

Elaine Bortoleti de Araújo

Radiofármacos são fármacos radioativos utilizados no diagnóstico ou tratamento de patologias e disfunções do organismo humano. Vários radioisótopos são utilizados na preparação de radiofármacos, entre os quais o tecnécio-99m (^{99m}Tc), que apresenta características físicas ideais para aplicação em Medicina Nuclear Diagnóstica. Uma vez administrado ao paciente, o radiofármaco deposita-se no órgão ou tecido alvo e imagens podem ser adquiridas a partir da detecção da radiação proveniente do paciente, utilizando-se equipamentos apropriados. Trata-se de um procedimento não invasivo, que possibilita avaliações anatômicas, morfológicas e funcionais. O radionuclídeo ^{99m}Tc é obtido a partir do decaimento radioativo de outro radionuclídeo, o molibdênio-99m (elemento pai), podendo ser facilmente disponibilizado, no ambiente hospitalar, a partir de geradores de ⁹⁹Mo-^{99m}Tc. O tecnécio-99m pode ligar-se a diferentes substratos ou ligantes, por reação de complexação, originando radiofármacos com afinidade por diferentes órgãos, sistemas ou receptores no organismo. O conhecimento da química de complexação do elemento tecnécio é de extrema importância para o desenvolvimento destes radiofármacos.

radiofármacos, tecnécio-99m, Medicina Nuclear, complexação

Radiofármacos para diagnóstico e terapia

m radiofármaco é uma substância que, por sua forma farmacêutica, quantidade e qualidade de radiação, pode ser utilizada no diagnóstico e tratamento de seres vivos, qualquer que seja a via de administração utilizada. De forma mais simples, podemos dizer que radiofármacos são moléculas ligadas a elementos radioativos (radioisótopos ou radionuclídeos), constituindo dessa forma fármacos radioativos que são utilizados em uma especialidade médica denominada Medicina Nuclear. Os radiofármacos são utilizados em quantidades traços (traçadores radioativos) com a finalidade de diagnosticar patologias e disfunções do organismo. Em menor extensão, são aplicados na terapia de doenças, particularmente no tratamento de tumores radiosensíveis.

Quando a finalidade é diagnosticar patologias, como por exemplo o infarto do miocárdio ou uma disfunção renal, utiliza-se, na composição dos radiofármacos, radionuclídeos emissores de radiação gama. A radiação gama é uma onda eletromagnética e, portanto, apresenta grande penetrabilidade nos tecidos e baixo poder de ionização quando comparada às radiações particuladas, representadas pela emissão, pelo núcleo dos átomos radioativos,

de partículas alfa (α) ou de négatrons (β-). O menor poder de ionização da radiação gama minimiza a dose de radiação absorvida pelo paciente. Radionuclídeos emissores de radia-

ção gama, tais como o tecnécio-99m, iodo-123, índio-111, galio-67 e o tálio-201, entre outros, são utilizados na composição de radiofármacos para diagnóstico.

Quando a finalidade é terapêutica, o efeito deletério da radiação é utilizado para destruir células tumorais. Nesse caso, os radiofármacos são compostos por radionuclídeos emissores de radiação particulada, (α ou β -), que possuem pequeno poder de penetração mas são altamente energéticas, ionizando o meio que atravessam e causando uma série de efeitos que resultam na morte das células tumorais. Como exemplo de radionuclídeos emissores de radiação β - utilizados em terapia, podemos

citar o iodo-131, ítrio-90, lutécio-177, rênio-188, estrôncio-90 e o samário-153, entre outros.

A maioria dos procedimentos realizados atualmente em Medicina Nucle-

ar tem finalidade diagnóstica. O paciente recebe uma dose de um radiofármaco composto por um radionuclídeo gama emissor, e é posteriormente examinado por um equipamento capaz de detectar a radiação oriunda do paciente e convertê-la em uma imagem que representa o órgão ou sistema avaliado. Esses equipa-

adioativos, β- utilizado

Radiofármacos são
moléculas ligadas a
elementos radioativos que
são utilizadas em uma
especialidade médica
denominada Medicina

Nuclear

mentos são denominados câmarasgama ou câmaras de cintilação, e nesse caso adquirem imagens cintilográficas em um único plano. Mas podem ainda estar associados a tomógrafos, que permitem a aquisição de imagens em cortes, possibilitando a avaliação de um órgão em toda a sua profundidade. As imagens tomográficas em Medicina Nuclear são denominadas SPECT, sigla do inglês "Single Photon Emission Computer Tomography" ou seja, Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único. Dessa forma, todo exame em Medicina Nuclear inicia-se com a administração do radiofármaco ou fármaco radioativo. Podemos dizer que o radiofármaco é uma das principais ferramentas de trabalho do médico nuclear.

Desenvolver e produzir radiofármacos significa estudar, entre outras coisas, a química da interação entre elementos radioativos e diferentes moléculas (substratos ou ligantes), para a preparação de compostos radioativos com afinidade e especificidade por diferentes órgãos, sistemas ou patologias. Os substratos para radiofármacos são geralmente compostos orgânicos, mas também podem constituir-se de espécies coloidais ou particuladas, proteínas (anticorpos ou peptídeos) ou mesmo células, como as células vermelhas e brancas do sangue.

A natureza do ligante geralmente determina a especificidade do radiofármaco. Outras vezes, a ligação do elemento radioativo ao substrato promove alterações nas propriedades químicas e, conseqüentemente, nas propriedades biológicas do composto. Dessa forma, após o estudo da ligação do elemento radioativo ao substrato, o desenvolvimento de um radiofármaco não pode prescindir dos estudos de distribuição biológica em animais de experimentação, de modo a determinar a eficácia da distribuição ou a especificidade biológica.

Atualmente, o radionuclídeo mais importante para a preparação de radiofármacos com finalidade diagnóstica é o tecnécio-99m (99mTc).

Ao propor a Tabela Periódica dos elementos em 1869, Mendeleev dei-

xou vários lugares vazios para os elementos até então desconhecidos e previu que os espaços abaixo do manganês, correspondentes aos números atômicos 43 e 75, seriam eventualmente ocupados por elementos parecidos a este e, por isso, chamouos de ekamanganês e dvimanganês (Murphy e Ferro Flores, 2003).

O elemento de número atômico 43, que ficava entre o manganês e o rênio, foi descoberto em 1937 por Carlo Perrie e Emilio Gino Segrè. Após a Segunda Guerra Mundial, o elemento foi batizado com o nome de tecnécio. Esse nome vem do adjetivo grego technetos ou artificial, e foi utilizado pelo fato de o tecnécio ter sido o primeiro elemento químico preparado artificialmente (Murphy e Ferro Flores, 2003).

O tecnécio (Tc) é um metal da segunda série de transição da Tabela Periódica, pertencente à família 7B, e está localizado entre o molibdênio e o rutênio e entre o manganês e o rênio (Murphy e Ferro Flores, 2003).

Até o momento, todos os isótopos conhecidos do tecnécio são radioativos, desde o tecnécio-90 ao tecnécio-110, e incluem oito pares de isômeros nucleares, entre eles 99mTc-99Tc (Murphy e Ferro Flores, 2003). Isômeros nucleares são nuclídeos que se diferenciam apenas pelo seu conteúdo energético. O nuclídeo no estado mais energético (metaestável), libera energia eletromagnética (radiação gama) na transição para um estado isomérico de energia mais baixa.

O tecnécio-99m é um radionuclídeo que apresenta características físicas ideais para utilização em Medicina Nuclear Diagnóstica: é mono-emissor gama de baixa energia (140 keV), possui tempo de meia-vida físico relativamente curto (6,02 h, ou seja, a cada intervalo de 6,02 h a atividade de uma amostra de tecnécio-99m decai pela metade), e não emite radiação do tipo particulada (α ou β -). Essas características físicas, em conjunto, possibilitam a aquisição de imagens cintilográficas com excelente resolução, utilizando-se os equipa-

mentos de detecção de radiação atualmente disponíveis, sem comprometimento dosimétrico para o paciente. Assim, a grande maioria dos radiofármacos utilizados atualmente são preparados a partir desse radionuclídeo (Saha, 1998).

O tecnécio-99m é produto do decaimento radioativo do molibdênio-99. Cerca de 87,5% dos átomos de ⁹⁹Mo de uma amostra desintegramse por emissão de radiação β- e originam núcleos de 99mTc que, por sua vez, desintegram-se por emissão de radiação gama para originar o 99Tc, o qual se desintegra a 99Ru (estável) (Figura 1) (SAHA, 1998). Dessa forma, 99 Mo é chamado de elemento "pai" e ^{99m}Tc de elemento "filho". ⁹⁹Mo e ^{99m}Tc formam um par radioativo em equilíbrio transiente, já que o tempo de meia-vida físico do pai é cerca de dez vezes maior que o do filho. Esse equilíbrio possibilita a fabricação do sistema gerador de radionuclídeo de 99 Mo-^{99m}Tc.

Por meio do sistema gerador de ⁹⁹Mo-^{99m}Tc, o elemento tecnécio-99m pode ser facilmente disponibilizado no hospital ou serviço de Medicina Nuclear. O gerador é um sistema fechado, composto por uma coluna cromatográfica de óxido de alumínio (Al₂O₃), na qual é depositada uma atividade conhecida de ⁹⁹Mo. ⁹⁹Mo desintegra-se na coluna e origina o ^{99m}Tc. Fazendo-se passar através da coluna uma solução salina estéril (solução NaCl 0,9%), coleta-se no líquido eluente somente o tecnécio-99m na forma de pertecnetato de sódio (Na+TcO₄-), enquanto que o 99 Mo permanece adsorvido à coluna de alumina (Figura 2) (Saha, 1998).

Após um período de crescimento ideal (aproximadamente 24 h), o gerador pode ser novamente eluído com rendimento teórico máximo de

$$^{99}\text{Mo} \xrightarrow[87,5\%]{\beta^-} ^{99\text{m}}\text{Tc} \xrightarrow{\gamma} ^{99}\text{Tc} \xrightarrow{\beta^-} ^{99}\text{Ru}$$
 (estável)

 99 Mo = 66 h (tempo de meia-vida fisico) 99m Tc = 6,02 h

 $^{99}TC = 2 \times 10^5 \text{ anos}$

Figura 1: Esquema de decaimento do ⁹⁹Mo.



Figura 2: Gerador de ⁹⁹Mo-^{99m}Tc de coluna cromatográfica IPEN-TEC (Fonte: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN).

tecnécio-99m. A vida útil de um gerador pode variar de uma semana a 15 dias, dependendo da carga inicial de ⁹⁹Mo. A cada dia, uma atividade menor de tecnécio-99m é eluída, devido ao próprio decaimento do elemento pai.

Radiofármacos de tecnécio-99m

A própria solução de pertecnetato de sódio eluída do gerador constituise em um radiofármaco. Administrada intravenosamente, permite a aquisição de imagens das glândulas tireóide e salivar, sendo também utilizada em estudos de fluxo sanguíneo e pesquisas de sangramento oculto. Entretanto, a grande utilidade da solução de Na^{99m}TcO₄ está no seu uso na marcação de moléculas, resultando em diversos radiofármacos com especificidade por diferentes órgãos e sistemas do organismo.

Para que ocorra a ligação do elemento tecnécio às diversas moléculas, temos que considerar a química do elemento, que é muito complicada devido a seus múltiplos estados de oxidação. O tecnécio pode apresentar estados de oxidação que vão de 3⁻, 1⁻ e 1⁺ a 7⁺, sendo mais freqüentes os estados de oxidação 7⁺, representados pelos heptaóxidos e pelos permetalatos, e 4⁺, nos dióxidos, tetracloretos e halogenometalatos

(Murphy e Ferro Flores, 2003).

Na forma de pertecnetato de sódio, o Tc apresenta estado de oxidação 7⁺, bastante estável em solução aquosa. Apesar dessa estabilidade, nesse estado de oxidação o tecnécio não pode se ligar às moléculas de forma a constituir radiofármacos de interesse. Torna-se necessária a redução do Tc(VII) para estados oxidação mais baixos, como 3⁺, 4⁺ ou 5⁺ (Murphy e Ferro Flores, 2003).

Com base nesses conhecimentos, uma série de reagentes para pronta marcação com tecnécio-99m foram desenvolvidos e encontram-se disponíveis comercialmente. Esses reagentes são constituídos pelo ligante ou molécula que se pretende ligar ao tecnécio-99m e por um agente redutor, sendo que o mais comumente empregado é o cloreto estanoso (SnCl₂). Os íons Sn⁺² promovem a redução do Tc⁺⁷ para estados de oxidação mais favoráveis à incorporação do metal, que poderá se ligar a uma ou mais moléculas do ligante, formando complexos com diferentes números de coordenação (Murphy e Ferro Flores, 2003).

$$TcO_4^- + Sn^{+2} + 8H^+ + 1e^- \rightarrow Tc^{+4} + Sn^{+4} + 4H_2O$$

Contudo, o grau de redução dependerá de vários fatores: (1) a relação estequiométrica Sn/Tc; (2) as condições em que se realiza a reação; (3) a presença de um ligante; (4) a natureza química do ligante e (5) oxigênio presente em solução. As moléculas dos ligantes, por sua vez, devem apresentar átomos doadores de elétrons, a exemplo do que ocorre com as oxotioaminas, que se unem ao metal por meio de ligações com átomos de oxigênio, enxofre e nitrogênio.

Vários reagentes para pronta marcação com tecnécio encontram-se disponíveis e são comercializados na forma liofilizada (isentos de água), e sob vácuo ou atmosfera de gás inerte, para conservar as propriedades do agente redutor. Dessa forma, os serviços de Medicina Nuclear podem adquirir os reagentes liofilizados para pronta marcação com tecnécio-99m, bem como o gerador de ⁹⁹Mo-^{99m}Tc, e realizar a marcação de moléculas momentos antes da realização dos exames.

Várias moléculas são excelentes ligantes para o tecnécio-99m com aplicação em Medicina Nuclear diagnóstica. Uma classe importante de ligantes é representada por compostos fosforados como o pirofosfato (H₄P₂O₇), um dímero anidro do ortofosfato; o etano-1-hidroxi-1,1-bifosfonato (HEDP ou EHDP) e o metilenodifosfonato (MDP) (Figura 3) (Murphy e Ferro Flores, 2003; Saha,1998; Welch e Redvanty, 2003).

Não se conhece ao certo a estrutura química dos fosfocomplexos formados pelo tecnécio. O MDP-99mTc parece ser um polímero em que cada átomo de tecnécio se une a dois ligantes e cada MDP coordenado se liga a dois tecnécios e, portanto, o Tc fica rodeado por seis átomos de oxigênio e o mais provável é que o oligômero tenha 4-6 centros de tecnécio (IV) (Figura 4) (Murphy e Ferro Flores, 2003).

O radiofármaco MDP-99mTc deposita-se no osso sadio, com preferência por áreas de crescimento ósseo. Processos inflamatórios e tumores ósseos concentram o radiofármaco em maior quantidade e podem ser facilmente diagnosticados por meio das imagens ósseas cintilográficas de corpo inteiro. O radiofármaco MDP-99mTc é um dos mais utilizados em Medicina Nuclear, particularmente na pesquisa de metástases ósseas em pacientes com câncer.

Figura 3: Estrutura de compostos fosforados para marcação com 99m Tc: pirofosfato $(H_aP_2O_7)$; metileno-difosfonato (MDP); etano-1-hidroxi-1,1-bifosfonato (EHDP).

Figura 4: Estrutura provável do complexo metileno-difosfonato morfológicas. (MDP)-99mTc.

O ácido dietilenotriamino pentacético (DTPA), o ácido dimercaptosuccínico (DMSA) e o ácido glucoheptônico ou glucoheptonato de sódio (GH) são agentes quelantes que possuem grupos coordenantes tais como amino, tiol, hidroxi ou carboxilato (Figura 5) (Saha, 1998; Welch e Redvanty, 2003).

No caso do DMSA, os grupamentos tiol de duas moléculas coordenam-se a um átomo de Tc (um complexo bis). Em contraste, no GH, dois grupos hidroxila de cada molécula são responsáveis pela complexação (Figura 6) (Murphy e Ferro Flores, 2003).

O DTPA interage com o 99mTc reduzido para formar complexos com carga negativa em meio neutro ou levemente ácido. O estado de oxidação do 99mTc no complexo não é conhecido, mas tem sido relatado como III, IV e V ou uma combinação destes.

Os três radiofármacos são utilizados em estudos renais. O DTPA-99mTc

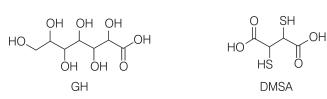


Figura 5: Agentes quelantes para marcação com 99mTc: ácido dietilenotriamino pentacético (DTPA); ácido glucoheptônico ou glucoheptonato de sódio (GH); ácido dimercaptosuccínico (DMSA).

é utilizado para avaliar a função de filtração glomerular dos rins. DMSA-99mTc e GH-99mTc concentram-se no córtex renal e são utilizados em avaliações anatômicas e

O tecnécio-99m também

forma quelatos com compostos aminotiólicos ou tetraamínicos, resultando em complexos lipofílicos que apresentam a propriedade de atravessar a barreira hemato-encefálica, distribuindo-se no tecido cerebral. É o caso do complexo formado com a etilenodicisteína dietil éster (ECD) e com um derivado propileno amino oxima, denominado HMPAO (Figura 7) (Saha,1998; Welch e Redvanty, 2003).

Esses complexos possibilitam a realização de estudos de perfusão sanguínea cerebral, contribuindo para o diagnóstico de morte cerebral, bem como na investigação de inúmeras patologias relacionadas ao sistema nervoso central, tais como o mal de Parkinson e a doença de Alzheimer.

Um complexo catiônico hexacoordenado de carga final +1 é formado quando seis moléculas da isonitrila 2metoxi-2-isobutil isonitrila (MIBI) ligam-se a um átomo de Tc. O radiofármaco assim constituído denomina-

> se hexamibi-99mTc (Figura 8) e é utilizado em estudos de perfusão do miocárdio para detecção de anormalidades

ladas. Colóides pré-formados de sulfeto de antimônio (Sb_oS_o) ou nanocoloides obtidos a partir de soro albumina humana (SAH) podem ser posteriormente marcados com 99mTc. Colóides de enxofre ou de estanho

(-)

CHOH)₄

são formados durante a redução do ^{99m}TcO, em presença de tiossulfato ou cloreto de estanho. As preparações coloidais radiomarcadas são utilizadas para obtenção de imagens do fígado, baço e medula (Murphy e Ferro Flores, 2003).

Partículas maiores, formadas a partir de SAH, podem constituir macroagregados (MAA) de tamanho de 10 a 90 μm que, marcados com ^{99m}Tc, são utilizados para mapeamento pulmonar.

Na busca por radiofármacos cada vez mais específicos, com especial interesse para o diagnóstico de diferentes tipos de tumores, vários radiofármacos de tecnécio vêm sendo propostos, constituídos de ligantes protéicos. Tais proteínas são representadas por anticorpos monoclonais e peptídeos que reconhecem algum antígeno de superfície ou receptor presente na célula tumoral. Marcadas

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & &$$

Figura 7: Complexos lipofílicos de etilenodicisteína dietil éster (ECD)-^{99m}Tc (direita) e de um derivado propileno amino oxima, HMPAO-^{99m}Tc (esquerda).

Figura 8: Complexo de isonitrila 2-metoxi-2-isobutil isonitrila (MIBI) contendo seis (hexa) ligantes HEXAMIBI-99mTc.

com tecnécio-99m e administradas ao paciente, essas moléculas reconhecem e se ligam às células tumorais, possibilitando o diagnóstico precoce do câncer bem como o acompanhamento de recidivas póstratamento. Tais radiofármacos são chamados de receptor-específicos (Murphy e Ferro Flores, 2003; Comet e Vidal, 1998).

Muitos ligantes foram estudados para marcação com 99m Tc e apresentam utilidade real em Medicina Nuclear Diagnóstica. Uma vantagem inerente dessa técnica diagnóstica é a de ser um procedimento não invasivo que possibilita uma avaliação anatômica ou morfológica dos órgãos

e, principalmente, uma avaliação funcional dos mesmos.

A busca pela especificidade no diagnóstico movimenta pesquisas no mundo todo para o desenvolvimento de novos radiofármacos, com grande interesse por radiofármacos de tecnécio-99m, em razão das propriedades físicas ideais deste radionuclídeo, além da disponibilidade do uso através dos sistemas geradores e custo relativamente baixo. Nesse sentido, o conhecimento da química de coordenação do tecnécio é imprescindível para o desenvolvimento de tais radiofármacos, contribuindo para um dos aspectos do conhecimento multidisciplinar envolvido nesta ciência denominada Radiofarmácia.

Elaine Bortoleti de Araújo (ebaraujo@net.ipen.br), farmacêutica-bioquímica pela Universidade de São Paulo, doutora em Tecnologia Nuclear (Radiofarmácia) pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN-CNEN) da Universidade de São Paulo, é chefe da Divisão de Pesquisa e Desenvolvimento de Radiofármacos do IPEN.

Referências bibliográficas

COMET, M. e VIDAL, M. Radiopharmaceutiques - chimie des radiotraceurs et applications biologiques. Grenoble: Presses Universitaries de Grenoble, 1998.

MURPHY, C.A. e FERRO-FLORES, G. Compuestos de tecnecio. 1ª ed. México: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, 2003.

SAHA, G.B. Fundamentals of nuclear pharmacy. 4a ed. EUA: Springer, 1998. WELCH, M.J. e REDVANTY, C.S. Handbook of radiopharmaceuticals – Radiochemistry and Applications. Inglaterra: John Wiley & Sons Ltda, 2003.

Para saber mais

www.ipen.br.

Abstract: Radiopharmaceuticals are radioactive compounds used in the diagnostic and treatment of pathologies and dysfunctions of the human organism. A variety of radioisotopes can be employed in the preparation of radiopharmaceuticals, among which technetium-99m (%**TC), which presents ideal physical characteristics for its application in Diagnostic Nuclear Medicine. Once administered to the patient, the radiopharmaceutical is deposited in the target organ or tissue and suitable equipments can acquire images from the radiation emitted by the patient. It is a noninvasion process which allows anatomic, morphological and functional evaluations. **9**TC is obtained from the radioactive decay of molybdenum-99 and can be made available in the hospital from **9Mo-**9**TC generators. **9***TC can bind to different substrates or ligands, by means of complexation reactions, originating radiopharmaceuticals with affinities for different organs, systems or receptors in the organism. Knowing **9***TC coordination chemistry is extremely important for the development of these radiopharmaceuticals.

Keywords: radiopharmaceuticals, technetium-99m, Nuclear Medicine, complexation

Nota

Portal do Professor de Química

Professor de Química do Ensino Médio e Fundamental, consulte o Portal do Professor de Química, nas páginas da Divisão de Ensino de Química da SBQ na internet: http://www.sbgensino.foco.fae.ufmg.br/. Neste Portal você,

Professor, encontrará uma série de recursos para ajudá-lo a preparar suas atividades em sala de aula: poderá selecionar questões de vestibular das mais diversas Universidades brasileiras e de vários anos, organizadas por assunto, parar preparar suas provas. Poderá elaborar, on-line, tabelas periódicas personalizadas e gráficos com as variações de uma grande quantidade de propriedades em função do número atômico, para aqueles elementos que selecionar. Será capaz de produzir gráficos da variação da solubilidade de várias substâncias com as temperaturas. Em uma outra janela do Portal, você encontrará explicações de como essas propriedades foram medidas e quais as técnicas utilizadas na sua determinação. Poderá ainda baixar artigos publicados em Química Nova na Escola e fazer a busca desses artigos por assunto, por autor e por seção. Também os artigos dos Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola estarão disponíveis em breve, com as mesmas facilidades de busca por assuntos e por autores.

Esse Portal é um dos resultados de Projeto de Produção de Materiais Didáticos para o Professor de Química, financiado pela Vitae e pelo CNPq.

Professor, O Portal é seu. Use e abuse.

