

Luis António Neto Braga

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Desenvolvimento de Radiofármacos na Universidade de Coimbra” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Marta Costa, da Dra. Leonor Chambel e do Professor Doutor Ricardo Castro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Luís António Neto Braga

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Desenvolvimento de radiofármacos na Universidade de Coimbra referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Marta Costa, da Dra. Leonor Chambel, e do Professor Doutor Ricardo Castro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018

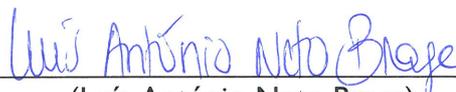


UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Luís António Neto Braga, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2013141159, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Desenvolvimento de radiofármacos na Universidade de Coimbra” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 4 de Setembro de 2018



(Luís António Neto Braga)

Agradecimentos:

É com grande alegria que expresso os meus agradecimentos:

À equipa da Farmácia São Martinho, Dr^a Marta Costa, pela confiança depositada, pelo apoio e orientação durante o meu período de estágio, Dr^a Márcia Neves, Dr^a Sara Mendes, Dr^a Diana Martins e Dr^a Fátima Rodrigues, pelo receção e integração na equipa, pelo auxílio prestado em todas as minhas questões e pela dedicação e profissionalismo para que eu conseguisse usufruir do meu estágio ao máximo.

À Professora Doutora Lígia Salgueiro Couto pela oportunidade de estagiar na farmácia São Martinho, de conhecer também a Farmácia São Tomé e pela sua preocupação e conselhos.

À Dr^a Dina Lopes, à Dr^a Leonor Chambel, à equipa do Departamento de Alterações ao Medicamento, e aos meus colegas de estágio pelo apoio e ensinamentos prestados durante o a realização do meu estágio no INFARMED, I.P.

Ao Professor Doutor Ricardo Castro, ajuda, dedicação, simpatia e orientação concedida, na realização da monografia.

À Teresa, por fazer de mim quem nunca pensei ser.

Aos Amigos, a família que nós escolhemos, por me acompanharem sempre em aventuras e vivências.

Ao meu pai, minha mãe, irmão e restante família por tudo o que fizeram e fazem por mim, e por fazerem de mim quem sou hoje e serei amanhã.

Parte I

Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

Parte II

Relatório de estágio em Assuntos Regulamentares do Medicamento
no INFARMED, I.P.

Parte III

Monografia

Desenvolvimento de radiofármacos na Universidade de Coimbra

Parte I - Relatório de estágio em Farmácia Comunitária	
Lista de Abreviaturas	10
1. Introdução	11
2. Análise SWOT	12
2.1 Pontos Fortes.....	12
2.1.1 Organização e Confiança da Equipa	12
2.1.2 Multiplicidade de Funções Executadas.....	12
2.1.2.1 Gestão de <i>Stocks</i>	13
2.1.2.2 Medição de Parâmetros bioquímicos	13
2.1.2.3 Preparação da Medicação para lares e centros sociais	13
2.1.3 <i>Software</i> SIFARMA 2000®.....	14
2.1.4 Sistema automático de arrumação e gestão de Produtos - <i>ROBOT</i>	14
2.1.5 Diversidade de Formações.....	15
2.2 Pontos Fracos	15
2.2.1 Comunicação com o doente e resolução de questões.....	15
2.2.2 Aconselhamento em Dermocosmética e Suplementação.....	16
2.2.2.1 Aconselhamento em Dermocosmética	16
2.2.2.2 Aconselhamento em Suplementação	16
2.2.3 Variedade de Sistema de Comparticipações	17
2.3 Oportunidades	17
2.3.1 Programa VALORMED	17
2.3.2 Sistema de cartões de Fidelização – Cartão Saúde.....	18
2.3.3 Receitas por DCI e desmaterializadas	18
2.3.4 Prática Profissional	20
2.4 Ameaças	20
2.4.1 Contexto económico e Social das Farmácia	20
2.4.2 Liberalização dos MNSRM.....	21
2.4.3 Sistemas Informáticos	21
3. Casos Clínicos	22
3.1 Dor de Garganta.....	22
3.2 Prisão de Ventre	22
4. Conclusão	24
5. Bibliografia	25

Parte II - Relatório de estágio em Assuntos Regulamentares do Medicamento no INFARMED, I.P.

Lista de Abreviaturas	27
1. Introdução	28
2. Análise SWOT	28
2.1 Pontos Fortes.....	28
2.1.1 Funcionamento da Autoridade Nacional do Medicamento	28
2.1.2 Apoio dos profissionais e entreaajuda da equipa.....	29
2.1.3 Material informático e <i>Software</i>	29
2.2 Pontos Fracos	30
2.2.1 Complexidade dos processos e tempo de espera.....	30
2.2.2 Autonomia.....	30
2.2.3 Tempo de estágio reduzido	31
2.3 Oportunidades	31
2.3.1 Experiência prática na Área de Assuntos Regulamentares	31
2.3.2 Visita ao Laboratório de controlo de medicamentos	32
2.3.3 Reunião da Comissão de Avaliação do Medicamento	32
2.4 Ameaças	32
2.4.1 Experiência exclusiva a um departamento.....	32
2.4.2 Dependência de profissionais	33
2.4.3 Tempo de Aprendizagem	33
3. Conclusão	34

Parte III - Desenvolvimento de radiofármacos na Universidade de Coimbra

Resumo	37
Abstract.....	38
Lista de abreviaturas	39
1. Introdução	40
2. Medicina Nuclear	41
2.1 Características da Medicina Nuclear.....	41
3. Medicina Nuclear em Portugal	43
4. Radionuclídeos na Medicina Nuclear.....	43
4.1 Produção de Radionuclídeos.....	44
4.1.1 Radionuclídeo produzidos por Ciclotrão	44
4.1.2 Radionuclídeos produzidos por Reatores.....	45
4.1.3 Geradores de radionuclídeos	47

5. Radiofármacos e Métodos de Marcação	48
5.1 Radiofármacos.....	48
5.1.1 Construção do radiofármaco ideal.....	49
5.1.1.1 Acessibilidade.....	50
5.1.1.2 Tempo de semi-vida biológica do radiofármaco.....	50
5.1.1.3 Emissão de Partículas α e β	50
5.1.1.4 Elevado contraste	50
5.2 Métodos de Marcação.....	50
5.2.1 Reações de troca com Isótopos	51
5.2.2 Introdução Exterior	51
5.2.3 Marcação Bi-funcional.....	51
5.2.4 Biossíntese.....	51
5.3 Radiofármacos terapêuticos na Medicina Nuclear.....	51
5.4 Radiofármacos de Diagnóstico na Medicina Nuclear	52
5.5 Controlo de qualidade dos Radiofármacos.....	52
6. Imagiologia em Medicina Nuclear	53
6.1 Imagiologia Molecular.....	53
6.2 Sistemas Tomográficos para deteção e medição de Radiação.....	54
6.2.1 Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT).....	54
6.2.2 Positron Emission Tomography (PET).....	54
6.3 Tecnologia PET e SPECT	56
7. Radiofármacos de diagnóstico associados a PET	56
7.1 Exame PET [^{18}F]-FDG	57
7.1.1 Características Químicas	57
7.1.2 Mecanismo de Ação.....	57
7.1.3 Farmacodinâmica	58
7.2 Exame PET [^{11}C -PiB] (Pittsburgh Compound B)	58
7.2.1 Mecanismo de Ação.....	59
7.3 Exame PET [^{18}F]-FDG + [^{11}C]-PiB	60
7.4 Exame PET [^{68}Ga]-DOTANOC.....	60
7.5 Exame PET [^{11}C]-Raclopride.....	61
7.5.1 Mecanismo de Ação.....	61
7.5.2 Farmacocinética	62
7.6 Exame PET [^{18}F]-Colina	62
7.6.1 Mecanismo de Ação.....	62
7.6.2 Farmacocinética	63

7.7 Exame PET [¹¹ C]-Metionina	63
7.7.1 Mecanismo de Ação.....	63
7.7.2 Farmacocinética	64
8. Radiofármacos de Vanguarda	64
8.1 Exame PET [⁶⁸ Ga]-DOTATATE.....	64
8.2 Exame PET [¹⁸ F]-Fluciclovina.....	65
8.3 Exame PET ^{99m} Tc-Ubiquicina.....	66
9. Conclusão	67
10. Bibliografia	68
Anexos	73

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Orientado pela:
Dr.^a Marta

Lista de Abreviaturas

DCI – Denominação Comum Internacional

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

SNS – Serviço Nacional de Saúde

RSP – Receita sem papel

PA – Princípio Ativo

SWOT – *Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*

I. Introdução

A farmácia de hoje é um espaço multidisciplinar e o primeiro contacto de muitos doentes com a saúde, fazendo da mesma uma peça fundamental na promoção da educação sobre a saúde e bem-estar da comunidade. O seu papel é cada vez mais reconhecido e a sua presença cada vez mais percebida na população.

O pináculo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é sem dúvida o segundo semestre do último ano, em que o estudante é confrontado com a realidade profissional através do estágio curricular. É neste que o estudante tem a oportunidade de pôr em execução as valências adquiridas ao longo da sua formação, assim como ganhar experiência na profissão farmacêutica.

Esta fase é uma das mais enriquecedoras do curso, conseguindo concentrar em escassos meses, uma imensurável informação e desafios, tornando-se uma parte capital e basilar daquilo que será um futuro Profissional de Farmácia.

O meu estágio foi orientado pela Dr.^a Marta Costa, na pessoa de Diretora Técnica da Farmácia de São Martinho. Fundamentais também na minha formação e indispensáveis para conseguir ter tirado o máximo partido do estágio, foram também a Professora Doutora Lúcia Salgueiro, a Dr.^a Márcia Neves, a Dr.^a Sara Mendes, a Dr.^a Diana Martins e a Técnica Fátima Rodrigues, cujo o apoio, auxílio e dedicação foram indispensáveis no meu progresso.

Este estágio iniciou-se em 08 de janeiro de 2018 e terminou a 27 de abril do ano de 2018.

O relatório que se segue diz respeito a uma análise dos pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças (SWOT) da minha experiência individual na Farmácia de São Martinho, como estagiário, em ambiente de estágio curricular.

2. Análise SWOT

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Organização e Confiança da Equipa

Considero que a equipa desempenha um papel fundamental na Farmácia, e é o seu bom funcionamento que permite que seja possível superar os desafios diários, e crescer sempre em direção ao futuro. O seu desempenho e a sua devoção à profissão cria o ambiente ideal para o estagiário compreender e desenvolver as capacidades exigidas pela mesma.

É igualmente importante a existência de confiança no trabalho desenvolvido pelo estagiário, de modo a que este aprofunde a confiança e mais-valias necessárias para que possa exercer a profissão na sua plenitude. Durante o meu período de estágio, foram-me depositadas responsabilidades e tarefas, que se traduziram em confiança nas minhas capacidades, permitindo que fosse capaz de solucionar problemas autonomamente, e construir um suporte para os meus saberes.

A Farmácia de São Martinho dispõe de uma equipa ativa e organizada, constituída por três farmacêuticas, uma técnica de farmácia e uma técnica auxiliar de farmácia. Trata-se de uma distinta equipa, concentrada na melhoria constante e na melhoria da própria farmácia, imprimindo sempre um espírito de entereza.

Destaco o orgulho e o gosto pela profissão, que permite oferecer sempre o melhor serviço aos seus doentes, revelando o que é verdadeiramente o serviço direcionado à comunidade.

O auxílio desta equipa e o bom ambiente de trabalho, permitiram que fosse possível obter toda a ajuda necessária no meu estágio. O seu acompanhamento constante, e a sua preocupação conceberam uma formação rica e preenchida.

2.1.2 Multiplicidade de Funções Executadas

Aquando do início do meu estágio na Farmácia São Martinho, tive funções mais focadas na gestão *backoffice* da farmácia, sendo as minhas principais atividades a gestão de *Stocks*, através da receção de encomendas e, conseqüentemente, organização dos produtos nos respetivos lugares de armazenamento.

Tive oportunidade de assistir e participar em intervenções farmacêuticas, tendo sido sempre orientado e acompanhado pelos profissionais da equipa, ganhando, progressivamente, autonomia e passando a executá-las de forma independente.

Este sistema de sequência de funções permite criar uma base daquilo que é o funcionamento interno da farmácia, antes de iniciar o atendimento ao público. Esta base

revela-se bastante útil no entendimento da cadeia de processos da farmácia, intrinsecamente incluídos no circuito do medicamento numa farmácia comunitária, promove a tomada rápida de decisões.

2.1.2.1 Gestão de Stocks

A maior parte do trabalho de *backoffice* de uma farmácia está concentrado nos níveis de *stock*, e nos movimentos de entrada e saída, de um produto de saúde, da farmácia.

Nesta fase, consegui compreender o modo como é executada a receção dos medicamentos e produtos de saúde.

Isto permitiu-me relacionar nomes comerciais com princípios ativos, assim como, ter uma perceção do panorama de consumo dos medicamentos, na população de São Martinho do Bispo, que se trata de uma população, maioritariamente idosa. Desta forma, conseguindo notar propensões desta mesma população, coadjuvando o atendimento, em fases posteriores.

Outras tarefas, realizadas foram, também, o auxílio na conferência de *stocks* e dos prazos de validade dos produtos. Trata-se de uma tarefa necessária para garantir a rentabilidade e qualidade do *stock* presente na farmácia.

2.1.2.2 Medição de Parâmetros bioquímicos

Na Farmácia São Martinho é possível realizar a medição de: pressão arterial, Glicémia, Colesterol total e triglicéridos, sendo que os mais comuns são a pressão arterial e a glicémia.

No estágio tive a oportunidade de acompanhar as medições destes parâmetros, e mais tarde de as executar. Estes momentos são propícios a um contacto mais próximo do doente, e são, normalmente, espaços de aconselhamento e de educação para a saúde. É frequente fazer a determinação e tentar compreender os hábitos do doente, oferecendo um aconselhamento ou uma possível justificação para valores alterados.

Estes espaços permitem conceber uma ligação com o doente e utilizar os nossos conhecimentos para os auxiliar.

2.1.2.3 Preparação da Medicação para lares e centros sociais

Um dos serviços fornecidos pela Farmácia de São Martinho é a preparação da medicação semanal para lares e centros sociais de apoio. Este serviço inicia-se pela comunicação dos produtos necessários, dos utentes destas entidades, à Farmácia, a qual procede à análise dos pedidos e à dispensa da medicação necessária.

Este serviço é uma mais-valia para as entidades, pois permite ter um farmacêutico, especialista do medicamento a garantir que os medicamentos necessários, sejam assegurados e estejam disponíveis para estes utentes.

Outro benefício é o registo daquilo que é dispensado, fazendo com que no ato da dispensa, seja possível a deteção de erros de prescrição e de dosagem, garantindo assim um serviço de qualidade.

Esta função permitiu-me examinar vários medicamentos, fazendo não só a ligação entre o nome comercial e o princípio ativo, como, também, conhecer os fins terapêuticos para o qual se designavam, conseguindo, por retrospção, utilizar este conhecimento e aplicá-lo no atendimento ao público.

2.1.3 Software SIFARMA 2000®

A Farmácia de São Martinho dispõe de um conjunto de quatro computadores fixos, estando três situados na área de atendimento, utilizados, maioritariamente, para atendimento, e um computador no *backoffice*, utilizado para a receção e gestão de *stocks* da farmácia.

Para além das ferramentas de texto e navegação na internet, tem também o *software* de gestão e atendimento SIFARMA 2000®.

O SIFARMA 2000® é um *software* desenvolvido para a utilização em farmácia. Este facilita todo o processo gestão da farmácia, permitindo concentrar num único sistema a parte do atendimento, com a dispensa, a leitura de receitas e o registo dos utentes, como também a gestão interna e financeira da farmácia, através da gestão de *stocks*, da receção de encomenda e da saída de produtos, da análise dos resumos de faturação, da gestão de devoluções, da realização de transferências e ainda da emissão de faturas e recibos.

É um sistema bastante completo e versátil. O facto de concentrar várias valências no mesmo *software*, permite uma gestão facilitada e uma organização profissional da farmácia. A meu ver, e apesar de não ter contactado com outro sistema, o SIFARMA oferece um serviço de qualidade, a sua interface simples permite uma interação fácil e uma aprendizagem bastante rápida.

2.1.4 Sistema automático de arrumação e gestão de Produtos - ROBOT

A minha experiência com este sistema de arrumação, gestão e dispensa de produtos deve-se ao facto de durante o meu estágio ter tido a oportunidade de trabalhar com um outra farmácia, do mesmo grupo empresarial, que utilizava esse sistema.

Apesar de ter sido uma curta experiência, esta demonstrou-se claramente enriquecedora, permitindo ter noção como funciona uma farmácia moderna, onde estes sistemas estão implementados, e como são usados no ato de dispensa e na organização da farmácia. Hoje em dia, é cada vez mais comum, sistemas que auxiliam o ato farmacêutico e permitem minimizar erros de dispensa e ajudar na gestão da farmácia.

2.1.5 Diversidade de Formações

Durante o meu período de estágio foi-me possível comparecer em formações realizadas por laboratórios, ou receber formação na própria farmácia por delegados de informação médica.

Estas permitiram a aquisição de informação em relação a certos grupos de medicamentos e outros produtos de saúde, assim como, proporcionar espaços de discussão, onde era possível participar com questões e dúvidas em relação aos produtos e problemas a eles relacionados.

Estas ocasiões proporcionam uma ocasião de aumentar a confiança no aconselhamento dos produtos, com o entendimento mais profundo do que esta a ser aconselhado, assim como, personalizar para cada tipo de doente.

A contínua formação dos profissionais é obrigatória, e permite que a farmácia ofereça um serviço de qualidade com conhecimento atualizado.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Comunicação com o doente e resolução de questões

A comunicação com o doente é fundamental no que se refere ao atendimento. É necessário compreender as suas necessidades, assim como garantir que este apreenda o conselho do farmacêutico.

A capacidade de interação demora o seu tempo a ser adquirida, e é pelo contacto e pelo tempo que se passa no atendimento que se consegue o à-vontade e a confiança necessários.

Nos primeiros atendimentos realizados, a inexperiência, e a falta de confiança foram fatores dificultadores, dando lugar a demoras e a limitações no aconselhamento. Progressivamente foi possível colmatar estes obstáculos e realizar um serviço mais extenso e completo, conseguindo implementar um espaço para conselho e interação com o doente.

Considero este ponto como fraco devido à inexperiência. A capacidade de comunicação e de aconselhamento são valências adquiridas com os anos de experiência, e num estágio de poucos meses não é possível atingir o topo destas competências.

2.2.2 Aconselhamento em Dermocosmética e Suplementação

Como se diz na gíria, *“há de tudo, como na farmácia”*, sendo que hoje, as farmácias não se dedicam apenas a venda exclusiva de medicamentos, mas, também, à venda de outros produtos de saúde, com por exemplo, dermocosmética e suplementação. Estes, não exibem preços fixos, sendo as suas margens superiores às dos medicamentos. Este fato faz com que a maior parte da faturação da farmácia provenha dos mesmos e como tal a sustentabilidade da mesma depende da venda destes.

2.2.2.1 Aconselhamento em Dermocosmética

No universo da dermocosmética, temos disponíveis várias marcas e gamas de produtos, com um largo espectro de soluções para diferentes indivíduos. A dermocosmética é uma área de elevada importância para a farmácia.

O saber desta panóplia de produtos leva tempo e dedicação, pelo que num curto estágio não é possível absorver a totalidade deste conhecimento.

É importante referir que a existência de formações proporcionadas pelas próprias marcas de dermocosmética, permite aos profissionais de farmácia instruírem-se sobre as mesmas e sobre os produtos, capacitando-os para um aconselhamento correto e eficaz para os seus utentes.

Este contexto da Farmácia foi aquele que me ofereceu maior dificuldade pela pouca experiência na área da cosmética, tendo alguma dificuldade no aconselhamento de um determinado produto recorrendo, muitas vezes, ao auxílio das profissionais da equipa.

Reconheço vantagens no desenvolvimento do meu conhecimento nesta área. No entanto, só o tempo e a dedicação serão capazes de me prover as capacidades necessárias para que possa realizar uma boa avaliação do utente e, conseqüentemente, um bom aconselhamento.

2.2.2.2 Aconselhamento em Suplementação

A área da suplementação revelou ser também complexa. Mais uma vez pela quantidade de produtos existentes e a grande variedade de opções.

As maiores dificuldades surgiram, no momento do aconselhamento, mais precisamente pelo esclarecimento das propriedades e características do suplemento ao utente, isto porque, a população é cada vez mais instruída e informada, pelo que procura entender os benefícios e os riscos destes produtos, assim como as relações qualidade custo, para terem a certeza que estes se adequam às suas necessidades e possibilidades económicas.

Dentro da mesma classe de suplementos, existem várias dosagens com várias composições, pelo que é necessário ter um grande conhecimento e confiança nestes produtos para que o utente confie no conselho.

2.2.3 Variedade de Sistema de Comparticipações

O sistema de comparticipações diz respeito a uma comparticipação do Estado Português, nomeadamente do Serviço Nacional de Saúde (SNS), no custo dos medicamentos para todos os cidadãos portugueses.¹

Este sistema está dividido em escalões, que variam de acordo com as indicações terapêuticas do medicamento, a sua utilização, as entidades que o prescrevem e ainda o consumo acrescido para doentes que sofram de determinadas patologias.

Esta é uma matéria desafiante para quem tem pouca experiência, pois implica diferenças elevadas no valor dos medicamentos.

Existe, ainda, a possibilidade de uma comparticipação de entidades empresariais ou estatais que conferem uma comparticipação acessória ao Estado. Estas são as que oferecem maiores desafios a um estagiário, pois cada entidade de comparticipação requer um protocolo diferente de validação da dispensa de medicamentos. Derivado desta variedade de opções de processamento da dispensa, foi necessário reiniciar algumas das vendas, atrasando o atendimento. Gradualmente, foi-me possível colmatar as dificuldades.

Realço que um atendimento desta natureza requer sempre especial atenção.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Programa VALORMED

O programa VALORMED consiste numa sociedade sem fins lucrativos, resultante da colaboração entre indústria farmacêutica, distribuidores e farmácias, que tem a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso.²

A Farmácia de São Martinho colabora com este projeto e disponibiliza a população um ponto de entrega destas embalagens, assim como ECOMED's, que são pequenos contentores semelhantes ao contentores VALORMED, com a particularidade de serem

portáteis, permitindo, aos utentes da farmácia, que os tenham num local apropriado nas suas casas, para colocar as embalagens e blisters de medicamentos utilizados.

Este programa é uma mais-valia para a formação pessoal e da comunidade, pois permite que exista uma consciencialização para os danos ambientais que os resíduos farmacêuticos podem causar, oferecendo uma solução conveniente e prática para a eliminação dos mesmos.

Durante o estágio, comprovei a elevada aderência a este projeto, sobretudo das escolas primárias e básicas em redor da farmácia. Devido à consciencialização desta população mais jovem foi possível recolher grandes quantidades de embalagens.

2.3.2 Sistema de cartões de Fidelização – Cartão Saúde

A Farmácia de São Martinho disponibiliza aos seus clientes o Cartão Saúde. Este sistema é uma iniciativa das Farmácias Portuguesas, e permite a acumulação de pontos em todas as compras realizadas em produtos de saúde, medicamentos não sujeitos a receita médica e serviços farmacêuticos. Estes pontos podem ser trocados por produtos constantes num catálogo ou podem ser convertidos em vales de dinheiro.

Este sistema apesar de permitir que seja possível acumular e utilizar pontos em qualquer farmácia aderente, possibilita a criação de uma relação de fidelização do cliente, criando condições para que este volte à Farmácia.

Com isto, foi-me possível contactar com uma estratégia de fidelização amplamente utilizada, que me permitiu perceber o funcionamento do lado da empresa e perceber a relação com o utente, comprovando a utilidade deste cartão.

Considero uma oportunidade pela sua ampla utilização nacional, é provável entrar em contacto novamente com este sistema.

2.3.3 Receitas por DCI e desmaterializadas

As receitas por Denominação Comum Internacional (DCI) surgem com a publicação da lei nº 11/2012, de 8 de março e da Portaria nº 137-A/2012, de 11 de maio, que altera as regras de prescrição e dispensa de medicamentos para: substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, apresentação e indicação da dosagem, com a exceção de casos em que, por razões de segurança, de não existência de medicamentos equivalentes, ou quando assinalado com “continuidade Terapêutica” o médico considere mais adequado um medicamento específico.³

Esta medida promove a utilização de medicamentos genéricos, permitindo que o utente tenha uma maior liberdade de escolha e que esta seja mais económica. A prescrição por DCI facilita, também, a comunicação com o utente e o entendimento do

mesmo em relação à sua terapêutica, minimizando problemas como enganos na toma, derivados de nomes comerciais diferentes para medicamentos com o mesmo Princípio Ativo (PA).

Além disso, durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), o estudo dos efeitos terapêuticos e mecanismos de ação dos vários fármacos foi lecionado por substância ativa, o que, permitiu uma análise facilitada dos guias de tratamento, facilitando as questões surgidas no atendimento.

As receitas desmaterializadas, ou receitas sem papel (RSP), adquirem caráter obrigatório através do Despacho de 25 de fevereiro de 2016, a 01 de abril de 2016, para todas as entidades do SNS.

Este modelo eletrónico permite a prescrição em simultâneo de fármacos comparticipados com tratamentos não comparticipados. Este sistema traz vantagens ao utente em relação ao anterior, já que todos os produtos de saúde prescritos são incluídos num único receituário.

O ato de dispensa nas farmácias fica então simplificado, pois oferece liberdade ao utente para adquirir os produtos das receitas singularmente, podendo escolher a quantidade e produto pretendido, sendo praticável vários aviamentos separados temporalmente, com a requisição que a mesma ainda se encontre dentro da validade.

Estas receitas permitem também uma diminuição da utilização do papel e consequentemente dos custos associados.

Algumas desvantagens prendem-se com a inadaptação de alguns utentes a este sistema, sendo que, muitas vezes não compreendem quando uma receita ainda se encontra válida.

Para o profissional de Saúde, a RSP estabelece um processo mais eficiente e seguro de controlo de emissão e dispensa, pela utilização de um acesso eletrónico autenticado, através de certificado digital qualificado, incluindo ainda um “Código de acesso e dispensa” facultado apenas ao utente, para autorização da dispensa dos fármacos. O processo compreende ainda um “Código de Direito de Opção”, reservado também à validação desse direito do utente.

Na Farmácia o processo de aprendizagem deste sistema foi acelerado, visto o mesmo ser bastante intuitivo e simples.

Revelou-se extramente vantajoso e seguro, mesmo com a inexperiência inicial no ato de atendimento. Após a introdução dos códigos de acesso, é possível saber quantas embalagens o doente ainda pode levantar de cada produto, assim como a posologia prescrita pelo médico.

Em conjugação com o *software* SIFARMA 2000®, a seleção do produto da receita é automaticamente inserida na secção de dispensa que permite apenas fazer a seleção de produtos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, apresentação e indicação da dosagem, eliminando quase completamente, erros de seleção.

2.3.4 Prática Profissional

O estágio em Farmácia Comunitária é fundamental para o entendimento de vários aspetos do setor farmacêutico. Neste estágio, para além de estarmos inseridos temporariamente no mercado de trabalho, com responsabilidades e desafios diários, temos, também, contacto com diferentes áreas do setor, assim como possibilidade de, durante os quatro meses de estágio, entender, aplicar e consolidar muitos dos conhecimentos lecionados no MICF.

Numa farmácia comunitária, temos a oportunidade de entrar em contacto com o setor da distribuição, com o setor da regulamentação e ainda da indústria farmacêutica. Estes contactos, apesar de breves e normalmente bastante simples, permitem conhecer parte do funcionamento destes outros setores e entender o circuito do Medicamento, desde a sua produção, passando pela distribuição, aquisição e dispensa. Este conhecimento torna-se uma mais valia no início do meu percurso profissional, dando uma visão mais ampla dos desafios que posso esperar em cada área.

A nível pessoal e profissional, tive a oportunidade de desenvolver várias valências. A interação com vários tipos de populações, a definição de necessidades e a resolução problemas proveu-me conhecimentos imprescindíveis ao futuro farmacêutico.

Foi notório um progresso desde o início até ao fim do estágio, sendo que esta experiência se torna uma oportunidade pelas suas aplicabilidades futuras.

2.4 Ameaças

2.4.1 Contexto económico e Social das Farmácia

Como espaço de contacto direto com comunidade, a farmácia lida com as várias dificuldades sociais e económicas da população que a frequenta. É uma realidade crescente, que nem todos os utentes têm capacidades financeiras para suportar os seus tratamentos, optando por levar apenas certos medicamentos da sua terapia, comprometendo com estas escolhas, a sua saúde. Ainda que seja explicado as consequências e se tente arranjar soluções, nem sempre é possível ao farmacêutico transpor estas questões.

As políticas dos últimos anos, alteraram profundamente a realidade das farmácias. O medicamento por si só deixou de ser rentável e a concorrência no setor tem vindo a crescer.

Isto colocou sob as farmácias uma enorme pressão, as quais tiveram de se adaptar para conseguirem manter-se ativas.

A aposta em produtos de saúde diferentes assim como uma procura por uma maior diversidade na oferta de serviços e pela intervenção direta da farmácia na sociedade, são, atualmente, fatores de extrema importância para o negócio.

2.4.2 Liberalização dos MNSRM

Surge em Portugal no ano de 2005, a autorização de venda livre de MNSRM sob um regime de preços livres. Esta medida permitiu que este tipo de medicamentos deixasse de ser de venda exclusiva em farmácias, surgindo, assim, os locais de venda livre, como as parafarmácias e grandes estabelecimentos comerciais.⁴

Estes últimos devido ao seu tamanho e capacidade financeira, têm a possibilidade de negociar grandes volumes de produtos, conseguindo assim melhores preços de compra em relação às farmácias comunitárias e, como tal, oferecer aos seus clientes os mesmos produtos a preços mais reduzidos.

Do lado dos utentes, esta medida torna-se bastante conveniente em termos económicos. No entanto, a falta de acompanhamento profissional e supervisão farmacêutica, compromete a segurança da dispensa, agravando doenças já existentes ou favorecendo interações medicamentosas pela automedicação.

Para além dos MNSRM, outros produtos de saúde, como cosméticos e suplementos, encontram-se, também, maioritariamente, a preços mais reduzidos nestes estabelecimentos. Este fator constitui uma das principais ameaças à sustentabilidade das farmácias, visto que grande parte da sua faturação provém dos mesmos.

2.4.3 Sistemas Informáticos

Apesar do *software* SIFARMA 2000[®] ter sido um ponto forte no meu estágio, o mesmo, revelou-se desafiante.

Este sistema informático não se encontra adaptado as exigências atuais do mundo digital atual, estes revelando-se lentos e muito propícios a deixar de responder aos comandos. Tais acontecimentos são bastante penosos no atendimento, em que o utente tem de esperar que o sistema reinicie. Estes são, também, indispensáveis à gestão interna da farmácia, pelo que a

maioria das encomendas, transferências, devoluções, consultas e comunicações passam pelos mesmos. A capacidade de serem capazes de lidar com tais trabalhos determina imenso as tarefas diárias da equipa.

Este problema e o facto de existirem apenas três computadores com acesso à internet e SIFARMA 2000®, impediu a resolução de problemas de gestão interna da farmácia, havendo a necessidade de aguardar até que um computador de atendimento estivesse disponível para iniciar estas tarefas.

3. Casos Clínicos

3.1 Dor de Garganta

Um jovem, com cerca de 20 anos, dirigiu-se à Farmácia procurando uma solução para uma dor de garganta e sensação “nariz entupido”. Principei o aconselhamento por questionar se tinha alguma doença, que pudesse estar relacionada com os sintomas descritos. Se tinha sintomas febris, dificuldade ao engolir e se já tinha iniciado alguma terapêutica. Respondendo negativamente as questões, aparentou-me tratar-se de uma situação aguda, em que poderíamos responder com uma terapêutica de alívio da dor.

Uma vez que na garganta não haveria sinais de inflamação e depois de questionar se o doente seria diabético, aconselhei pastilhas antissépticas e anestésicas, constituídas por álcool diclorobenzílico e amilmetacresol.⁵ Estas substâncias são antissépticos ligeiros, que eliminam as bactérias associadas a infeções da boca e garganta. A sua dissolução na boca possibilita que as substâncias ativas atuem na região afetada e também ajudam a lubrificar e suavizar a zona dolorosa.

Foi explicado que deveria dissolver as pastilhas na boca a cada 2 ou 3 horas num período não superior a 3 dias.⁵

Para o nariz entupido, foi aconselhado a lavagem diária (2 vezes por dia) com solução de água do mar hipotónica e a utilização de um descongestionante nasal durante um período máximo de 3 a 5 dias, realizando 1 a 3 nebulizações em cada narina, duas a três vezes por dia, sem exceder 6 nebulizações em cada narina, num período de 24 horas. Reforcei que o tratamento com o descongestionante não poderia ultrapassar os cinco dias devido à ocorrência do efeito *rebound* de congestão.⁶

3.2 Prisão de Ventre

Uma senhora, com cerca de 60 anos, entrou na farmácia à procura de ajuda para “dificuldade em ir a casa de banho”. Iniciado o atendimento, coloquei algumas questões à

doente, ao qual esta informou que conseguia ir, mas que, cada vez mais, era desconfortável, tinha a sensação de estar “inchada” e quando questionada sobre a sua ingestão de água, referiu que quase não bebia.

A primeira abordagem foi questionar a doente acerca de patologias pré-existentes e medicação realizada. Tendo sido referido pela mesma não ter nenhuma patologia e a medicação que realizava não apresentar efeitos que pudessem causar prisão de ventre, passei ao aconselhamento com medidas não farmacológicas. Foi aconselhado que, a doente, deveria começar por beber mais água diariamente, mesmo que não sentisse sede, deveria diminuir o sedentarismo e começar a fazer caminhadas mais regularmente, e que deveria ainda optar por uma dieta rica em fibras, como figos, legumes verdes, cereais integrais, entre outros.

Para ajudar aconselhei também a toma de um laxante expansor do volume fecal, constituído por sementes e mucilagem de *Ispaghula*, frutos de *Cassia angustifolia* e sementes de *Plantago ovata*.⁷

As fibras e mucilagem das sementes e do tegumento da *Plantago ovata*, restabelecem o trânsito normal do intestino grosso, agindo como expansores do volume fecal, o que reduz o tempo do trânsito no cólon por estimulação física da parede do intestino. Aumentam, ainda, de peso com a retenção de água nas fezes.⁷

Expliquei que deveria tomar uma colher de chá cheia, de preferência depois de jantar, e se necessário antes do pequeno-almoço, sempre com bastante água a acompanhar.

4. Conclusão

A farmácia de hoje é um local de saúde que se distingue pelo profissionalismo e qualidade no aconselhamento farmacêutico. Um local dinâmico e em constante mudança, que se procura distinguir da concorrência pela competência e inovação, pelo respeito e acompanhamento dos seus utentes e promovendo o uso correto e racional do medicamento.

Graças a uma equipa dedicada e focada na minha aprendizagem, senti evolução constante, conseguindo adquirir as competências que me permitem estar mais perto do que é ser um profissional do medicamento, assim como ter uma noção daquilo que é o setor, das dificuldades do dia-a-dia e dos desafios que me espera no futuro.

Aprendi que ser farmacêutico não é só o conhecimento do medicamento, é também o conhecimento das pessoas e da doença. Ser Farmacêutico é ser dedicado, prestável para todos aqueles que pedem o nosso conselho e é usar as nossas valências e saberes para ajudar o doente e promover a saúde pública mantendo sempre um espírito crítico e os conhecimentos atualizados, procurando sempre as melhores soluções para os seus utentes.

O farmacêutico é acima de tudo um profissional multifacetado e adaptável, não se limitando apenas ao aconselhamento e dispensa de fármacos e outros produtos de saúde, mas também à gestão da própria farmácia comunitária, exercendo cada vez mais o papel de gestor.

5. Bibliografia

1. SNS – **Legislação - Medicamentos, Participação e Farmácias**. [Acedido a 2 agosto de 2018] Disponível na Internet: <http://www.sg.min-saude.pt/sg/conteudos/legisaude/legis+medicamentos.htm>
2. VALORMED - **Quem somos** [Acedido a 25 julho 2018]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
3. SNS – SERVIÇOS PARTILHADOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Receita sem Papel**. [Acedido a 25 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <http://spms.min-saude.pt/product/receita-sem-papel/>
4. INFARMED, I.P. – **Venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM, fora das farmácias)**. [Acedido a 2 agosto de 2018] Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/FAQS_LocaisVenda_MNSRM.pdf/a9fe32d4-5c19-489f-95e4-b358b1a0f4ff
5. INFARMED, I.P. – **Folheto Informativo** Strepsils Menta Fresca, 0,6 mg + 1,2 mg, Pastilhas. [Acedido a 10 agosto de 2018] Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=49976&tipo_doc=fi
6. INFARMED, I.P. – **Folheto Informativo** Nasex 0,5 mg/ml Solução para inalação por nebulização. [Acedido a 10 agosto de 2018] Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5900&tipo_doc=fi
7. INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento** Agiolax associação granulada. [Acedido a 10 agosto de 2018] Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=34594&tipo_doc=rcm

Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares do medicamento no INFARMED, I.P.

Orientado pela:
Dr.^a Leonor Chambel

Lista de Abreviaturas

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

DAM - Direção de Avaliação de Medicamentos

EMA - Agência Europeia do Medicamento

FC - Farmácia Comunitária

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

INFARMED, I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

UEC - Unidade de Ensaio Clínicos

UIM - Unidade de Introdução no Mercado

UMM - Unidade de Manutenção no Mercado

SMUH-ALTER - Sistema de gestão de Medicamentos de Uso Humano – Submissão eletrónica de pedidos de alteração aos termos de AIM

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TAIM - Titular de Autorização de Introdução no Mercado

I. Introdução

O INFARMED, I.P – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, tem como objetivo a regulamentação e a supervisão do setor do medicamento, dispositivos médicos, cosméticos e higiene, em Portugal, exercendo na sociedade o papel de proteção da saúde pública, garantindo a qualidade, eficácia e segurança dos cidadãos.^{1,2}

Este estágio proporcionou a possibilidade de interação com a área dos assuntos regulamentares, uma área complexa do setor farmacêutico, onde foi possível compreender o funcionamento interno e externo do instituto, assim como o seu papel a nível nacional e internacional.³

Durante os três meses de estágio, foi atribuída a função de gestor de alterações aos processos de AIM, na Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM), sob a supervisão de uma Técnica Superior (Farmacêutica).

Houve a oportunidade de gerir alterações aos termos da AIM de múltiplos medicamentos, nas quais se incluem alterações do tipo IA e IB com o objetivo de implementação de recomendações de PSUSA ou PSUR e ainda atualização da documentação para o formato QRD mais atual.

Este estágio teve início no dia dois de maio do ano de 2018, e decorreu até ao dia trinta e um de julho do mesmo ano.

O relatório que se segue, diz respeito a este mesmo estágio, realizado de modo retrospectivo através de uma análise SWOT, onde iram ser fundamentados os Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças.

2. Análise SWOT

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Funcionamento da Autoridade Nacional do Medicamento

Um ponto forte deste estágio fora o funcionamento interno e externo do instituto. A sua organização interna permitiu que fosse possível uma rápida integração na equipa de trabalho, disponibilizando material, formação e profissionais para que fosse possível iniciar a aplicar na prática os conhecimentos.

O período de formação ocorreu durante os três primeiros dias de estágio, e nesse período foi possível realizar uma revisão geral do funcionamento do Infarmed, assim como dos vários tipos de processos com que este se depara.

Foram também explicados conceitos gerais acerca da área dos assuntos regulamentares e a divisão dos estagiários pelos diferentes departamentos.

O apoio e formação contínua ao longo do estágio criou um espaço rico em informação e desenvolvimento pessoal, possibilitando um ambiente dinâmico e educacional essencial a um futuro profissional nesta área.

2.1.2 Apoio dos profissionais e entajuda da equipa

Devido a complexidade na resolução do processo de alterações, houve a necessidade regular de recorrer à ajuda dos colaboradores do Infarmed de modo a compreender e solucionar as várias questões que iam surgindo.

Graças ao forte apoio destes profissionais, assim como da equipa ao qual foi inserido, foi possível compreender rapidamente a mecânica fundamental do processo de alteração.

Considero este um ponto fundamental e forte do meu estágio, devido ao fato de numa área como a dos Assuntos Regulamentares do Medicamento, ser necessário um grande aporte de conhecimentos e experiência para o solucionamento dos problemas que vão sendo expostos.

A equipa e ajuda dos profissionais desempenham aqui um papel fundamental ao estágio, sem este apoio e partilha de conhecimentos e experiência, não seria possível resolver de forma rápida, as questões que foram inculcadas.

É de notar também o interesse do Infarmed na formação dos estagiários, pela oferta de vários tipos de material, que incluiu, *guidelines*, leis, recomendações e listas, essenciais ao complemento da formação e uma ajuda vital ao entendimento dos processos e das vias de resolução.

Estas características tornam este ponto fundamental ao estágio e uma base sólida para o desenvolvimento das atividades.

2.1.3 Material informático e Software

No início do estágio foram disponibilizados pelo Infarmed material informático para que pudéssemos desenvolver o nosso trabalho eficazmente, assim como, a disponibilização e acesso às ferramentas digitais utilizadas pelos colaboradores de cada departamento e material de apoio para consulta.

Das ferramentas de *software* destaco o SMUH-ALTER, GiMED e GRCM, ferramentas de gestão e validação dos processos de alteração, onde é possível conferir o estado da alteração, o seu objetivo, os detalhes das AIM de cada medicamento e a validade dos documentos de FI e RCM⁴.

A utilização conjunta destas ferramentas permite validar uma alteração, e como tal compreender os requisitos necessários para a realização de uma boa submissão e da documentação necessária a aprovação da mesma.

O trabalho desenvolvido com estes sistemas é uma mais-valia a nível profissional, pois qualquer entidade que necessite de submeter uma alteração terá necessariamente de realizar uma interação com o mesmo.

Realço ainda que estas ferramentas digitais são construídas e vão sendo atualizadas à medida que é necessário, demonstrando uma capacidade versátil e adaptável às mudanças e novas variações que vão sendo introduzidas na área.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Complexidade dos processos e tempo de espera

Considero que os processos se encontram normalmente divididos em duas partes, uma parte geral, semelhante em todos, e uma parte singular, única a cada um.

A complexidade de cada processo encontra-se na sua maioria inserida nesta parte singular.

Apesar do apoio facultado pelos colaboradores e equipa, muitos dos processos apresentavam um certo nível de complexidade que levava a necessidade de dispensar mais tempo que outros, sendo que apenas o conhecimento e experiência, seria capaz de fornecer as competências para a resolução dos mesmos.

Destaco que, apesar da complexidade destes processos, estes fornecem a maior quantidade de informação e questões, que facilitam a resolução de muitos outros processos.

Considero este um ponto fraco, pela razão de adiar a resolução de novos processos e por gerar acumulação de processos em fase de resolução. A acumulação, apesar de negativa, apresenta também alguns pontos positivos, pois obriga ao profissional a delinear sistemas de organização pessoal, para que possa responder rapidamente quando surge uma questão.

2.2.2 Autonomia

Quando se trata da área de assuntos regulamentares, um profissional nesta área encontra-se normalmente três ou mais anos, em fase de aprendizagem, sendo que apenas no fim deste período, se encontra capacitado para desenvolver eficazmente as suas funções de forma autónoma.

Desta forma, a autonomia aquando da realização das atividades foi um fator limitante, pois fora necessário prolongar a gestão de vários processos a fim de esclarecer questões e de saber quais os passos a seguir em cada situação.

É importante salientar que todos os processos apresentam um aspeto singular na sua gestão, pelo que é necessário um grande aporte de informação e experiência para saber qual a melhor solução para cada situação.

2.2.3 Tempo de estágio reduzido

Fruto da complexidade da gestão de processos e do tempo necessário para obtenção dos conhecimentos essenciais na área de assuntos regulamentares, a duração do estágio não se encontra adequada.

Os três meses nos quais decorreram o estágio apenas permitiram um breve conhecimento daquilo que é desenvolvido pelo instituto, sendo que os processos demoram algum tempo a serem finalizados, pela existência de vários tempos de espera entre trocas de informação, resposta a questões dos TAIM e avaliação das alterações. Este fator não deixa margem temporal para conseguir desenvolver os vários conhecimentos essenciais a completa autonomia e resolução de problemas.

Adicionalmente não existe a possibilidade de experienciar outros departamentos, ficando restritos apenas a um.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Experiência prática na Área de Assuntos Regulamentares

Resultante do seu papel como instituto nacional do medicamento, o Infarmed, torna-se uma excelente fonte de informação para a área de assuntos regulamentares, capacitando todos os seus colaboradores com valências essenciais nesta área.

A experiência adquirida permite não só uma aplicação do lado da autoridade nacional, como também do lado da indústria. A compreensão do funcionamento dos processos e problemas, fornecem as ferramentas básicas para o trabalho na área regulamentar.

Considero este ponto como uma oportunidade devido à elevada importância da área de assuntos regulamentares no setor farmacêutico, comprovado pela sua presença universal no mesmo.

A constante evolução e atualização em conformidade com o aparecimento de novos produtos, soluções assim como no desenvolvimento e vigilância de medicamentos, tornam

esta área uma excelente escola para os profissionais, criando um espírito de constante aprendizagem e progresso.

2.3.2 Visita ao Laboratório de controlo de medicamentos

Durante o estágio foi proporcionado pelo Infarmed, uma visita aos laboratórios de referência nacional de comprovação da qualidade de medicamentos do instituto. Este é membro da rede europeia de Laboratórios Oficiais de Controlo de Medicamentos (OMCL), sob a coordenação da *European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare* (EDQM).

Nesta visita foi-nos possível conhecer as várias áreas e departamentos do laboratório, assim como o trabalho desenvolvido dentro de cada um.

Considero uma oportunidade para o estágio pelo acesso e explicação desta vertente do instituto e pela demonstração das várias técnicas e equipamentos utilizados. Foi possível compreender a importância internacional e nacional desta rede, da qual o Infarmed faz parte, permitindo a partilha de conhecimentos, informações, recursos e resultados, otimizando e harmonizando as metodologias entre as várias autoridades competentes nacionais.¹

2.3.3 Reunião da Comissão de Avaliação do Medicamento

Neste estágio foi permitido aos estagiários do Infarmed, a presença numa das reuniões da Comissão de Avaliação do Medicamento. A esta compete discutir / aprovar pareceres emitidos para questões relacionadas com medicamentos, especialmente no domínio da avaliação da qualidade, eficácia e segurança, assim como outras matérias técnico-científicas.

Esta presença permitiu compreender o funcionamento destas reuniões, assim como, como são solucionadas as questões levantadas na sua avaliação.

Considero este ponto como uma oportunidade para o estágio pela demonstração da importância desta comissão, e ainda pela possibilidade de assistir a emissão de pareceres referentes a questões submetidas.

Foi ainda também possível compreender o papel de um técnico avaliador, que necessita de um grande aporte científico e experiência nas áreas médica ou farmacêutica.

2.4 Ameaças

2.4.1 Experiência exclusiva a um departamento

A experiência durante o estágio fora apenas exclusiva a um departamento, o que, de certa forma limitou os conhecimentos adquiridos.

A aposta num estágio com maior duração e passagem por diferentes departamentos daria a oportunidade de conhecer com mais pormenor o trabalho que é desenvolvido pelas diferentes equipas, assim como potenciar o interesse do estagiário pela dinâmica e possibilidade deste contactar com áreas de interesse pessoal.

É, no entanto, importante notar que apesar da limitação a só um departamento, este trouxe o fator especialização e aprofundamento na área das alterações aos termos de AIM, proporcionando tempo necessário à resolução de processos mais complexos.

2.4.2 Dependência de profissionais

Considerando que certos processos apresentam alguma necessidade de conhecimento prévio na área e experiência dentro instituição para a sua conseqüente resolução, ocorreram bastantes ocasiões em que a continuação das tarefas estava dependente da ajuda de um profissional, o que por sua vez dependeria da sua disponibilidade.

Destaca-se que esta dependência fora diminuindo ao longo do estágio, mas que, no entanto fora sempre necessário recorrer a ajuda aquando de novas questões ou situações mais particulares.

Esta questão apenas pode ser resolvida com o tempo e com a experiência na área, pelo que é necessário grande investimento e formação até que se consiga produzir resultados autonomamente.

Apesar de considerar este ponto como negativo, é reconhecível que nestes casos, apesar da necessidade de recorrer ao auxílio profissional, a situação torna-se também benéfica, pois permite compreender os processos e os procedimentos da melhor forma e construir uma base sólida para a resolução de novos processos.

2.4.3 Tempo de Aprendizagem

Um profissional na área dos assuntos regulamentares demora entre três a cinco anos até que tenha conhecimento e formação suficiente para exercer as suas funções de forma autónoma numa área que lhe seja atribuída. Como tal, o estágio proporcionou apenas uma breve iniciação, o que em comparação com o tempo médio de formação é bastante reduzido.

No entanto é de notar, que apesar da breve passagem pela instituição, foi possível perceber a complexidade que esta área oferece e a necessidade dos profissionais em manterem-se sempre em constante formação pelas constantes mudanças que decorrem.

Considero este ponto como uma ameaça, pois é necessário um elevado investimento temporal para que se consiga desenvolver com eficácia dos objetivos.

3. Conclusão

A realização deste estágio no INFARMED, I.P. proporcionou uma experiência enriquecedora na área de assuntos regulamentares, que considero ser uma mais-valia na minha formação, não só pelo interesse pessoal na área, mas também pela possibilidade de experienciar uma área do medicamento de elevada importância.

Os profissionais desta área têm a possibilidade de trabalhar sempre com as informações e descobertas mais recentes, tendo sempre uma estreita ligação com a indústria farmacêutica e com as comissões científicas a nível nacional e internacional, capacitando assim o instituto de um vasto conhecimento do setor, que é uma mais-valia para qualquer especialista do medicamento.

As condições oferecidas pela instituição assim como o apoio dos profissionais ao longo do estágio foram fatores fundamentais para a execução das tarefas propostas, assim como a confiança depositada pela orientadora para a tomada de decisões aquando da resolução de problemas.

4. Bibliografia

1. INFARMED, I.P. - **Apresentação**. [Acedido a 7 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
2. Decreto-Lei n.º 46/2012 de 24 de fevereiro de 2012 do Ministério da Saúde, Diário da República, I.ª Série, n.º 40 de 24 de fevereiro de 2012.
3. INFARMED, I.P. – **Estrutura e Organização**. [Acedido a 25 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>
4. INFARMED, I.P. – **Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)**. [Acedido a 25 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dam>

Desenvolvimento de radiofármacos na Universidade de Coimbra

Orientado pelo:
Professor Doutor Ricardo Castro
:

Resumo

A Medicina Nuclear desempenha um papel importante na terapêutica, no diagnóstico e na investigação. Esta resulta da junção de várias áreas das ciências da saúde e tecnologias e desde a sua origem que continua em constante inovação. As ferramentas principais desta área são os radiofármacos - compostos resultantes da associação entre as ciências nucleares, a farmacologia e a bioquímica. Para a sua obtenção é necessário a utilização de moléculas, cujas farmacocinética e farmacodinâmica sejam bem conhecidas, e isótopos com características radioativas, capazes de emitir partículas detetáveis com instrumentação adequada.

Das várias aplicações desta tecnologia, destacam-se a utilização em exames de diagnóstico não invasivo, através da utilização de uma ampla gama de compostos marcados em conjugação com tecnologias capazes de os detetar e processar a informação fornecida.

Por fim, esta área continua a evoluir e a despertar um grande interesse na saúde e na comunidade científica.

Palavras-Chave: Medicina Nuclear, Radiofármacos, SPECT, PET, ^{18}F -FDG, ^{11}C -PiB, ^{68}Ga -DOTANOC, ^{11}C -Raclopride, ^{11}C -Flumazenil, ^{18}F -NaF, ^{18}F -Colina, ^{11}C -Metionina, ^{68}Ga -DOTATATE, ^{18}F -Fluciclovina, ^{18}F -Florbetapir, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ubiqúicina.

Abstract

Nuclear medicine develops an important role in diagnostics, therapeutics and in investigation fields. This area results from the combination of health sciences and technological sciences, being in constant development since its genesis. The working tools are the radiopharmaceuticals, compounds that result from the association between pharmacology, biochemistry and nuclear sciences. To obtain these compounds it requires the use well know molecules marked with radioactive isotopes, capable of emitting signals, later detected by the appropriate instrumentation. The non-invasive and high detail information obtained using this techniques offer an attractive choice in diagnostics and investigation fields.

This area distinguishes itself by the constant innovation, continuing to develop a great interest in the scientific community.

Keywords: Nuclear Medicine, Radiopharmaceuticals, SPECT, PET, ^{18}F -FDG, ^{11}C -PiB, ^{68}Ga -DOTANOC, ^{11}C -Raclopride, ^{11}C -Flumazenil, ^{18}F -NaF, ^{18}F -Coline, ^{11}C -Metionine, ^{68}Ga -DOTATATE, ^{18}F -Fluciclovine, ^{18}F -Florbetapir, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ubiqin.

Lista de Abreviaturas

EMA – *European Medicine Agency*

FDA – *Food and Drugs Administration*

FDG – Flurodeoxiglicose

ICNAS – Instituto de Ciências Nucleares aplicadas a Saúde

IM – Imagiologia Molecular

MND – Medicina Nuclear de Diagnóstico

MNT – Medicina Nuclear Terapêutica

MRI – *Magnetic Ressonance Imaging*

NET – Tumores Neuroendócrinos

PC – Cancro Prostático (*Prostatic Cancer*)

PET – *Positron emission tomography*

PSA – Antígeno Específico da Prostata

RNEHR – Redes Nacionais de Especialidades Hospitalares e de Referência

SPECT – *Single Photon emission computed tomography*

SSTR – Receptor de Somatostatina

UBI – Ubiquicina

UC – Universidade de Coimbra

I. Introdução

A Medicina Nuclear é uma especialidade médica que utiliza materiais radioativos com finalidade de diagnóstico (MND) e de terapêutica (MNT), podendo-se considerar que o início da sua história começa com a descoberta da radioatividade natural por Henri Becquerel em 1896 e por Marie e Pierre Curie, com a descoberta de elementos radioativos naturais em 1898.¹

Anos mais tarde o conceito de traçador surge em 1913 nas mãos de George de Hevesy, químico húngaro, criando um fundamento biológico para a especialidade. No trabalho desenvolvido por este, foram confirmadas, através da marcação de nitrato de chumbo, marcado com ^{210}Pb , a absorção e movimento do traçador em plantas, recebendo o Nobel de Química de 1943.¹

Um avanço significativo na área deu-se com o aparecimento do primeiro ciclotrão, em 1930, desenvolvido por Ernest O. Lawrence e M. Stanley Livingstone, possibilitando a produção de radionuclídeos artificiais em pequenas quantidades. No entanto, só mais tarde, no decorrer da segunda guerra mundial, é que surgem os primeiros reatores nucleares, capazes de produzir quantidades apreciáveis de radionuclídeos para uso médico, marcando o aparecimento dos radiofármacos.²

O seu uso efetivo deve-se então a três avanços significativos: a disponibilidade de reatores nucleares, o desenvolvimento da camara gama, por Hal Anger, e o aparecimento do gerador de tecnécio-99m.²

Apesar destes desenvolvimentos, só com o aparecimento de equipamento imagiológico específico e sistemas computacionais, é que esta área conhece o seu verdadeiro potencial. A invenção e consequente utilização em medicina de sistemas com emissores de fótons - *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) e com emissores de positrões - *Positron Emission Tomography* (PET) proporcionaram a ferramenta final para aceder à vasta informação produzida por estes radiofármacos.¹

A Medicina Nuclear é uma área de enorme interesse e desenvolvimento científico, com uma participação cada vez mais presente na saúde do indivíduo e com um futuro promissor.¹

Nesta monografia irão ser abordados os conceitos básicos da Medicina Nuclear, os diferentes processos de obtenção e desenvolvimento de radiofármacos e ainda com um especial foque nos exames desenvolvidos no Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas a Saúde (ICNAS) da Universidade de Coimbra.

2. Medicina Nuclear

Ao longo dos anos, a Medicina Nuclear tem sido um tema recorrente, com múltiplos avanços na tecnologia e pelo crescente aumento de técnicas de imagiologia molecular.³

A partir da década de 80 foi sendo cada vez mais comum a associação com sistemas informáticos, da qual resultou, um novo tipo de tratamento de dados recolhidos, sendo que com o aumento da capacidade computacional destes sistemas, aumentou também a complexidade da informação recolhida, e como tal, um aumento da capacidade informativa das imagens cintigráficas¹, facilitando a quantificação de parâmetros funcionais e criando assim imagens funcionais e quantificáveis.³ Isto porque, o radiofármaco é processado por um órgão ou tecido específico e, portanto, fornece informação sobre a função do órgão, e não especificamente sobre sua anatomia.

O seu reconhecimento em Portugal como especialidade médica autónoma surge por volta de 1980, nove antes do reconhecimento a nível europeu.³

Esta área, caracteriza-se pela utilização de procedimentos não invasivos, que normalmente apenas requerem a administração de um radiofármaco e de técnicas que utilizam tecnologia de ponta e de elevada complexidade, capazes de proporcionar baixas taxas de morbilidade e taxas nulas de mortalidade.³

No que se refere ao fator radiológico, as doses administradas encontram-se maioritariamente reduzidas, em relação aos métodos radiológicos convencionais. Duas das suas grandes aplicações dizem respeito a área de diagnóstico (mais frequente) e à área terapêutica.

Quando aplicada no diagnóstico, utilizam-se compostos capazes de fornecer informação acerca dos processos metabólicos, através da emissão de radiações, enquanto que na terapia, os compostos interagem com as células e sistemas do organismo.³

2.1 Características da Medicina Nuclear

Na Medicina Nuclear são utilizados métodos radioisotópicos, que se baseiam na utilização de traçadores radioativos, cujo o seu comportamento farmacocinético e farmacodinâmico é análogo ao da substância estável original. A sua administração em doses reduzidas, reduz significativamente a possibilidade de interferência nos processos bioquímicos e fisiológicos, permitindo um estudo funcional do organismo.³

¹ Imagens captadas no processo de estudo ou de análise, por meio de raios gama, de utilização em medicina nuclear.

No que se refere as técnicas utilizadas, em comparação com os métodos radiológicos convencionais, dependentes de alterações da estrutura morfológica no processo de identificação da presença da patologia, nos métodos de Medicina Nuclear, as imagens obtidas (cintigrafias) devem ser compreendidas como imagens funcionais, pois tem a capacidade de detetar alterações a nível funcional, que, normalmente, antecedem as alterações morfológicas, o que leva a que estas imagens tenham um importante papel na deteção precoce da mesma.

As informações obtidas por métodos de Medicina Nuclear, facilitam não só o processo de seleção do tipo de tratamento, mas também, a intensidade que deve ser aplicada do mesmo. Estas características, facilitam a resposta as quatro questões fundamentais do processo de avaliação de uma doença: tipo de patologia, localização, extensão e grau de severidade.³

A utilização de moléculas específicas para certos alvos celulares e moleculares, desperta um enorme interesse na Medicina Nuclear, sendo possível a deteção de sinais biológicos a nível picomolar.³

As camaras de radiação gama, são atualmente os equipamentos mais utilizados na Medicina Nuclear. Na sua constituição podemos encontrar um sistema de deteção de raios gama (cristal de iodeto de sódio, ativado com tálio) assim como outros dispositivos que realizem a tradução para impulsos elétricos das radiações detetadas pelo cristal detetor.³

Os sistemas atuais associam ainda poderosos sistemas computacionais, que permitem a deteção, registo, análise e quantificação de alterações em órgãos ou em regiões de interesse.

A particularidade mais vantajosa da Medicina Nuclear é a sua capacidade de avaliação e estudo de processos fisiológicos por métodos não invasivos.³

As técnicas atuais usam um conjunto de SPECT e PET em conjugação com *Magnetic resonance imaging* (MRI), o que permite a criação de imagens híbridas compostas por informação obtida dos radiofármacos e imagens anatómicas captadas por MRI.^{4,5} possibilitando assim o fornecimento de informações estruturais e funcionais no desenvolvimento de uma doença, permitindo a deteção de anormalidades a nível celular que antecedem uma futura mudança a nível anatómico, normalmente observada em estados tardios. Alguns exemplos notáveis são a utilização de peptídeos na deteção de tumores.⁴

Este tipo de técnicas liga a Medicina Nuclear ao conceito “medicina personalizada”, para o qual as ciências da saúde tendem a deslocar-se no futuro.³

O conhecimento gerado, tem sido utilizado no desenvolvimento de novas sondas moleculares, que tem o objetivo de melhorar o diagnóstico e a terapêutica, tornando-as cada vez mais dirigidas para alvos moleculares específicos.³

3. Medicina Nuclear em Portugal

O ministério da saúde da República Portuguesa estabeleceu em 2007, dentro das Redes Nacionais de Especialidades Hospitalares e de Referência (RNEHR), a rede de Medicina Nuclear. Estas redes assumem um papel orientador e regulador das relações de complementaridade interinstitucionais, perspetivando-se a implementação de um modelo de prestação de cuidados de saúde centrado no cidadão.⁶

Um Serviço de Medicina Nuclear deverá integrar pelo menos:

- Equipamento(s) de obtenção de imagem com recurso a radiofármacos;
- Médico(s) de Medicina Nuclear;
- Técnico(s) de Diagnóstico e Terapêutica de Medicina Nuclear;
- Especialista(s) em Física Médica;
- Farmacêutico(s) (apenas quando existam preparações complexas na área da radiofarmácia).

As referidas instalações deverão desenvolver pelo menos uma área de diagnóstico e poderão desenvolver terapêutica, sendo as valências clínicas a considerar:

Na área diagnóstica

- Estudos com emissores de fotões (SPECT);
- Estudos com emissores de positrões (PET).

Na área terapêutica

- Terapêutica com radiofármacos em regime de ambulatório;
- Terapêutica com radiofármacos em regime de internamento.

Poderão, ainda, adicionalmente, desenvolver as seguintes valências:

- Estudos funcionais “in vivo”, nomeadamente com recurso a sondas;
- Estudos funcionais “in vitro”;
- Densitometria óssea.

4. Radionuclídeos na Medicina Nuclear

De modo a compreender este tema, é necessário realizar a introdução ao uso radionuclídeos para diagnóstico e tratamento.

Para a produção, manuseamento e armazenamento destes fármacos é necessário uma autorização e reconhecimento especial das autoridades regulamentares, assim como a presença de uma equipa de profissionais qualificados e especializados nesta área.⁴

Na área de Medicina Nuclear de Diagnóstico (MND), são usados marcadores com baixa atividade radiológica, que são usualmente produzidos em geradores ou aceleradores.⁴ Em

contraste, na área de Medicina Nuclear Terapêutica (MNT), os radiofármacos, normalmente produzidos em reatores, geradores ou aceleradores são capazes de emitir partículas mais ativas, capazes de induzir radiotoxicidade nas células alvo. ⁴

Comum aos radiofármacos de MND e MNT é o substrato, ou vetor, que é normalmente constituído por moléculas com capacidade de direcionamento e acumulação do radiofármaco num local específico. A deteção da radiação emitida consegue-se através do uso de equipamento especializado e sensível a estas emissões específicas. ⁴

4.1 Produção de Radionuclídeos

Na Medicina Nuclear, a maioria dos radionuclídeos é produzida por métodos sintéticos, sendo que destes a maioria é produzida por ciclotrões e reatores.

O tipo de radionuclídeos produzido um ciclotrão ou reator depende da partícula irradiante e da energia e do núcleo alvo.

Devido ao seu elevado custo de produção, a existência de locais de produção são escassos, sendo os radionuclídeos com tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) muito curto apenas produzidos em locais com acesso a um ciclotrão ou reatores. Em localizações em que não existe acesso a estes equipamentos existe uma fonte secundária de obtenção de radionuclídeos, particularmente com curta vida, através da utilização de geradores de radionuclídeos. ⁷

4.1.1 Radionuclídeo produzidos por Ciclotrão

Na produção de radionuclídeos, Anexo I, partículas carregadas (prótons, deutérios, partículas- α , ^3He , entre outras) são aceleradas em vácuo, num sistema circular designado de “dees” ²A e B, pela ação de um campo eletromagnético, Figura I. Estas partículas aceleradas podem possuir desde alguns kiloeletrão volts (KeV) até mil milhões (10^9) eletrão volts (BeV³) de energia, dependendo das suas características e das do ciclotrão em utilização.

Sendo o percurso das partículas circular, ocorre o aumento gradual da sua energia à medida que estas se deslocam, sendo que, quanto maior for o raio da sua trajetória, maior será a sua energia. ^{7, 8}

Perto do final do trajeto, a partícula pode ser desviada pelo defletor D, para produzir um feixe externo pela abertura J. ⁷

² “Dees”- (Inglês) Nome derivado da forma em “D” do sistema circular onde as partículas são aceleradas em vácuo, num ciclotrão

³ BeV – *billion electron volts* (Inglês Americano)

As reações nucleares ocorrem quando o alvo é irradiado pelo feixe externo, quando da sua colocação na abertura *J*, ou pelo feixe interno, pela sua colocação numa determinada seção raio. Numa reação nuclear, a partícula incidente pode: abandonar o núcleo após a interação, deixando alguma da sua energia no mesmo, ou ser totalmente absorvida, dependendo o resultado da energia da própria partícula. Em qualquer um dos casos, forma-se um núcleo carregado, que liberta a sua energia excedente pela emissão de partículas.^{7, 8}

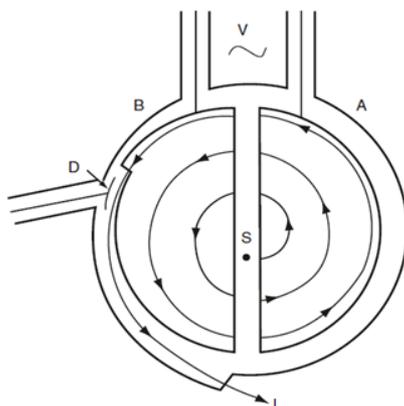


Figura 1 – Esquema de um ciclotrão, em que *V* é a corrente alternada, *S* a fonte de íons, *A* e *B* “dees” com vácuo, *D* um defletor e *J* a janela (adaptado de *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Springer, (2017)).

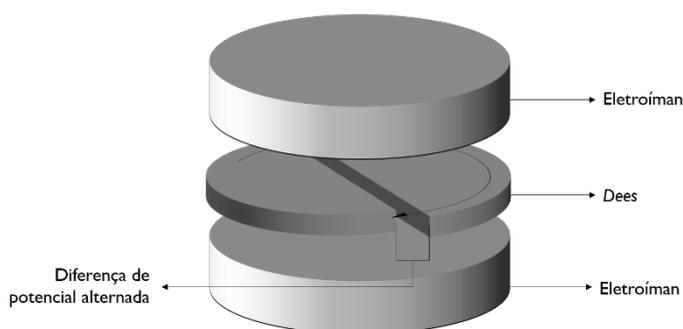


Figura 2 – Esquema de um ciclotrão (adaptado de *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Springer, (2017)).

4.1.2 Radionuclídeos produzidos por Reatores

Nos reatores nucleares é produzida uma grande variedade de radionuclídeos. Um reator nuclear é construído com barras de combustível (*fuel rods*) constituídas de um material físsil, como Urânio-235 enriquecido ou Plutônio-239 (Figura 3). Estes núcleos de combustível passam por um processo de fissão nuclear espontânea, acompanhada da emissão de dois a três neutrões com energia aproximada de 1.5 MeV. Estes neutrões têm, no

Desenvolvimento de radiofármacos na Universidade de Coimbra

entanto, baixa probabilidade de interação com outros núcleos, e como tal não servem um propósito útil.

No entanto, foi descoberto que neutrões com energia termal⁴ (0,025 eV), interagem com um número elevada de núcleos, produzindo eficazmente radionuclídeos.⁷

Para produzir estes neutrões, estes sofrem um processo de termalização ou desaceleração, pela interação com matérias de baixo peso molecular, como a água, água pesada, berílio e grafite, que são distribuídos nos espaços entre as barras de combustível.⁷

Quando um elemento alvo é inserido no cerne do reator nuclear, um neutrão termal irá interagir com o elemento alvo, produzindo outro radionuclídeo.

Nestes reatores podem acontecer dois tipos de interações com neutrões termais, reações de fissão de elementos pesados ou captura de neutrões, capazes de produzir uma grande variedade de radionuclídeos.

Os produtos de uma reação de fissão são normalmente ricos em neutrões e sofrem um decaimento por emissão β .⁷

Destes, destacam-se, pela utilidade em situações clínicas ⁹⁹Mo, ¹³¹I, ¹³³Xe, ¹³⁷Cs, produzidos pela fissão do Urânio-235.

Em reações de captura de neutrões, o núcleo alvo captura um neutrão termal no reator, resultando num núcleo excitado que liberta a sua energia através de raios gama. Esta técnica consegue produzir um amplo leque de radionuclídeos, no entanto é sobretudo utilizada na deteção de elementos em ciências forenses, industriais e biológicas.⁷

A utilização de reatores para produção de radionuclídeos, leva geralmente um excesso de neutrões, que faz com que estes compostos decaem sobretudo por emissão β , tornando-os especialmente úteis em radioterapia.⁷

Na UC, o foco principal são as áreas de imagem médica, sobretudo pela utilização de tecnologias PET, que requer a emissão de positrões, como tal este método não se encontra disponível.

⁴ Um neutrão termal, é qualquer neutrão livre com uma energia cinética correspondente a energia das partículas do ambiente. De baixa velocidade e energia, os eletrões termais exibem propriedades que os tornam ótimos para reações em cadeia. (Adaptado de *Encyclopaedia Britannica*)

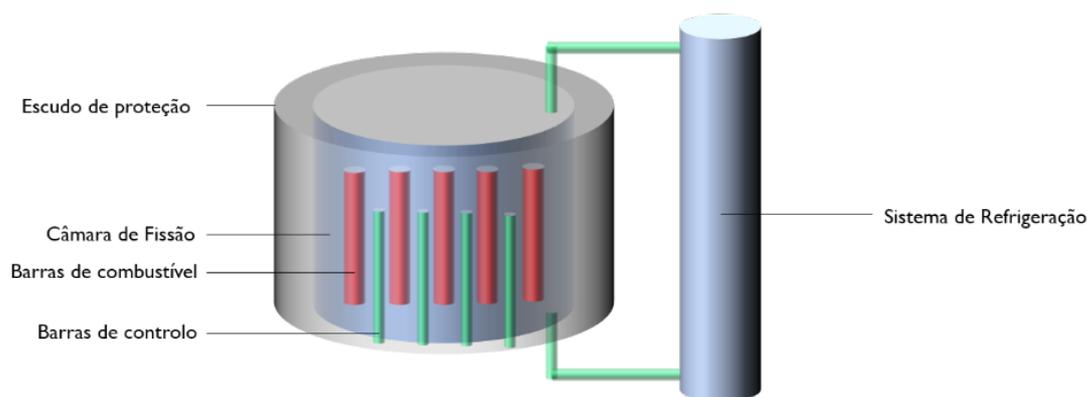


Figura 3 – Esquema de um reator (Adaptado de *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Springer, (2017)).

4.1.3 Geradores de radionuclídeos

Nos últimos anos tem-se assistido a um aumento considerável da utilização de radionuclídeos de curta duração. Esta característica permite que estes sejam administrados em quantidades mais elevadas, conseguindo produzir-se uma imagem de qualidade superior sem prejudicar o doente.⁴

Esta crescente procura levou ao desenvolvimento de geradores, os quais se encontram descritos na Anexo 2.⁴ A importância destes geradores assenta na sua facilidade de transporte, sendo uma fonte alternativa para a produção de radionuclídeo de curta semi-vida em instalações que não tem acesso a um ciclotrão.⁷

Um gerador, Figura 3, funciona pelo princípio de decaimento entre um radionuclídeo originador⁵, de longa semi-vida e um radionuclídeo originado⁶, de curta semi-vida. Os atributos químicos deste radionuclídeo originado devem ser consideravelmente diferentes do originador, de modo a estes possam ser rapidamente separados.⁵

Um gerador consiste numa coluna de plástico ou vidro com um disco de vidro poroso no fundo. A coluna apresenta-se cheia com um material adsorvente, como resinas trocadores de catiões e aniões, óxido de alumínio e dióxido de zircónio, onde o nucleótido originador é adsorvido. O radionuclídeo originado aumenta em função do decaimento do originador, e devido as suas diferentes propriedades químicas pode ser eluído da coluna com o solvente apropriado, deixando o originador na coluna.^{4, 5, 7}

O gerador ideal deverá ser simples, conveniente e que consiga produzir grandes quantidades de radionuclídeos de qualidade com o mínimo de exposição a radiação possível.

5

⁵ Parent radionuclide

⁶ Daughter radionuclide

Para instituições sem acesso a um reator ou ciclotrão, a utilização de geradores surge como a única forma de obtenção de radionuclídeos de curta duração, possibilitando a utilização destes para efeitos de diagnóstico ou terapia.

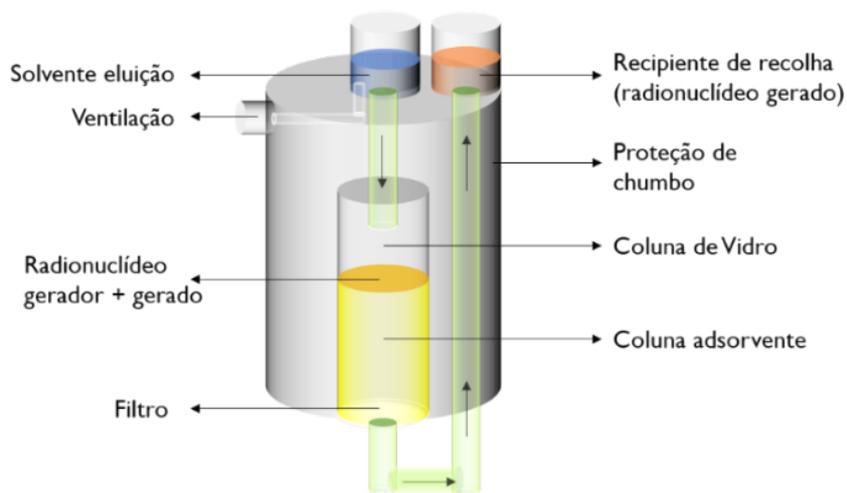


Figura 4 – Esquema de um gerador de radionuclídeos (Adaptado de *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Springer, (2017)).

5. Radiofármacos e Métodos de Marcação

5.1 Radiofármacos

Por definição, um radiofármaco é um agente ativo com a capacidade de ser utilizado para fins de diagnóstico e/ou terapêuticos no Homem. ⁷ Em Medicina Nuclear, aproximadamente 90% dos radiofármacos são usados para fins de diagnóstico, enquanto que os restantes são utilizados para fins terapêuticos. ⁷ O radiofármaco é constituído por dois componentes, o radionuclídeo e o fármaco, sendo que a sua utilidade advém das características destes componentes. ⁷

Ao contrário dos fármacos convencionais (não radioativos), os radiofármacos são usualmente administrados em doses sub-farmacológicas, tal ocorre devido a serem mais utilizados pela sua capacidade em atingir o alvo “*targeting*” do que pela sua capacidade farmacológica. ⁷

O radionuclídeo encontra-se ligado a moléculas transportadoras. Enquanto estas são compostas por: pequenas moléculas, fármacos, peptídeos, proteínas e partículas. Estas, irão acumular-se no órgão ou tecido de interesse através de vários mecanismos biológicos, enquanto que o radionuclídeo fornece a componente radiológica no local. A chave para o sucesso destes compostos recai sob a utilização de um transportador específico e que permita obter um bom contraste no momento da análise. ⁴

O uso de transportadores trás uma enorme vantagem no acompanhamento de processos fisiológicos, visto não serem invasivos e terem uma reduzida interferência com os processos biológicos. Estas características garantem-lhes uma baixa taxa de efeitos secundários, e como tal, uma utilização segura. ⁹

Os radionuclídeos utilizados, tanto em diagnóstico como em terapia, podem ser produzidos em geradores, aceleradores ou reatores, sendo que os dois primeiros métodos são os mais utilizados. Estes estão disponíveis num leque extenso de formas físico-químicas. Alguns exemplos incluem: Na¹³¹I (Terapia da Tireoide), ⁹⁰SrCl₂ (Dores ósseas) e Na^{99m}TcO₄ (imagiologia da Tireoide). ⁴

O desenvolvimento e uso de radiofármacos é um processo multidisciplinar, é necessário garantir que estes são específicos para um alvo, que tenham baixa interação com “não alvos” e que a sua farmacocinética seja a mais otimizada possível. Nas suas características base, deve estar garantido que estes tenham uma rápida depuração “clearance”, que, quando apropriado, tenham uma elevada permeabilidade membranar, que facilite a acumulação celular, e ainda devem apresentar um metabolismo lento antes e depois da sua acumulação, de modo a garantirem tempo suficiente no local para que possam ser detetados. ⁴

Quando se pretende criar um radiofármaco, deve iniciar-se pela escolha do fármaco, tendo como referência o órgão ou processo fisiológico que seja a sua localização preferencial e seguidamente deverá realizar-se a incorporação do radionuclídeo no fármaco, de modo a que depois de administrado as radiações emitidas possam ser detetadas, conseguindo-se assim acesso não invasivo à estrutura morfológica ou fisiológica do órgão.

No que se refere ao desenvolvimento de radiofármacos, pode-se mencionar os seguintes processos: o processamento radioquímico, purificação e análise dos radionuclídeos produzidos e produção dos vetores incorporação do radionuclídeo no vetor. ⁴ Devido à sua utilização ser para fins humanos, é ainda requerido a sua esterilidade, eliminação de pirogénicos e sendo ainda necessário todos os controlos de qualidade requeridos aos fármacos convencionais. ⁷

5.1.1 Construção do radiofármaco ideal

É necessário aos radiofármacos possuírem características específicas para que as suas radiações possam ser detetadas e para que possam ser administrados de forma segura.

Entre as quais destacam-se:

5.1.1.1 Acessibilidade

Para que o radiofármaco seja acessível, este deverá ter uma produção facilitada. Um baixo custo de produção e a possibilidade de estar disponível em qualquer instalação de Medicina Nuclear, são fatores cruciais.

Métodos de produção complexos e grandes distâncias entre o utilizador final e local de produção poderão ser fatores limitantes pelo aumento do custo e para compostos com tempos de semi-vida reduzidos.⁷

5.1.1.2 Tempo de semi-vida biológica do radiofármaco

O radionuclídeo apresenta um tempo de semi-vida que se considera como tempo de semi-vida físico, sendo este, sendo este uma característica individual de cada radionuclídeo.

O radiofármaco vai sofrendo a eliminação do organismo pelos mesmos processos que os fármacos convencionais. O seu desaparecimento, segue uma relação exponencial, à semelhança dos fármacos convencionais e, como tal, apresenta um tempo de semi-vida biológico. Este, é o tempo necessário para metade do radiofármaco seja eliminado do organismo.⁷

5.1.1.3 Emissão de Partículas α e β

A emissão de partículas α e β no processo de decaimento, não são favoráveis como características de um radionuclídeo. Apesar de estas serem utilizadas para fins terapêuticos, em ambiente de diagnóstico, a sua radiotoxicidade pode torna-se prejudicial. Apesar deste facto, composto emissores de partículas β , como compostos com ^{131}I , são bastante utilizados em estudos clínicos.⁷

5.1.1.4 Elevado contraste

Para um estudo de diagnóstico, o radiofármaco em utilização deve ser capaz de produzir um elevado contraste, ou seja, a sua afinidade para o alvo deve ser elevada, e para um “não-alvo” baixa.⁷

Estas características são fundamentais para produzir um radiofármaco de elevada eficácia, no entanto, nem sempre é possível preencher estes critérios.

5.2 Métodos de Marcação

Para marcação de um composto, um átomo ou grupos de átomos de uma molécula são substituídos por outros átomos radioativos semelhantes ou diferentes da molécula original.

Numa vertente clínica, existem quatro métodos diferentes pela qual se consegue fazer esta marcação.

5.2.1 Reações de troca com Isótopos

Numa molécula, um ou mais átomos são substituídos por isótopos do mesmo elemento com número de massa diferente. Desta forma, é possível manter a estrutura da molécula, e como tal, assume-se ter as mesmas propriedades biológicas e químicas que a molécula original.

5.2.2 Introdução Exterior

Este tipo de marcação é realizado pela ligação covalente de um radionuclídeo a uma molécula com uma função biológica conhecida. Ao contrário da reação com isótopos, neste tipo de marcação não há substituição de átomos da molécula original.

As reações químicas deste grupo são maioritariamente de quelação, ou seja, vários átomos doam os seus eletrões a um átomo recetor.

A reação de quelação é a mais comum para a formação de compostos marcados com ^{99m}Tc .⁷

5.2.3 Marcação Bi-funcional

Nesta técnica um agente quelante bi-funcional é conjugado a uma macromolécula (exemplo: proteína ou anticorpo) num dos lados, e com um ião metálico no outro.

5.2.4 Biossíntese

No processo de biossíntese, são utilizados microrganismos cultivados em meios que contêm marcadores radioativos. Estes marcadores são incorporados nos metabolitos dos organismos, aquando da sua produção durante o seu metabolismo. Seguidamente estes são quimicamente separados e purificados. Um exemplo da utilização deste processo é a marcação da vitamina B₁₂ com ^{60}Co ou ^{57}Co , pela adição deste marcador num meio com *Streptomyces griseus*.⁷

5.3 Radiofármacos terapêuticos na Medicina Nuclear

Da utilização de radiofármacos para fins de terapêuticos, o objetivo passa pela administração localizada de doses de radiação ionizante com fins de cura, controlo ou cuidados paliativos.⁴

A radiação ionizante induz alterações irreversíveis no DNA nuclear, impedindo a proliferação das células danificadas.⁴

Neste tipo de terapia, o efeito biológico é conseguido pela absorção da radiação emitida pelo radionuclídeo.

Os radionuclídeos utilizados devem emitir radiações de curto alcance de modo a apenas eliminar um pequeno volume de células, poupando os tecidos circundantes.⁴

Quando comparados aos fármacos convencionais, que apenas interagem diretamente com o alvo, a característica única dos radiofármacos é a sua capacidade de exercer feitos “*cross-fire*”, destruindo células adjacentes as células tumorais, mesmo não sendo estas o seu alvo direto. Um agente radioterapêutico em circulação sistémica é capaz de eliminar locais de tumor primários assim como metástases e outras populações celulares não detetáveis em imagiologia de diagnóstico.⁴

A eficácia dos radiofármacos terapêuticos depende da natureza radiotóxica da radiação emitida, da capacidade de localização de alvo do seu vetor, e ainda das características da lesão, como, o tamanho do tumor e a sua distribuição.⁴

5.4 Radiofármacos de Diagnóstico na Medicina Nuclear

Os radiofármacos desempenham um papel único na Medicina Nuclear. A sua capacidade imagiológica de alta resolução permite realizar uma análise não invasiva ao organismo num curto espaço de tempo e sem provocar desconforto ao doente.⁴

Estes são caracterizados por emissões de positrões, sendo que o seu tempo de semi-vida se pode estender entre alguns minutos a algumas horas.⁴

5.5 Controlo de qualidade dos Radiofármacos

Como qualquer fármaco de administração humana, os radiofármacos devem seguir medidas de controlo de qualidade, que garantam a sua segurança e eficácia. O controlo de qualidade destes compostos envolve testes e medições específicas que avaliam a pureza, potência, identidade, segurança biológica e eficácia.⁷

Todos os testes realizados a fármacos não-radioativos são também realizados em radiofármacos, sendo ainda necessário testes para a pureza radionuclídeo e radioquímica.

Estes testes encontram-se podem agrupar-se em duas categorias: testes físico-químicos e biológicos.⁷

Tabela I – Testes realizados em controlo de qualidade de Radiofármacos.

Testes físico-químicos	Testes biológicos
Características Físicas	Esterilidade
pH e força iónica	Apirogenicidade
Pureza Radionucleotida	Toxicidade
Pureza Química	
Emissão Rádio	
Pureza Radioquímica	

6. Imagiologia em Medicina Nuclear

Para permitir a visualização de tecidos, a sua função e mecanismos subjacentes, os radionuclídeos sofrem um processo de decaimento com uma consequente emissão de partículas carregadas. Após a administração, estes iniciam a sua distribuição pelo organismo que termina aquando do encontro dos seus alvos, emitindo consequentemente partículas carregadas que serão detetadas por camaras exteriores sensíveis.⁴

A informação recolhida será posteriormente analisada com o auxílio de um sistema computacional que irá gerar imagens bi ou tri-dimensionais, também conhecidas como planares ou tomográficas, respetivamente.⁴

Dentro da instrumentação de deteção encontramos câmaras de SPECT e PET, que produzem imagens de elevada resolução.^{4, 7}

6.1 Imagiologia Molecular

A área da Imagiologia Molecular (IM) é específica da Medicina Nuclear. Esta tem como objetivo o desenho de radiofármacos específicos para determinados alvos celulares, possibilitando a deteção, avaliação e medição de alterações funcionais e processos biológicos singulares.⁴

No que se refere a doenças tumorais, estes tipos de técnicas podem desempenhar um papel ativo na gestão da doença, permitindo a obtenção informação biológica e molecular através da deteção de sinais, que estariam ocultos a outros métodos, assim como na determinação da terapia mais eficaz para cada individuo, possibilitando ajustar e retificar a terapia implementada e ainda detetar precocemente reincidências tumorais.⁴

6.2 Sistemas Tomográficos para deteção e medição de Radiação

Na Medicina Nuclear, é necessário determinar: a presença, a intensidade e energia das radiações emitidas pelos radionuclídeos, sendo por isso necessária instrumentação especializada para o efeito.^{4, 7}

A técnica mais utilizada em tomografia é a tomografia computadorizada, que se baseia na utilização de algoritmos matemáticos para reconstruir imagens de diferentes pontos focais. Estas podem ser de dois tipos, dependendo do tipo de radionuclídeos utilizados: SPECT, que utiliza radionuclídeos emissores de radiações gama, como ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{67}Ga , ^{111}In , entre outros e PET, que utiliza radionuclídeos emissores de positrões, como ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{68}Ga , ^{82}Rb , entre outros.⁷

6.2.1 Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

SPECT é uma técnica tomográfica tridimensional, que utiliza aquisição de imagens de múltiplos ângulos e planos focais de modo a reconstruir digitalmente uma determinada zona em análise em três dimensões. A utilização conjunta de câmaras sensíveis a radiações gama e uma elevada capacidade computacional permite que esta seja utilizada em tempo real, no mapeamento de funções fisiológicas, fornecendo informação específica do funcionamento do organismo.⁴

Os desenvolvimentos ocorridos nesta técnica levaram a sua utilização em imagiologia cardíaca, pulmonar, hepática, renal e óssea, sendo a sua maior contribuição na área da oncologia, com a identificação de metástases e da extensão de certos tumores.⁴

6.2.2 Positron Emission Tomography (PET)

A Tomografia por emissão de positrões é uma técnica que é usada para estudar a fisiologia e bioquímica humana, através do uso de radiofármacos emissores de positrões. A informação recolhida permite aferir acerca dos vários mecanismos bioquímicos em diferentes tipos de tecidos.^{4, 7}

A conjugação das informações recolhidas pela técnica PET com imagens anatómicas recolhidas num sistema MRI, permite localizar no organismo a proveniência dos sinais emitidos pelos radiofármacos, e como tal aferir acerca da seu posicionamento e acumulação nos tecidos e órgãos.

A utilização de radionuclídeos emissores de positrões permite minimizar a interferência do radiofármaco nas atividades biológicas do organismo, sendo estes normalmente derivados de elementos de baixa massa atómica, como o Carbono, Azoto e Oxigénio, encontrados

tipicamente nas biomoléculas, possibilitando a marcação sem alteração da estrutura da molecular original.⁴

Para a administração de uma sonda PET é necessário recorrer à via intravenosa ou à inalação.

Após a sua administração, o radionuclídeo sofre um processo de decaimento com a emissão de um positrão.

O positrão (β^+) não é diretamente detetado, dependendo das suas características e sobretudo da sua energia cinética, este viaja uma curta distância (0,5–2,0 cm) e colide com um eletrão nos tecidos circundantes. Esta colisão gera um evento de aniquilação que produz dois fótons de raios gama (γ) de 511 KeV, que adquirem uma trajetória de 180° entre os dois. A deteção simultânea pelos detetores exteriores destes dois fótons, permite localizar o ponto de aniquilação, que por sua vez revela a localização aproximada da sonda no corpo, como demonstra o esquema da Figura 5.⁴

Para que os fótons possam ser detetados em qualquer plano, os de detetores têm a forma de anel circular, em que cada detetor está ligado ao detetor diretamente oposto do anel.

Para que se possa formar uma imagem são necessários múltiplos eventos de aniquilação.⁴

Esta técnica caracteriza-se pela sua capacidade revolucionária de medição de funções do organismo e no detalhe consigo, sendo uma importante ferramenta de diagnóstico e de estudo. Um exemplo prático da sua capacidade, é a deteção de alterações que ocorrem antes de alterações anatómicas macroscópicas, características de estados tardios de doenças.^{4, 7}

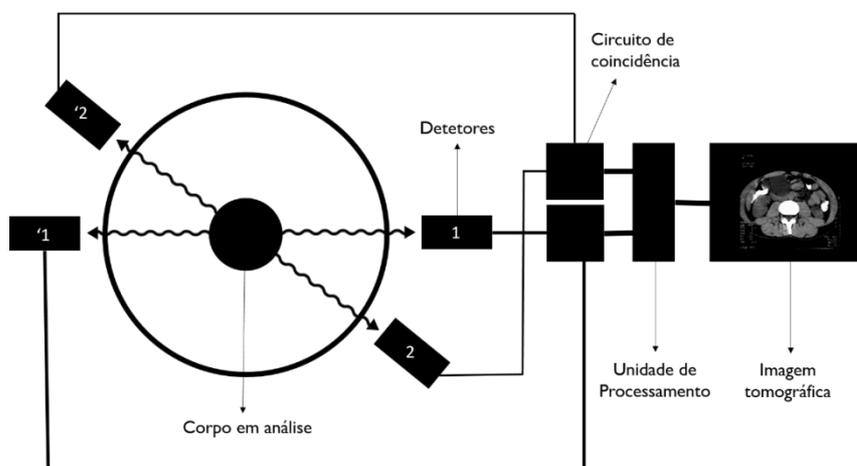


Figura 5 – Diagrama de sistema PET em que se usam dois pares de detetores (Adaptado de *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Springer, (2017)).

6.3 Tecnologia PET e SPECT

No que se refere a tecnologia SPECT, os principais aspetos positivos é que o custo desta tecnologia é bastante inferior a um sistema PET. No que diz respeito aos radiofármacos utilizados, SPECT utiliza compostos com tempos de semi-vida até 6 horas, o que permite obter uma grande janela de análise. Em relação ao custo dos mesmos, os de utilização em SPECT são relativamente mais acessíveis que PET.¹⁰

No entanto SPECT apresenta alguns problemas, que incluem: longos tempos de análise, o que é desconfortável para o paciente, e imagens de baixa resolução, que por sua vez leva ao aparecimento de artefactos. Ao contrário de PET, SPECT geralmente não disponibiliza a quantificação do fluxo sanguíneo, o que é uma grande desvantagem em relação ao outro método.¹⁰

No que se refere a sistemas PET, algumas das vantagens mais importantes prendem-se ao fato de apresentar uma resolução superior, e a capacidade de realizar medições quantitativas. Uma análise PET pode demorar menos de metade do tempo de uma análise SPECT, o que leva a uma taxa de análises diárias bastante superior ao SPECT.¹⁰

Os recentes progressos com o composto FDG para utilização em PET, e a sua crescente utilização, é hoje uma das maiores vantagens deste sistema, especialmente no ramo da oncologia.

Na Universidade de Coimbra (UC) utiliza-se a tecnologia PET associada a CT. Esta associação traduz-se numa imagem funcional, como o equipamento PET convencional, associado a referências anatómicas. Deste sistema obtém-se um diagnóstico de elevada sensibilidade e especificidade.¹⁰

7. Radiofármacos de diagnóstico associados a PET

Por consequência da ampla gama de exames associados a radiofármacos existentes, e na impossibilidade de referir todos estes, os próximos pontos desta monografia focam-se essencialmente nos exames PET realizados na UC, mais precisamente no Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS).

Neste instituto realizam-se múltiplas investigações a nível multidisciplinar, com extensa colaboração com outras entidades nacionais e internacionais em várias áreas da imagem médica, com um foque principal são as neurociências e doenças crónicas.

Das várias vertentes de investigação deste instituto, salienta-se a aquisição e análise de dados de Medicina Molecular, desenvolvimento de novos marcadores moleculares, investigação de ponta com técnicas de imagem multimodais, imagem médica estrutural e funcional e investigação biomédica translacional.

No que refere aos exames PET que este instituto realiza, vão ser referidos exames com: [¹⁸F]-FDG, [¹¹C]-PiB, [⁶⁸Ga]-DOTANOC, [¹¹C]-Raclopride, [¹⁸F]-Colina, [¹¹C]-Metionina.

Nos últimos pontos, serão referidos exames de vanguarda, que apresentam características promissoras para o futuro desta área das ciências, exame com [⁶⁸Ga]-DOTATATE, [^{99m}Tc]-Ubiquicina e ¹⁸F-Fluciclovina.

7.1 Exame PET [¹⁸F]-FDG

7.1.1 Características Químicas

A fluorodesoxiglucose ([¹⁸F]-FDG), Anexo 3, é um radiofármaco emissor de positrões utilizado em conjugação com PET para fins de diagnóstico.^{7, 11, 12}

O seu sucesso deveu-se sobretudo à descoberta da sua acumulação em tecidos tumorais tornou-o num entanto, também apresenta aplicações nas áreas da cardiologia e neurologia¹²

Na vertente da oncologia utiliza-se para a determinação do metabolismo anormal de glucose em doentes com diagnóstico ou suspeita de tumores.

Em cardiologia, quando usado conjuntamente com imagiologia de perfusão mio-cardial, possibilita a identificação do metabolismo residual de glucose no ventrículo esquerdo do miocárdio e a perda reversível da função sistólica, permitindo a avaliação de doentes com doença arterial coronária e disfunção do ventrículo esquerdo.

Em Neurologia é utilizado para o reconhecimento de regiões de metabolismo anormal de glucose associado a ataques epiléticos.^{7, 12}

Este radiofármaco apresenta na sua constituição o radioisótopo Flúor-18 (¹⁸F), com uma semi-vida de 109,7 minutos, que decai posteriormente para Oxigénio-18.⁷

No processo de decaimento, o positrão emitido, interage com um eletrão, sofrendo um processo de aniquilação. Deste evento, surgem dois fótons com 511 KeV que se deslocam até aos detetores em direções completamente opostas.^{7, 12}

7.1.2 Mecanismo de Ação

O composto [¹⁸F]-FDG é um análogo da molécula de glucose. Como tal, a sua concentração, vai ocorrer em células que utilizam a glucose como fonte principal de energia ou que por razões fisiopatológicas aumentem a sua dependência.¹²

Este composto sofre então um processo de transporte facilitado para interior celular, onde é fosforilado a [¹⁸F]-FDG-6-fosfato pela enzima hexocinase.¹²

7.1.3 Farmacodinâmica

Após a injeção de [^{18}F]-FDG, ocorre uma distribuição rápida pelo organismo, o que leva a produção de uma visualização PET ótima entre os 30 a 40 minutos, Figura 6.⁷

As células tumorais são normalmente caracterizadas por um elevado metabolismo da glucose, sendo que, este incremento é principalmente derivado: à atividade aumentada dos transportadores, ao aumento da atividade de fosforilação, à redução da atividade da fosfatase ou a uma alteração dinâmica destes processos.⁷

O seu metabolismo e acumulação em tumores e células inflamatórias é, no entanto, um fator de alguma variabilidade, dependendo do tipo de tumor, do seu estado e localização.¹²

Em condições aeróbicas normais, o miocárdio produz a energia que necessita pela oxidação de ácidos gordos, sendo a maioria da glucose absorvida convertida a glicogénio.¹²

Em condições de isquémia, a oxidação de ácidos gordos encontra-se limitada, pelo que a glucose passa a ser o substrato preferencial, passando maioritariamente a ser metabolizada e não convertida a glicogénio.¹²

Nestas condições o [^{18}F]-FDG fosforilado acumula-se no miócito e pode ser detetado por PET.^{7, 12}

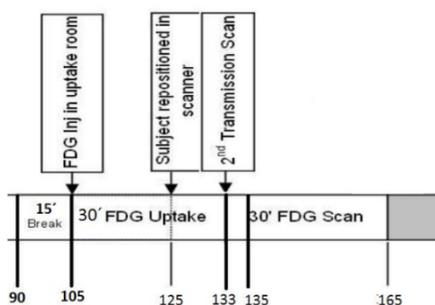


Figura 6 – Protocolo com [^{18}F]FDG no ICNAS (Adaptado de *Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) PET Technical Procedures Manual*).

7.2 Exame PET [^{11}C -PiB] (Pittsburgh Compound B)

A presença ubíqua do carbono na natureza torna este isótopo uma escolha atrativa para marcação de moléculas. A sua utilização como marcador, permite que as moléculas tenham exatamente as mesmas funções biológicas que as originais, minimizando a possibilidade de interações.¹³ Esta característica torna o marcador [^{11}C]-PiB, Anexo 4, particularmente importante, pois confere maior previsibilidade que outros marcadores PET (como por exemplo o [^{18}F]-FDG).¹³

O isótopo Carbono-11 apresenta uma semi-vida de 20,4 minutos e pode ser produzido num ciclotrão, pelo bombardeamento do Azoto-14 com protões.

Os precursores mais comuns são $^{11}\text{CO}_2$ e $^{11}\text{CH}_4$, que são formados devido a presença diminuta de oxigénio ou hidrogénio no alvo.

O desafio deste tipo de marcação encontra-se no desenvolvimento de técnicas rápidas, versáteis e estáveis no momento da incorporação do isótopo, a qual está dependente de inovações tecnológicas e inovações nos processos de radiosíntese. ^{14,15}

7.2.1 Mecanismo de Ação

O composto PiB é um análogo da Tioflavina, como tal, este apresenta baixa afinidade nanomolar a depósitos de fibrilha agregados do peptídeo β amiloide.

Após a sua administração, Figura 7, ocorre a passagem para nível cefálico em concentrações detetáveis por PET, sendo, posteriormente, rapidamente eliminado.

No que se refere a doenças neurodegenerativas, doentes com a doença de *Alzheimer* tem duas vezes mais retenção de [¹¹C]-PiB em áreas do córtex de associação, zona caracterizada pelo aumento de depósitos β amiloides, do que uma pessoa saudável.

Em relação a indivíduos sem nenhuma patologia, a retenção é igual para zonas não afetadas por deposição β amiloide, como a zona subcortical, cerebelo e ponte. ¹⁵

Este composto permite ainda identificar e discriminar, com elevada sensibilidade, meningiomas com tamanhos maiores ou iguais a 5 milímetros de outros tumores intracraniais, oferecendo uma possibilidade de resolver os dilemas existentes aquando do diagnóstico de tumores cerebrais. ¹⁶

Esta capacidade de diferenciação, permite que os doentes que tenham um diagnóstico inicial de tumor, recebam tratamentos curativos ou paliativos dependendo do resultado obtido pelo exame PET-PiB, em caso do exame confirmar um meningioma, estes doentes poderão receber uma terapia curativa agressiva ao tumor primário em menos tempo, com menos custo e com mais conforto, prevenindo o continuo crescimento do tumor e sintomas neurológicos associados. ¹⁶

Outros compostos poderão também oferecer importantes contribuições na imagiologia de meningiomas, no entanto, estes não conseguem obter a especificidade do PiB. ¹⁶

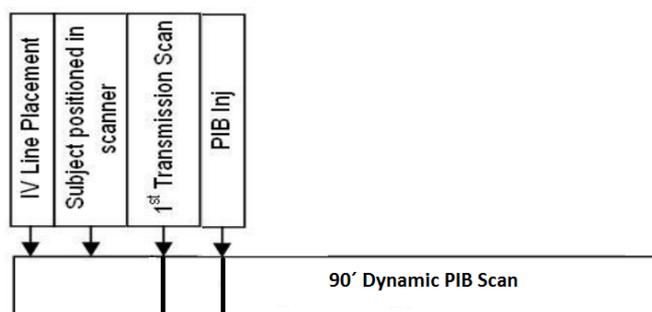


Figura 7 – Protocolo com [¹¹C]-PiB no ICNAS (Adaptado de *Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) PET Technical Procedures Manual*).

7.3 Exame PET [¹⁸F]-FDG + [¹¹C]-PiB

A informação produzida por PET é normalmente limitada a um único marcador. Um protocolo em que se usem múltiplos marcadores aumenta necessariamente a duração do exame, este aumento deve-se sobretudo ao tempo de espera adicional, necessário para que o primeiro marcador decaia o suficiente para que se possibilite a visualização do segundo.

Uma análise PET com [¹⁸F]-FDG e [¹¹C]-PiB, Figura 8, demora aproximadamente duas horas. Este inicia-se pela análise PET [¹¹C]-PiB dinâmica de uma hora, seguida da injeção de [¹⁸F]-FDG e um intervalo adicional de uma hora desde o final da análise PET [¹¹C]-PiB e o início da análise PET [¹⁸F]-FDG.¹⁵

Deste modo a interferência dos sinais dos dois marcadores é minimizada, sendo apenas iniciado a análise PET [¹⁸F]-FDG duas horas de pois da injeção de [¹¹C]-PiB, o que corresponde a um atraso de seis vezes a semi-vida do Carbono-11.¹⁵

Em certos casos é possível injetar dois marcadores e recolher dados em simultâneo, separando os sinais posteriormente baseado nos diferentes comportamentos cinéticos dos mesmos.¹⁷

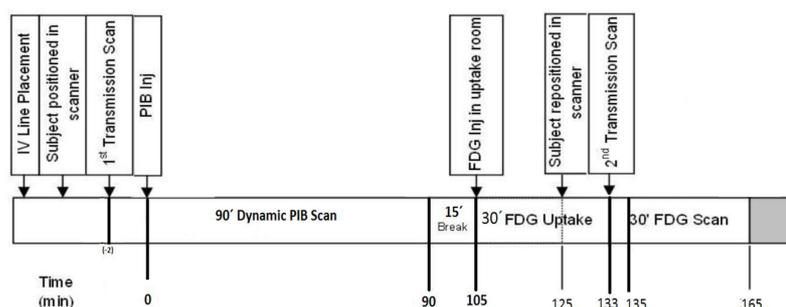


Figura 8 – Esquema geral do protocolo usado no ICNAS. (Adaptado de *Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) PET Technical Procedures Manual*).

7.4 Exame PET [⁶⁸Ga]-DOTANOC

O Gálio-68 (⁶⁸Ga) foi um dos primeiros radionuclídeos emissores de positrões a ser aplicado na medicina clínica, remontando um dos seus primeiros estudos a 1963¹⁸.

Com um tempo de meia-vida de 68 minutos, é possível obter uma dosimetria melhorada e realizar várias repetições do exame, tornando este composto ideal para estudos clínicos.¹⁹

Apesar do tempo de semi-vida do ⁶⁸Ga ser reduzido, a sua produção assenta principalmente pelo uso de geradores, pois o isótopo originador (Germânio-68) apresenta uma semi-vida de 270,8 dias, o que permite a utilização viável de um gerador por um período de quase um ano, permitindo obter o isótopo de forma conveniente e sustentável.⁷

DOTANOC, Anexo 5, é composto por um peptídeo análogo da somatostatina (NOC) e um quelante (DOTA). Este apresenta afinidade com os recetores de somatostatina (SSTR) 2, 3 e 5, com especial foco no recetor de tipo 2, presente na membrana das células de muitos tumores neuroendócrinos.¹⁹

A marcação com ⁶⁸Ga em conjugação com uma análise PET, permite visualizar a sobre-expressão de SSTR em adultos com confirmação ou suspeita de tumores neuroendócrinos, conseguindo localizar tumores primários e as suas metástases.^{7, 19} Devido as suas características farmacocinéticas e o seu curto tempo de meia-vida, é possível obter uma elevada depuração “clearance” sanguínea e uma rápida localização do alvo.¹⁹

Estudos realizados acerca deste conjugado revelam ainda capacidade de deteção de bombesina²¹ e melanocortina²².

7.5 Exame PET [¹¹C]-Raclopride

O composto [¹¹C]-Raclopride, Anexo 6, é usado em análise PET como ferramenta clínica de pesquisa para determinação da densidade de recetores dopaminérgicos do tipo 2 (D₂) no cérebro humano, sobre condições normais ou patológicas.^{23, 24}

Este composto é utilizado na investigação de várias anomalias relacionadas com a diminuição de funções motoras e cognitivas com a idade, consequentes de deficiências nos recetores D₂.²³

Em doentes com doença de *Alzheimer* este radiofármaco pode ser utilizado para examinar a quantidade e a distribuição de neurorecetores, o que pode ajudar na análise das alterações consequentes desta anomalia.²³

A sua utilização passa também pela investigação da função dopaminérgica, permitindo a diferenciação de doentes com atrofias múltiplas do sistema de doentes com *Parkinson*, sendo ainda possível categorizar a severidade da atrofia.²⁵

Outras aplicações importantes são nomeadamente a avaliação da ocupação neocortical dos recetores de fármacos antipsicóticos utilizados no tratamento da esquizofrenia.^{23, 26}

7.5.1 Mecanismo de Ação

O composto Raclopride é um antagonista seletivo da dopamina com elevada afinidade para os recetores D₂, sendo que a sua acumulação nos tecidos resulta desta mesma ligação.²³

Devido ao papel fundamental da dopamina em várias doenças neuropsiquiátricas e na sensação de recompensa, reforço e adição, a ligação *in vivo* do Raclopride com os recetores dopaminérgicos, pode revelar informações cruciais para o diagnóstico de uma doença.^{23, 27}

7.5.2 Farmacocinética

Após a administração de [^{11}C]-Raclopride, este localiza-se principalmente nos gânglios basais, uma região caracterizada pela elevada densidade em recetores de dopamina.^{28, 29} Ainda é possível encontrar o mesmo no SNC, devido a sua capacidade de travessia da barreira hematoencefálica.

Devido a sua elevada especificidade, a ocorrência de ligações não específicas é relativamente baixa.²⁸, sendo que a sua eliminação do sangue ocorre rapidamente e principalmente a nível biliar²⁹

7.6 Exame PET [^{18}F]-Colina

A colina apresenta uma elevada afinidade para o tecido prostático tumoral, sendo a sua sensibilidade 73% superior em comparação [^{18}F]-FDG. A sua utilização no cancro da próstata (PC) permite a realização de diagnósticos precoces e adequação da terapia em função das características do tumor.³⁰

Segundo certos estudos, a utilização em diagnósticos de estados primários de PC é ainda controversa, este radiofármaco apresenta limitações de sensibilidade e especificidade.^{30, 31}

Numa situação normal da próstata, [^{18}F]-Colina, Anexo 7, apresenta uma atividade fraca ou difusa. No entanto o aumento pode ser detetado em casos de prostatite e hiperplasia benigna da próstata.

Em relação ao radiofármaco mais antigo, [^{11}C]-Colina, a conjugação do marcador Fluor-18 permitiu ultrapassar o curto tempo de meia-vida de 20,4 minutos, do Carbono-11, passando este para 109,8 minutos. O aumento, é bastante vantajoso, pois permite a imagiologia tardia de tumores, depois da ocorrência de *depuração* da maior parte do marcador inicial.³¹

7.6.1 Mecanismo de Ação

Em determinados tumores (como por exemplo: prostáticos, mamários, dos ovários e do colon), é característico um aumento da atividade da atividade enzimática. Desta atividade, realça-se a atividade da enzima cinase da colina, com consequente produção de fosfocolina.

Devido a esta característica, a marcação da Colina com um radionucleótido, como o Flúor-18, possibilita a visualização não invasiva da presença destas anomalias.

Devido a estes atributos em associação com a baixa excreção urinária, este radiofármaco torna-se bastante apelativo para a imagiologia PET de PC.³¹

7.6.2 Farmacocinética

Após a injeção de [¹⁸F]-Colina, este radiofármaco distribui-se rapidamente pelas glândulas salivares, fígado, pâncreas, bacia e ainda apresenta alguma atividade na bexiga e rins devido a sua excreção.³²

7.7 Exame PET [¹¹C]-Metionina

A metionina é um aminoácido de enxofre, necessário ao desenvolvimento e crescimento do organismo. Desempenha um papel fundamental na síntese proteica e é um dos principais dadores do grupo metilo, essencial a múltiplas vias metabólicas.³¹

A ocorrência de tumores exige um aumento de síntese proteica, devido ao desenvolvimento acelerado dos tumores, e como tal, a necessidade de metionina local, sendo esta a base para a utilização de metionina marcada.³¹

O radiofármaco [¹¹C]-Metionina, Anexo 8, é utilizado na localização e diferenciação de tumores primários cerebrais e monitorização do efeito terapêutico da irradiação de tumores.^{31, 33}

De uma maneira generalizada os vários tecidos do organismo têm capacidade de absorção de Metionina, tendo por isso a possibilidade de utilização para deteção o estado de desenvolvimento de vários tumores. Destes inclui-se: da mama, pulmão, endométrio, ovário, bexiga, linfoma, melanoma, cabeça e pescoço.³³

Esta análise PET pode ser utilizada para detetar precocemente recidiva de tumores após excisão de um tumor cerebral, prevenindo o reaparecimento de sintomas neurológicos.³³

Este exame pode ainda ser utilizado na diferenciação entre hemorragia cerebral neoplásica e não neoplásica. Um estudo demonstrou que após 22 a 45 dias após uma hemorragia intracerebral, existe a concentração de metionina em hematomas não neoplásicos.^{31, 33}

7.7.1 Mecanismo de Ação

A Metionina é um aminoácido essencial à síntese proteica, sendo precursor da S-Adenosilmetionina, que é o principal grupo metil nas reações bioquímicas *in vivo*, como por exemplo a metilação do DNA.³³

Nos tecidos tumorais, a sua acumulação deriva principalmente do seu transporte ativo para o interior das células tumorais, uma vez que a sua síntese se encontra retardada e estes tecidos apresentam uma elevada necessidade para os seus processos metabólicos.³¹

Em estudos com doentes com cancro do pulmão, a acumulação deste composto parece estar relacionada com o seu grau histológico e correlacionado com a razão de crescimento de cada tipo de célula.³³

Em estudos de cancro da mama, foi encontrada uma associação entre absorção de [¹¹C]-Metionina com células em fase de Síntese (S) e tamanho tumoral.³³

Depois da sua entrada na célula, [¹¹C]-Metionina pode ser integrada em proteínas, no DNA pelo seu grupo metilo ou ainda noutras moléculas.³¹

7.7.2 Farmacocinética

A acumulação de Metionina nos tecidos tumorais é um processo complexo que engloba vários mecanismos. Destes, podemos distinguir: o transporte de aminoácidos, o metabolismo das células tumorais e do estroma e o fluxo sanguíneo.

É ainda possível encontrar esta molécula em tecidos cerebrais, derivado da sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica por difusão passiva.³¹

No que se refere ao radiofármaco [¹¹C]-Metionina, este apresenta uma elevada velocidade de entrada nos tecidos tumorais, sendo que o máximo de concentração de radioatividade atingido 30 a 45 minutos após a injeção.

Em tumores mamários, o *plateau* é atingido em 10 a 15 minutos após a injeção.³¹

Devido a sua assimilação generalizada, é possível encontrar uma acumulação residual em tecidos normais do fígado, pâncreas, medula e glândulas salivares.³¹

8. Radiofármacos de Vanguarda

8.1 Exame PET [⁶⁸Ga]-DOTATATE

O Gálio-68 (Ga-68) é radiofármaco emissor de positrões obtido através de um gerador. DOTATATE é um análogo da somatostatina que se liga com elevada afinidade aos recetores tipo 2 da somatostatina (SST2), que se caracterizam por estar sobre expressos em tumores neuroendócrinos (NET).^{34, 35}

A sua utilização em radioterapia, está fortemente associada com Lutécio-177 e Ítrio-90. A absorção de DOTATATE depende da densidade de recetores de somatostatina em NETs.

Em 2016 foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), para o uso em imagiologia de tumores endócrinos, seguida da *European Medicine Agency* (EMA) em dezembro do mesmo ano, com o nome Comercial de SomaKit TOC.³⁴

As vantagens deste radiofármacos em relação aos seus antecessores são: a diminuição da dose de radiação, o aumento da deteção de lesões e o aumento da velocidade do exame. A sua atividade de *background* também se encontra minimizada em tecidos moles e musculo, permitindo a obtenção de imagens de elevado contraste.³⁴

Na análise da imagem obtida através de PET, é possível observar expressão nas glândulas pituitárias, salivares, tiroideas, pancreáticas e adrenais, sendo que a sua maior expressão ocorre no baço. A sua utilização implica o conhecimento destes padrões de expressão, sendo este necessário para realizar um bom diagnóstico e despistar outros processos normais do organismo.^{34, 35}

NETs gastroenteropancreaticos, tumores carcinoides, feocromocitomas, tumores em células de Langerhans e carcinoma medular da tiroide, são exemplos de tumores detetados por [⁶⁸Ga]-DOTATATE, Anexo 9, sendo ainda possível utilizar este radiofármacos para localizar tumores primários em doentes com NET metastáticos.³⁴

A sua sensibilidade encontra-se entre os entre 88 a 90% e sua especificidade entre 80 a 100%.³⁴

8.2 Exame PET [¹⁸F]-Fluciclovina

[¹⁸F]-Fluciclovina (ou *anti*-[¹⁸F]FACBC), Anexo 10, é um aminoácido sintético, análogo a leucina³⁶, com a capacidade de produzir imagens que refletem a concentração de aminoácidos nos tecidos de maneira semelhante ao [¹¹C]-Metionina.³⁷

Devido a sua excreção renal diminuída, este radiofármaco demonstra ser promissor na imagiologia do cancro geniturinário, cancro da próstata e carcinoma celular renal.³⁵

Vários estudos apontam para a sua concentração em tumores cerebrais por transportadores de aminoácidos, sendo a sua acumulação dependente da proliferação do tumor.³⁷

As vantagens da [¹⁸F]-Fluciclovina em relação a [¹¹C]-Metionina, é o aumento do tempo de semi-vida do isótopo, que atinge os 109,8 minutos, permitindo que este seja transportado do local de produção até ao local de administração³⁷.

Embora este radiofármaco exponha o doente a uma dose de radiação adicional, aumentando o risco a longo termo de tumores secundários, a razão de risco-benefício aparenta ser favorável na maior parte da população envelhecida.³⁸

A [¹⁸F]-Fluciclovina é um radiofármaco bem tolerado e capaz de detetar recorrências locais de cancro da próstata numa ampla gama de valores de PSA.³⁸

No entanto, em relação a outros compostos (como [⁶⁸Ga]-PSMA-II), este apresenta uma baixa taxa de deteção de recorrências de cancro da próstata.³⁹

Deste modo, a [¹⁸F]-Fluciclovina aparenta ter um futuro promissor na área do diagnóstico de gliomas malignos e na sua capacidade de gerar informação metabólica. Outros estudos serão necessários para compreender as suas propriedades e para desenvolver aplicações clínicas.³⁷

8.3 Exame PET ^{99m}Tc-Ubiquicina

A ubiquidina (UBI), Anexo II, é um peptídeo antimicrobiano catiónico sintético, que se liga preferencialmente as membranas celulares das bactérias no local da infeção.^{40, 41}

Os peptídeos antimicrobianos apresentam um largo espectro de ação em múltiplos alvos microbiológicos. Estes compostos apresentam afinidade com bactérias *gram* positivo e negativo, assim como parasitas, fungos, vírus envelopados e células tumorais. A sua atividade contra elementos patogénicos baseia-se na arquitetura e composição bioquímica das membranas celulares, ligando-se preferencialmente as membranas carregadas negativamente, características dos microorganismos.

Em relação a bactérias, a interação entre a ubiquicina e a membrana citoplasmática resulta na sua destabilização e abertura de poros, o que conseqüentemente leva a sua morte.

A marcação com tecnécio-99m (^{99m}Tc) dá origem a uma molécula bastante sensível e específica para a deteção, diagnóstico e monitorização de infeções bacterianas em animais e humanos.⁴⁰ Um meta-análise recente reporta que a sensibilidade, especificidade e precisão foi de 94,5 %, 92,7% e 93,7 %, respetivamente.⁴¹

Depois da sua administração, o radiofármaco acumula-se preferencialmente nos locais de infeção, sendo o restante rapidamente eliminado por excreção renal, com mínima acumulação em tecidos não-alvo e uma rápida deteção da infeção sem efeitos secundários.⁴⁰

Uma das suas principais desvantagens, é a sua incapacidade de diferenciação de microorganismos, como por exemplo entre bactérias de *gram* negativo e positivo.⁴⁰

9. Conclusão

A Imagiologia molecular é um ramo da medicina nuclear essencial à preservação da saúde do Homem.

Atualmente, graças aos avanços na eficiência e resolução dos equipamentos de imagiologia, é possível obter um conjunto mais amplo de dados clínicos que, por sua vez, possibilitam o diagnóstico precoce de quadros patológicos mais complexos como, por exemplo, as doenças oncológicas e as doenças neurodegenerativas.

Mais do que a tecnologia utilizada, o ponto fulcral desta ciência são os radiofármacos e a garantia da sua eficácia e segurança. O radiofármaco surge como uma junção de várias áreas científicas, com o objetivo de colmatar a lacunas no diagnóstico, das várias patologias ,tendo como exemplo, o caso relevante das doenças cardiovasculares, que são uma das principais causas de mortalidade global. ⁴²

A título de exemplo de radiofármacos, cito o ^{99m}Tc e o FDG como dois grandes marcos para o sucesso das tecnologias SPECT e PET. Estes marcaram a área da imagiologia pelas suas características inovadoras, principalmente, no que toca aos tempos de semi-vida, e abriram portas para o desenvolvimento de novos compostos radiofármacos a serem aplicados em novos exames de imagiologia e, conseqüentemente, em novas áreas clínicas, nomeadamente, a área da oncologia.

Para além do seu impacto na saúde, esta área traduz-se numa ferramenta essencial à investigação científica de áreas como a farmacologia e medicina. Neste âmbito, a Universidade de Coimbra (UC), está, atualmente, a desenvolver inúmeros projetos de investigação na área da imagem médica, em colaboração com várias instituições nacionais e internacionais, dando, assim, o seu contributo para a sociedade.

Como futuro farmacêutico, penso que esta área é uma oportunidade valiosa para pôr em prática todo o conhecimento farmacológico e bioquímico adquirido nos longos anos de formação académica. De facto, este campo permite que os farmacêuticos demonstrem as suas competências científicas, principalmente ao nível dos aspetos farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos fármacos perante o seu contacto com sistemas biológicos. Cada vez mais o farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, deve ser capaz de exercer funções em todas as áreas das ciências da saúde.

10. Bibliografia

1. CHERRY, S. R., SORENSON, J. A., AND PHELPS, M. E. - **Physics in nuclear medicine**. Elsevier/Saunders, (2012).
2. HENDEE, W. R. - **Physics and applications of medical imaging**. (1999).
3. PISCO, J. M. - **Imagiologia Básica -Texto e Atlas**. Lidel, (2009).
4. KNAPP, F. F. R. AND DASH, A. - **Radiopharmaceuticals for therapy**. (2016).
5. HARKNESS-BRENNAN, L. - **An Introduction to the Physics of Nuclear Medicine**. Morgan & Claypool Publishers, (2018).
6. PEREIRA, J., FERREIRA, A., FIGUEIRA, A., NUNES, A., AND COSTA, G. - **Medicina Nuclear**, (2016).
7. SAHA, G. B. - **Fundamentals of Nuclear Pharmacy**. Springer, (2017).
8. DOSANJH, M. AND BERNIER, J. - **Advances in Particle Therapy** □: a **Multidisciplinary Approach**. CRC Press, (2018).
9. JAOUEN, G. AND JOHN WILEY & SONS. - **Bioorganometallics** □: **biomolecules, labeling, medicine**. (2006).
10. SPOOR, T. - **Why PET Will Beat SPECT in the Next Decade**. [Acedido a 25 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.itnonline.com/article/why-pet-will-beat-spect-next-decade>.
11. FARAG, S., GEUS-OEI, L.-F. DE, VAN DER GRAAF, W. T., VAN COEVORDEN, F., GRUNHAGEN, D., REYNERS, A. K. L., BOONSTRA, P. A., DESAR, I., GELDERBLOM, H., AND STEEGHS, N. - **Early Evaluation of Response Using 18F-FDG PET Influences Management in Gastrointestinal Stromal Tumor Patients Treated with Neoadjuvant Imatinib**, *J. Nucl. Med.*, (2018), 194–196.
12. CAVO, M., TERPOS, E., NANNI, C., MOREAU, P., LENTZSCH, S., ZWEEGMAN, S., HILLEGASS, J., ENGELHARDT, M., USMANI, S. Z., VESOLE, D. H., SAN-MIGUEL, J., KUMAR, S. K., RICHARDSON, P. G., MIKHAEL, J. R., DA COSTA, F. L., DIMOPOULOS, M. A., ZINGARETTI, C., ABILDGAARD, N., GOLDSCHMIDT, H., ORLOWSKI, R. Z., CHNG, W. J., EINSELE, H., LONIAL, S., BARLOGIE, B., ANDERSON, K. C., RAJKUMAR, S. V., DURIE, B. G. M., AND ZAMAGNI, E. - **Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma**

Working Group, *The Lancet Oncology*, (2017), 206–217.

13. SNELLMAN, A., ROKKA, J., LÓPEZ-PICÓN, F. R., HELIN, S., RE, F., LÖYTTYNIEMI, E., PIHLAJA, R., FORLONI, G., SALMONA, M., MASSERINI, M., SOLIN, O., RINNE, J. O., AND HAAPARANTA-SOLIN, M. - **Applicability of [¹¹C]PIB micro-PET imaging for in vivo follow-up of anti-amyloid treatment effects in APP23 mouse model**, (2017), 84–94.

14. MILLER, P. W., LONG, N. J., VILAR, R., AND GEE, A. D. - **Synthesis of [¹¹C], [¹⁸F], [¹⁵O], and [¹³N] radiolabels for positron emission tomography**, *Angewandte Chemie - International Edition*, vol. 47, no. 47. Wiley-Blackwell, (2018), 8998–9033.

15. WHITWELL, J. L., AHLKOG, J. E., TOSAKULWONG, N., SENJEM, M. L., SPYCHALLA, A. J., PETERSEN, R. C., JACK JR, C. R., LOWE, V. J., AND JOSEPHS, K. A. - **Pittsburgh Compound B and AV-1451 positron emission tomography assessment of molecular pathologies of Alzheimer's disease in progressive supranuclear palsy**, *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 48, (2018), 3–9.

16. JOHNSON, D. R., HUNT, C. H., NATHAN, M. A., PARISI, J. E., BOEVE, B. F., MURRAY, M. E., KNOPMAN, D. S., JACK, C. R., PETERSEN, R. C., LOWE, V. J., AND JOHNSON, G. B. - **Pittsburgh compound B (PiB) PET imaging of meningioma and other intracranial tumors**, *J. Neurooncol.*, vol. 136, no. 2, (2018), 373–378.

17. DIERCKX, R. A. J. O., OTTE, A., DE VRIES, E. F. J., VAN WAARDE, A., AND LEENDERS, K. L. - **PET and SPECT in neurology**. (2014).

18. ANGER, H. AND GOTTSCHALK, A. - **Localization of Brain Tumors with the Positron Scintillation Camera.**, *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.*, vol. 4, (1999), 326–330.

19. SAWICKI, L. M., DEUSCHL, C., BEIDERWELLEN, K., RUHLMANN, V., POEPEL, T. D., HEUSCH, P., LAHNER, H., FÜHRER, D., BOCKISCH, A., HERRMANN, K., FORSTING, M., ANTOCH, G., AND UMUTLU, L. - **Evaluation of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/MRI for whole-body staging of neuroendocrine tumours in comparison with ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT**, *Eur. Radiol.*, vol. 27, no. 10, (2017), 4091–4099.

20. BANERJEE, S. R. AND POMPER, M. G. - **Clinical applications of Gallium-68**, *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 76, (2013).

21. SCHUHMACHER, J., ZHANG, H., DOLL, J., MÄCKE, H. R., MATYS, R., HAUSER, H., HENZE, M., HABERKORN, U., EISENHUT, M., AND ANALOG, G. B. - **GRP receptor-targeted PET of a rat**

pancreas carcinoma xenograft in nude mice with a ^{68}Ga -labeled bombesin(6-14) analog., *J. Nucl. Med.*, vol. 46, no. 4, (2005), 691–699.

22. FROIDEVAUX, S., CALAME-CHRISTE, M., SCHUHMACHER, J., TANNER, H., SAFFRICH, R., HENZE, M., AND EBERLE, A. N. - **A gallium-labeled DOTA-alpha-melanocyte-stimulating hormone analog for PET imaging of melanoma metastases.**, *J. Nucl. Med.*, vol. 45, no. 1, (2004), 116–23.

23. BHATIA, K., CHAUDHURI, K. R., AND STAMELOU, M. - **Parkinson's Disease.** Elsevier Science, (2017).

24. FAZIO, P., SCHAIN, M., MRZLJAK, L., AMINI, N., NAG, S., AL-TAWIL, N., FITZER-ATTAS, C. J., BRONZOVA, J., LANDWEHRMEYER, B., SAMPAIO, C., HALLDIN, C., AND VARRONE, A. - **Patterns of age related changes for phosphodiesterase type-10A in comparison with dopamine D2/3 receptors and sub-cortical volumes in the human basal ganglia: A PET study with ^{18}F -MNI-659 and ^{11}C -raclopride with correction for partial volume effect,** *Neuroimage*, vol. 152, (2017), 330–339.

25. BHATIA, K., CHAUDHURI, K. R., AND STAMELOU, M. - **Parkinson's Disease.** Academic Press, (2017).

26. HAGBERG, G., GEVERT, O., BERGSTRÖM, M., WIESELGREN, I. M., LINDSTRÖM, L., WIESEL, F. A., AND LÅNGSTROM, B. - **N- ^{11}C methylospiperone PET, in contrast to ^{11}C raclopride, fails to detect D2 receptor occupancy by an atypical neuroleptic,** *Psychiatry Res. - Neuroimaging*, vol. 82, no. 3, (1998), 147–160.

27. VOLKOW, N. D., FOWLER, J. S., GATLEY, S. J., LOGAN, J., WANG, G. J., DING, Y. S., AND DEWEY, S. - **PET evaluation of the dopamine system of the human brain,** *J. Nucl. Med.*, vol. 37, no. 7, (1996), 1242–1256.

28. MOHELL, N., SALLEMARCK, M., ROSQVIST, S., MALMBERG, A., HOGBERG, T., AND JACKSON, D. M. - **Binding characteristics of remoxipride and its metabolites to dopamine D2 and D3 receptors,** *Eur J Pharmacol*, vol. 238, no. 1, (1993), 121–125.

29. BOILEAU, I., PAYER, D., CHUGANI, B., LOBO, D., BEHZADI, A., RUSJAN, P. M., HOULE, S., WILSON, A. A., WARSH, J., KISH, S. J., AND ZACK, M. - **The D2/3 dopamine receptor in pathological gambling: A positron emission tomography study with ^{11}C -(+)-propyl-hexahydro-naphtho-oxazin and ^{11}C raclopride,** (2013), 953–963.

30. NITSCH, S., HAKENBERG, O. W., HEUSCHKEL, M., DRAGER, D., HILDEBRANDT, G., KRAUSE,

B. J., AND SCHWARZENBOCK, S. M. - **Evaluation of Prostate Cancer with ¹¹C- and ¹⁸F-Choline PET/CT: Diagnosis and Initial Staging**, J. Nucl. Med., vol. 57, (2016), p. 38–42

31. CHALLAPALLI, A. AND ABOAGYE, E. O. - **Positron Emission Tomography Imaging of Tumor Cell Metabolism and Application to Therapy Response Monitoring**, Front. Oncol., vol. 6, (2016), 44.

32. VALI, R., LOIDL, W., PIRICH, C., LANGESTEGER, W., AND BEHESHTI, M. - **Imaging of prostate cancer with PET/CT using (¹⁸F)-Fluorocholine.**, Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, vol. 5, no. 2, (2015), 96–108.

33. LAPA, C., GARCIA-VELLOSO, M. J., LÜCKERATH, K., SAMNICK, S., SCHREDER, M., OTERO, P. R., SCHMID, J.-S. S., HERRMANN, K., KNOP, S., BUCK, A. K., EINSELE, H., SAN-MIGUEL, J., AND KORTÜM, K. M. - **¹¹C-Methionine-PET in multiple myeloma: A combined study from two different institutions**, Theranostics, vol. 7, no. 11, (2017), 2956–2964.

34. GUPTA, R., MATTHEWS, R., BANGIYEV, L., FRANCESCHI, D., AND SCHWEITZER, M. - **PET/MR Imaging: A Case-Based Approach**. Springer International Publishing, (2017).

35. KHALIL, M. M. - **Basic Science of PET Imaging**. Springer International Publishing, (2016).

36. ULANER, G. A., GOLDMAN, D. A., CORBEN, A., LYASHCHENKO, S. K., GÖNEN, M., LEWIS, J. S., AND DICKLER, M. - **Prospective Clinical Trial of ¹⁸F-Fluciclovine PET/CT for Determining the Response to Neoadjuvant Therapy in Invasive Ductal and Invasive Lobular Breast Cancers.**, J. Nucl. Med., vol. 58, no. 7, (2017), 1037–1042.

37. KONDO, A., ISHII, H., AOKI, S., SUZUKI, M., NAGASAWA, H., KUBOTA, K., MINAMIMOTO, R., ARAKAWA, A., TOMINAGA, M., AND ARAI, H. - **Phase IIa clinical study of [¹⁸F]fluciclovine: efficacy and safety of a new PET tracer for brain tumors**, Ann. Nucl. Med., vol. 30, no. 9, (2016), 608–618.

38. BACH-GANSMO, T., NANNI, C., NIEH, P. T., ZANONI, L., BOGSRUD, T. V., SLETTEN, H., KORSAN, K. A., KIEBOOM, J., TADE, F. I., ODEWOLE, O., CHAU, A., WARD, P., GOODMAN, M. M., FANTI, S., SCHUSTER, D. M., AND WILLOCH, F. - **Multisite Experience of the Safety, Detection Rate and Diagnostic Performance of Fluciclovine (¹⁸F) Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Imaging in the Staging of Biochemically Recurrent Prostate Cancer**, J. Urol., vol. 197, no. 3, (2017), 676–683.

39. CALAIS, J., FENDLER, W. P., HERRMANN, K., EIBER, M., AND CECI, F. - **Comparison of**

⁶⁸Ga-PSMA-II and ¹⁸F-fluciclovine PET/CT in a case series of 10 patients with prostate cancer recurrence, J Nucl Med, vol. 59, (2018), 789–794.

40. FERRO-FLORES, G., AVILA-RODRÍGUEZ, M. A., AND GARCÍA-PÉREZ, F. O. - **Imaging of bacteria with radiolabeled ubiquitin by SPECT and PET techniques**, Clin. Transl. imaging, vol. 4, no. 3, (2016), 175–182.

41. JAIN, S. K. - **Imaging infections**: from bench to bedside. Springer, (2017).

42. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **The top 10 causes of death**. [Acedido a 2 de Setembro de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.itnonline.com/article/why-pet-will-beat-spect-next-decade>.

Anexos

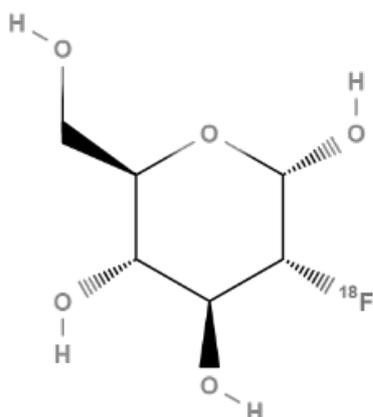
Anexo 1 – Lista dos principais radionuclédeos produzidos em ciclotrão

Radionuclédeo produzidos em ciclotrão			
Gálio-67	Índio-111	Azoto-13	Carbono-11
Iodo-123	Cobre-64	Oxigénio-15	Zircónio-89
Iodo-124	Tálio-201	Flúor-18	Germânio-68

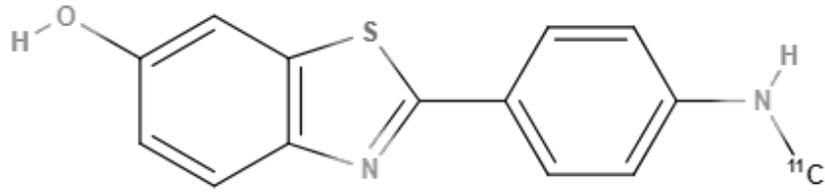
Anexo 2 – Geradores de radionuclédeos mais utilizados

Originador (A)	T(A) _{1/2}	Originado (B)	T(B) _{1/2}	Decaimento	Coluna	Eluente
⁹⁹ Mo	66 h	^{99m} Tc	6 h	IT	Al ₂ O ₃	0.9 % NaCl
⁶⁸ Ge	270.8 d	⁶⁸ Ga	68 min	β	TiO ₂	0.1 HCl
⁶² Zn	9.3 h	⁶² Cu	9.7 min	β	Dowex IX8	2 N HCl
⁸¹ Rb	4.6 h	^{81m} Kr	13 s	IT	Bio-Rad AG 50	Água ou ar
⁸² Sr	25.5 d	⁸² Rb	75 s	β	SnO ₂	0.9 % NaCl
⁹⁰ Sr	28.6 y	⁹⁰ Y	64.1 h	β	Dowex 50	0.03 M EDTA

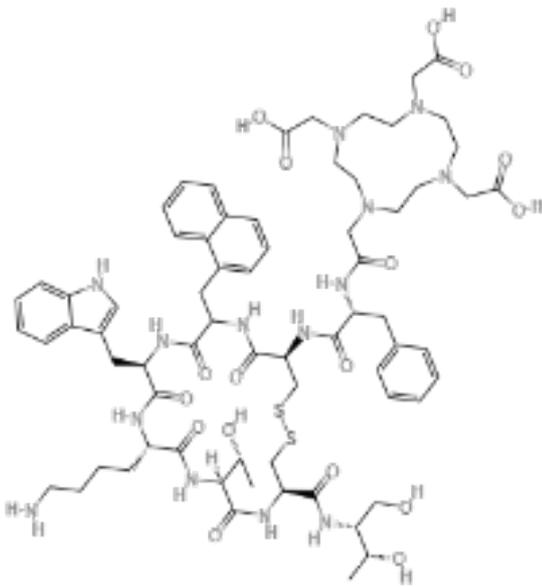
Anexo 3 – Estrutura química de [¹⁸F]-FDG



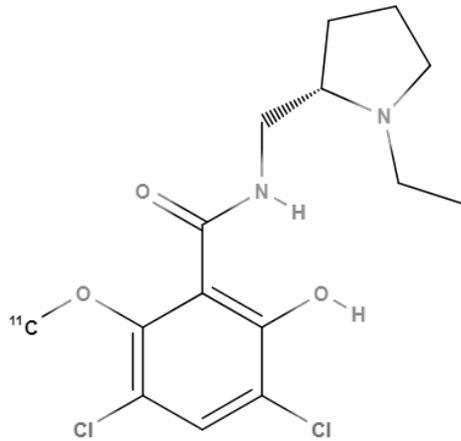
Anexo 4 – Estrutura química de [^{11}C]-PiB (Pittsburgh Compound B)



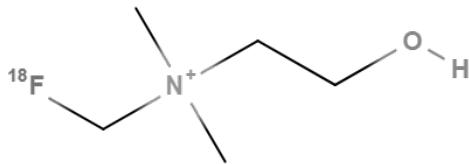
Anexo 5 – Estrutura química de DOTANOC



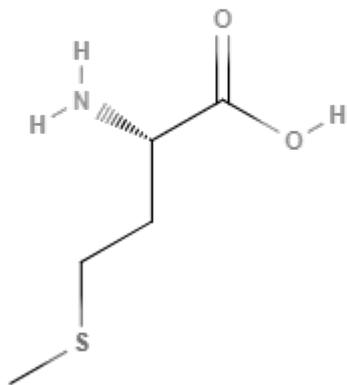
Anexo 6 – Estrutura química de [^{11}C]-Raclopride



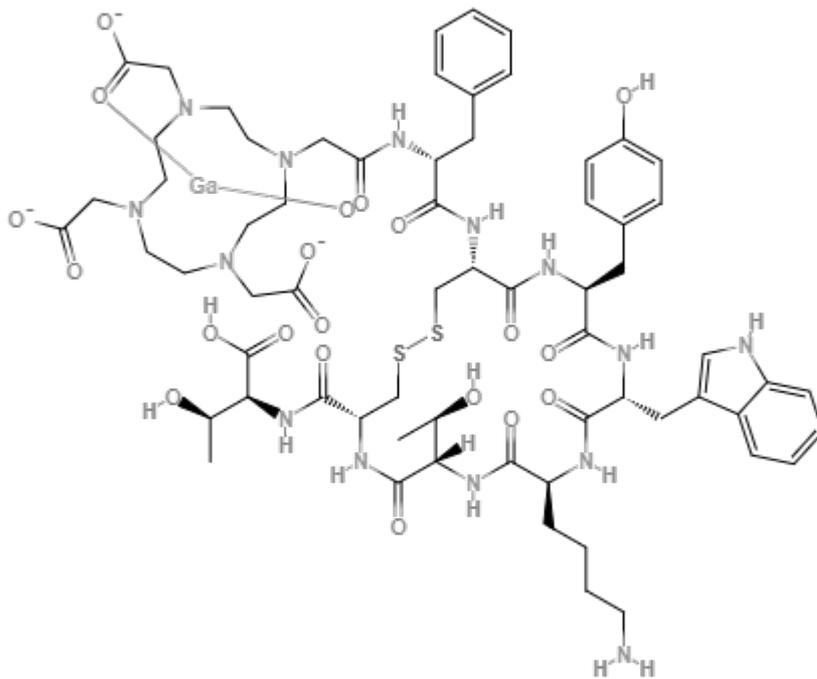
Anexo 7 – Estrutura química de [^{18}F]-Colina



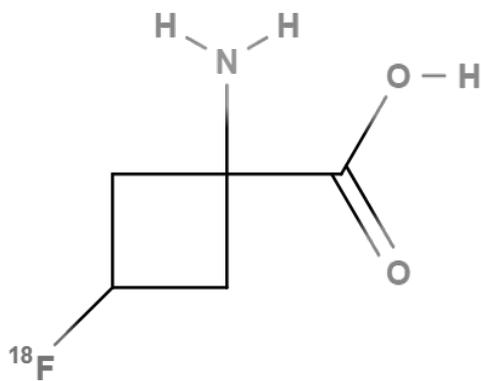
Anexo 8 – Estrutura química de [^{11}C]-Metionina



Anexo 9 – Estrutura química de $[^{68}\text{Ga}]$ -DOTATATE



Anexo 10 – Estrutura química de $[^{18}\text{F}]$ -Fluciclovina



Anexo 11 – Estrutura química de Ubiquicina

