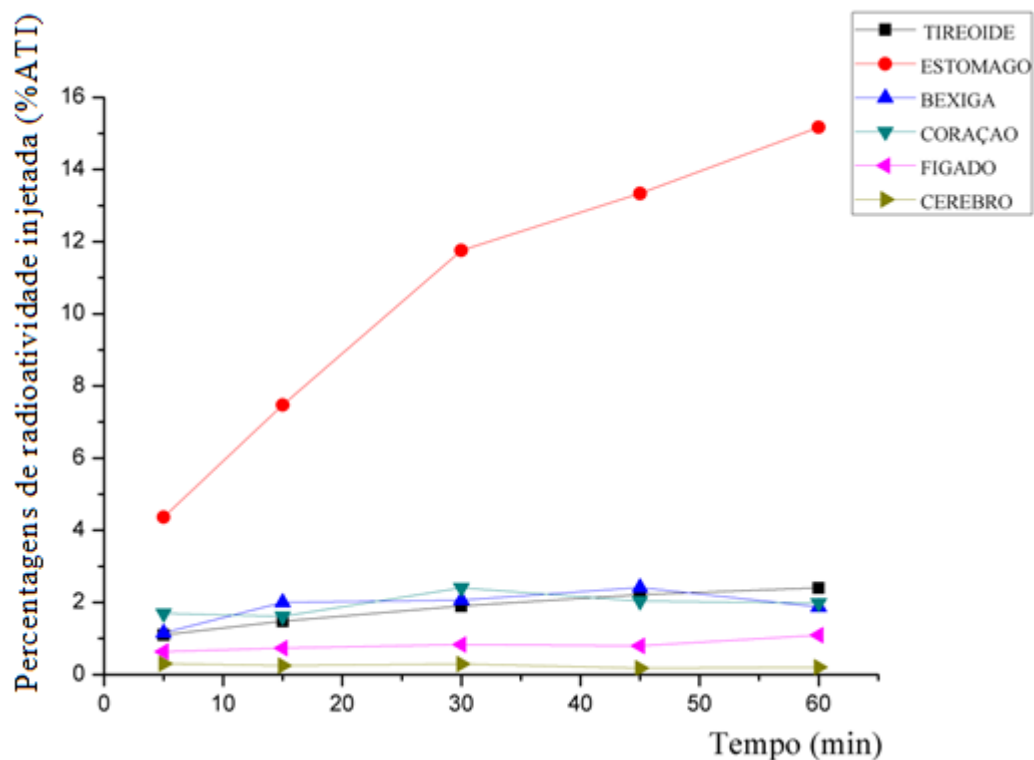


Figura 10. Biocinética, em termos da porcentagem de radioatividade injetada (%ATI), obtida 5, 15, 30, 45 e 60 minutos após injeção intravenosa de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (37 MBq/0,1 mL).

Tabela 7. Valores de contagens radioativas por minuto, em cada órgão do animal, nos diversos tempos estudados, após injeção intravenosa de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (37 MBq/0,1 mL).

Órgãos	5 minutos	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos
Tireoide	27374	36758	47371	55294	59799
Estômago	108607	185956	292661	331918	377683
Bexiga	28834	49831	51384	60137	46694
Coração	42240	40167	59905	50731	49331
Fígado	15901	18183	20717	19879	27247
Cérebro	7452	6112	7316	4366	5014

Valores consideráveis de atividade foram encontrados na bexiga, estômago, coração e tireoide, de acordo com a Figura 9. O cérebro e o fígado foram os órgãos de menor captação. Não foi possível determinar o número de contagens por minuto para os rins direito e esquerdo, uma vez que a atividade encontrada no estômago e no fígado se sobrepôs a desses órgãos. Ressalta-se que biodistribuição não reproduziu claramente a função de captação,

metabolização e eliminação. Em geral houve um aumento das contagens em todos os órgãos de interesse, como pode ser visto na Tabela 7 e Figura 10.

A imagem da biodistribuição do $^{99m}\text{TcO}_2$ realizada 30 minutos após a injeção intravenosa do radiofármaco e a superposição desta por uma imagem radiográfica é ilustrada pela Figura 11 (A) e (B), respectivamente. A Figura 12 e a tabela 8 apresentam a biocinética em um animal após a administração.

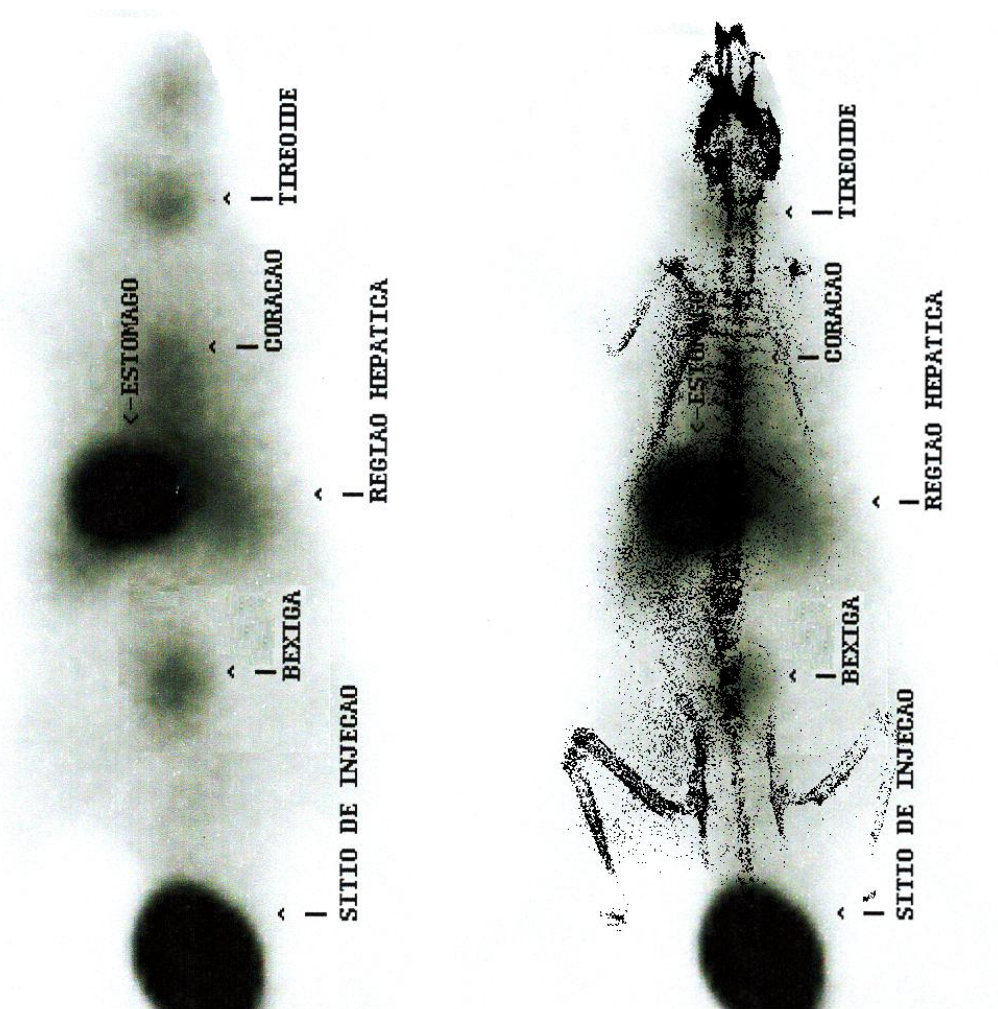


Figura 11. (A) Imagem cintilográfica estática, projeção ventral, 30 minutos após a injeção intravenosa de $^{99m}\text{TcO}_2$ (37 MBq/0,1 mL). (B) Superposição das imagens radiográficas e cintilográficas 30 minutos após a injeção intravenosa de $^{99m}\text{TcO}_2$ (37 MBq/0,1 mL).

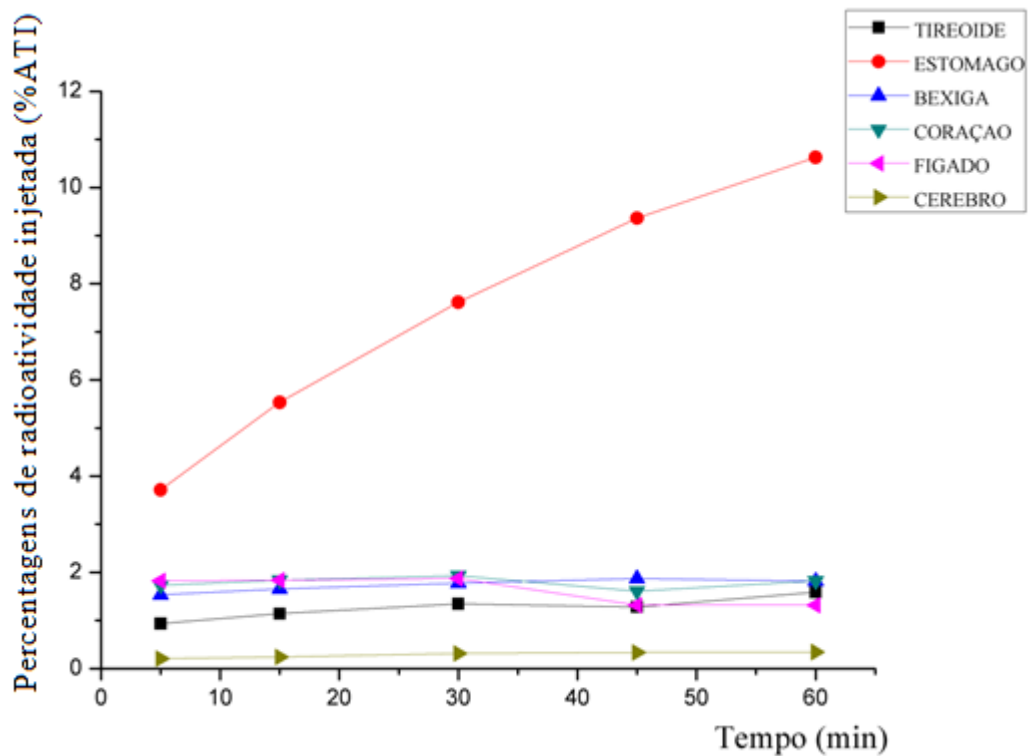


Figura 12. Biocinética, em termos da porcentagem de radioatividade total (%ATI), obtida 5, 15, 30, 45 e 60 minutos após injeção intravenosa de $^{99m}\text{TcO}_2$ (37 MBq/0,1 mL).

Tabela 8. Valores de contagens radioativas por minuto, em cada órgão do animal, nos diversos tempos estudados, após injeção intravenosa de $^{99m}\text{TcO}_2$ (37 MBq/0,1 mL).

Órgãos	5 minutos	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos
Tireoide	21345	26074	30793	29262	36278
Estômago	84905	126483	174061	213996	242916
Bexiga	35018	37822	40572	42808	41530
Coração	39606	41986	44192	36777	41713
Fígado	41695	42010	42706	30075	30100
Cérebro	4688	5469	7207	7578	7851

Em relação ao $^{99m}\text{TcO}_2$, as imagens cintilográficas mostraram biodistribuição na bexiga, estômago, coração, tireoide e cérebro. Sensivelmente, o fígado apresentou maior captação de $^{99m}\text{TcO}_2$ que outros compostos estudados, como evidenciado na Figura 11. Os valores de cpm dos rins direito e esquerdo não foram incluídos nas tabelas e figuras pela

difficuldade em definir o ROI dessa região sem contabilizar atividades de outros órgãos próximos. Observou-se, também, um aumento geral das contagens em todos os órgãos de interesse, Figura 12, Tabela 8.

4.5 Modelo de voxels

A modelagem computacional da biodistribuição dos radiofármacos se iniciou com a construção de um modelo de *voxels* do animal. Em um modelo de *voxels* completo, foram identificados os tecidos epitelial, ósseo, cartilaginoso e adiposo; a musculatura do animal e, também, outros órgãos como os rins, bexiga, reto, intestino delgado e grosso, estômago, fígado, coração, pulmão, tireoide, cérebro e medula, Figuras 13 e 14. Foi levado em consideração a representação de fezes e gases, conteúdo estomacal e presença de ar nas vias aéreas. Devido à dificuldade de visualizar e distinguir alguns órgãos presentes na região abdominal, esses foram identificados genericamente como tecido mole.

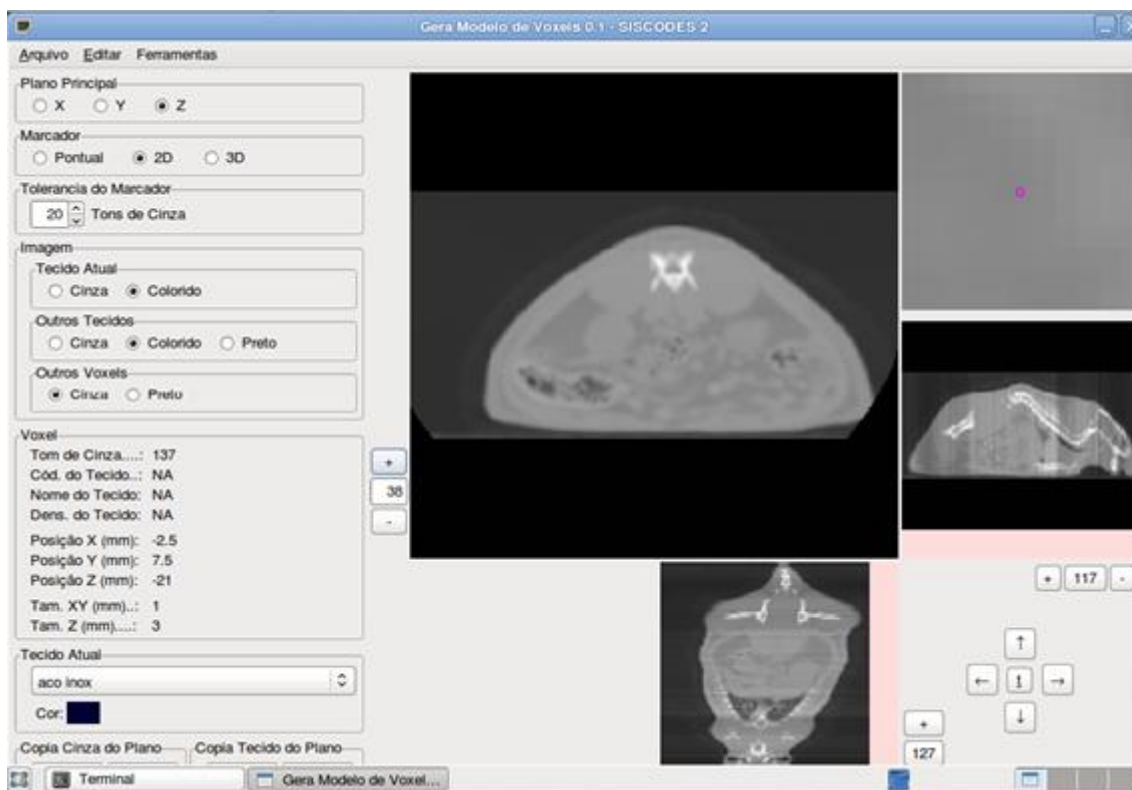


Figura 13. Corte axial do abdome do rato via SISCODES.

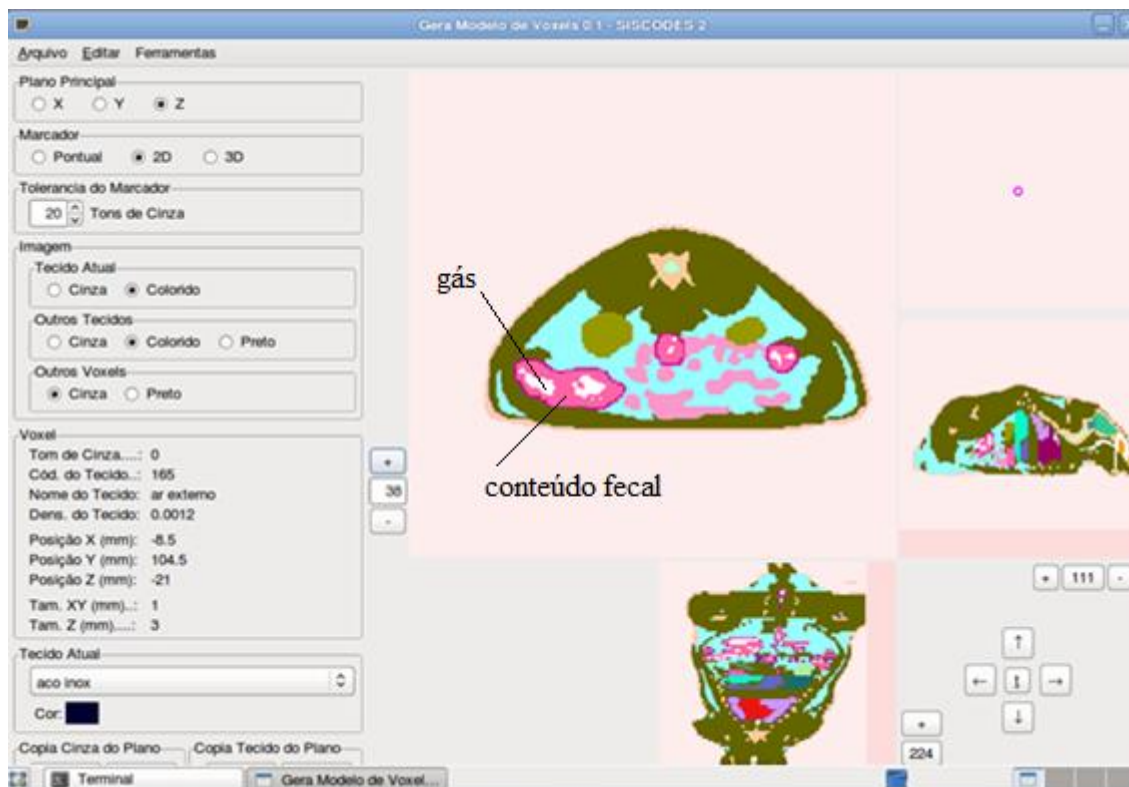


Figura 14. Definição das estruturas em um corte axial do abdome do rato. Destaque para os rins, intestinos delgado e grosso e medula espinhal. Observe a representação das fezes e de gases no interior do intestino grosso.

O programa SISCODES permitiu estabelecer os órgãos de residência para cada radiofármaco e os tecidos para avaliação da dose absorvida pela biodistribuição das espécies $^{99m}\text{Tc-1-TG}$, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e $^{99m}\text{TcO}_2$ (Figura 15). Os órgãos fontes definidos foram: bexiga, cérebro, coração, fígado, estômago, rim direito e esquerdo e, tireoide.

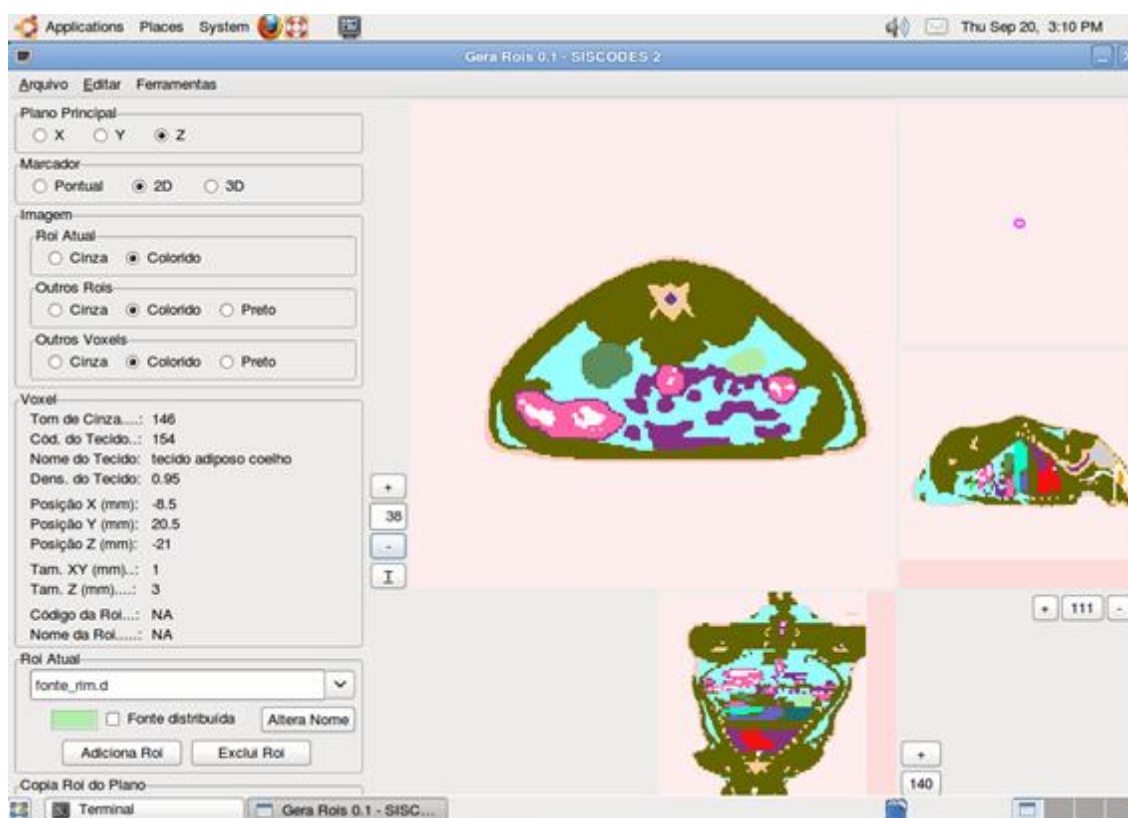


Figura 15. Representação dos órgãos fonte, rim direito e rim esquerdo, em corte axial do abdome do rato.

4.6 Análise dosimétrica da biodistribuição dos compostos

Integrando, individualmente, as curvas biocinéticas, apresentadas nas Figuras 8,10 e 12, no intervalo temporal compreendido entre 5 e 60 minutos pós injeção dos compostos, obtém-se o número de transformações $N(t)$ ocorridas (Tabela 9).

Tabela 9. Número de transformações N(t) ocorridas entre 5 e 60 minutos após a administração dos compostos.

Órgão fonte	N(t) (10^7)		
	$^{99m}\text{TcO}_4^-$	$^{99m}\text{TcO}_2$	$^{99m}\text{Tc-1-TG}$
Bexiga	796,4	622,6	303,7
Cérebro	93,14	104,9	29,32
Coração	782,9	633,5	71,91
Fígado	319,7	577,5	42,17
Estômago	4300	2718	-
Rim Direito	-	-	182,2
Rim Esquerdo	-	-	132,1
Tireoide	737,4	452,6	-

O produto entre o número de transformações ocorridas e o somatório do número de partículas emitidas por transformação no decaimento do tecnécio-99m, resulta no número de partículas emitidas no intervalo de tempo definido (Tabela 10).

Tabela 10. Número de partículas emitidas em um órgão específico para diferentes compostos injetados.

Órgão fonte	Número de partículas emitidas (10^{10})		
	$^{99m}\text{TcO}_4^-$	$^{99m}\text{TcO}_2$	$^{99m}\text{Tc-1-TG}$
Bexiga	1,449	1,132	0,552
Cérebro	0,169	0,101	0,053
Coração	1,424	1,152	0,131
Fígado	0,582	1,050	0,077
Estômago	7,823	4,944	-
Rim Direito	-	-	0,331
Rim Esquerdo	-	-	0,240
Tireoide	1,341	0,823	-

O número de partículas emitidas é usado como fator de ponderação pelo programa SISCODES para estabelecer a energia depositada por massa em cada órgão ou tecido devido à contribuição de todos os órgãos de residência do radiofármaco. O resultado dosimétrico pode, então, ser expresso numericamente ou em gradientes de isodoses.

A Tabela 11 mostra a dose absorvida nos principais órgãos de interesse do animal e a dose efetiva para os três compostos injetados. Apresenta também a dose extrapolada nesses órgãos para o homem. A estimativa foi feita considerando a razão entre as massas dos órgãos de uma representação hipotética de um rato modelo, descritas por BAILEY (2004) e KANERVA (1983), e a massa dos órgãos de um homem padrão.

Os resultados estão expressos em mGy/MBq, ou seja, independem da atividade injetada. Espera-se, portanto, pela definição de dose absorvida, que para a mesma energia média depositada, um órgão de maior massa, apresente uma dose menor.

Tabela 11. Dose absorvida nos órgãos de interesse e dose efetiva.

	Dose absorvida (mGy/MBq)			Dose estimada no homem (mGy/MBq)		
Órgão	$^{99m}\text{TcO}_4^-$	$^{99m}\text{TcO}_2$	$^{99m}\text{Tc-1-TG}$	$^{99m}\text{TcO}_4^-$	$^{99m}\text{TcO}_2$	$^{99m}\text{Tc-1-TG}$
Bexiga	7,7(\pm 0,2)	6,6(\pm 0,2)	3,7(\pm 0,2)	4,6(\pm 0,8) x10 ⁻²	4,0(\pm 0,8) x10 ⁻²	2,2(\pm 0,8) x10 ⁻²
Cérebro	6,1(\pm 0,2) x10 ⁻¹	6,3(\pm 0,2) x10 ⁻¹	1,5(\pm 0,2) x10 ⁻¹	1,2(\pm 0,8) x10 ⁻³	1,3(\pm 0,8) x10 ⁻³	3,1(\pm 0,8) x10 ⁻⁴
Coração	5,6(\pm 0,1)	4,7(\pm 0,1)	6,0(\pm 0,1) x10 ⁻¹	3,1(\pm 0,7) x10 ⁻²	2,6(\pm 0,7) x10 ⁻²	3,3(\pm 0,7) x10 ⁻³
Fígado	3,7(\pm 0,1)	4,6(\pm 0,1)	1,3(\pm 0,1)	4,8(\pm 0,7) x10 ⁻²	5,9(\pm 0,7) x10 ⁻²	1,6(\pm 0,7) x10 ⁻²
Trato Gastrointestinal / Estômago	7,9(\pm 0,2) / 3,8(\pm 0,1)	6,1(\pm 0,2) / 2,7(\pm 0,1)	1,6(\pm 0,2) / 4,0(\pm 0,1) x10 ⁻²	4,3(\pm 0,8) x10 ⁻² / 2,1(\pm 0,7) x10 ⁻²	3,3(\pm 0,9) x10 ⁻² / 1,5(\pm 0,7) x10 ⁻²	8,7(\pm 0,8) x10 ⁻³ / 2,2(\pm 0,7) x10 ⁻⁴
Medula	5,2(\pm 0,2) x10 ⁻¹	4,1(\pm 0,2) x10 ⁻¹	7,7(\pm 0,2) x10 ⁻²	4,1(\pm 0,8) x10 ⁻³	3,2(\pm 0,8) x10 ⁻³	6,5(\pm 0,8) x10 ⁻⁴
Osso	1,3(\pm 0,2) x10 ⁺¹	1,1(\pm 0,2) x10 ⁺¹	1,8(\pm 0,2)	5,8(\pm 0,8) x10 ⁻²	4,9(\pm 0,8) x10 ⁻²	8,1(\pm 0,8) x10 ⁻³
Pulmões	7,2(\pm 0,1)	5,8(\pm 0,1)	7,3(\pm 0,1) x10 ⁻¹	1,8(\pm 0,7) x10 ⁻²	1,5(\pm 0,7) x10 ⁻²	1,8(\pm 0,7) x10 ⁻³
Rins	2,8(\pm 0,2)	2,3(\pm 0,2)	3,1(\pm 0,2)	3,4(\pm 0,8) x10 ⁻²	2,8(\pm 0,8) x10 ⁻²	3,7(\pm 0,8) x10 ⁻²
Testículos	2,9(\pm 0,3) x10 ⁻¹	2,5(\pm 0,3) x10 ⁻¹	1,1(\pm 0,3) x10 ⁻¹	4,0(\pm 0,9) x10 ⁻³	3,5(\pm 0,9) x10 ⁻³	1,5(\pm 0,9) x10 ⁻³
Tireoide	9,8(\pm 0,2)	6,6(\pm 0,2)	3,0(\pm 0,2) x10 ⁻⁴	5,2(\pm 0,8) x10 ⁻²	3,5(\pm 0,8) x10 ⁻²	1,4(\pm 0,8) x10 ⁻⁶
Dose efetiva (mSv/MBq)	1,5(\pm 0,2)	1,2(\pm 0,2)	6,6(\pm 0,2) x10 ⁻¹	1,9(\pm 0,8) x10 ⁻²	1,5(\pm 0,8) x10 ⁻²	8,4(\pm 0,8) x10 ⁻³

Uma vez aplicados os fatores de ponderação nos resultados das simulações via MCNP, o programa SISCODES gera os gradientes de isodose nos órgãos avaliados de acordo com o modelo biocinético dos compostos $^{99m}\text{TcO}_4^-$, $^{99m}\text{TcO}_2$ e $^{99m}\text{Tc-1-TG}$. As Figuras 16 a 24 ilustram a distribuição dosimétrica em alguns órgãos.

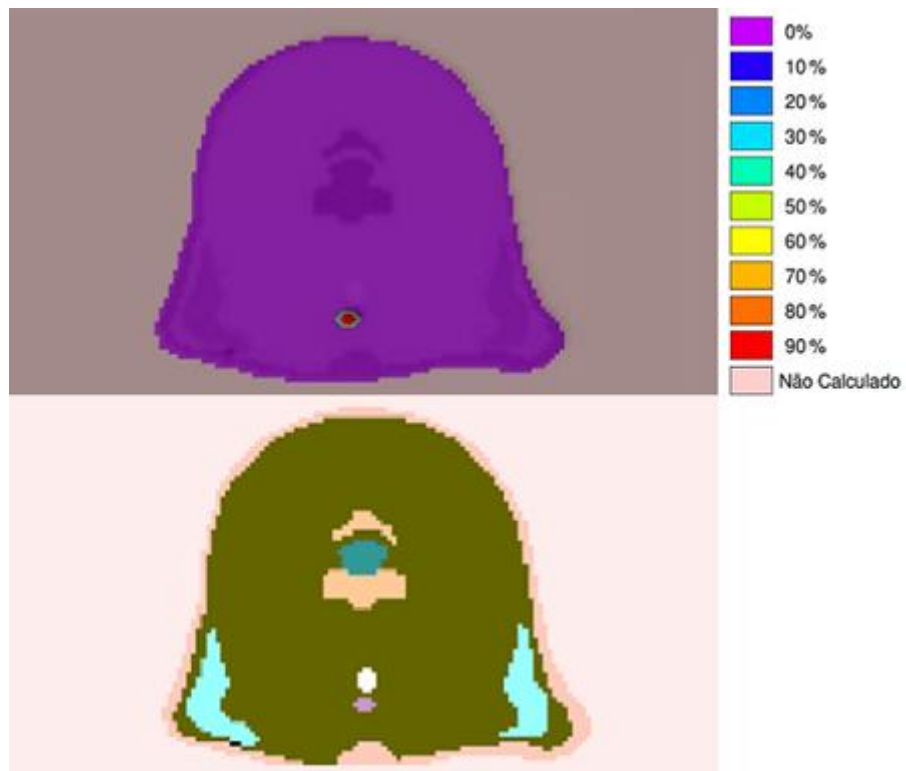


Figura 16. Dose absorvida na tireoide gerada por $^{99m}\text{TcO}_4^-$ com órgão fonte: tireoide.

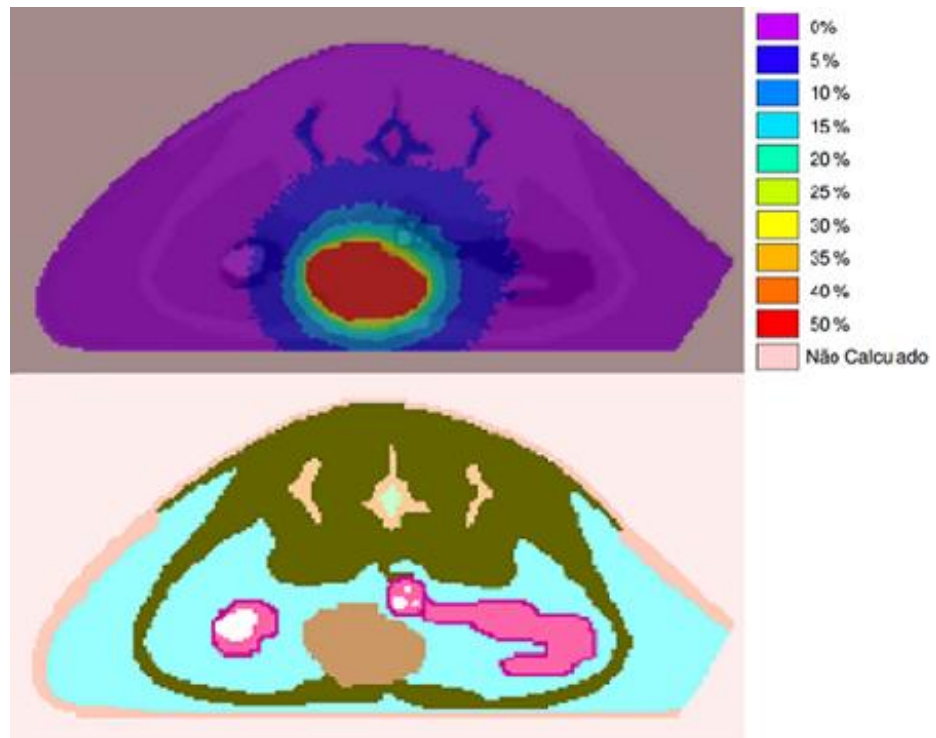


Figura 17. Dose absorvida na bexiga, intestino e cólon gerada por $^{99m}\text{TcO}_4^-$ com órgão fonte: bexiga.

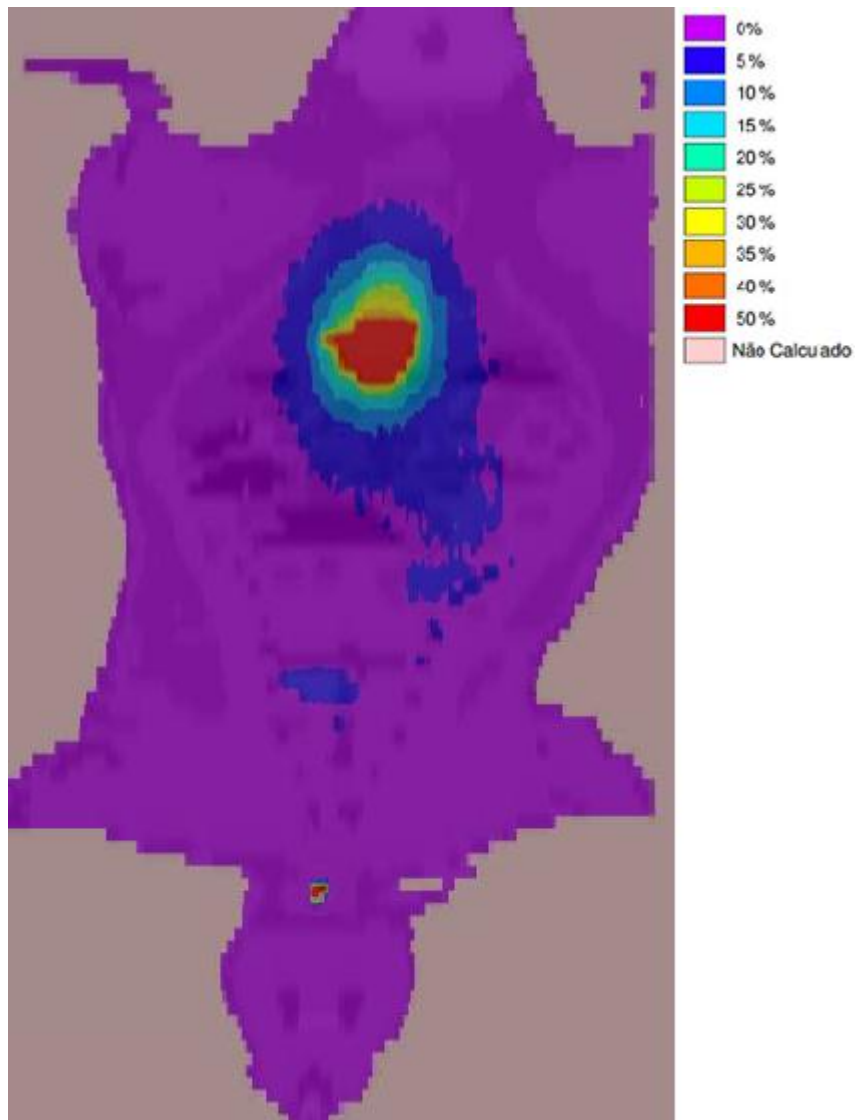


Figura 18. Dose absorvida gerada pela biodistribuição do $^{99m}\text{TcO}_4^-$ em corte coronal.

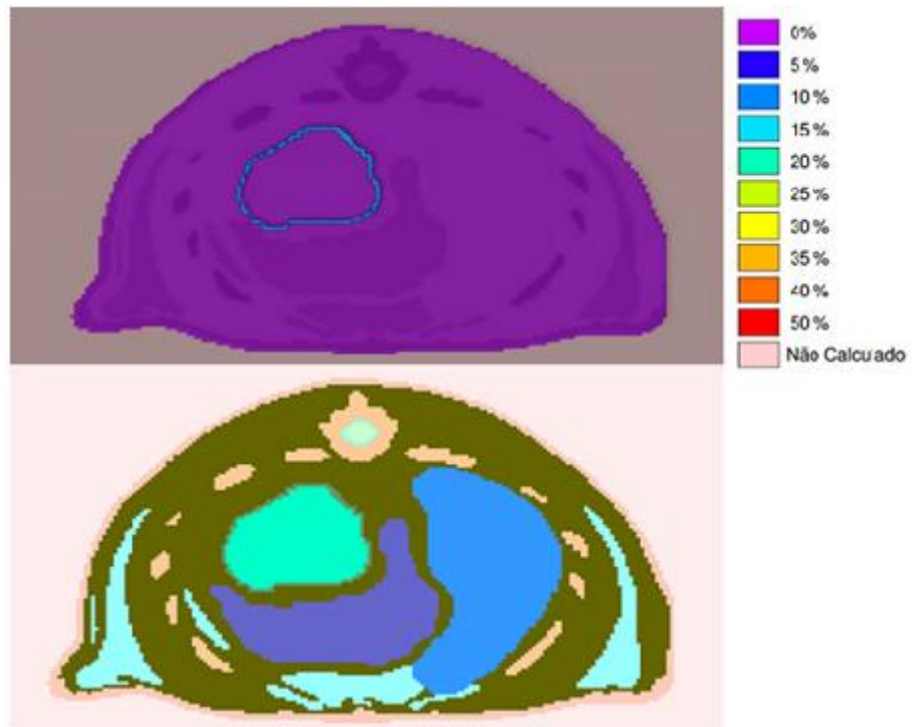


Figura 19. Dose absorvida na parede estomacal gerada por $^{99m}\text{TcO}_2$ com órgão fonte: estômago.

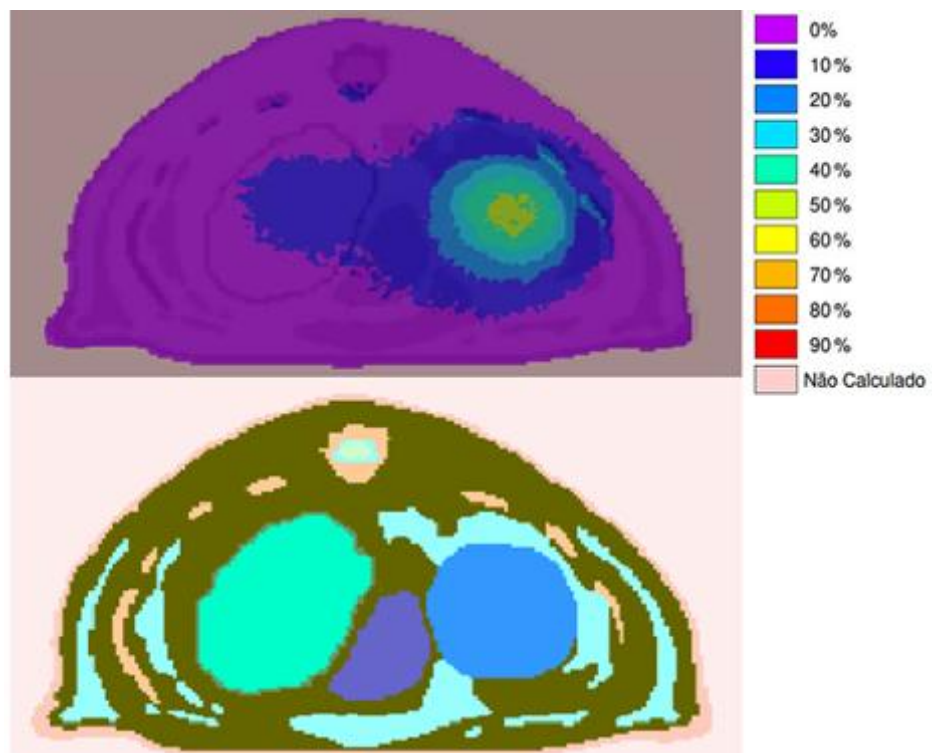


Figura 20. Dose absorvida no fígado, parede estomacal, coluna torácica e costelas gerada por $^{99m}\text{TcO}_2$ com órgão fonte: fígado.

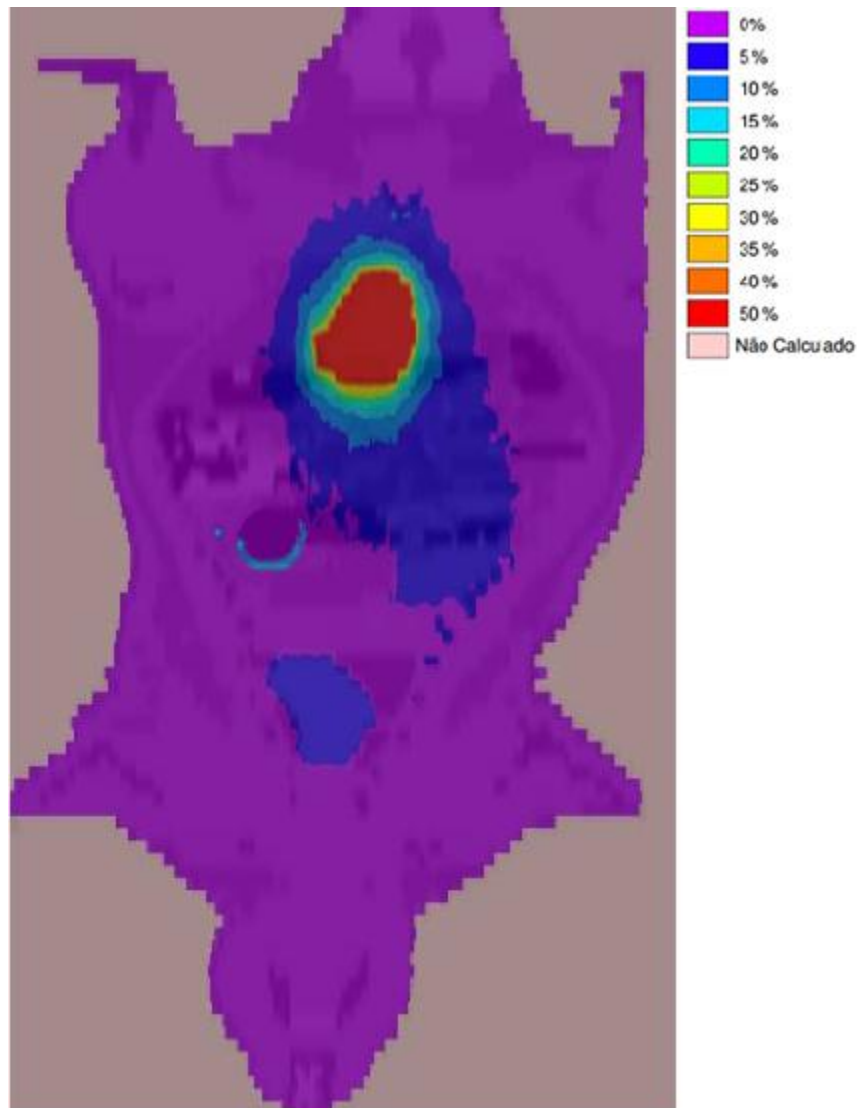


Figura 21. Dose absorvida gerada pela biodistribuição do $^{99m}\text{TcO}_2$ em corte coronal.

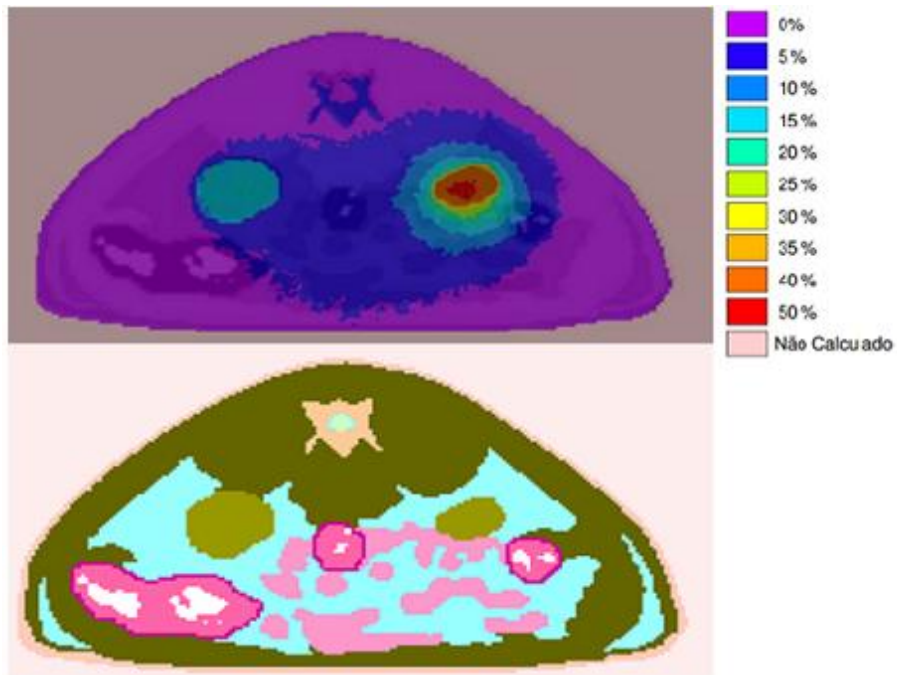


Figura 22. Dose absorvida nos rins, intestinos grosso, delgado e coluna lombar gerada por ^{99m}Tc -1-TG com órgãos fonte: rins.

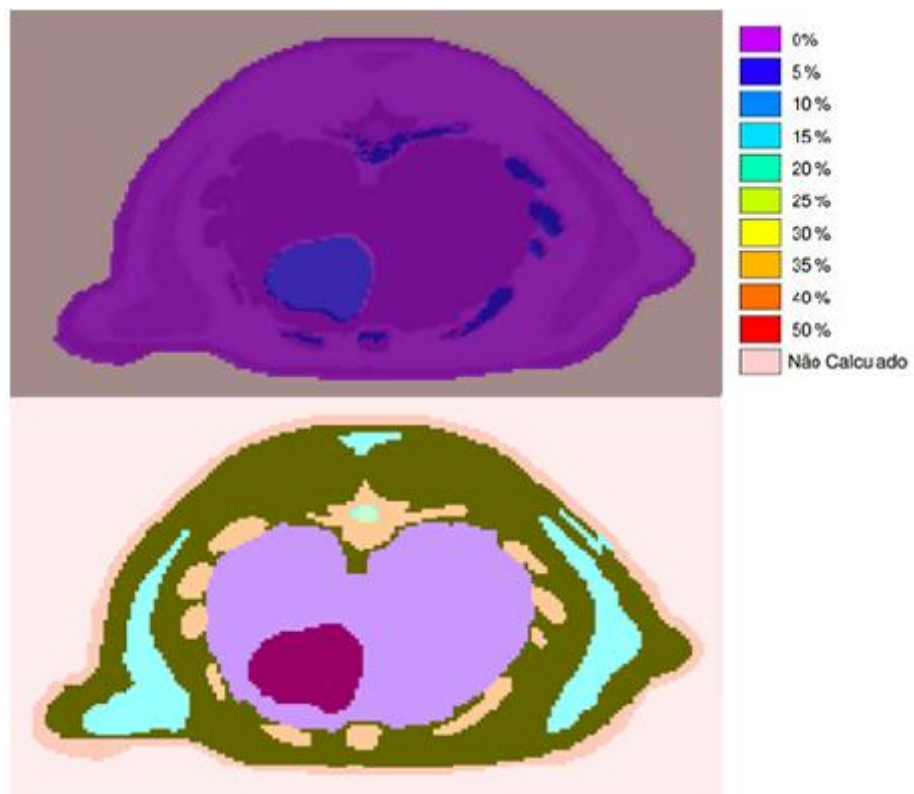


Figura 23. Dose absorvida no coração, coluna torácica e costelas gerada por ^{99m}Tc -1-TG com órgão fonte: coração.

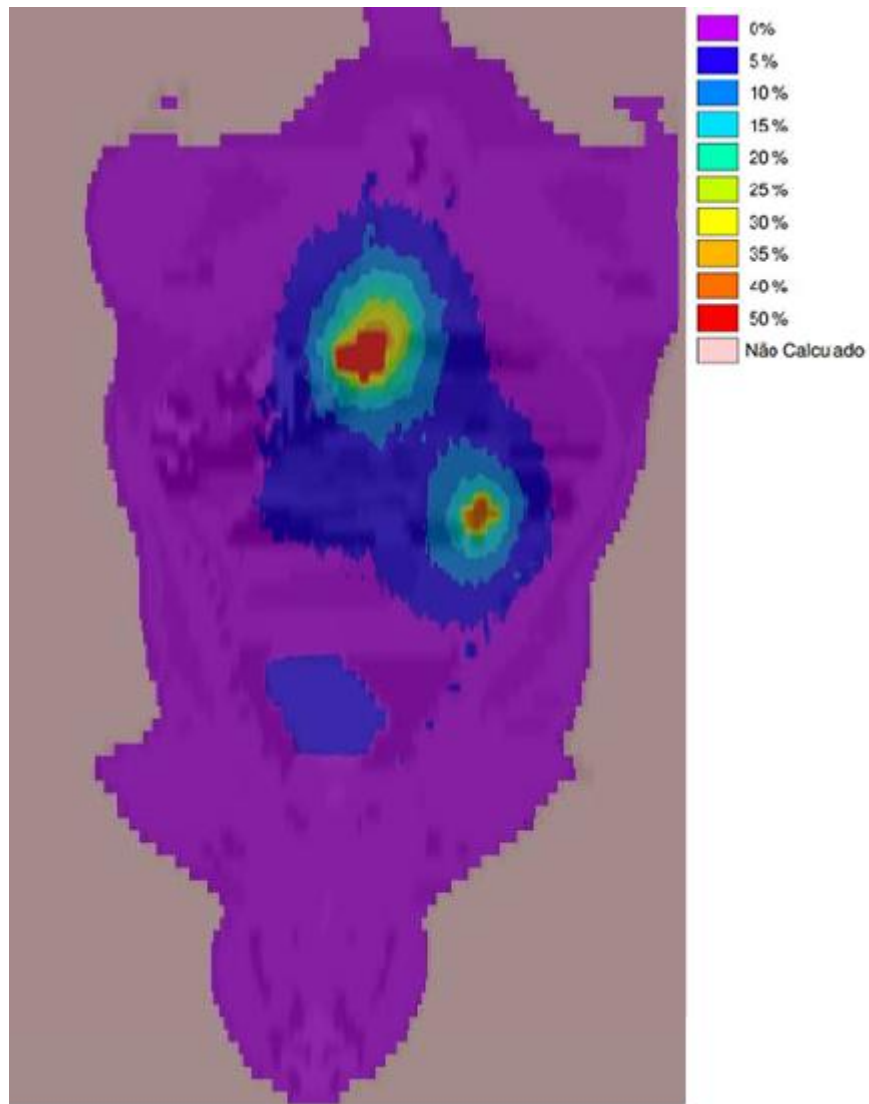


Figura 24. Dose absorvida gerada pela biodistribuição do ^{99m}Tc -1-TG em corte coronal.

A Tabela 12 exibe as doses efetivas e as doses absorvidas extrapoladas do complexo ^{99m}Tc -1-Tio- β -D-glicose comparadas às de radiofármacos correntemente utilizados no diagnóstico de Medicina Nuclear. Nos cálculos das doses absorvidas nos demais compostos apresentados foi adotado o esquema MIRD.

Tabela 12. Tabela comparativa das doses absorvidas nos órgãos de interesse e dose efetiva.

	Dose absorvida (mGy/MBq)							
Órgão	^{99m}Tc-1-TG	¹⁸F-FDG^a	¹¹C-amino^a	²⁰¹Tl- cloreto^a	^{99m}TcO₄^{-b}	⁶⁷Ga-citrato^b	¹²³I-iodeto^b	
Bexiga	2,2 x10 ⁻²	1,3 x10 ⁻¹	1,3 x10 ⁻²	3,9 x10 ⁻²	2,3 x10 ⁻²	-	-	
Cérebro	3,1 x10 ⁻⁴	3,8 x10 ⁻²	2,3 x10 ⁻³	2,2 x10 ⁻²	3,5 x10 ⁻³	-	-	
Coração	3,3 x10 ⁻³	6,7 x10 ⁻²	6,0 x10 ⁻³	1,9 x10 ⁻¹	-	-	-	
Fígado	1,6 x10 ⁻²	2,1 x10 ⁻²	9,0 x10 ⁻³	1,5 x10 ⁻¹	4,0 x10 ⁻³	1,2 x10 ⁻¹	8,1 x10 ⁻³	
Trato Gastrointestinal / Estômago (*)	8,7 x10 ⁻³ / 2,2 x10 ⁻⁴	6,2 x10 ⁻² / 1,1 x10 ⁻²	2,1 x10 ⁻² / 3,5 x10 ⁻³	1,0 x10 ⁻¹ / 1,1 x10 ⁻¹	6,7 x10 ⁻² / -	5,9 x10 ⁻² / -	6,2 x10 ⁻² / -	
Medula	6,5 x10 ⁻⁴	1,1 x10 ⁻²	3,6 x10 ⁻³	1,1 x10 ⁻¹	5,9 x10 ⁻³	1,6 x10 ⁻¹	1,2 x10 ⁻²	
Osso	8,1 x10 ⁻³	1,1 x10 ⁻²	3,1 x10 ⁻³	3,8 x10 ⁻¹	-	1,2 x10 ⁻¹	-	
Pulmões	1,8 x10 ⁻³	2,0 x10 ⁻²	6,3 x10 ⁻³	1,1 x10 ⁻¹	-	-	-	
Rins	3,7 x10 ⁻²	1,7 x10 ⁻²	1,4 x10 ⁻²	4,8 x10 ⁻¹	-	1,1 x10 ⁻¹	-	
Testículos	1,5 x10 ⁻³	1,1 x10 ⁻²	4,3 x10 ⁻³	1,8 x10 ⁻¹	3,2 x10 ⁻³	7,0 x10 ⁻²	6,8 x10 ⁻³	
Tireoide	1,4 x10 ⁻⁶	1,0 x10 ⁻²	5,2 x10 ⁻³	2,2 x10 ⁻¹	5,4 x10 ⁻²	-	6,5 x10 ⁻¹	
Dose efetiva (mSv/MBq)	8,4 x10 ⁻³	1,9 x10 ⁻²	5,6 x10 ⁻³	1,4 x10 ⁻¹	1,3 x10 ⁻²	1,6 x10 ⁻¹	3,0 x10 ⁻²	

Fonte: ICRP n.160 (2007)^a; HALL (1994)^b

CAPÍTULO 5 - DISCUSSÃO

A análise da fração radioativa na forma química desejada é definida como pureza radioquímica e constitui um dos principais testes de controle de qualidade. De todas as técnicas experimentais rotineiramente disponíveis nos centros de Medicina Nuclear, a cromatografia em camada delgada é a mais aplicada para avaliar a pureza radioquímica. Nessa técnica, o solvente ascende por uma camada de adsorvente e os diferentes componentes da amostra são separados, cada um caracterizado por um determinado índice de retenção (BRASILEIRO, 2010b).

A separação cromatográfica depende do tipo de papel, solvente e concentração dos reagentes. Informações diferentes podem ser obtidas com os sistemas variados. Portanto, a interpretação dos resultados cromatográficos deve ser feita com cautela, dependendo do sistema abordado (SAHA, 2004).

Utilizando sílica gel como fase estacionária, solução salina (0,9% NaCl) e acetona (CH₃)₂CO como eluentes, BRASILEIRO e colaboradores (2010a) encontraram 98,38% de eficiência de marcação para o complexo ^{99m}Tc-1-TG e concluíram que o composto permaneceu estável por mais de 120 minutos. Sob diferentes concentrações do ligante esse complexo também foi sintetizado com uma alta eficiência de marcação, superior a 97%, e alta estabilidade em pH ácido (JUN OH *et al.*, 2006). O elevado rendimento de marcação e estabilidade são atribuídos à presença do grupo sulfidril na molécula de glicose e, também, a procedimentos de marcação cuidadosamente executados. Entretanto, segundo SAHA (1998), qualquer procedimento de marcação com tecnécio-99m pode originar, pelo menos, três espécies químicas: tecnécio livre, hidrolisado, e o composto marcado.

A existência de ^{99m}TcO₄⁻ pode ser resultado da oxidação do íon estano pela presença de oxigênio em uma preparação radiofarmacêutica com tecnécio. O efeito é o decréscimo da quantidade do íon disponível para a redução do Tc⁷⁺. Além disso, a elevada atividade de tecnécio-99m na presença de oxigênio pode causar radiólise da água ou de outros produtos na amostra e conseqüente produção de radicais livres. Estas espécies interagem com o complexo marcado dando origem ao tecnécio livre na amostra.

O ^{99m}TcO₂ pode ser formado pelo excesso de cloreto estano presente na síntese de radioquímicos. Neste caso, existe a possibilidade do ^{99m}TcO₂ reagir com a água para formar

outras espécies hidrolisadas, dependendo do pH, da duração da reação, e da presença de agentes indesejáveis. A hidrólise compete com o processo de marcação do composto pretendido e, assim, reduz o rendimento radioquímico (SAHA, 2004).

Nesse contexto, para realização do estudo cintilográfico do complexo $^{99m}\text{Tc-1-TG}$ é importante interpretar e estabelecer a influência que as espécies $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e $^{99m}\text{TcO}_2$ exercem na biodistribuição desse radiofármaco.

A pureza radioquímica do $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e $^{99m}\text{TcO}_2$ foi determinada por cromatografia em camada delgada com papel whatman nº 1, também, utilizando salina (0,9% NaCl) e acetona $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$. O rendimento radioquímico foi calculado e os resultados apresentados em forma de histogramas da atividade em função da posição na fita. A pureza radioquímica do $^{99m}\text{TcO}_4^-$ foi de 99%, comprovando a alta eficiência do gerador ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$). Para o $^{99m}\text{TcO}_2$ a cromatografia indicou que 96% do tecnécio foi reduzido. Esses resultados possibilitam um estudo biocinético válido para essas espécies químicas.

Após os ensaios cromatográficos, imagens da biodistribuição das espécies $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e $^{99m}\text{TcO}_2$ foram adquiridas. As imagens cintilográficas dos animais foram realizadas 5, 15, 30, 45 e 60 minutos após a injeção intravenosa dos compostos. O protocolo seguido foi idêntico ao estabelecido por BRASILEIRO (2010b) no estudo cintilográfico do $^{99m}\text{Tc-1-TG}$. Isso possibilitou a intercomparação de dados entre os três compostos. Pelo mesmo motivo a captação do radiofármaco em cada animal foi expressa em termos da porcentagem de atividade total nos ROIs de interesse.

A biodistribuição do $^{99m}\text{Tc-1-TG}$ apresentou captação nos rins, bexiga, fígado, coração e em menor quantidade, no cérebro. Observa-se a que a biodistribuição do complexo reproduz o período de captação e posterior eliminação em cada um dos órgãos em questão.

Os resultados revelaram que trinta minutos após a administração de $^{99m}\text{Tc-1-TG}$ houve um aumento de captação nos rins e bexiga, indicando excreção renal e rápida eliminação da circulação, características ideais para um radiofármaco. A captação em todos os órgãos avaliados, inclusive os rins, diminuiu a partir de trinta minutos pós-injeção (BRASILEIRO, 2010b).

Dados biocinéticos da distribuição do $^{99m}\text{TcO}_4^-$ indicaram presença de atividade na bexiga, cérebro, coração e fígado. Ressalta-se, como esperado, captação considerável no

estômago e tireoide, já que o pertecnetato é utilizado para investigações cintilográficas desses órgãos (EARLY, SODEE, 1995; THRALL, ZIESSMAN, 2003b).

A biodistribuição não reproduziu claramente a função de captação e eliminação. Em geral houve um aumento das contagens em todos os órgãos de interesse. Esse fato provavelmente ocorreu pela redução do fluxo sanguíneo devido à contração vascular advinda de reflexos nervosos e ação plaquetária provocada por dor ou impulsos provenientes do próprio vaso ou tecido adjacente. Observou-se que a defasagem nas velocidades de biodistribuição do $^{99m}\text{TcO}_4^-$ provocou o aumento da atividade nos órgãos com o passar do tempo.

Em relação ao $^{99m}\text{TcO}_2$, as imagens mostraram uma biodistribuição semelhante a do $^{99m}\text{TcO}_4^-$, envolvendo os órgãos bexiga, estômago, coração, tireoide e cérebro. É importante enfatizar a captação significativamente superior de $^{99m}\text{TcO}_2$ pela região hepática comparada ao $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e ao $^{99m}\text{Tc-1-TG}$.

Foi observado, também, um aumento geral das contagens em todos os órgãos de interesse. O provável motivo foi explanado anteriormente. Essa hipótese pode ser confirmada uma vez que a atividade medida no sítio de injeção sessenta minutos após a administração das soluções é aproximadamente um terço da medida na primeira aquisição de dados, aos cinco minutos (CASTRO *et al.*, 2012).

Os resultados mostraram que impurezas decorrentes da não complexação do tecnécio- 99m , podem alterar o padrão de distribuição do radiofármaco e sua metabolização. Diferentemente do $^{99m}\text{Tc-1-TG}$, as espécies $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e $^{99m}\text{TcO}_2$ foram captadas pelo estômago e tireoide. Além disso, ambas apresentaram maior valor em porcentagem da atividade total, para todos os órgãos comparados. Logo, essas impurezas radioquímicas depositam, desnecessariamente, doses mais altas e doses em tecidos diferentes dos desejados devido à farmacocinética alterada. Conseqüentemente, torna-se necessário durante o processo de desenvolvimento e validação do $^{99m}\text{Tc-1-TG}$, incluir um estudo dosimétrico a fim de avaliar as doses absorvidas pelos tecidos e o risco associado à radiação para o procedimento diagnóstico.

A metodologia adotada para estimar a dose absorvida, primeiramente, requereu a análise farmacocinética em diferentes órgãos e tecidos através da tomografia computadorizada por emissão de fóton único. Então um modelo biocinético foi definido,

delineando a distribuição e o tempo de curso da radioatividade nos órgãos. A derivação das curvas biocinéticas em um modelo matemático possibilitou solucionar numericamente as equações integrais obtidas. Os resultados foram inseridos no sistema computacional SISCODES que estabeleceu a dose nos tecidos pretendidos.

O estudo dosimétrico de radiofármacos utilizando o SISCODES permite avaliar, assim como o esquema MIRD, as doses absorvidas pelos órgãos e relacioná-las aos efeitos estocásticos. O SISCODES fornece ainda, a dose máxima em cada voxel de tecido, que poderá ser empregada para estabelecer uma relação entre dose e efeitos determinísticos a nível molecular, ainda inexistente na literatura recente.

Dessa forma, optou-se por apresentar os resultados obtidos para a biodistribuição do $^{99m}\text{TcO}_4^-$, $^{99m}\text{TcO}_2$ e $^{99m}\text{Tc-1-TG}$ no rato em função das doses absorvidas e doses efetivas. Foram também exibidos os valores extrapolados das doses para o homem, ajustados em relação ao órgão de referência do animal.

Salienta-se que os valores de dose encontrados pela incorporação do $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e do $^{99m}\text{TcO}_2$ estão superestimados devido ao aumento da captação desses compostos pelos órgãos com a evolução do tempo, fato discutido anteriormente nesse capítulo. Todavia, os resultados encontrados para o $^{99m}\text{TcO}_4^-$ reproduziram de forma aceitável, dentro dos limites estatísticos dos desvios, os resultados tidos como referência. Isso sugere que o método para o cálculo da dose absorvida através do SISCODES é eficiente e confiável e o nível de detalhamento e complexidade do modelo de *voxels* construído determina a precisão dos cálculos.

A análise dosimétrica da biodistribuição do tecnécio livre e reduzido, no animal, indicou que a dose absorvida obtida para os órgãos avaliados foram semelhantes. Observa-se, para ambos compostos, que apesar de o pulmão não ser um órgão de residência, a dose absorvida é alta comparada aos demais órgãos em estudo. Isso se deve à radiação incidente de órgãos anatomicamente próximos no modelo animal, como por exemplo, coração, fígado e estômago.

No estudo cintilográfico dessas espécies, deve-se atentar, também, ao valor da dose na tireoide. Embora a atividade medida nesse órgão seja próxima à de outros órgãos, as partículas transferem energia a uma pequena massa de tecido, resultando em um valor acentuado da dose.

O resultado mais relevante na avaliação dosimétrica do $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e do $^{99m}\text{TcO}_2$ é a elevada dose absorvida pelas superfícies ósseas. Para as energias dos raios- γ emitidos na transição isomérica do tecnécio, a seção de choque para o efeito fotoelétrico é comparável à do espalhamento, considerando átomos de baixo número atômico. Têm-se ainda, que o coeficiente de atenuação de massa (τ/ρ) para o efeito fotoelétrico é proporcional a $(Z/E)^3$ nessa faixa energética. Uma vez que o osso possui maior número atômico efetivo que o tecido mole, a absorção fotoelétrica pelo osso será maior (SCAFF, 1997).

Os resultados dosimétricos descritos no modelo animal não foram reproduzidos para o homem. A dose estimada para os pulmões foi baixa em função da razão entre a massa desse órgão no animal e no homem e, da maior distância relativa entre os órgãos adjacentes. Embora a dose na tireoide e no tecido ósseo seja considerada alta em relação aos outros órgãos, ela não foi tão dramática quanto às obtidas no estudo com o animal. Ainda assim, essa informação não pode ser desconsiderada nos exames diagnósticos de Medicina Nuclear e o experimento justificou a importância de avaliar a dose no osso, principalmente, em relação aos efeitos estocásticos da radiação, como por exemplo, carcinogênese.

O cálculo dosimétrico para o $^{99m}\text{Tc-1-Tio-}\beta\text{-D-glicose}$ exibiu valores adequados de dose nos órgãos estudados. De fato, as doses absorvidas nos órgãos obtida pela biodistribuição do $^{99m}\text{Tc-1-TG}$ foram similares ou menores que para grande maioria dos radiofármacos, em particular o $^{18}\text{F-FDG}$. No entanto, os valores encontrados são baseados segundo um modelo biocinético específico do radiofármaco. O estudo biocinético do $^{99m}\text{Tc-1-Tio-}\beta\text{-D-glicose}$ permitiu concluir que o tempo de exame foi suficiente para realizar uma estimativa válida da distribuição de dose, já que as medições indicaram a depuração do complexo.

Na avaliação do $^{99m}\text{Tc-1-TG}$, a dose mais alta foi encontrada nos rins e na bexiga, $3,7 \times 10^{-2}$ mGy/MBq e $2,2 \times 10^{-2}$ mGy/MBq, respectivamente. Uma administração típica de 370MBq (10mCi) desse complexo levaria a uma dose de 13,7mGy nos rins para o homem padrão. Esse valor é bastante inferior à dose máxima absorvida de 50mGy para o órgão mais exposto por ano, conforme exigido pela regulamentação da US Food and Drug Administration. Para a mesma atividade de $^{99m}\text{Tc-1-TG}$ administrada, a dose efetiva seria 3,1mSv para o homem padrão. Novamente, o valor está abaixo do limite de 0,05Sv estabelecido pela FDA e, também abaixo da dose efetiva calculada para o exame do radiofármaco $^{18}\text{F-FDG}$.

A interpretação da dose efetiva pode ser de valor prático para comparar os riscos associados aos efeitos estocásticos, entre diferentes radiofármacos e exames de diagnóstico (INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION, 2007). Dos resultados estimados, destacam-se a pequena dose efetiva de corpo inteiro e a baixa dose absorvida nas gônadas e medula. Esses valores são desejáveis uma vez que a dose total está amplamente relacionada com o risco de leucemia. Além disso, doses altas em órgãos críticos podem radio-induzir câncer e doses nas gônadas, provocar efeitos hereditários (HALL, 1994).

Observa-se que embora tenha sido considerado, individualmente, a razão entre as massas dos órgãos no homem e no rato, a estimativa realizada para humanos não reproduz precisamente a dose absorvida em um exame cintilográfico, devido, acima de tudo, à grande diferença anatômica. Para o animal as doses depositadas por órgãos adjacentes exercem maior influência no cálculo da dose de determinado órgão, que para o homem. Entretanto, os resultados indicaram, a princípio, que o ^{99m}Tc -1-TG representa uma alternativa viável do ponto de vista dosimétrico, já que, as doses absorvidas nos vários órgãos e a dose efetiva apresentaram valores menores comparados aos radiofármacos de maior uso clínico, além de estarem dentro dos limites recomendados.

CAPÍTULO 6 - CONCLUSÃO

A dose de radiação absorvida pela deposição interna de radionuclídeos é fator primordial para acessar os riscos e a utilidade diagnóstica de novos radiofármacos. O cálculo da dose em diferentes tecidos em um exame de Medicina Nuclear é complexo devido às emissões radioativas provenientes do próprio órgão fonte, de órgãos adjacentes e à existência de inhomogeneidades na captação do radiofármaco ocasionadas por presença de impurezas radioquímicas nos compostos ou fisiopatologias do indivíduo.

Métodos computacionais como o SISCODES tornam exequíveis e matematicamente simples o cálculo da dose absorvida, a partir da modelagem computacional da biodistribuição do radiofármaco. Os resultados das simulações computacionais comprovaram a confiabilidade desse *software* e apontam o SISCODES como um método alternativo para dosimetria interna de radionuclídeos, em relação aos esquemas normalmente utilizados.

A análise dosimétrica do complexo $^{99m}\text{Tc-1-Tio-}\beta\text{-D-glicose}$ mostrou que a dose máxima absorvida por um órgão e a dose efetiva de corpo inteiro permaneceram dentro dos limites sugeridos pela U.S. Food and Drug Administration para as revisões e aprovações de novos radiofármacos. Os resultados mostraram ainda que a dose efetiva e as doses absorvidas foram comparáveis às de radiofármacos comumente usados no diagnóstico em Medicina Nuclear, mas consideravelmente menores que as obtidas para o $^{18}\text{F-FDG}$.

Essas conclusões são relevantes pois o $^{99m}\text{Tc-1-TG}$ pode fornecer uma opção disponível e economicamente viável ao uso do $^{18}\text{F-FDG}$ na detecção precoce de inflamações e tumores e, principalmente, pode reduzir os riscos potenciais da radiação associados a esse exame clínico.

ANEXO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL
- C E T E A -

CERTIFICADO

Certificamos que o **Protocolo nº 165/2011**, relativo ao projeto intitulado "**Estudo cintilográfico in vivo de radiofármaco análogo da glicose em oncologia**", que tem como responsável(is) **Tarcísio Passos Ribeiro de Campos**, está(ão) de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotados pelo **Comitê de Ética em Experimentação Animal (CETEA/UFMG)**, tendo sido aprovado na reunião de **24/ 08/2011**.

Este certificado expira-se em **24/ 08/ 2016**.

CERTIFICATE

We hereby certify that the **Protocol nº 165/2011**, related to the project entitled "**In vivo studies of glucose analagous radiopharmaceutical in oncology**", under the supervisors of **Tarcísio Passos Ribeiro de Campos**, is in agreement with the Ethical Principles in Animal Experimentation, adopted by the **Ethics Committee in Animal Experimentation (CETEA/UFMG)**, and was approved in **August 24, 2011**.

This certificate expires in **August 24, 2016**.

Belo Horizonte, 2 de Setembro de 2011.


Profª. Jacqueline Isaura Alvarez-Leite
Coordenadora do CETEA/UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha
Unidade Administrativa II – 2º Andar, Sala 2005
31270-901 - Belo Horizonte, MG - Brasil
Telefone: (31) 3499-4516
www.ufmg.br/bioetica/cetea - cetea@prpq.ufmg.br

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, E.V. Desenvolvimento e validação de metodologia para radiofarmacos de tecnecio-99m empregando a cromatografia liquida de alta eficiencia (CLAE). 2009. 150 f. Dissertação (Mestrado em Ciências na área de tecnologia nuclear- Aplicações) IPEN-CNEN, Universidade de São Paulo, São Paulo.

ANDREO, P. "Review: Monte Carlo techniques in medical radiation physics". *Physics in Medicine and Biology*, v. 36, p. 861-920, 1991.

ARAÚJO, E.B., "O tecnécio no diagnóstico de patologias". *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, n.6, p. 31-35, 2005.

BAILEY, S. A.; ZIDELL, R. H.; PERRY, R. W. "Relationships Between OrganWeight and Body/BrainWeight in the Rat: What Is the Best Analytical Endpoint?". *Society of Toxicologic Pathologists*. v. 32, p. 448-466, 2004.

BARROS, A. L. B. "Síntese de ligante para tecnécio-99m derivado da D-glicose e avaliação como marcador tumoral". 2007. 133 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Belo Horizonte.

BERGER, M. "Monte Carlo calculation of the penetration and difusion of fast charged particles". *Methods in Computational Physics*, New York, v. 1, p. 135-215, 1993.

BLOCK, R.J.; DURRUM, E.L.; ZEWIG, G. "A manual of paper chromatography and paper electrophoresis". 2. ed. New York: Academic Press, 1958. 484 p.

BOLCH, W.E.; BOUCHET, L.G.; ROBERTSON, J.S.; *et al.* "The dosimetry of nonuniform activity distributions - radionuclide S values at the voxel level". MIRD Pamphlet n. 17, *Journal of Nuclear Medicine*, v. 40, p.11-36, 1999.

BOMBARDIERI, E.; AKTOLUN, C.; BAUM, R. P.; BISHOF-DELALOYE, A.; BUSCOMBE, J.; CHATAL, J. F.; MAFFIOLI, L.; MNCAYO, R.; MORTELMANS, L.; RESKE, S.N.; “Procedure Guidelines For Tumor Imaging”. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, v. 30, p. 2-3, 2003.

BRASILEIRO, C.B. “Investigação cintilográfica de processos inflamatórios na articulação temporomandibular por 1-tio-beta-D-glicose radiomarcado com tecnecio-99m”. 2010a. 103 f. Tese (Doutorado em Ciências e Técnicas Nucleares) - Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Engenharia Nuclear, Belo Horizonte.

BRASILEIRO, C.B.; PACHECO, C.M.F.; QUEIROZ-JUNIOR, C.M.; LIMA, C.F.; SILVA, J.B.; CAMPOS, T.P.R. “^{99m}Tc-labeled-1-thio-b-d-glucose as a new tool to temporomandibular joint inflammatory disorders diagnosis”. *Applied Radiation and Isotopes*, v. 68, p. 2261–2267, 2010b.

BUSHBERG, J.T.; SEIBERT, J.A.; LEIDHOLDT, E.M.; BOONE, J.M. “The essential physics of medical imaging”. 2.ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002. 956 p.

CASTRO, A.L.S.; LIMA, C.F.; FERREIRA, R.W.; CASTRO, F.L.S., FALCÃO, P.L., BRASILEIRO, C.B.; CAMPOS, T.P.R. “Estudo biocinético *in vivo* de análogo da glicose marcado com tecnecio-99m”. Congresso Latino Americano de Órgãos Artificiais e Biomateriais – COLAOB 2012 Natal, RN, Brasil, 2012.

CELEN, S.; GROOT, T.; BALZARINI, J.; VUNCKY, K.; TERWINGHE, C. “Synthesis and evaluation of a ^{99m}Tc-MAMA-propyl-thymidine complex as a potential probe for *in vivo* visualization of tumor cell proliferation with SPECT”. *Nuclear Medicine and Biology*, v. 34. p. 283-291, 2007.

CHEN, X.; LI, L.; LIU, F.; LIU, B. “Synthesis and biological of technetium-99m-labeled deoxyglucose derivatives as imaging agents for tumor”. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, v. 16, p. 5503-5506, 2006.

CHRISTÓVÃO, M.T. PROPLAN. Sistema Computacional para o Planejamento da Protonterapia em Tumores Oculares. 2010. 140 f. Tese (Doutorado em Ciências e Técnicas Nucleares) - Universidade Federal de Minas Gerais. Departamento de Engenharia Nuclear, Belo Horizonte.

CONTI, P. S.; LILIEN, D. L.; HAWLEY, K.; KEPLER, J.; GRAFTON, S. T.; BADING, J. R. "PET and [18F]-FDG in oncology: A clinical uptake". Nuclear Medicine and Biology, v. 23, p. 717-735, 1996.

CURRENT PROTOCOLS. "The Fine Art of Experimentation". September, 2008.

Disponível em: <http://www.currentprotocols.com/WileyCDA/CPUnit/refId-nca_03d.html>

Acesso em: 04 de out de 2012.

DELEKE, D.; COLEMAN, R. E.; GUIBERTEAU, M. J.; BROWN, M.L.; ROYAL, H.D.; SIEGEL, B.A.; TOWNSEND, D.W.; BERLAND, L.L.; PARKER, J.A.; ZUBAL, G.; CRONIN, V. "Procedure Guideline for SPECT/CT Imaging 1.0*" ; Society of Nuclear Medicine, Inc, Journal of Nuclear Medicine, v. 47, n. 5, p. 885-895, 2006.

DELBECKE, D.; MEYEROWITZ, C.; LAPIDUS, R.L. "Optimal cut-off levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in differentiation of low grade from high grade brain tumors with PET", Radiology, v. 195, p. 47-52, 2008.

DILWORTH, J.R.; PARROT, S.J. "The biomedical chemistry of technetium and rhenium". Chemical Society Reviews, v. 27, p. 43- 55, 1998.

DUARTE, I.L. Avaliação radiodosimétrica comparativa de sementes I-125 e Sm-153 em implantes cerebrais. 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências e Técnicas Nucleares) - Universidade Federal de Minas Gerais. Departamento de Engenharia Nuclear, Belo Horizonte.

EARLY, P.J.; SODEE, D.B. "Principles and Practice of Nuclear Medicine". London: Mosby, 1995.

EBERLEIN, U.; LASSMANN, M. “Dosimetry of [(68)Ga]-labeled compounds”. Applied Radiation and Isotopes, v. 33, p. 1-5, 2012.

EUROPEAN PHARMACOPEIA, 5th Ed, Council of Europe. Strasbourg: EDQM, 2005. 578 p.

FICHNA, J.; JANECKA, A. “Synthesis of target-specific radiolabeled peptides for diagnostic imaging”. Bioconjugate Chemistry, v. 14, p. 1-13, 2003.

FILIPPI, L.; SANTONI, R.; MANNI, C.; DANIELI R.; FLORIS, R. F.; SCHILLACI, O. “Imaging Primary Brain Tumors by Single-Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) with Technetium-99m Sestamibi (MIBI) and Tetrofosmin”. Current Medical Imaging Reviews, Rome, v.1, p. 61-66, 2005.

FISHER, D. R. “Internal Dosimetry for Systemic Radiation Therapy”, Seminars in Radiation Oncology, v.10, n. 2, p. 123-132, 2000.

HALL, E. J. “Radiobiology for the Radiologist”. 4. ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1994. 478 p.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2008. “Clinical Applications of SPECT/CT: New Hybrid Nuclear Medicine Imaging System”, Nuclear Medicine Section, IAEA – tecdoc 1597, Vienna, 62 f. 2008.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2012. “Role of internal dosimetry in nuclear medicine”. Report of a Consultancy Meeting.

Disponível em: <http://nucleus.iaea.org/HHW/MedicalPhysics/NuclearMedicine/InternalDosimetry/Consultants_report/Report_of_CM_Internal_Dosimetry.pdf>

Acesso em: 10 de set de 2012.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION, 2007. “Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals”. ICRP Publication 160.

JOHNSON, T.K. “MABDOS: a generalized program for internal radionuclide dosimetry”. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v. 27, p. 159-167, 1988.

JUNIOR, J.P.R. Cálculos dos coeficientes de conversão para dose efetiva em termos do kerma no ar para fótons utilizando simulador antropomórfico de voxels e o código MCNPX. 2007. 82 f. Dissertação (Mestrado em Ciências em Engenharia Nuclear) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

JUN OH, S.; RYU, J.S.; YOON, E.J.; BAE, M. S.; CHOI, S. J.; PARK, K.B.; MOON, D.H. “^{99m}Tc-labeled 1-thio-b-D-glucose as a new tumor-seeking agent: Synthesis and tumor cell uptake assay”. *Applied Radiation and Isotopes*, v. 64, p. 207-215, 2006.

JURISSON, S.; BERNING, D.; JIA, W.; MA, D. “Coordination compounds in nuclear medicine”. *Chemical Reviews*, v. 93, p. 1137-1156, 1993.

KANERVA, R. L.; LEFEVER, F. R.; ALDEN, L. C. “Comparison of Fresh and Fixed Organ Weights of Rats”. *Society of Toxicologic Pathologists*. v. 11, n. 2, p. 128-131, 1983.

MARQUES, F.L.N.; OKAMOTO, M.R.Y.; BUCHPIGUEL, C.A. “Alguns aspectos sobre geradores e radiofármacos de tecnécio-^{99m} e seu controles de qualidade”. *Radiologia Brasileira*, v.34, n. 4, p. 233-239, 2001.

NELSON, S.J. “Imaging of brain tumors after therapy”, *Neuroimaging Clinics of North America*, v.9, p. 801-819, 1999.

NOWOTNIK, D. P. “Physico-chemical concepts in the preparation of technetium Radiopharmaceuticals”. In: SAMPSON, C. B. *Textbook of radiopharmacy theory and practice*. v. 3: Gordon and Breach Science Publishers S.A., 1990. Cap. 3, p. 53-72.

O'DONOGHUE, J. A. “Optimal Therapeutic Strategies for Radioimmunotherapy”. *Recent Results in Cancer Research*, v. 141, p. 77-99, 1996.

OLIVEIRA, E.A. Estudo comparativo de radiofármacos para angiogênese na detecção de melanoma. 2011. 86 f. Dissertação (Mestrado em Ciências na área de tecnologia nuclear - Aplicações) IPEN-CNEN, Universidade de São Paulo, São Paulo.

OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; FERREIRA, D.; COELHO, P.; VEIGA, F.; “Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações”, Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 42, n. 2, p. 151-165, 2006.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2011. “Medicina Nuclear”.

Disponível em: <<http://www.oms.org.br/>.

Acesso em: 13 de ago de 2012.

OYEN, W.J.G *et al.* “Animal models of infection and inflammation and their role in experimental nuclear medicine”. Journal of Microbiology Methods, v. 47, n. 2, p. 151-157, 2001.

RAESIDE, D. E. “Monte Carlo principles and applications”. Physics in Medicine and *Biology*, v. 21, 181-197, 1976.

RENNEN, H.J.J.M. *et al.* “Specific and rapid scintigraphy detection of infection with 99mTclabeled interleukin-8”. Journal of Nuclear Medicine, v. 42, p. 117-123, 2001.

RISCH, V.R. *et al.* “Distribution of 99mTc-1-Thioglucoose in Rats: Effect of Administration Route on Pancreatic Specificity”. Radiology, v.124, p. 837-838, 1977.

SAHA, G.B. “Fundamentals of Nuclear Pharmacy”. 4. ed. New York: Springer-Verlag, 1998. 358 p.

SAHA, G.B. “Fundamentals of Nuclear Pharmacy”. 5. ed. New York: Springer-Verlag, 2004. 402 p.

SAMINA, R.; SALMAN, M. A.; MUSHTAQ, A. “ Preparation and Quality Control of Technetium-99m Labeled Compounds For Diagnostic Purpose”. 2006. 232 f. Tese (Doutorado) - Quaid-I-Azam University, Department of Biochemistry, Islamabad.

SCAFF, L. A. M. “ Física da Radioterapia”. 4. ed. São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda, 1997.351 p.

SHIELDS, A.F.; GRIERSON, J.R.; DOHMEN, B.M.; “Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography”. *Nature Medicine*, v.4, p. 1334–1336, 1998.

SIEGEL, A.J.; *et al.* “Techniques for Quantitative Radiopharmaceutical Biodistribution Data Acquisition and Analysis for Use in Human Radiation Dose Estimates”. MIRD Pamphlet No. 16. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 40, p. 37-61, 1999.

SIVAPRASAD, N. “Application of Radioisotope in Healthcare – An Overview”. Board of Radiation and Isotope Technology, p. 1-14, 2006.

SNYDER, W.; FORD, M.; WARNER, G.; *et al.* “ Estimates of Absorbed Fractions for Monoenergetic Photon Sources Uniformly Distributed in Various Organs of a Heterogeneous Phantom”. MIRD Pamphlet No 5. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 10, p. 5-52, 1969.

STABIN, M.G. “MIRDOSE: Personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine”. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 37 p. 538-546, 1996.

STABIN, M.G.; BRILL, B.A. “State of the Art in Nuclear Medicine Dose Assessment”. *Seminars in Nuclear Medicine*, v. 38, p. 308-320, 2008.

STABIN, M.G; TAGESSON, M.; THOMASC, S.R.; LJUNGBERG, M.; STRAND, S.E. “Radiation dosimetry in nuclear medicine”. *Applied Radiation and Isotopes*, v. 50, p. 73-87, 1999.

THOMPSON, L.; TRINDADE, B.M.; CAMPOS, T.P.R. “A computational phantom of head and neck – SISCODES”. International Nuclear Atlantic Conference - INAC 2007 Santos, SP, Brazil, 2007.

THRALL, J.H.; ZIESSMAN, H.A. Medicina Nuclear. 2.ed. London : Mosby, p. 426, 2003a.

THRALL, J. H.; ZIESSMAN, H. A. “Medicina Nuclear”. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 408, 2003b.

TISATO, F.; PORCHIA, M.; BOLZATI, C.; REFOSCO, F.; VITTADINI, A. “The preparation of substitution-inert ^{99}Tc metal-fragments: Promising candidates for the design of new $^{99\text{m}}\text{Tc}$ radiopharmaceuticals”. Coordination Chemistry Reviews, v. 250, p. 2034-2045, 2006.

TRINDADE, B.M. Remodelagem do Sistema Computacional para Dosimetria em Radioterapia por Nêutrons e Fótons Baseado em Métodos Estocásticos . SISCODES. 2011. 150 f. Tese (Doutorado em Ciências e Técnicas Nucleares) - Universidade Federal de Minas Gerais. Departamento de Engenharia Nuclear, Belo Horizonte.

WALLER, M. L.; CHOWDHURY, F. U. “The basic science of nuclear medicine”. Mini-symposium: Radiology, Orthopaedics and Trauma, v.25, p. 91–108, 2011.

YORIYAZ, H. Desenvolvimento de uma metodologia computacional para calculos de dosimetria interna. 2000. 150 f. Tese (Doutorado em Ciências na área de reatores nucleares de potencia e tecnologia do combustível nuclear.) IPEN-CNEN, Universidade de São Paulo, São Paulo.

ZHANG, J.P.; ZHANG, Y.J.; YANXU, J.; YIYANG, Z. “Radiation dosimetry estimates of ^{18}F -fluoroacetate based on biodistribution data of rats”. Applied Radiation and Isotopes, v. 70, p. 332–335, 2001.