



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

André Daniel Silva Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Uso de Radiofármacos em Imagem Médica”, referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Ana Sofia Silva, do Dr. Jorge Manuel Venâncio Branco e do Professor Doutor Alcino Jorge Lopes Leitão e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

André Daniel Silva Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Uso de Radiofármacos em Imagem Médica”, referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Ana Sofia Silva, do Dr. Jorge Manuel Venâncio Branco e do Professor Doutor Alcino Jorge Lopes Leitão e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Eu, André Daniel Silva Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2015262915, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Uso de Radiofármacos em Imagem Médica” 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, 8 de setembro de 2022.

André Daniel Silva Santos

(André Daniel Silva Santos)

Agradecimentos

À minha família. Aos meus pais, sem eles não seria possível. Pelo apoio incondicional, pela oportunidade e sacrifício. Um obrigado nunca será suficiente. À minha irmã, que apesar de me “atazanar” a cabeça, o apoio e o sentimento de fraternidade são do tamanho do mundo. Aos meus avós, por me demonstrarem os bons valores da vida e acreditarem sempre que era possível. Às minhas tias/tios por todo apoio, motivação e disponibilidade em todas as horas. Um obrigado a todos, por acompanharem as minhas conquistas.

À Rita, o meu porto seguro. Pelo amor, compreensão e por sempre acreditares em mim e nunca me deixares desistir dos meus objetivos. Obrigado por me fazeres sentir único. Sem ti, seria bem mais difícil.

Ao Pini e ao Bern, pela grande e bonita amizade que nos une. Por todos os momentos que já passamos, pelos conselhos e por estarem sempre comigo, o meu obrigado “Putos”

A todas as amizades que Coimbra criou, histórias vividas e momentos que a memória guardará.

A todos os meus amigos, por todo o apoio e força dada.

À malta da Banda, pela amizade, confraternização e momentos bem passados.

Ao Professor Alcino pela orientação, disponibilidade, incentivo e por toda a partilha de conhecimentos ao longo destes meses.

À Dra. Ana Silva e toda a equipa da Compliance, pelo profissionalismo, espírito de equipa, conhecimentos transmitidos e por toda a simpatia para comigo.

Ao Dr. Jorge Branco e equipa da Farmácia Ygeia, pela confiança, partilha de conhecimentos, momentos passados e amabilidade.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e respetivos docentes, por todo o conhecimento transmitido, pela minha formação e crescimento.

A ti Coimbra, por todos os momentos. Cidade que tem mais encanto na hora da despedida.

ÍNDICE

Parte I	7
Lista de Abreviaturas	8
1. Introdução	9
2. Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A.....	9
3. Análise SWOT	10
3.1. Pontos Fortes	11
3.1.1. Processo de integração e acolhimento	11
3.1.2. Equipa de trabalho	11
3.1.3. Plano de formação continuo	11
3.1.4. Plano de estágio.....	12
3.2. Pontos Fracos	14
3.2.1. Duração do estágio	14
3.3. Oportunidades.....	14
3.3.1. Metodologia <i>Kaizen</i> TM	14
3.3.2. Desenvolvimento de <i>soft skills</i>	15
3.3.3. Experiência profissional em indústria farmacêutica.....	16
3.4. Ameaças	16
3.4.1. Estágio em contexto pandémico	16
3.4.2. Lacunas no plano curricular de MICF.....	17
4. Considerações Finais.....	18
5. Bibliografia	19
Parte II	20
Lista de Abreviaturas	21
1. Introdução	22
2. Farmácia Ygeia	22
3. Análise SWOT	23
3.1. Pontos Fortes	23
3.1.1. Planeamento do estágio.....	23
3.1.2. Processo de integração e equipa técnica.....	24
3.1.3. Sifarma 2000 [®] e novo módulo de atendimento	25
3.1.4. Sistemas automatizados – <i>Robot</i> e <i>Cashguard</i>	26
3.2. Pontos Fracos	26
3.2.1. Insegurança em algumas vertentes do aconselhamento farmacêutico.....	26
3.2.2. Pouco conhecimento das marcas comerciais dos medicamentos	27
3.3. Oportunidades.....	27
3.3.1. Estagiário Único.....	27
3.3.2. Formações	27
3.4. Ameaças	28
3.4.1. Falta de confiança no estagiário	28
3.4.2. Avarias no sistema informático (<i>Sifarma 2000</i> [®])	28
3.4.3. Contexto pandémico	28
4. Casos práticos	29

4.1. Caso 1.....	29
4.2. Caso 2.....	29
4.3. Caso 3.....	29
4.4. Caso 4.....	30
4.5. Caso 5.....	30
5. Considerações Finais.....	31
6. Bibliografia	32
Parte 3.....	33
Resumo.....	34
Abstract.....	34
Lista de Abreviaturas.....	35
1. Introdução	38
2. Requerimentos gerais no <i>design</i> de um radiofármaco	38
2.1. Conceito de radionuclídeo e vetor (fração farmacêutica)	39
3. Radionuclídeos.....	40
3.1. Produção de radionuclídeos.....	41
3.1.1. Radionuclídeos produzidos num ciclotrão.....	42
3.1.2. Radionuclídeos de vida curta.....	42
3.1.3. Gerador de radionuclídeos.....	43
3.1.4 Gerador de $^{99}\text{Mo} - ^{99\text{m}}\text{Tc}$	43
4. Produção de um radiofármaco	44
5. Controlo de qualidade de preparações radiofarmacêuticas.....	45
5.1. Testes físico-químicos:.....	45
5.1.1. pH e força iónica.....	45
5.1.2. Pureza radionuclídica	46
5.1.3. Pureza radioquímica	46
5.1.4. Radioatividade.....	46
5.2. Testes biológicos.....	46
5.2.1. Esterilidade	46
5.2.2. Toxicidade	47
6. Métodos de obtenção de imagem: PET e SPECT	47
7. Radiofármacos de diagnóstico e terapêutica	48
7.1. Radiofármacos de uso em diagnóstico.....	48
7.1.1. Radiofármaco ideal para diagnóstico	49
7.1.2. Radionuclídeos PET e SPECT.....	50
7.1.3. Radiofármacos de diagnóstico em doenças cardiovasculares	51
7.2. Radiofármacos de uso terapêutico	54
8. Flúor-18 (^{18}F).....	55
8.1. ^{18}F -FDG	56
8.1.1. Captação celular de FDG.....	56
8.1.2. Desvantagens de uso de FDG em PET	57
8.2. Alternativas à FDG em imagem de diagnóstico	58
9. Reações adversas dos radiofármacos	59
10. Regulamentação clínica de radiofármacos.....	60

11.	Perspetivas futuras e novos desafios.....	61
11.1	Aptâmero	61
11.2	Teranóstico.....	61
11.3	Métodos de Produção	62
11.4	Kit frios com ^{68}Ga	63
12.	Considerações finais	64
13.	Bibliografia	65

Parte I

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Unidade Qualidade e Compliance

Departamento de Compliance



Bluepharma, Indústria Farmacêutica S.A.

Lista de Abreviaturas

EMAS – Esquema de Ecogestão e Auditoria (do Inglês, *Eco-Management and Audit Scheme*)

ESG – Meio Ambiente Social e Governança (do Inglês, *Environmental, Social and Governance*)

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

GMP – Boas Práticas de Fabrico (do Inglês, *Good Manufacturing Practices*)

IF – Indústria Farmacêutica

MBR – Registo de Fabrico (do Inglês, *Manufacturing Batching Record*)

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MSDS – Ficha de dados de segurança do material (do Inglês, *material safety data sheet*)

PA – Produto acabado

PBR – Registo de Embalamento (do Inglês, *Packaging Batch Record*)

PSA – Produto Semi-acabado

SOP – Procedimento Operacional Padrão (do Inglês, *Standart Operating Procedure*)

SWOT – Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças (do Inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*)

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), através do seu plano de estudos diversificado, permite preparar profissionais de Saúde para diversas áreas do ciclo do medicamento. Este plano engloba unidades curriculares mais direcionadas para a indústria farmacêutica, como Assuntos Regulamentares, Gestão e Garantia da Qualidade, as Tecnologias Farmacêuticas e, no final de todo o percurso académico, proporciona aos estudantes a oportunidade de realizar um estágio curricular numa outra área farmacêutica, para além da Farmácia comunitária.

Uma vez que sempre senti um maior interesse nas unidades curriculares anteriormente referidas, decidi realizar um estágio adicional em indústria farmacêutica (IF), de modo a ter o meu primeiro contacto com esta área do medicamento. Realizar este estágio permitiu-me aplicar e consolidar conhecimentos adquiridos durante o Mestrado, assim como alcançar maior clareza da área profissional a seguir no futuro.

Aquando da candidatura à realização do estágio curricular na Bluepharma S.A., tive a possibilidade de escolher entre treze departamentos. Após entrevista, fui selecionado para o Departamento de *Compliance*, integrado na Unidade de Qualidade e *Compliance*, sobre a orientação da Dra. Ana Sofia Silva e tutela da Dra. Carolina Almeida. O estágio teve a duração de três meses e decorreu durante o período de 10 de janeiro de 2022 a 31 de março de 2022.

O presente relatório apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), à qual pretende de uma forma objetiva e crítica, sumarizar e avaliar toda experiência adquirida enquanto estagiário do departamento da *Compliance*.

2. Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A

A Bluepharma é uma empresa Farmacêutica, com sede em São Martinho do Bispo, Coimbra, em atividade desde 2001. No seu grupo, estão incluídas 20 empresas inovadoras, no seu total com mais de 750 colaboradores. Atualmente apresenta uma taxa de exportação internacional de 88%.¹

A Bluepharma opera e desenvolve atividades abrangentes a todo o ciclo de vida do medicamento, desde a Investigação e desenvolvimento até à fase de mercado,² sempre com um elevado critério de qualidade e com uma aposta continua na formação dos seus colaboradores, assim como nos seus processos de produção.¹ Com uma produção com cerca

de 3 bilhões de formulações sólidas orais (comprimidos e cápsulas) por ano, a Bluepharma prima sempre pela qualidade e rigor dos seus produtos.³

Gostaria ainda de salientar o sistema de qualidade da Bluepharma, que apresenta conformidade com o ESG (*Environmental, Social and Governance*), suportados pelas Normas ISO 14001 e ISO 45001, pelas Boas Práticas de Fabrico I e pelo EMAS (*Eco-Management and Audit Scheme*) no que respeita a gestão ambiental, económica e de sustentabilidade.⁴

Tendo em conta as ideologias desta IF e com base na garantia da qualidade do produto e na inovação de processos de fabrico, surge o projeto “Bluepharma Acelera 2030”⁵, que tem como principal objetivo a criação de um estabelecimento em Eiras, onde será produzido medicamentos com princípios ativos de elevada atividade farmacológica. Com este projeto a Bluepharma irá utilizar tecnologia de última geração e entrar em novos segmentos de mercado.⁶

3. Análise SWOT

A análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) é uma ferramenta de análise que permite fazer um resumo e um balanço de uma atividade, avaliando os seus pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças.⁷

Tabela I – Esquema resumo análise SWOT.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none"> - Processo de integração e acolhimento - Equipa de trabalho - Plano de formação continua - Plano de estágio 	<ul style="list-style-type: none"> - Duração do estágio
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> - Metodologia <i>Kaizen</i>TM - Desenvolvimento de <i>soft skills</i> - Experiência profissional em indústria farmacêutica 	<ul style="list-style-type: none"> - Estágio em contexto pandémico - Lacunas no plano curricular de MICF

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Processo de integração e acolhimento

Aquando da entrada de um colaborador na Bluepharma, este é recebido pela equipa de Recursos Humanos, numa sessão de acolhimento. Nessa sessão são transmitidas informações sobre a história e funcionamento da Bluepharma, medidas de seguranças e familiarização com o portal interno. De seguida, é atribuído um tutor com o objetivo de acompanhar a sua integração e percurso na Bluepharma.

É importante receber esta sessão de boas-vindas pois, permite a um estagiário sentir-se mais familiarizado com a empresa e motivado para o desafio que se segue, perdendo assim aquele nervosismo inicial, principalmente para quem nunca tinha tido o contacto com uma Indústria Farmacêutica.

3.1.2. Equipa de trabalho

Como a equipa do departamento de *Compliance* se encontrava em teletrabalho devido à pandemia atual, o meu estágio curricular iniciou-se na modalidade de teletrabalho. Através da ferramenta *Microsoft Teams*® tive o meu primeiro contacto com a equipa da *Compliance*, onde cada elemento da equipa se apresentou e explicou sumariamente as funções desempenhadas.

A equipa do departamento da *Compliance* é atualmente composta por 13 colaboradores e está organizada em 3 grupos de trabalho: Produto (Regulamentar pós-AIM), Documentação (de Fabrico e Analítica) e Materiais, todos com o mesmo objetivo de garantir a *compliance* do produto final, ou seja, a garantia do cumprimento das leis e regulamentos aplicados por cada cliente e pelas normas e *guidelines* das autoridades.

É uma equipa jovem e dinâmica, extremamente qualificada e profissional, com um elevado espírito de entreaajuda, cuja a formação académica reside essencialmente no curso de MICF.

Desde o primeiro dia fui extremamente bem recebido, a equipa demonstrou-se sempre disponível para o esclarecimento de qualquer dúvida, o que me permitiu sentir mais confortável e motivado para a realização o meu estágio.

3.1.3. Plano de formação contínuo

A Bluepharma é uma empresa que aposta na formação contínua dos seus colaboradores. No plano de acolhimento para os novos colaboradores estão incluídas

formações gerais sobre as políticas da empresa, medidas de segurança, *softwares* utilizados, departamentos e as suas respetivas funções, com o objetivo de contextualizar o novo colaborador para o modo de funcionamento da empresa.

Como estagiário do departamento da *Compliance* foi-me atribuído um computador de trabalho para poder aceder à plataforma interna, aceder às formações via *Success Factors* e desempenhar as funções que me iam sendo propostas.

Para além das formações anteriormente referidas e ainda dentro do plano de acolhimento, assisti a sessões de formação que me auxiliaram nas atividades que realizei durante o estágio, das quais destaco: “Melhoria Contínua”, “Qualidade e Boas Práticas de Fabrico”, “Veeva Vault”.

Durante as primeiras semanas, recebi várias formações via *Microsoft Teams*[®] ministradas pelos diversos elementos da equipa da *Compliance*, que serviram para me contextualizar sobre os objetivos, dinâmicas e funções do departamento. De realçar as formações dadas pela Dra. Carolina Almeida e Dra. Inês Valada, sobre codificações de materiais, e atualização/elaboração de *MBR (Manufacturing Batching Record)* e *PBR (Packaging Batch Record)*, que foram a chave para a tarefa que iria desempenhar no durante o estágio. Como suplemento às formações, fiz a leitura de vários *Standart Operating Procedures (SOPs)*, que considero terem sido muito úteis, pois permitem guiar um novo estagiário, ou mesmo um colaborador, para as tarefas que tem de realizar.

O cuidado da Bluepharma em garantir a formação contínua dos seus colaboradores é visível e distinta, permite que novos estagiários se integrem mais facilmente na empresa, mas também que os atuais colaboradores se mantenham sempre informados sobre possíveis alterações nas atividades que realizam. Considero que o meu processo de integração e aprendizagem foi extremamente favorecido por estas formações, permitindo-me adquirir uma visão mais realista da área da indústria, assim como um maior conhecimento, que certamente poderei aplicar no meu futuro profissional e pessoal.

3.1.4. Plano de estágio

Após ter finalizado as formações iniciais, leituras das SOPs, e ter recebido formação sobre codificações de materiais, MBR e PBR, fui inserido no grupo da Documentação de Fabrico, onde tive como a principal tarefa, a revisão e atualização de PBR para um novo *layout* do sistema de documentação (*Veeva Vault*).

Os MBRs são documentos que descrevem o processo de produção, onde está descrito todos os componentes e fórmulas de fabrico de um produto. Os PBR são documentos que contêm informações e procedimentos a serem seguidos durante o processo de embalamento (primário, secundário e final) de cada produto. Ambos estão em concordância com as *good manufacturing practices* (GMPs), dossier do produto e com as exigências impostas pelo cliente.

No processo de revisão e atualização de PBRs, comecei por fazer uma nova formatação do documento do sistema antigo, onde confirmei e alterei através de diversos documentos presentes no *Veeva Vault* e *Sharepoint*[®], o prazo de validade, os códigos de PSA (produto semi-acabado) referente ao produto de cada cliente, assim como os códigos dos materiais de embalagem do PA (produto acabado), como por exemplo, polímeros, selos, literatura e caixa. De seguida, confirmei também a ficha de dados de segurança do material (MSDS - *material safety data sheet*), de cada princípio ativo. Através da especificação (*Specification*) do produto, isto é, o documento que estabelece os critérios que uma substância deve apresentar para ser fabricada⁹, atualizei a aparência do produto final e pela consulta do MBR procedi à atualização do peso teórico. Por fim, atualizei o PBR de acordo com as novas SOPs em vigor e adicionei novos campos ao documento, como, por exemplo, a nova fórmula de cálculo de rendimento, o formato do blister, velocidade da blisteradora e o anexo da nova caixa do produto. Após todas estas alterações consegui apresentar um novo documento de PBR de acordo as especificações de cada cliente. Este documento mais tarde era revisto pela Dra. Joana Vitorino ou pela Dra. Inês Valada para ser aprovado e colocado em vigor no sistema *Veeva Vault*. Posteriormente, viria a ser descarregado pelos operadores da embalagem para proceder ao embalamento dos respetivos produtos. Ter realizado a revisão e atualização de PBRs, permitiu-me ter perceção da verdadeira importância em garantir que a documentação está constantemente atualizada e que se apresenta sempre em conformidade com requisitos dos respetivos clientes e com a legislação em vigor.

Estando inserido no grupo da documentação de fabrico, era realizada uma vez por semana, uma reunião liderada pela Dra. Ana Sofia Silva, onde era efetuado um acompanhamento relativo às tarefas de cada colaborador e onde se abordava e discutia todos os processos relativos à Documentação de Fabrico. Estas reuniões foram extremamente relevantes, pois, consegui compreender as atividades praticadas pela equipa da Documentação de Fabrico e como esta se relaciona com os outros departamentos e com as suas devidas atividades. Ao ganhar novos conhecimentos relacionados com área de fabrico, consegui interligar ideias e familiarizar-me mais facilmente com as dinâmicas do grupo de trabalho.

Por fim e ainda inserido no plano de estágio, foi possível realizar uma visita à unidade de produção, conduzida pela Dra. Carolina Almeida. Graças a esta visita, foi possível conhecer todo o circuito do medicamento nas instalações da Bluepharma, desde a chegada de matérias-primas, passando pela produção e acabando no embalagem final. Tive a oportunidade de contactar com as diferentes máquinas de produção e a acompanhar de perto todo o processo de embalagem primário e secundário do produto. Os pontos mais importantes que retiro desta visita foi consegui ver em prática processos de produção e embalagem, os quais apenas tinha tido contacto de um modo teórico através da documentação de fabrico, permitindo assim obter uma melhor percepção e entendimento dos mesmos.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Duração do estágio

A duração do estágio em Indústria Farmacêutica, independentemente de qual a Indústria, tem a duração de três meses, sendo este o máximo de tempo possível de conciliar com o plano de estudos do MICF. A meu ver este tempo de estágio é insuficiente para ter uma completa experiência da IF, apenas permite ter uma pequena consciencialização sobre algumas das atividades realizadas e do funcionamento empresa. Uma maior extensão do tempo de estágio daria uma melhor experiência, mais fundamentada e precisa, com uma melhor noção desta área farmacêutica, algo que é importante para quem quer seguir este ramo.

No meu caso, considero que três meses não foi tempo suficiente para poder elaborar outro tipo de tarefas para além das que desempenhei dentro do departamento da *Compliance*. Cada tarefa exige vários procedimentos que demoraram tempo para aprender e sendo a área da *Compliance* tão vasta e com um processo contínuo de formação, este pouco tempo, limita de certa forma a aprendizagem destes conceitos.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Metodologia Kaizen™

Como ferramenta de melhoria contínua, a Bluepharma adotou a metodologia *Kaizen*™. Esta metodologia de origem japonesa, tem como filosofia “o mudar (“*kai*”) para melhor (“*zen*”)", apresentado resultados melhores de uma forma contínua, envolvendo toda a equipa de trabalho.⁸

No Departamento da *Compliance*, esta metodologia é adotada diariamente, com especial foco nas reuniões *Kaizen*TM. Durante o meu período de estágio, as reuniões foram realizadas via *Microsoft Teams*[®], devido à modalidade de trabalho ter sido maioritariamente teletrabalho. São reuniões de duração curta, bem estruturadas e com a participação de todos os colaboradores. Inicialmente, cada colaborador expõe as comunicações que possam interferir de algum modo com o trabalho da restante equipa, discutindo-se assim o problema em questão entre todos. De seguida faz-se o preenchimento do plano de trabalho, são relatadas lições apreendidas e/ou problemas a escalar, isto, com o intuito que a restante equipa fique a par do trabalho de cada colega de trabalho, contribuindo assim para desempenho, organização e eficiência do departamento. Dá-se o término a reunião se não houver mais nenhuma comunicação a fazer.

Desde o primeiro dia de estágio tive a oportunidade de participar nestas reuniões, o que facilitou não só a minha integração no grupo de trabalho, mas também através da partilha de informações da equipa, permitiu-me assimilar novos conhecimentos e compreender o método de trabalho do departamento. Inicialmente foi um pouco difícil entender todos os termos técnicos, mas com o tempo e ajuda dos meus colegas, esta adversidade foi ultrapassada, tanto que ao fim de algum tempo consegui dar algum *feedback* e correlacionar assuntos de trabalho. Foi sem dúvida uma mais-valia as reuniões *Kaizen*TM, pois ganhei uma maior noção de organização do dia de trabalho, promoveu a integração na equipa e permitiu uma maior fluidez dos conhecimentos.

3.3.2. Desenvolvimento de *soft skills*

A revisão de PBRs requer o contacto constante com vários *softwares* informáticos, como é o caso do *Microsoft Word*[®], *Microsoft Excel*[®] e *Adobe Acrobat DC*[®]. Uma vez que já possuía conhecimentos na ótica do utilizador nestas ferramentas, com o desenrolar do estágio foi possível aplicar e desenvolver esses mesmos conhecimentos.

Por outro lado, este estágio permitiu-me adquirir novas competências informáticas pelo uso de ferramentas que nunca tinha tido o contacto, como por exemplo: *Microsoft Teams*[®] (plataforma de comunicação e partilha de documentos), *Microsoft Sharepoint*[®] (portal interno da Bluepharma), *SAP*[®] (*software* de gestão empresarial) e *Veeva Vault* (sistema de gestão da documentação online). Devido ao contexto pandémico já referido, a ferramenta mais utilizada para comunicação entre colaboradores da empresa foi o *Microsoft Teams*[®]. Este *software* permite a comunicação entre todos os colaboradores da Bluepharma, através de

chamadas ou via chat, facilitando assim qualquer comunicação ou dúvida. Considero que foi uma ferramenta muito útil no meu processo de aprendizagem, visto que, estando em teletrabalho era a minha única forma de comunicação com a restante equipa do departamento da *Compliance*. Ter tido a oportunidade de manusear estas ferramentas, que até ao momento eram desconhecidas para mim, foi um ponto bastante útil para um futuro profissional nesta área.

3.3.3. Experiência profissional em indústria farmacêutica

Durante o MICEF, apesar do seu plano curricular ser variado, não é possível ter uma verdadeira perceção da realidade profissional da Indústria Farmacêutica. Durante os últimos anos da minha formação académica, sempre tive curiosidade em aprender mais sobre este ramo da Indústria e ter tido a oportunidade de realizar este estágio foi deveras importante, pois permitiu-me presenciar de perto a realidade da IF, ter uma visão geral das atividades realizadas e compreender o método e a organização de trabalho necessários para trabalhar numa empresa desta dimensão.

Concretamente no departamento de *Compliance*, consegui ter uma perceção de finalidade do mesmo, acompanhar as suas funções e todos os contratemplos que surgiram durante a minha permanência na Bluepharma, bem como auxiliar na resolução destas adversidades. Melhorei o meu trabalho em equipa, ganhei valências a nível de autonomia e de espírito crítico e gestão de tarefas.

3.4. Ameaças

3.4.1. Estágio em contexto pandémico

Tendo em conta o contexto pandémico que o país atravessa, e a necessidade de salvaguardar a saúde dos colaboradores da Bluepharma, alguns departamentos realizavam as suas funções via teletrabalho, o departamento da *Compliance* não foi exceção. Durante os dois primeiros meses, o meu estágio foi realizado via teletrabalho, passando para regime misto no último mês. Considero que o facto de ter iniciado o meu estágio via teletrabalho não foi a melhor experiência, porque apesar de ter sempre o apoio da Dra. Carolina Almeida e da restante equipa para qualquer dúvida, o facto de não ser presencial e de não haver contacto pessoal torna-se um pouco mais difícil o processo de aprendizagem e de adaptação, principalmente para quem nunca tinha tido o contacto com a IF. No entanto esta pequena

adversidade foi rapidamente ultrapassada nas primeiras semanas, uma vez que me fui enraizando nas dinâmicas da equipa e obtive apoio constante da equipa.

Após a transição para o regime misto, deslocava-me dois dias presenciais à Bluepharma e os restantes dias fazia teletrabalho. A meu ver este regime misto é o ideal em contexto de indústria, tendo em conta que é possível realizar o trabalho sem qualquer restrição a partir do conforto de casa, evitando longas viagens diárias à empresa, aumentando assim a produtividade. Por outro lado, a ida presencial apresenta sempre também fortes vantagens, permitindo criar laços com os colegas de trabalho e assim enriquecer o espírito de equipa.

3.4.2. Lacunas no plano curricular de MICF

O plano curricular do MICF é bastante abrangente e multidisciplinar, e no que toca a unidades curriculares relacionadas com a IF, é de realçar Gestão e Garantia da Qualidade, Tecnologia Farmacêutica (I, II e III) e Assuntos Regulamentares. Porém, apesar do conteúdo ser bem lecionado e extremamente pertinente nestas unidades curriculares, não é possível ter noção real da aplicabilidade destes conceitos. Talvez pequenas alterações ao plano de curricular de MICF pudesse levar a uma mudança, onde fosse possível aplicar diretamente alguns destes conceitos teóricos no trabalho realizado numa IF.

Principalmente na unidade curricular de Gestão e Garantia da Qualidade, que tendo em conta as tarefas que realizei no departamento da *Compliance*, é a unidade curricular que mais se relaciona. Creio que o conteúdo lecionado nesta unidade curricular não transparece a importância da sua aplicação na realidade da IF, o que pode levar a limitações num jovem farmacêutico que queria envergar na área da Qualidade.

4. Considerações Finais

É de realçar a oportunidade, que a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra oferece aos seus estudantes na realização de um estágio numa área do medicamento, para além da Farmácia Comunitária. É essencial para quem pretende ganhar mais conhecimento desta área, assim como ter o primeiro contacto com a mesma, possibilitando a aplicação de conhecimentos adquiridos durante o MICE e obter assim um melhor esclarecimento sobre uma potencial saída profissional.

Ter realizado o estágio na Bluepharma, permitiu-me contactar pela primeira vez com a Indústria Farmacêutica, o que me proporcionou obter conhecimentos sobre esta área, compreender as dinâmicas de trabalho e de um modo geral entender o papel que o farmacêutico desempenha na Indústria.

Relativamente ao departamento da *Compliance*, através deste estágio, consegui ter a perceção do trabalho realizado no mesmo, e cumprir com os objetivos que me foram propostos. Adicionalmente, adquiri ferramentas, tais como, a importância de garantir *compliance*, espírito crítico, sentido de responsabilidade, necessidade de fazer bem à primeira, entre outros, que me permitirão ser um melhor profissional na área, permitindo-me retirar um balanço bastante positivo desta experiência.

Para concluir, quero agradecer à Bluepharma pela oportunidade de estágio e à equipa do departamento da *Compliance* pelo acolhimento, integração e por todos os conhecimentos que me transmitiram e que me fizeram crescer a nível pessoal e profissional. É de realçar o espírito de ajuda presente nesta equipa, assim como todo o seu profissionalismo.

5. Bibliografia

1. BLUEPHARMA – **Sobre Nós**. [Acedido a 23 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharmagroup.com/pt/sobre-nos/empresa>
2. BLUEPHARMA – **Grupo Bluepharma**. [Acedido a 23 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php>
3. BLUEPHARMA – **Desenvolvimento de Negócio**. [Acedido a 23 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharmagroup.com/pt/desenvolvimento-do-negocio/capacidade-industrial>
4. BLUEPHARMA – **Sustentabilidade**. [Acedido a 23 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharmagroup.com/pt/sobre-nos/sustentabilidade>
5. BLUEPHARMA – **Projetos Financiados**. [Acedido a 23 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharmagroup.com/pt/projectos-financiados>
6. BLUEPHARMA – **Bluepharma Acelera 2030**. [Acedido a 23 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharmagroup.com/multimedia/bluepharma/8YclUA2IZ-bluepharma-acelera-2030.pdf>
7. GOOD INTELLIGENCE – **Análise SWOT – conceito; como, quem e quando fazer**. [Acedido a 26 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: <https://goodi.pt/analise-swot/>
8. KAIZEN™ – **O que é o Kaizen™** [Acedido a 23 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen>
9. SPECIFICATION – [Acedido a 03 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.pharmtech.com/view/specifications-chemical-substances-pharmaceutical-use>

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Farmácia Ygeia

Lista de Abreviaturas

DCI – Designação comum internacional

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT – Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*)

SARS-COV-2 – (Síndrome Respiratória aguda grave Coronavírus 2 do inglês, *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

I. Introdução

Para conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e a obtenção do título de farmacêutico, é obrigatório a realização do Estágio Curricular em Farmácia comunitária. Onde surge a oportunidade de colocar em prática, toda a formação teórica e técnico-científica obtida durante os 5 anos de curso, com especial foco nas unidades curriculares de Deontologia e Legislação Farmacêutica, Indicação Farmacêutica, Organização e Gestão Farmacêutica, entre outras.

É na farmácia comunitária que surge a oportunidade de interação entre farmacêutico e utente. O farmacêutico como agente de saúde pública e especialista do medicamento, têm como principal responsabilidade o bem-estar do utente, devendo educa-lo e aconselha-lo, promovendo assim a sua saúde. A realização deste estágio permite por em prática todos os conhecimentos científicos adquiridos na parte do aconselhamento, mas também ganhar aptidões sociais uteis para um futuro profissional.

Entre o dia 15 de setembro e 31 de dezembro de 2021, realizei o estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia Ygeia, em Soure, sob a orientação do Dr. Jorge Branco.

O presente relatório apresenta-se através de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), que pretende de uma forma objetiva e crítica, sumarizar e avaliar toda experiência adquirida enquanto estagiário na Farmácia Ygeia.

2. Farmácia Ygeia

A Farmácia Ygeia, localiza-se na Avenida Dr. João Esteves Simões 15, 3130-211 Soure, distrito de Coimbra. Apresenta como proprietário e Diretor técnico, o Dr. Jorge Branco, e a sua equipa técnica é constituída pela Farmacêutica Dra. Andreia Brás e pelas técnicas de farmácia, Paula Branca, Inês Simões, Adélia Mendes, Anabela Claro e Beatriz Pedro.

A Farmácia Ygeia, apresenta excelentes instalações e com fácil acesso a todos os seus utentes, primando ainda pela sua excelente equipa técnica, dinâmica, profissional e dedicada, sempre disponível para receber os seus utentes e proporcionar-lhes o melhor atendimento possível. Os utentes que frequentam a Farmácia Ygeia apresentam um amplo espectro de faixas etárias e de cuidados farmacêuticos, desde a polimedicação crónica, até à dermocosmética.

Além dos serviços de venda de medicamentos e aconselhamento farmacêutico, a farmácia apresenta outros serviços, tais como medição de parâmetros bioquímicos e pressão arterial, administração de injetáveis, serviço de podologia e consultas de nutrição. Gostaria de salientar ainda o serviço de disponibilidade, o que permite a distribuição de medicamentos nas situações de urgência a toda a população.

3. Análise SWOT

A análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) é uma ferramenta de análise que permite fazer um resumo e um balanço de uma atividade, avaliando os seus pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças.¹

Tabela I – Esquema resumo análise SWOT.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none"> - Planeamento do estágio - Processo de integração e equipa técnica - <i>Sifarma 2000</i>[®] e novo modelo de atendimento - Sistemas automatizados - <i>Robot</i> e <i>Chashguard</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Insegurança em algumas vertentes no aconselhamento farmacêutico - Pouco conhecimento das marcas comerciais dos medicamentos
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> - Estagiário único - Formações 	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de confiança no estagiário - Avarias no sistema informático (<i>Sifarma 2000</i>[®]) - Contexto pandémico

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Planeamento do estágio

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de contactar com as diversas etapas do ciclo de medicamento que passa pela Farmácia Comunitária, desde a receção de encomendas até venda do medicamento ao utente. Após ser extremamente bem recebido por toda equipa técnica, comecei o meu estágio pela realização de atividades de *Backoffice*, nomeadamente a

receção de encomendas de medicamentos e outros produtos de saúde, provenientes de diferentes laboratórios e armazéns. Após dar entrada em sistema dos medicamentos e produtos de saúde, estes eram separados e arrumados com base na sua ficha de produto presente no *software Sifarma 2000*[®], para o *robot* ou para armários e lineares, sendo sempre muito importante a verificação do prazo de validade. A receção de encomendas é um processo de extrema importância para a gestão de *stock* de produtos numa farmácia, evitando erros de quantidades, preços e validades permitido uma melhor organização de trabalho, facilitando assim as vendas no balcão.

O trabalho em *Backoffice* permitiu-me ter uma maior consciência da diversidade de produtos vendidos na farmácia, assim como tornou mais fácil a associação entre a marca e a designação comum internacional (DCI), uma vez que manuseava diariamente as embalagens dos medicamentos. Para além disto, ganhei experiência, não só com o *software Sifarma 2000*[®], mas também uma maior perceção da gestão de *stock*, reserva de medicamentos, assim como o método de trabalho, organização e planeamento na Farmácia Ygeia.

Em paralelo com as tarefas de *Backoffice*, comecei a acompanhar atendimentos ao público o que me permitiu conhecer a localização dos produtos, os diferentes tipos de receitas e regimes de comparticipação, mas acima de tudo, permitiu estimular as capacidades de comunicação e de aconselhamento farmacêutico com os utentes. Mais tarde, já possuindo uma maior autonomia no *Sifarma 2000*[®] e com maior consideração dos pontos fulcrais do bom atendimento comecei a realiza-los de forma mais independente, ainda que sempre com a supervisão de um farmacêutico.

O atendimento ao público requer muita responsabilidade devido à importância que tem na saúde de um utente. É importante o cuidado na linguagem utilizada na comunicação com o utente, devendo esta ser simples e apropriada ao nível de literacia de cada utente. Durante o meu estágio tentei sempre promover o uso racional dos medicamentos e sua correta administração, e promovendo sempre que possível o uso de medidas não farmacológicas como adjuvante à terapêutica, como exemplo a ingestão de grandes quantidades de água em situações de diarreia ou vómitos.

3.1.2. Processo de integração e equipa técnica

O facto de já ter realizado um estágio de verão na Farmácia Ygeia, facilitou o meu processo de integração e adaptação às dinâmicas de funcionamento da Farmácia. Senti-me rapidamente integrado no seio da equipa técnica e motivado para realizar as minhas funções.

A equipa técnica liderada pelo Dr. Jorge Branco, apresenta um grande espírito de equipa e de entreajuda, bastante profissional e sempre disponível para ir ao encontro das necessidades do utente, quer seja pela qualidade do aconselhamento farmacêutico ou pelo cuidado no atendimento, demonstrando assim um excelente relacionamento entre o profissional de saúde e o utente. É de salientar o número de utentes que se dirigem à Farmácia pelo simples aconselhamento farmacêutico, sinal de confiança depositado na equipa técnica. É uma equipa bastante dinâmica e multifuncional, que consegue garantir o bom atendimento sem comprometer as tarefas de *backoffice*.

Durante o meu estágio, toda a equipa técnica demonstrou se sempre disponibilidade para o esclarecimento de qualquer dúvida que surgisse durante a realização das minhas tarefas. Ensinaaram-me os vários procedimentos para a realização das atividades, garantindo que entendia o porquê de algo se fazer de uma determinada maneira e acima de tudo transmitiram-me os valores para ser um bom profissional de saúde no futuro. Com este apoio, senti-me motivado e confiante para aplicar os meus conhecimentos nesta área da saúde, o que permitiu obter autonomia durante o estágio.

3.1.3. Sifarma 2000® e novo módulo de atendimento

À data da realização do meu estágio, a Farmácia Ygeia utilizava o *software Sifarma 2000®*. Esta ferramenta informática é utilizada para a realização do atendimento e para as tarefas de *backoffice*, como por exemplo, na gestão de *stocks* e na criação e receção de encomendas.² Ao longo dos atendimentos que realizei, utilizei esta ferramenta para dispensa de medicamentos através de receitas eletrónicas e manuais e para consultar a ficha dos utentes que são habituais da farmácia, visto que a maior parte dos utentes tem por hábito adquirir os medicamentos do laboratório que costumam consumir. Esta ferramenta foi bastante útil como complemento ao aconselhamento farmacêutico, principalmente em situações dúvidas de referentes a contraindicações, interações medicamentosas e posologia de certos medicamentos ou produtos de saúde.

Tive ainda a oportunidade de utilizar o Novo Módulo de Atendimento de *Sifarma®* para registo dos testes antigénio de SARS-COV-2. Este revelou ser mais intuitivo visualmente, com maior vantagem principalmente na adição e remoção de um componente e na gestão dos documentos de faturação, quando comparado com o outro sistema informático (*Sifarma 2000®*). No entanto, esta nova versão revelava-se um pouco mais confusa para quem já estava habituado ao funcionamento do *Sifarma 2000®*. Porém, foi uma mais valia ter contactado com os dois sistemas informáticos, permitiu-me ganhar experiência nos dois modelos de

atendimento, sendo uma vantagem para a minha formação e um futuro profissional na Farmácia Comunitária.

3.1.4. Sistemas automatizados – Robot e Cashguard

A Farmácia Ygeia está equipada com um *robot*, que é um equipamento fundamental na gestão interna da farmácia. Este facilita o armazenamento e a melhor organização de produtos, o que permite também economizar tempo na arrumação dos medicamentos. O *robot* segue o princípio *first expired, first out*, isto é, no momento da dispensa de medicamentos, o *robot* dispensa primeiro a embalagem que apresenta menor validade, o que garante um maior controlo das validades. Outra vantagem apresentada pelo *robot*, é a rápida cedência do medicamento ao balcão, o que evita que o farmacêutico se afaste do balcão e perca o contacto e a empatia com o utente, ganhando assim mais tempo para o aconselhamento. No entanto o *robot* apresenta uma desvantagem, que se verifica quando ocorre um elevado de número de pedidos de dispensa por vários balcões, como o *robot* só tem um braço, o tempo de dispensa aumenta e pode criar alguns momentos de espera para o utente.

Para efetuar os pagamentos monetários das vendas, a Farmácia Ygeia dispõe de um *Cashguard*. Este equipamento é uma mais valia pois, permite armazenar dinheiro e fazer automaticamente o troco de uma venda, o que evita a possível ocorrência de erros.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Insegurança em algumas vertentes do aconselhamento farmacêutico

Um bom aconselhamento farmacêutico pode ser um fator decisivo para manter um utente por muitos anos na mesma farmácia e é um dos fatores que distingue uma farmácia de outros locais de vendas de produtos de saúde. Na fase do aconselhamento senti algumas incertezas e inseguranças, principalmente nas áreas de cosmética, veterinária e alguns produtos de venda livre. Estas inseguranças foram ultrapassadas com o apoio de toda a equipa técnica, que sempre se demonstraram disponíveis para auxiliar em todas as dúvidas que foram surgindo ao longo do estágio. A meu ver as unidades curriculares de Dermocosmética e Preparação e Uso Veterinário podiam complementar o seu plano de estudos com uma adaptação direta aos produtos de venda livre na Farmácia Comunitária.

3.2.2. Pouco conhecimento das marcas comerciais dos medicamentos

Durante o MICF, os ensinamentos que recebemos são geralmente direcionados para o DCI e não para a marca/nome comercial. No início do estágio tive alguma dificuldade quando os utentes pediam os medicamentos pelo nome comercial e não pelo DCI. Rapidamente essa adversidade foi ultrapassada quer por uma rápida pesquisa no *Sifarma 2000*[®], quer pelo auxílio dos colegas. Ao longo dos vários atendimentos e pelo contacto com os medicamentos no processo de receção de encomendas, esta adversidade foi rapidamente ultrapassada.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Estagiário Único

Devido ao facto ser o único estagiário na Farmácia Ygeia, tive a oportunidade ter um maior acompanhamento por parte da equipa técnica, possibilitando assim uma maior rapidez no processo de aprendizagem e adaptação e maior autonomia na realização das tarefas. Por outro lado, ao ser o único estagiário, tive um contacto mais rápido com os clientes habituais na farmácia, havendo uma maior cumplicidade com os mesmos.

3.3.2. Formações

É dever de um farmacêutico, manter-se sempre constantemente informado a nível científico com o intuito de melhor servir o utente, primando pela qualidade do aconselhamento.

Enquanto estagiário da farmácia, tive a oportunidade de receber várias formações por delegados de saúde via presencial e via online, onde foram lecionados temas sobre a área da suplementação, dermocosmética, dentária e ortopedia. Graças a estas formações foi possível obter uma maior consciencialização para muitos dos produtos vendidos na farmácia, onde foi possível aprender melhor sobre as suas características e a sua correta aplicação na saúde do utente. Através destas formações consegui correlacionar novos conhecimentos com os aprendidos durante o MICF contribuindo desta forma para uma evolução da minha formação.

3.4. Ameaças

3.4.1. Falta de confiança no estagiário

Em alguns dos atendimentos senti alguma falta de confiança por alguns dos utentes, principalmente os de idade mais avançada. Enquanto fazia o atendimento, por vezes havia utentes que pediam o auxílio dos colegas, questionando acerca dos produtos ou medicamentos que estava a aconselhar. Apesar de compreender que a maior parte dos utentes da Farmácia Ygeia são clientes há longos anos, e que por isso tenham mais cumplicidade com a restante equipa técnica do que propriamente com o novo estagiário, por outro lado é desmotivante, os utentes desvalorizarem os anos investido na formação e a pouca experiência que um estagiário tem.

3.4.2. Avarias no sistema informático (*Sifarma 2000*[®])

Durante o decorrer do estágio, surgiram vários erros de comunicação associados ao *Sifarma 2000*[®]. Estes erros informáticos causavam alguns transtornos a nível do atendimento ao público, não sendo possível aceder às receitas eletrónicas dos utentes ou a ter que reiniciar o computador já tendo uma receita aberta. Estas adversidades, causavam bastantes constrangimentos durante o atendimento, ficando muitas vezes os utentes impacientes, o que, por outro lado, permitiu abrir espaço para melhorar a comunicação com o utente ao tentar explicar da melhor forma este inconveniente.

3.4.3. Contexto pandémico

Devido ao pico da atual pandemia que vivemos causado pelo vírus SARS-COV-2, notei que no último mês do meu estágio, a afluência de utentes na farmácia diminuiu. A maioria dos utentes deslocava-se unicamente à farmácia para a compra de medicamentos de uso crónico, ou para a testagem ao SARS-CoV-2. Deste modo, diminuiu o número de vendas na farmácia e surgiu menos espaço para o aconselhamento farmacêutico, o que pode ter um impacto no desenvolvimento do estagiário. Devido às medidas de contingência do vírus aplicados às farmácias, como uso de máscara e utilização de acrílicos no balcão, senti uma maior dificuldade de comunicação com utente. Houve dificuldade de compreensão entre o utente e o farmacêutico, maioritariamente nos utentes mais idosos que possuem maiores dificuldades de audição e de expressarem, o que de certa forma condicionou a proximidade no atendimento com utente.

4. Casos práticos

4.1. Caso 1

Uma rapariga de 22 anos dirige-se à farmácia, queixando-se que na zona do peito tinha a pele irritada e a “esfarelar” apresentando manchas acastanhadas e com ligeiro prurido. Perguntei se já andava assim há algum tempo e se o prurido aumentava quando transpirava, ao qual me respondeu que já andava assim há uns 3 dias e que prurido piorava de facto nessa situação. Como todos os sintomas apontavam para uma infeção causada por um fungo, aconselhei um antifúngico (*clotrimazol*), *Nablix*[®] 10mg/g creme, para aplicar 2 vez por dia após a limpeza e secagem da zona afetada. Para a reparação da pele, recomendei o uso de um balsamo reparador, *La-Roche Posay Cicaplast Baume B5 SPF 50*[®] com *pantenol*, *madecassoside* e com proteção solar, com o intuito de apaziguar a área irritada e reparar a barreira da pele, assim como proteger a pele contra a exposição solar. Acrescentei ainda que se o prurido aumentasse, podia tomar um anti-histamínico H1 de 2^a geração, *Telfast*[®] 120.

4.2. Caso 2

Uma senhora de 50 anos, apresenta-se na farmácia a solicitar uma caixa de *IMODIUM*[®] *Rapid*, para controlar a diarreia. Questionei há quanto tempo tinha diarreia, ao qual me respondeu “há 1 dia”. Informei a utente que o *IMODIUM*[®] *Rapid*, apenas servia para tornar as fezes mais sólidas e menos frequentes e que era aconselhável além do *IMODIUM*[®] *Rapid*, fazer um suplemento alimentar com *Bifidolactus*, como o *Biofast*[®], uma vez por dia. Expliquei que o *Biofast*[®] contém um complexo de probióticos, pré-bióticos e vitaminas para reforçar e reequilibrar a microflora bacteriana do intestino, desregulada que originou a diarreia. Como medidas não farmacológicas, aconselhei a utente a beber pelo menos 2L de água por dia de modo a manter hidratação e evitar comidas muito condimentadas de forma restaurar a flora intestinal. Informei a utente que se os sintomas se mantivessem por mais 3 dias, que deveria dirigir-se ao centro de saúde mais próximo.

4.3. Caso 3

Uma utente dirige-se à farmácia, solicitando algo para um sangramento rectal do marido. Questionei se era habitual o marido ter esses episódios, ao qual me respondeu “ocasionalmente” e se havia algum prolapso, ao qual a resposta foi negativa. Perguntei ainda se o marido sentia comichão após a evacuação, ao qual obtive uma resposta positiva. Provavelmente tratando-se de uma fissura anal ou crise de hemorroidas não complicada,

causado pelo esforço excessivo ao defecar, aconselhei a pomada retal *Faktu*[®] 50 mg/g + 10 mg/g, que contem duas substâncias ativas, *policresuleno* e *cinchocaína*. O *policresuleno*, elimina a hemorragia e a *cinchocaína*, atua como anestésico local. Por fim, questionei a utente se o marido sofria de má circulação principalmente nas zonas das pernas ao qual a utente respondeu de forma afirmativa. Sugeri que devia fazer um Bioflavonoide, *Flabien*[®] 1000mg, (*diosmina*) 3 comprimidos por dia, durante 4 dias, passando a 2 comprimidos por dia, durante 3 dias e continuando com uma dose de manutenção de 1 comprimido por dia, para ajudar nos sintomas associados à doença hemorroidária aguda e doença venosa crónica. Como medidas não farmacológicas aconselhei uma alimentação rica em fibras e a ingestão de muitos líquidos e lembrei das corretas medidas de evacuação.

4.4. Caso 4

Um senhor de 59 anos dirige-se à farmácia, queixando-se de dores no corpo, tosse ligeira e falta de energia durante o dia. Questionei o utente acerca da durabilidade dos sintomas ao qual me respondeu “há 2 dias”. O utente informou-me que já andava a tomar 1 comprimido de *paracetamol* 500mg para as dores e que a tosse que tinha era sem expetoração e não tinha dor de garganta. Após questionar o utente da sua medicação diária e de consultar a ficha do utente, notei que a única medicação que tomava era para o colesterol, *atorvastatina* 10 mg. Aconselhei o utente a continuar a tomar o *paracetamol* 500 mg, mas amentando a toma para 2 comprimidos de 8h em 8h. Para a tosse seca aconselhei *Bisoltussin*[®] Tosse Seca (xarope), 15 mL de 8h em 8h, este xarope contém *dextrometorfano*, que atua como inibidor do centro da tosse. Dado que a tosse seca é muitas vezes causada por um alérgeno, aconselhei a utente a fazer um anti-histamínico de 2ª geração (*Ceterizina*), 10 mg, durante 5 dias. Como medidas não farmacológicas, aconselhei beber mais água que o habitual para acalmar a garganta, diminuindo um pouco a tosse. Recomendei ao utente em fazer um multivitamínico, *Absorvit*[®] *Energia*, que contém Vitamina C, B2, B6 e B12, para a redução do cansaço e da fadiga e que contém outras vitaminas e minerais que garantem a vitalidade. Sendo os sintomas do utente característicos de SARS-CoV-2 e estando no pico dos casos do mesmo, sugeri a realização de um teste rápido para despiste.

4.5. Caso 5

Um jovem de 20 anos dirige-se à farmácia queixando-se com ardor intenso nos olhos, dos qual se apresentavam vermelhos também. Questionei o utente se lacrimejava secreções e se tinha esfregado os olhos para o alívio da comichão, ao qual obtive uma resposta positiva.

Perante uma melhor observação, constatei que os olhos se apresentavam inchados, possivelmente devido a uma inflamação e que o utente utilizava lentes de contacto. Tratando-se possivelmente de uma conjuntivite alérgica, recomendei o uso de *Lidina*[®] 0.5 mL, 1 gota, 2x por dia, que contém como substância ativa um anti-histamínico tópico, *Cetotifeno*, para o tratamento da conjuntivite. Para manter o olho hidratado e lubrificado recomendei o uso do colírio *Optrex*[®], que é recomendado em pessoas que usem lentes de contacto. Como medidas não farmacológicas, aconselhei o utente a evitar atividades que causem cansaço ocular e a utilizar óculos de sol de modo a reduzir exposição ocular aos alérgenos.

5. Considerações Finais

Dado o término do estágio curricular em Farmácia Comunitária, consciencializei-me da realidade vivida nesta área, assim como da importância do papel do farmacêutico. A boa relação utente-farmacêutico, aliada com uma comunicação simples e focada nas necessidades e na saúde do utente, são a chave para um melhor aconselhamento.

De modo ao farmacêutico não se tornar obsoleto, deve manter uma constante aprendizagem na área da saúde e do medicamento, com o intuito de melhor servir a população e de conseguir aconselhar de uma forma mais variada e especializada, com o foco na sua segurança e bem-estar do utente.

O durante o meu estágio, todos os dias adquiri novas experiências nos mais variados atendimentos, algumas mais positivas outras nem tanto. Demonstrando a realidade do Farmacêutico comunitário, como sendo uma profissão exigente a nível psicológico e físico, mas sempre com um cargo de elevada responsabilidade e profissionalismo. Durante esta experiência, melhorei a minha comunicação com o público e desta forma consegui aplicar e consolidar muitos dos conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos e adapta-los às diversas situações vividas durante o atendimento. Aprendi e experienciei também, as dinâmicas de organização e gestão de medicamentos numa Farmácia até à sua dispensa no atendimento.

Em nota de término, quero agradecer ao Dr. Jorge e a toda a equipa da Farmácia Ygeia por todo o apoio, ensinamento e entreaajuda, que senti ao longo do estágio, permitindo-me crescer a nível profissional e pessoal.

6. Bibliografia

1. GOOD INTELLIGENCE - **Análise SWOT – conceito; como, quem e quando fazer.** [Acedido a 26 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: <https://goodi.pt/analise-swot/>
2. GLINTT – **Sifarma.** [Acedido a 26 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>

Parte 3

Monografia

“Uso de Radiofármacos em Imagem Médica”

Resumo

Graças aos métodos de obtenção de imagens na área de medicina nuclear, é possível visualizar e diagnosticar inúmeras doenças, nas mais diferentes áreas da saúde (cardiologia, neurologia, oncologia), através da bio-distribuição de radiofármacos de uso em diagnóstico. Dado que os radiofármacos se destinam a uso humano, estes necessitam de passar por um controle de qualidade exigente. Nos últimos anos, novos radiofármacos e métodos de produção têm surgido, procurando um diagnóstico mais rápido, eficaz e seguro para o paciente. Desta forma, o mercado de radiofármacos tem vindo a tornar-se mais apelativo e desafiante. Os radiofármacos de diagnósticos, são utilizados consoante as suas características químicas e afinidade para a sua ligação a um alvo molecular. Através de técnicas de imagem PET e SPECT, é possível visualizar imagens de órgãos e tecidos do corpo, pela deteção dos radionuclídeos. Porém, antes da administração de um radiofármaco, é necessário produzir um radionuclídeo, escolher cuidadosamente o radiofármaco e cumprir com uma panóplia de requisitos regulamentares.

Palavras-chave: Radiofármacos; PET; SPECT; FDG; Radiofármacos de diagnóstico; F-18; Radiofármacos PET Cardiovasculares; Imagem médica.

Abstract

Thanks to the methods of obtaining images in the area of nuclear medicine, it is possible to visualize and diagnose numerous diseases, in the most different areas of health (cardiology, neurology, oncology), through the bio distribution of radiopharmaceuticals for use in diagnosis. Since radiopharmaceuticals are intended for human use, they need to undergo stringent quality control. In recent years, new radiopharmaceuticals and production methods have emerged, seeking a faster, more effective and safer diagnosis for the patient. In this way, the radiopharmaceuticals market has become more appealing and challenging. Diagnostic radiopharmaceuticals are used depending on their chemical characteristics and affinity for binding to a molecular target. Through PET and SPECT imaging techniques, it is possible to visualize images of organs and tissues of the body, by detecting radionuclides. However, before administering a radiopharmaceutical, it is necessary to produce a radionuclide, carefully choose the radiopharmaceutical and comply with a range of regulatory requirements.

Keywords: Radiopharmaceuticals; PET; SPECT; FDG; Diagnostic radiopharmaceuticals; F-18; Cardiovascular PET Radiopharmaceuticals; medical image.

Lista de Abreviaturas

¹²³**I-MIBG** – metaiodobenzilguanidina

¹⁸**F-FAZA** – ¹⁸F-fluoroazomicina arabinosídeo

¹⁸**F-FBEM** – 4-¹⁸F-fluorobenzamido-N-etilamino-maleimida

¹⁸**F-FDG** – 2-¹⁸F-fluoro-2-desoxi-D-glicose

¹⁸**F-FDOPA** – L-3,4-Dihidroxi-6-[¹⁸F] Fluorofenilalanina

¹⁸**F-FMISO** – ¹⁸F-fluoromisonidazol

¹⁸**F-NaF** – Fluoreto de sódio (com isótopo de Fluor-18)

⁶⁸**Ga-DOTANOC** – ⁶⁸Gálio-DOTADPheI-Tyr3 Octreótido

^{99m}**TcO4⁻** – Ião de pertectanato

ATPase – Adenosina trifosfatase (do Inglês, *Adenisune Triphosphatase*)

BPF – Boas práticas de fabrico

CD68 – Conjunto de Diferenciação 68 (do Inglês, *Cluster of Differentiation 68*)

CT – Tomografia computadorizada (do Inglês, *computed tomography*)

DNA – Ácido desoxirribonucleico (do Inglês, *Deoxyribonucleic acid*)

DOTA – 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''-ácido tetracético

DTPA – Ácido dietilenotriamino pentacético (do Inglês, *Diethylenetriamine pentaacetic acid*)

EU – União Europeia

EWOD – Humedecimento em dielétrica (do Inglês, *Electrowetting-on-dielectric*)

FDG – *Fluoro-2-desoxi-D-glicose*

FET – O-(2-¹⁸F Fluoretil)-L-Tirosina

FMT – Fluoro-Alfa-Metiltirosina

GBq – Gigabecquerel

GLUT – Transportadores de glicose

GLUT I – Transportadores de glicose-I

GLUT 3 – Transportadores de glicose-3

HPLC – Cromatografia líquida de alta eficiência (do Inglês, *High performance liquid chromatography*)

K⁺ – Ião Potássio

keV – Kiloelétron volt

L.A.L. – Lisado de amebócitos de *Limulus* (do Inglês, *Limulus amebocyte lysate*)

LD50 – Dose Letal 50 (do Inglês, *Lethal Dose 50*)

mAbs – Anticorpos monoclonais (do Inglês, *Monoclonal Antibodies*)

MBF – Fluxo sanguíneo do miocárdio (do Inglês, *Myocardial blood flow*)

mCi – milicurie

MDM – Microfluidico de gotas magnéticas (do Inglês, *Magnetic droplet microfluidics*)

MeV – Mega-eletrão Volt

Na⁺ – Ião Sódio

NE – Norepinefrina

NOC – 1-Nal3-octreótido

PCTA – Ácido 3,6,9,15-Tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3,6,9-triacético (do Inglês, *3,6,9,15-Tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-triene-3,6,9-triacetic acid*)

PDM – Manipulação passiva de gotas (do Inglês, *Passive droplet manipulation*)

PET – Tomografia por emissão de positrão (do Inglês, *Positron Emission Tomography*)

PSMA – Antígeno de membrana específico para a próstata

RNA – Ácido Ribonucleico (do Inglês, *ribonucleic acid*)

SNC – Sistema Nervoso Central

SnCl₂ – Cloreto de estanho 2

SPECT – Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (do inglês, *Single-photon emission computed tomography*)

STT – Armadilha de tensão superficial (do Inglês, *Surface tension trap*)

α – alfa

β – beta

γ – gama

Lista de Isótopos:

¹¹**C** – Carbono-11

¹³**N** – Azoto-13

¹⁵**O** – Oxigénio-15

¹⁸**F** – Fluor-18

⁴²**K** – Potássio-42

⁵⁷**Co** – Cobalto-57

⁶⁴**Cu** – Cobre-64

⁶⁷**Ga** – Gálio-67

⁶⁸**Ga** – Gálio-68

⁷⁵**Se** – Selénio-75

⁷⁶**Br** – Bromo-76

⁸²**Rb** – Rubídio-82

⁸⁶**Y** – Ítrio-86

⁸⁹**Sr** – Estrôncio-89

⁸⁹**Zr** – Zircónio-89

⁹⁰**Y** – Ítrio-90

⁹⁹**Mo** – Molibdénio-99

^{99m}**Tc** – Tecnécio-99m

¹⁰³**Pd** – Paládio-109

¹¹¹**Cd** – Cádmiio-111

¹¹¹**In** – Índio-111

¹²³**I** – Iodo-123

¹²⁴**I** – Iodo-124

¹⁵²**Tb** – Térbio-152

¹⁶⁶**Ho** – Hólmio-166

¹⁷⁷**Lu** – Lutécio-177

¹⁸⁶**Re** – Rénio-186

¹⁸⁸**Re** – Rénio-188

²⁰¹**Tl** – Titânio-201

²¹²**Pb** – Chumbo-212

I. Introdução

Os radiofármacos são moléculas ou compostos bioativos marcados com um radionuclídeo.¹ Em medicina nuclear, são utilizados radiofármacos na vertente de diagnóstico e de terapia. Na vertente de diagnóstico, os radiofármacos permitem para criar imagens de doenças, na vertente de radioterapia, são utilizados para tratar diversas situações clínicas.¹ A utilidade de um radiofármaco é ditada pelas características dos dois componentes que o constituem, isto é, a fração farmacêutica (molécula vetor) e o radionuclídeo.² Em medicina nuclear cerca de 90% dos radiofármacos são utilizados para diagnóstico e os restantes 10% são usados em terapia.² Isto, deve-se ao facto dos radiofármacos terapêuticos poderem causar danos a nível dos tecidos e das células, devido ao tipo de radiação que emitem.² No diagnóstico, o marcador radioativo (radionuclídeo) é usado como emissor de radiação eletromagnética (gama (γ) ou raios X), que após a deteção permite quantificar a concentração do radiofármaco. Por outro lado, quando o radionuclídeo é utilizado para fins terapêuticos, a radiação ionizante emitida após o decaimento do radionuclídeo é usada para destruir células.³

A maioria dos radiofármacos são administrados por via intravenosa, o que permite que sejam distribuídos rapidamente pelo corpo, de seguida, após interação química ou física, vão concentrar-se na célula ou tecido alvo.³ No entanto, existem outros métodos de administração de radiofármacos, que são menos utilizados, como radiofármacos para estudo de ventilação pulmonar (inalação), para motilidade gástrica (oral), permeabilidade de *shunt* intracraniano (injeção em reservatório de *shunt*), radio-embolização transarterial (intra-arterial), radiosinovectomia (intra-articular).^{3,4}

Os radiofármacos geralmente têm um efeito farmacológico mínimo, pois na maioria dos casos, são usados em quantidades residuais (microgramas), no entanto, como são fármacos de uso humano, estes têm de ser estéreis, livres de pirogênicos e passar por um procedimento de controlo de qualidade.^{2,5}

2. Requerimentos gerais no *design* de um radiofármaco

No *design* de um radiofármaco, deve-se ter em consideração primeiramente a escolha da fração farmacêutica e só depois o radionuclídeo. A fração farmacêutica deve ser segura e não tóxica para administração em humanos, é escolhida com base na local de atuação do órgão, ou função fisiológica do mesmo. Só de seguida é escolhido o radionuclídeo que irá acoplar à fração farmacêutica, de modo a que após a administração do radiofármaco, as radiações emitidas por ele sejam detetadas por um detetor de radiação. As radiações emitidas

pelo radionuclídeo devem ser mínimas para o paciente, mas ao mesmo tempo, consigam ser detetadas por instrumentos de medição nuclear.²

Existem diferentes estruturas químicas nas quais um radionuclídeo pode ser quimicamente incorporado, dentro de um tempo de síntese compatível com a meia-vida do radionuclídeo. Nos radiofármacos, apenas os compostos radioquímicos que estabelecem interações moleculares *in vivo* são utilizados, resultando em imagens de alto contraste (radiofármacos de diagnósticos) ou irradiação seletiva (terapia com radionuclídeos) do tecido alvo.³ Como consequência do decaimento radioativo, os radiofármacos têm uma diminuição do conteúdo de radioatividade com o tempo. O tempo de meia-vida do radionuclídeo é frequentemente curto para diagnósticos radiofarmacêuticos, como tal a preparação final deve ser feita pouco antes da administração ao paciente.⁵

Além da exigência de afinidade pelo alvo e depuração de tecidos não alvo, os radiofármacos também necessitam de uma permeabilidade eficiente,³ com por exemplo, a penetração na barreira hematoencefálica (BHE) para radiofármacos do sistema nervoso central (SNC)⁶ ou, penetração na membrana celular para alvos intracelulares.³ Pequenas moléculas (como aminoácidos, ácidos gordos, nucleósidos, xenobióticos, derivados bioquímicos, etc.) são mais propensas a atravessar a BHE do que moléculas maiores, devido à sua permeabilidade da membrana e devido ao facto de serem desenhadas para alvos bioquímicos específicos dentro do citoplasma e do núcleo.³

2.1. Conceito de radionuclídeo e vetor (fração farmacêutica)

Geralmente, um radiofármaco consiste em três componentes, uma molécula vetor, um radionuclídeo e um ligante intermediário (como é o caso dos radiofármacos à base de radiometal). A molécula vetor, tem como finalidade interagir seletivamente com o tecido-alvo (recetores, enzimas, sistemas de transporte, etc.), levando a uma maior concentração do radionuclídeo no tecido-alvo. Desta forma é possível obter um maior contraste de imagem no tecido-alvo relativo ao tecido circundante, útil em imagem médica de diagnóstico, ou de uso terapêutico.³ A molécula vetor pode ser uma pequena molécula orgânica ou inorgânica, um peptídeo, ou até mesmo um substrato para uma enzima na qual o produto da reação é aprisionado nas células alvo. ³Como é o caso da 2-¹⁸F-fluoro-2-desoxi-D-glicose (¹⁸F-FDG), que serve como um marcador de alto consumo de energia metabólica.^{3,7}

A maioria dos vetores tem uma interação farmacológica, imunológica ou metabólica com o alvo de grau saturável, sendo importante que apenas quantidades residuais (microgramas) de radiofármacos sejam administradas de modo a evitar efeitos secundários e

acumulação do mesmo na célula alvo. Já no tecido alvo, a retenção do marcador radioativo, pode ser devido a uma interação reversível, como por exemplo, a ligação a um recetor ou transportador, com base na afinidade e na ligação a proteínas mal dobradas. Porém, após a ligação ao alvo, o marcador radioativo pode ser internalizado e retido na célula, levando a uma cinética pseudo-irreversível.³

Em certos casos, um radiofármaco pode consistir num radionuclídeo na forma iônica,³ como é o caso do Iodo-131 ($[^{131}\text{I}]^-$), usado para o tratamento do cancro na tiroide², em que o radionuclídeo atua como uma molécula vetor.

O ligante intermediário tem como função, formar uma conexão química estável entre a molécula do vetor e o radionuclídeo.³

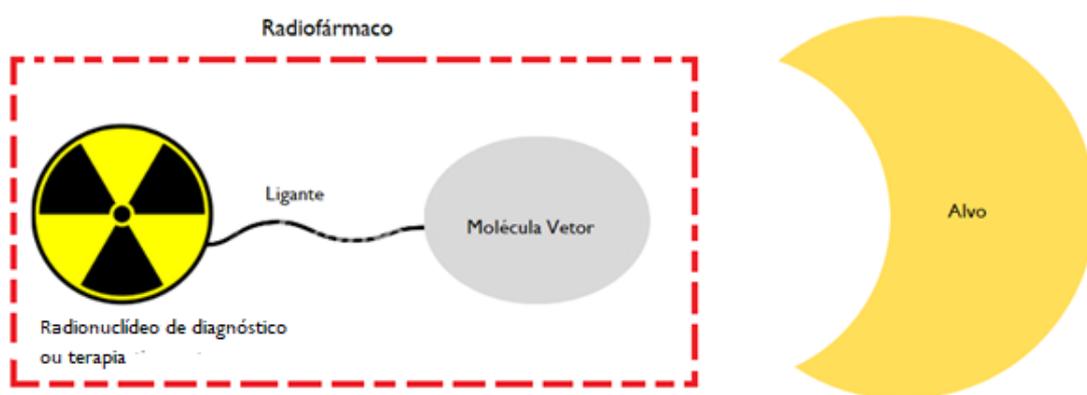


Figura 1 – Esquema do *design* de um radiofármaco. O radionuclídeo fornece o componente de radiação (radioatividade), enquanto a molécula vetor liga-se especificamente a biomoléculas expressas em tecidos ou células. (Adaptado de ³)

3. Radionuclídeos

Existem nuclídeos que são instáveis e radioativos, esses nuclídeos são conhecidos como radionuclídeos (nuclídeos radioativos) ou radioisótopos (isótopos radioativos).⁸ Os radioisótopos são os isótopos com núcleos capazes de desenvolver a emissão de energia sob a forma de radiação ionizante, com o intuito de alcançar uma maior estabilidade. (decaimento radioativo)⁹

O excesso de energia no núcleo do elemento instável, pode resultar na emissão partículas α (alfa) e β (beta) e/ou radiação eletromagnética (fotões de raios gama [γ]) e como efeito secundário elétrons de conversão e elétrons de Auger.³ Os radionuclídeos são criados

artificialmente usando um ciclotrão, geradores de radionuclídeos, reator nuclear ou são gerados pelo decaimento de outros radionuclídeos. Nos dias de hoje, os radionuclídeos são usados em medicina nuclear consoante as propriedades de decaimento do radionuclídeo, ou seja, os seus tempos de meias-vidas e tipos de emissão de energia. Dada a vasta quantidade de radionuclídeos que estão à disposição, é possível selecionar o radionuclídeo mais apropriado para ser utilizado em imagens de diagnóstico (PET-Tomografia por emissão de positrões e SPECT - Tomografia computadorizada por emissão de fóton único), e/ou numa aplicação terapêutica.²

3.1. Produção de radionuclídeos

Como referido anteriormente, os radionuclídeos podem ser produzidos num ciclotrão ou num reator. No entanto, por ser dispendioso esse tipo de produção, essas instalações são limitadas e como tal fornecem radionuclídeos para instalações remotas que não possuem tais equipamentos. Os radionuclídeos de vida muito curta estão disponíveis apenas nas instituições que possuem um ciclotrão ou reator. Como apresentam um tempo de meia-vida muito curto, decaem rapidamente e, como tal, não podem ser fornecidos a instituições ou hospitais remotos. Para estas instalações mais remotas, os radionuclídeos podem ser produzidos por um gerador de radionuclídeos.²

Tabela I – Características da produção de vários Radionuclídeos PET e SPECT. (Adaptado de ³)

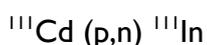
Radionuclídeos	T ^{1/2}	Produção	Modo de decaimento	Energia (MeV)
¹¹ C	20.4 minutos	¹⁴ N (p, α) ¹¹ C	β ⁺	0.960
¹³ N	10.0 minutos	¹⁶ O (p, α) ¹³ N	β ⁺	1.199
¹⁵ O	2.0 minutos	¹⁴ N(d,n) ¹⁵ O	β ⁺	1.732
¹⁸ F	109.8 minutos	¹⁸ O(p,n) ¹⁸ F ²⁰ Ne (d, α) ¹⁸ F	β ⁺ , EC	0.634
⁶⁷ Ga	3.26 dias	⁶⁷ Zn(p,n) ⁶⁷ Ga	EC	0.093
⁶⁸ Ga	67.6 minutos	Gerador ⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga	β ⁺ , EC	1.899
⁸² Rb	1.3 minutos	Gerador ⁸² Sr/ ⁸² Rb	β ⁺	3.378
^{99m} Tc	6.06 horas	Gerador ⁹⁹ Mo/ ^{99m} Tc	IT	0.14
¹¹¹ In	2.83 dias	¹¹¹ Cd (p,n) ¹¹¹ In	EC, γ	0.245
¹²³ I	13.2 horas	Gerador ¹²³ Xe/ ¹²³ I ¹²⁴ Xe(p,pn) ¹²³ I	EC	0.159

Legenda: T^{1/2} – Tempo de meia vida; **EC** – Captura eletrónica (do inglês Electron capture); **p** - prótão; **d** - deutério; **n**- neutrão; **IT**- Transição interna (do inglês Internal Transition)

3.1.1. Radionuclídeos produzidos num ciclotrão

No ciclotrão, partículas com carga, como prótons, deutérios, partículas α , entre outras, são aceleradas num circuito circular sob vácuo por meio de um campo eletromagnético. Quando os alvos de elementos estáveis são irradiados por serem colocados no feixe externo das partículas aceleradas ou no feixe interno num determinado raio do ciclotrão, as partículas aceleradas irradiam os núcleos alvo e ocorrem reações nucleares. A quantidade de energia, é medida em Kiloelétron-volt (keV), e é dependente do raio da trajetória da partícula, ou seja, quanto maior o raio, maior a energia da partícula. Após esta interação, a partícula incidente pode deixar o núcleo e consoante a energia da partícula incidente, esta pode deixar parte da sua energia ou ser totalmente absorvida pelo núcleo. Após a emissão de partículas são emitidos raios γ . Por fim e com base na energia depositada pela partícula incidente, vários prótons ou neutrões são emitidos aleatoriamente do núcleo alvo irradiado, originando diferentes nuclídeos. Quanto maior a energia da partícula irradiada, mais neutrões e prótons são emitidos, o que origina uma maior variedade de nuclídeos produzidos.²

Um exemplo de um radionuclídeo produzido num ciclotrão é o ^{111}In , que é produzido por irradiar o ^{111}Cd com prótons com 12 MeV (Mega-eletrão Volt).



^{111}Cd é o alvo, próton (p) é a partícula irradiada e neutrão (n) é a partícula emitida.

Os radionuclídeos produzidos em ciclotrões têm normalmente um défice em neutrões, como tal, decaem por emissão β^+ ou por captura eletrónica.²

3.1.2. Radionuclídeos de vida curta

Devido ao uso clínico de radionuclídeos PET utilizado em diagnóstico de imagem médica, com um tempo de meia-vida muito curto, como é caso do ^{13}N , ^{15}O , ^{82}Rb , com um tempo de meia-vida de aproximadamente 10, 2, 1 minutos, respetivamente¹⁰, surgiu a necessidade produzir radionuclídeos num ciclotrão médico.² O ciclotrão médico, consiste num ciclotrão de menores dimensões e deve estar localizado perto de um hospital ou do local onde vão ser utilizados devido ao baixo tempo de meia-vida do radionuclídeo. A produção dos radionuclídeos deve ser realizada momentos antes da sua utilização clínica. Outra vantagem do ciclotrão é a capacidade de produzir grandes lotes e dividi-los em muitas doses individuais para o paciente, o que origina um custo relativamente baixo por dose.^{2,11}

3.1.3. Gerador de radionuclídeos

Uma das principais vantagens dos geradores de radionuclídeos, é o fato de serem facilmente transportáveis e servirem como fontes de radionuclídeos com tempos de meia-vida curta em instituições que estão distantes de um ciclotrão ou reator.^{2,11} Como já anteriormente referido estes radionuclídeos de tempo de meia-vida curto apresentam excelentes resultados em imagem médica, devido ao facto de produzirem imagem de diagnóstico com alta qualidade e as doses aplicadas aos utentes apresentam baixa radiação, apesar das diversas dosagens.

Um gerador é construído com base no princípio da relação decaimento-crescimento entre um radionuclídeo-pai de vida longa e seu radionuclídeo-filho de vida curta. As propriedades químicas do nuclídeo filho devem ser diferentes do nuclídeo pai, de modo que o nuclídeo filho possa ser facilmente separado. Num gerador, um nuclídeo pai de vida longa decai para o nuclídeo filho de vida curta e por fim é separado quimicamente. De modo a obter um nuclídeo filho estável e que seja seguro para ser aplicado num paciente, o gerador de radionuclídeos deve ter algumas condicionantes. Este deve ser estéril e livre de pirogénios, por autoclave ou por preparação sob condições de assepsia, deve ser simples e de rápida utilização, apresentar um alto rendimento e elevada reprodutibilidade. Por fim, o radionuclídeo filho deve apresentar um tempo de meia-vida longo de modo a que a dose de radiação seja mínima para o paciente.²

3.1.4 Gerador de $^{99}\text{Mo} - ^{99\text{m}}\text{Tc}$

No gerador de $^{99}\text{Mo} - ^{99\text{m}}\text{Tc}$, o radionuclídeo ^{99}Mo tem um tempo de meia-vida de 66 horas e decai por emissão β^- . Parte do seu decaimento origina um estado metaestável de tecnécio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) e o restante do seu decaimento forma um estado fundamental de ^{99}Tc , com um elevado tempo de meia-vida, que por decaimento origina ^{99}Ru .² Por outro lado, o radionuclídeo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tem uma meia-vida de 6 horas e decai para ^{99}Tc por transição isomérica de 140 keV.¹² Devido às excelentes características da radiação do $^{99\text{m}}\text{Tc}$, baixo tempo de meia-vida, pouca emissão de eletrões e um alto rendimento de raios γ , este radionuclídeo é ideal para ser detetado em aparelhos de imagem médica.² Em medicina nuclear o gerador de $^{99}\text{Mo} - ^{99\text{m}}\text{Tc}$ produz o radioisótopo $^{99\text{m}}\text{Tc}$, que é usado para obter imagens SPECT em diagnóstico clínico de doenças cardiovasculares, identificação de lesões tumorais e distúrbios do SNC (sistema nervoso central).³ É salientar a importância do $^{99\text{m}}\text{Tc}$, nos primeiros anos 70 e de toda o desenvolvimento científico na área da biologia e química e no desenvolvimento de radiofármacos marcados com complexos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, que são usados até aos dias de hoje ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -

sestamibi).¹ O ^{99m}Tc é incorporado em várias moléculas vetor por complexação, utilizando o método de radiomarcção em *kit*.³

4. Produção de um radiofármaco

Para obtenção de um radiofármaco pronto a ser utilizado em medicina nuclear, é necessário primeiramente produzir um radionuclídeo, através de um dos vários processos anteriormente referidos, e de seguida incorporar o radionuclídeo no radiofármaco.³

A incorporação do radionuclídeo no radiofármaco desejado pode ser realizada por preparação em *kit*, mais comum para radiofármacos de ^{99m}Tc , mas que recentemente também foi desenvolvida para radiofármacos de Gálio-68 (^{68}Ga). No entanto, outros radiometais também são adequados para a preparação em kits, devido á compatibilidade com o ambiente aquoso presente no kit, fornecendo assim altos rendimentos.¹³ A preparação em *kit*, consiste num processo em que o eluído do gerador é adicionado a um frasco (*kit* de marcação), que contém todos os ingredientes necessários para ligar quimicamente o radionuclídeo à molécula do vetor (agentes redutores (SnCl_2), tampões e antioxidantes).^{3,13} Dado que os radiofármacos preparados em kit são administrados por injeção intravenosa, a preparação do kit deve evitar contaminação microbiológica.^{5,13}

Para procedimentos de radio-síntese mais complexos, que é o caso dos radiofármacos de ^{18}F e ^{11}C , são usados módulos de síntese automatizados.¹⁴ Estes módulos permitem sínteses complexas em várias etapas, passando pela purificação (remoção do excesso de solventes e reagentes orgânicos precursores) por cartucho, ou por *HPLC* (Cromatografia líquida de alta eficiência). Os módulos de síntese automatizados consistem em sistemas com tubos fixos ou com cassetes descartáveis, reduzindo o risco de contaminação cruzada entre lotes de produção subsequentes. A última etapa da produção consiste na filtração estéril da solução radiofarmacêutica, através de um filtro de membrana descartável. Este filtro é quimicamente compatível com a solução de formulação e de modo a que não exista aderência excessiva de pequenas quantidades de massa do composto radioativo.³ Como o radiofármaco vai ser utilizado antes da obtenção dos resultados do teste de esterilidade (entre 7 a 14 dias), após a filtração, deve ser realizado um teste de integridade do filtro (“teste de ponto de bolha”) de modo a validar o processo de produção.^{3,15}

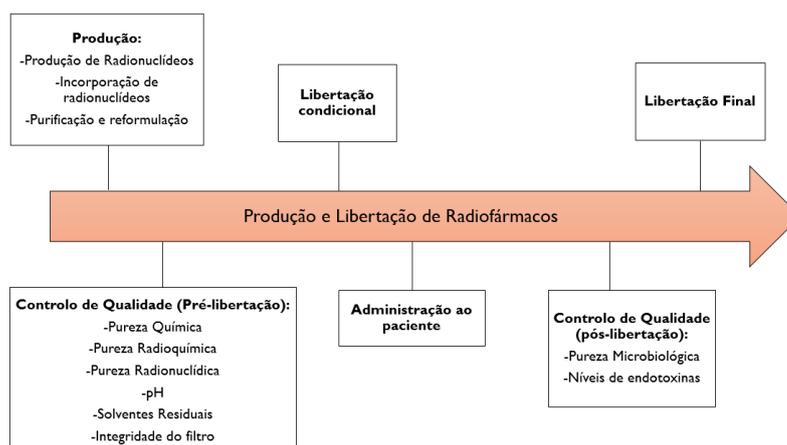


Figura 3 – Esquema geral da produção e liberação de radiofármacos. Adaptado de ³

5. Controlo de qualidade de preparações radiofarmacêuticas

Dado que os radiofármacos se destinam à administração em humanos, é obrigatório que sejam submetidos a medidas de controlo de qualidade. Devido ao uso crescente de radionuclídeos de vida curta e à preparação de radiofármacos no local, exige que a maioria dos testes de controlo de qualidade sejam realizados em todas as preparações internas antes de dispensar esses produtos para administração em humanos.² O processo de controlo de qualidade deve ser realizado o mais rápido possível para evitar a perda de atividade do radiofármaco devido à deterioração.³ Os testes de controlo de qualidade dividem-se em duas categorias: testes físico-químicos (pH e força iónica, pureza radioquímica e radionuclídica, radioatividade) e testes biológicos (esterilidade e toxicidade).²

5.1. Testes físico-químicos:

5.1.1. pH e força Iónica

O pH ideal de um radiofármaco deve ser 7,4 (pH do sangue), embora possa variar entre 2 e 9 devido à alta capacidade tampão do sangue.² O teste de pH deve ser realizado na preparação não diluída e o valor deste pode ser determinado pelo uso de potenciometria ou pelo uso de reagentes apropriados.¹⁶ A força iónica e osmolalidade devem ser apropriadas para o sangue. Quanto maior a lipossolubilidade de um radiofármaco, maior é a difusão através da membrana celular, permitindo uma maior localização do radiofármaco no órgão alvo.²

5.1.2. Pureza radionuclídica

A pureza radionuclídica é a fração total da radioatividade na forma de radionuclídeo presente num radiofármaco.² Devido ao processo de produção de radionuclídeos, podem ser geradas impurezas radionuclídicas, como é o caso do decaimento de nuclídeos filhos gerados pelo radionuclídeo pai.¹⁷

5.1.3. Pureza radioquímica

A pureza Radioquímica garante que o radionuclídeo em questão esteja presente na forma química desejada.¹⁶ No entanto, surgem impurezas radioquímicas devido à decomposição por ação de um solvente, mudanças de pH, alterações de temperatura, presença de agentes redutores/oxidante e radiólise, o que resulta em imagens de baixa qualidade. Metodologias como cromatografia em camada fina, eletroforese em papel, cromatografia líquida de alta eficiência são utilizadas para detetar impurezas radioquímicas.²

5.1.4. Radioatividade

A quantidade de radioatividade de um radiofármaco, é medida colocando uma amostra dentro de um calibrador de dose, com a configuração apropriada para o isótopo.² A validação da medição de radioatividade de uma preparação não é específica para uma preparação individual, mas deve ser específica para o radionuclídeo em questão.¹⁶

5.2. Testes biológicos

5.2.1. Esterilidade

A esterilidade indica a ausência de bactérias numa preparação radiofarmacêutica por via de autoclave, por esterilização com calor seco, ou por irradiação com radiação γ . Contudo a esterilidade de uma solução não garante que esteja livre de pirogénicos, nem a esterilização destrói os pirogénicos num radiofármaco. Dado que não existe um método específico para tornar uma amostra livre de pirogénicos, é possível, no entanto avaliar os níveis de pirogénicos numa preparação, segundo o teste L.A.L. (*Limulus amoebocytes lysate*).² Este teste consiste na medição do nível de endotoxinas presentes na preparação utilizando um lisado de amebócitos do *Limulus polyphemus*. As endotoxinas, ao entrarem em contacto com o lisado, provocam turvação da solução, indicando a sua presença.¹⁴

5.2.2. Toxicidade

Antes de um radiofármaco ser aprovado para uso humano, o seu efeito tóxico deve ser avaliado. Os efeitos tóxicos de radiofármacos, podem causar alterações nas funções fisiológicas de diferentes órgãos ou até mesmo levar à morte. Maioritariamente a toxicidade deve-se à parte farmacêutica do radiofármaco, e não ao radionuclídeo, visto que em dosagens com intuito de diagnóstico, os radionuclídeos não causam efeitos tóxicos graves. Nos dias de hoje, a toxicidade é avaliada usando cultura de células e modelagem computacional em vez de animais.² LD_{50} (*lethal dose*₅₀) descreve o efeito letal de um radiofármaco.¹⁸

6. Métodos de obtenção de imagem: PET e SPECT

Os radiofármacos podem ser utilizados para obter informações diagnósticas de várias doenças, pela medição da distribuição da radioatividade no corpo humano em condições normais e patológicas. SPECT e PET são algumas das importantes técnicas de imagem usadas atualmente para o diagnóstico de doenças⁴ Imagens PET são obtidas quando um positrão por decaimento β^+ reage com um elétron, e as duas cargas opostas se aniquilam e originam dois raios gama (fotões de aniquilação de 511 keV) emitidos em direções opostas.¹⁰

Os dois fotões são detetados por dois detetores coincidentes, e os dados que são obtidos através de vários ângulos ao redor do eixo do corpo do paciente, são usados para reconstruir a imagem na fatia (área) de interesse. Os sistemas PET usam vários detetores distribuídos em circunferências circulares, ou hexagonais em redor do paciente. Cada detetor é conectado ao detetor oposto por um circuito coincidente. Deste modo todas as contagens dos diferentes cortes em ângulos de 360° ao redor do paciente, são adquiridas simultaneamente no computador. Mais tarde os dados são processados para reconstruir as imagens de diagnóstico. Os sistemas SPECT contêm numa câmara gama típica com várias cabeças de detetores montadas num pórtico, ligadas a um computador para adquirir e processar dados, e um ecrã para visualização de imagens. A cabeça do detetor gira em torno de um eixo ao longo do paciente com ângulos entre 3 a 10° para obter amostras de 180° ou 360°. Os dados são armazenados no computador para mais tarde serem reconstruídas as imagens dos planos (fatias) de interesse. A partir dos dados óbitos, podem ser adquiridas imagens de planos transversais, sagitais ou coronais²

Radiofármacos PET são injetados em pacientes para obter informações moleculares e bioquímicas quantitativas de processos fisiológicos no corpo.¹⁵ Com o desenvolvimento de

marcadores PET em combinação com imagens de tomografia computadorizada (CT), a imagem médica desempenha um papel ainda mais importante na localização, caracterização de doenças.¹⁹ Permite também um melhor diagnóstico quando comparado com uma tradicional câmara gama.²⁰ As suas principais aplicações são na área da neurologia, oncologia, cardiologia e infeção/inflamação).¹⁰ PET e SPECT têm muitas vantagens, incluindo uma alta sensibilidade, uma boa resolução espacial e uma profundidade de penetração em tecidos altíssima, o que permite usar imagens moleculares em estudos pré-clínicos e clínicos. SPECT tende a ser uma ferramenta mais robusta, pelo facto dos radionuclídeos SPECT terem uma meia-vida mais longa e serem produzidos por pequenos geradores. Enquanto que a maioria dos radionuclídeos PET tem um tempo de meia-vida curto e são maioritariamente produzidos em ciclotrões, o que limita a sua disponibilidade e aumenta exponencialmente o custo e a complexidade da aplicação.²¹

7. Radiofármacos de diagnóstico e terapêutica

Dependendo das características específicas do decaimento do radionuclídeo ligado à molécula do vetor, isto determina, se o radiofármaco é usado para fins diagnósticos (imagem molecular) ou terapêuticos (terapia com radionuclídeos).^{3,4}

7.1. Radiofármacos de uso em diagnóstico

Para fins de diagnóstico em imagem médica, os radioisótopos emitem raios gama diretamente (SPECT) ou fótons de energia muito alta indiretamente (PET) como resultado da reação de um positrão com um eletrão vizinho (aniquilação).⁴

Tabela 2 – Aplicação de radionuclídeos em diagnóstico. Adaptado de ⁴

Radionuclídeos	T ^{1/2}	Tipo de emissão	Aplicação diagnóstica
¹⁸ F	109.8 minutos	β ⁺	Estudo das funções cerebrais em tumores, demência, epilepsia; diagnóstico de funções cardíacas
⁶⁸ Ga	67.6 minutos	β ⁺	Imagem do cancro da próstata metastático
⁸² Rb	1.3 min	β ⁺	Diagnóstico de tumores malignos e doença cardiovascular
^{99m} Tc	6.06 horas	γ	Diagnóstico de doenças das artérias coronárias, lesões cancerosas, metástases e teste de função renal, hepática, tiroide
⁵⁷ Co	271.79 dias	γ	Diagnóstico de anemia e absorção intestinal
²⁰¹ Tl	72.9 horas	γ	Em testes de esforço em pacientes para a estratificação do risco de doença arterial coronariana
⁶⁴ Cu	12.7 horas	β ⁺	Para o diagnóstico de tumores
⁷⁵ Se	119.7 horas	γ	Para diagnóstico do fígado e avaliação da circulação entero-hepática de sais biliares

7.1.1. Radiofármaco ideal para diagnóstico

De modo a proporcionar a máxima eficácia no diagnóstico de doenças e uma dose mínima de radiação para o paciente, um radiofármaco ideal para diagnóstico deveria ter boa disponibilidade, um tempo de meia-vida curto, emitir apenas raios-gama e ser específico para o local de atuação, no entanto não é possível reunir todas estas condições.^{2,3,6} Como anteriormente falado, o método de produção, assim como a localização geográfica do local de produção, limita a disponibilidade de radiofármacos com curto tempo de meia-vida.² Tendo em conta que os radiofármacos seguem uma lei exponencial semelhante à do decaimento de radionuclídeos, implica que os radiofármacos têm uma meia-vida biológica, isto é, o tempo necessário para que metade do radiofármaco desapareça do sistema biológico.²² Do ponto de vista da dose de radiação no paciente, a meia-vida do radionuclídeo de um radiofármaco diagnóstico deve ser a mais curta possível. A meia-vida do radionuclídeo deve, no entanto, ser longa o suficiente para permitir a radio-síntese e a distribuição *in vivo* para os tecidos-alvo. É importante que o radiofármaco se ligue preferencialmente no órgão em estudo, pois a atividade de áreas não-alvo pode escurecer os detalhes estruturais da imagem do órgão-alvo e dificultar o diagnóstico.^{2,3} O tempo necessário para obter uma imagem do marcador

radioativo varia com os diferentes estudos, dependendo da sua farmacocinética *in vivo*, ou seja, quanto mais rápido for a ligação do radiofármaco ao tecido alvo, mais cedo se obtém uma imagem de diagnóstico.² A radioatividade que fica no paciente no final do *scan* não tem nenhum valor de diagnóstico, mas é um fator a ter em conta na preparação da dose de radiação que o paciente recebe.³ Relativamente à emissão de partículas emitidas por decaimento, emissões α nunca devem ser usadas para estudos de diagnóstico *in vivo* por fornecem uma alta dose de radiação ao paciente.²

Embora a emissão de raios γ seja preferível em diagnóstico, por não causar dano celular², muitos radionuclídeos emissores de radiação β , como compostos iodados (^{131}I)²³ são frequentemente usados para estudos clínicos.³

Como as partículas emitidas por radionuclídeos são pouco desejáveis, os radionuclídeos de diagnóstico devem decair por captura de eletrões, transição isomérica, ou emissão de positrões. Independentemente do modo de decaimento, em estudos diagnósticos o radionuclídeo deve emitir uma radiação γ com energia entre os 30 e os 300 keV. Abaixo de 30 keV, os raios γ são absorvidos pelo tecido e não são detetados pelo detetor. Acima de 300 keV, a colimação efetiva dos raios γ não pode ser alcançada com colimadores normalmente disponíveis.²

7.1.2. Radionuclídeos PET e SPECT

PET e SPECT são tecnologias de imagem molecular muito utilizadas na prática clínica e permitem obter uma melhor compreensão da fisiopatologia e bioquímica de alvos moleculares.²¹ O contraste da imagem gerada irá depender da diferença na concentração do radionuclídeo no tecido alvo em relação ao tecido circundante.³ Imagens SPECT são obtidas por deteção de um único fóton (com níveis de energia entre 100 e 200 keV), emitido no decaimento de um radionuclídeo por detetores rotativos, originando uma imagem 3D, o que possibilita a visualização da distribuição do radionuclídeo pelo corpo.^{3,24}

O radioisótopo mais usado em imagens SPECT é a forma metaestável de tecnécio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).³ Para além de complexos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, como por exemplo, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -fosfonato, usado em imagem óssea, ou albumina macro agregada de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ usada em imagens de perfusão pulmonar, são utilizados outros radionuclídeos SPECT.²

Radionuclídeos PET podem ser classificados como puros, em que o decaimento β^+ é a principal fonte de decaimento, como exemplos temos o ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{68}Ga , ^{82}Rb . Quando

a principal fonte de decaimento não é a β^+ , ou quando os núclídeos não decaem diretamente para um estado fundamental são classificados como não puros, como exemplos, ^{64}Cu , ^{76}Br , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{124}I e ^{152}Tb .²⁵ Grande parte dos radionuclídeos PET são produzidos em ciclotrão, com a exceção do ^{68}Ga e ^{82}Rb que podem ser produzidos por um gerador.³

7.1.3. Radiofármacos de diagnóstico em doenças cardiovasculares

A imagem PET é uma ferramenta bastante utilizada para avaliar marcadores de inúmeras doenças cardiovasculares²⁶, incluindo aterosclerose, isquemia, insuficiência cardíaca e apresenta uma panóplia de radiofármacos para o uso clínico em diagnóstico.⁷ Na seleção de um isótopo PET para um radiofármaco clínico em doenças cardiovasculares é importante referir algumas considerações. O tempo de meia-vida deve ser adequado para a cinética de distribuição do radiofármaco, assim como os processos bioquímicos devem ser direcionados para o efeito, podendo haver restrições na síntese química e nos protocolos usados no estudo.⁷

Em diagnóstico por imagem de perfusão miocárdica, a cintilografia miocárdica é usada com testes de *stress* para determinar a dor torácica de origem incerta, determinar o significado funcional da estenose arterial coronariana, analisar o sucesso de cirurgias de revascularização do miocárdio percutânea e estimar o prognóstico de um enfarte do miocárdio.²⁷ Estes testes de *stress*, podem ser causados pelo uso de *dipiridamol* (vasodilatador) de modo a causar *stress* do miocárdio, aumentando assim o ritmo cardíaco. Por outro lado, o *stress* do miocárdio pode ser causado por exercício físico uma passadeira, particularmente para pacientes incapazes de tolerar o *stress* farmacológico.²⁸

Radiofármacos SPECT de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -*sestamibi* e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -*tetrofosmina*) e ^{201}Tl e PET (^{82}Rb e ^{13}N - NH_3 (amónia)), permitem obter imagens de perfusão do miocárdio e assim distinguir o miocárdio com enfarte do miocárdio isquémico.^{2,26} ^{82}Rb é um radiofármaco PET, usado em imagem de perfusão miocárdica, para delinear isquemia de enfarte em pacientes com um tempo de meia vida de 75 segundos. É um análogo catiónico monovalente do potássio, que se comporta *in vivo* como o íon K^+ como tal, a captação miocárdica ocorre pelo mecanismo de transporte ativo via bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$. É rapidamente eliminado do sangue e a atividade miocárdica pode ser observada em um minuto após a injeção.² Para estudos em repouso, são administrados por uma bomba de infusão, 60 mCi (*millicurie*) (2,22 GBq (*gigabecquerel*)) de ^{82}Rb ao paciente que está deitado em decúbito dorsal com o coração no campo de visão da câmara PET. Após a conclusão do estudo em repouso com uma duração de aproximadamente 6 minutos, o sujeito recebe *dipiridamol*, para induzir o *stress* do miocárdio, seguido mais de uma

administração de 60 mCi (2,22 GBq). Os dados são então registados pela câmara PET para imagens de *stress*. Todos os dados obtidos em repouso e em *stress*, são corrigidos para atenuação de fótons de 511 keV usando os dados de transmissão, que serão usados para reconstruir as imagens em projeções coronais, transversais e sagitais.² O ⁸²Rb tem sido usado extensivamente e é também usado como uma ferramenta essencial na medição de fluxo sanguíneo do miocárdio (MBF).^{7,29} Estudos PET demonstraram que o comprometimento do fluxo sanguíneo do miocárdio, atua como um marcador do aumento relativo risco de progressão da insuficiência cardíaca.⁷

¹⁸F-Flurpiridaz, é um análogo do inibidor do complexo mitocondrial I e apresenta alta captação no coração, assim como, uma elevada extração a nível do miocárdio, o que permite a quantificação o fluxo sanguíneo do miocárdio. Graças ao elevado tempo de meia vida em comparação com a amónia e ⁸²Rb, também usados para avaliar o MBF, o ¹⁸F-Flurpiridaz, é considerado um marcador bastante conveniente em imagem clínica.^{7,30}

Foi estabelecido uma relação linear entre MBF e concentração do marcador (¹³N-NH₃), sendo este útil como marcador de imagem para MBF.³¹ A ¹³N-NH₃ é usada em cintilografia de perfusão miocárdica pela técnica de PET como ferramenta diagnóstica para doenças cardiovasculares.² Administrada por via intravenosa, a amónia circula como NH₄⁺, que é captado pelos miócitos por meio de difusão livre através da membrana celular. Fica preso dentro da célula depois de ser convertido em ¹³N-glutamina pela glutamina *sintase*.^{2,7} Cerca de 15–20 mCi (555–740 MBq) de ¹³N-NH₃ são injetados por via intravenosa e as imagens de PET/CT são obtidas de forma idêntica aos estudos PET/CT com ⁸²Rb.² A imagem de fusão miocárdio-coronária obtida por PET e por angiografia cardíaca em tomografia computadorizada, representa um conceito promissor em imagem híbrida, com a integração de imagens anatómicas e funcionais para o uso em doenças cardiovasculares.³²

O ^{99m}Tc-sestamibi (*Cardiolite*®) é um complexo catiónico que se acumula no miocárdio por difusão passiva² ao contrário do ⁸²Rb que é transportado pela bomba de Na⁺-K⁺-ATPase.⁷ ^{99m}Tc-sestamibi indica as anormalidades da perfusão miocárdica, isto é, diferencia o miocárdio isquémico do enfartado. O *Sestamibi* é fornecido num kit, com uma temperatura que ronda entre os 15–30°C *Celsius*, e contém uma mistura liofilizada do agente quelante na forma de um sal de cobre (I) de tetraquis(2-MIBI) tetra-fluoroborato, citrato de sódio, cloreto estanoso, manitol e cloridrato de L-cisteína monohidratado. De seguida a marcação é feita adicionando ^{99m}TcO₄⁻ (eluído do gerador) ao frasco do *kit* e aquecendo a mistura durante 10 minutos em banho-maria. O pH do ^{99m}Tc-sestamibi deverá ser de 5,5 e estará pronto para ser usado por 6 horas após a formulação, sendo armazenado a uma temperatura entre os 15-30°C *Celsius*.²

As imagens dos estudos PET são semelhantes aos dos estudos SPECT, no entanto PET apresenta melhor resolução de contraste e permite uma melhor diferenciação entre o miocárdio isquémico e o enfartado.²

Radiofármacos PET podem ser usados para gerar uma imagem metabólica do miocárdio de modo a detetar precocemente a progressão da aterosclerose e de futuros efeitos adversos.⁷ A aterosclerose é um quadro clínico no qual há uma acumulação de elementos fibrosos e de lipídios (ateromas ou placas ateroscleróticas) nas paredes das artérias de médio e grande porte. Esta acumulação leva a um fluxo sanguíneo reduzido ou até mesmo a bloqueamento total do fluxo nos vasos, que origina coágulos sanguíneos ou trombos, originando eventualmente um enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.^{7,33}

¹⁸F-FDG serve como um marcador inflamatório útil na avaliação da progressão da aterosclerose, devido à correlação entre a expressão de *CD68* em placas ateroscleróticas e a captação de ¹⁸F-FDG.⁷ A captação de ¹⁸F-FDG foi validada como um marcador de inflamação da placa aterosclerótica. A captação de ¹⁸F-FDG e a expressão de *CD68* em placas ateroscleróticas estão correlacionadas.⁷ Captado pela célula e fosforilado pela *hexoquinase*, o ¹⁸F-FDG não sofre glicólise, como tal, fica preso na célula e serve como marcador de alto consumo de energia metabólica.² No entanto, sabe-se que a captação de ¹⁸F-FDG é pouco específica, pois, este marcador radioativo liga-se a macrófagos inflamatórios e a outros tipos de células de grande atividade metabólica⁷, como por exemplo tumores.¹⁰

De modo a obter uma imagem de ¹⁸F-FDG por PET em pacientes com sarcoidose cardíaca é necessária uma supressão adequada da captação fisiológica de FDG, que é altamente dependente da preparação da dieta antes do estudo.²⁶ A captação de FDG em áreas com pouca capacidade de perfusão, indica o comprometimento do miocárdio e, portanto, serve como índice para a seleção de pacientes com doença arterial coronariana, para o tratamento com medicação (miocárdio enfartado) ou para revascularização por enxerto de *bypass* de artéria coronária ou angioplastia (miocárdio isquémico).^{2,34} Após a monitorização da glicose, 10–15 mCi (370–555 MBq) do marcador são injetados por via intravenosa. Por fim, são obtidas imagens PET por colocação do paciente no campo de visão da câmara PET²

A insuficiência cardíaca é caracterizada pela ativação dos nervos cardíacos simpáticos. A condição dos nervos simpáticos cardíacos pode ser avaliada com ¹²³I-metaiodobenzilguanidina (¹²³I-MIBG), que é um análogo da norepinefrina e apresenta um mecanismo de captação e de armazenamento semelhante, sendo, portanto, um marcador da integridade e da função do neurónio simpático. A norepinefrina (NE) é sintetizada nas células

neuronal, armazenada em vesículas no coração e libertada pela ação da acetilcolina. Um aumento na atividade do neurónio adrenérgico é associado ao aumento da secreção de NE, pelos terminais simpáticos dos nervos e à perda acentuada de NE do tecido innervado. Devido à analogia da NE com o MIBG, o ^{123}I -MIBG é utilizado para produzir imagens de pacientes com doenças relacionadas ao comprometimento da concentração de NE. Em pacientes com insuficiência cardíaca, os terminais nervosos simpáticos no miocárdio são destruídos e as reservas de NE acabam por esgotar. Situação semelhante ocorre em pacientes com enfartes isquémicos, em que existe também uma diminuição da concentração de NE.^{2,35} Cerca de 5–10 mCi (185–370 MBq) de ^{123}I -MIBG são injetados por via intravenosa, e são obtidas imagens SPECT em 3, 24 e 48 horas após a injeção.²

7.2. Radiofármacos de uso terapêutico

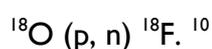
Os radiofármacos usados em terapêutica decaem por emissões β , α e elétrons Auger. O objetivo deste tipo de radiofármacos é fornecer uma determinada dose de radiação ionizada a locais específicos de modo a destruir células danificadas (tumores) ou a curar e paliar certas doenças (por exemplo, cancro nos ossos).^{3,4} De modo a seleccionar o melhor radionuclídeo para uma aplicação terapêutica específica, deve-se ter em conta o tempo de meia-vida dos radionuclídeos, as propriedades químicas e o alcance dos radionuclídeos em tecidos moles.³ Os radiofármacos usados em aplicações terapêuticas, devem, preferencialmente, concentrar-se no local de atuação de modo a evitar causar danos às células circundantes.⁴ Na tabela 3, podemos observar alguns exemplos de radionuclídeos com aplicação terapêutica. O tratamento de tumores com anticorpos monoclonais (*mAbs*) radiomarcados e a terapia paliativa da dor de metástases ósseas, são exemplos das aplicações terapêuticas mais significativas.⁴ Recentemente, têm-se desenvolvido novos radiofármacos para o tratamento da dor óssea metastática e neuroendócrina.²⁰

Tabela 3 – Aplicação de radionuclídeos de uso terapêutico. (Adaptado de ⁴)

Radionuclídeos	T ^{1/2}	Tipo de emissão	Aplicação terapêutica
¹⁸⁸ Re	17.0 horas	β ⁻	Tratamento de cancro de fígado e osso
¹⁷⁷ Lu	6.6 dias	β ⁻	Tratamento de doenças de melanoma
⁸⁹ Sr	50.53 dias	β ⁻	Terapia paliativa do cancro da próstata
¹²³ I	13.27 horas	γ	Tratamento de metástases da tireoide
¹⁰³ Pd	16.99 dias	γ	Tratamento do cancro da próstata em estágios iniciais
¹³¹ I	8.02 dias	β ⁻	Tratamento de carcinoma hepatocelular e carcinoma da tireoide
⁹⁰ Y	64.0 horas	β ⁻	Tratamento do linfoma não-Hodgkin

8. Flúor-18 (¹⁸F)

Por várias boas razões, ¹⁸F ainda é a espinha dorsal em radioquímica PET. Devido a vários fatores como, o tempo de meia-vida relativamente longo (110 minutos) que permite que a síntese e/ou estudos possam ser estendidos por horas e ser transferidos para outros locais. Para além de fatores como, a baixa energia de positrões que origina resoluções de imagens mais alta e doses de radiações mais baixas.¹⁰ As principais aplicações do radionuclídeo ¹⁸F são, o estudo das funções cerebrais em tumores, demência, epilepsia, assim como o diagnóstico de funções cardíacas⁴ No ciclotrão, podemos obter o fluoreto sob a forma de ião fluoreto (¹⁸F⁻), através de água rica em átomos de ¹⁸O irradiada com prótons, segundo a reação:



¹⁸F é marcado com fluoro-2-desoxi-D-glicose (FDG), um análogo da glicose, sendo utilizado em estudos metabólicos do miocárdio e do cérebro usando imagens PET.²

Vários derivados do ¹⁸F, são usados em diagnóstico, como é o caso do ¹⁸F-Flurpiridaz, Fluoreto de sódio (¹⁸F-NaF), (¹⁸F-N-[3-bromo-4-(3-fluoro-propoxi)-benzil]guanidina)⁷, L-3-[¹⁸F]-Fluoro-Alfa-Metiltirosina (FMT), O-(2-[¹⁸F] Fluoretil)-L-Tirosina (FET), entre outros.¹⁹

8.1. ^{18}F -FDG

FDG continua a ser a base da imagem clínica em PET até aos dias de hoje e regista a maioria dos *scans* clínicos em PET realizados nos Estados Unidos, em cada ano.¹

^{18}F -FDG é usado principalmente em estudos do metabolismo no cérebro e no coração, assim como, para a deteção de epilepsia e vários tumores. É sintetizado regularmente em módulos de síntese automatizados na qual o ^{18}F -fluoreto (^{18}F) segue uma sequência de reações para produzir o ^{18}F -FDG.² Existem dois métodos de sintetizar o ^{18}F -FDG, ou por fluoração eletrofílica ou reação de fluoração nucleofílica.¹⁸ A fluoração nucleofílica é o método mais utilizado pelo maior rendimento apresentado e ao menor tempo de reação.¹⁴

Na síntese de ^{18}F -FDG, o ião (^{18}F) é o nucleófilo. O precursor é o triflato de manose no qual os carbonos na posição 1,3,4,6 de uma molécula de manose são protegidos com um grupo acetilo. O triflato é o grupo de saída no carbono 2. Na presença de Kryptofix[®] 222 como catalisador e acetonitrilo como solvente, o (^{18}F) liga-se ao triflato de manose no carbono 2, enquanto que o grupo triflato deixa a molécula de manose protegida para formar ^{18}F -FDG.^{10,14}

A final solução é diluída com soro fisiológico e tem um pH de 7,0.²

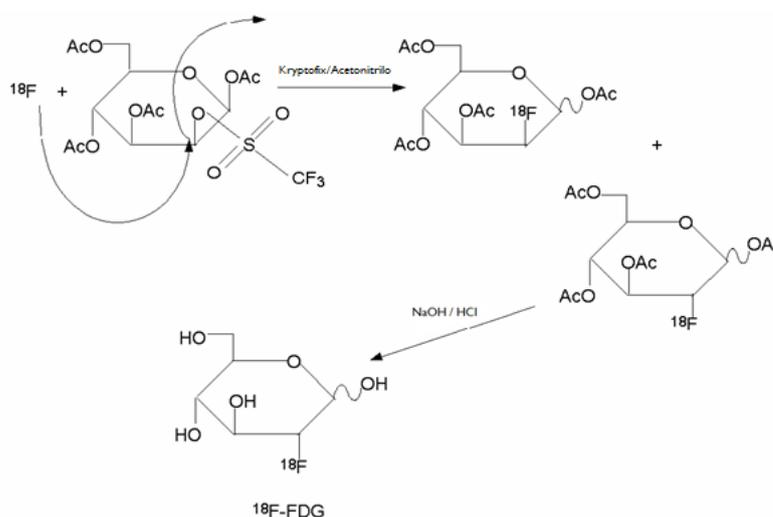


Figura 2 - Síntese do ^{18}F -FDG por substituição nucleofílica. Adaptado de ¹⁴

8.1.1. Captação celular de FDG

Os tumores consomem mais glicose do que a maioria dos outros tecidos devido ao aumento da glicólise (efeito *Warburg*), como tal este fenómeno é explorado em diagnóstico PET, usando FDG (análogo da glicose) como marcador ligado ao ^{18}F .¹⁰ O ^{18}F -FDG é usado

como um marcador do metabolismo da glicose, em áreas do corpo que apresentam um aumento de captação de glicose e que são suspeitas da existência de células ou tecidos malignos (células cancerianas), especialmente se houver alterações morfológicas (órgãos e tecidos) na CT.³⁶

Apesar das diferenças químicas, a captação celular de FDG é semelhante à da glicose. O FDG passa pela membrana celular através de transporte facilitado mediado pelos transportadores de glicose (GLUT). O GLUT-1 é o transportador de glicose mais comum em humanos e é, junto com o GLUT-3, sobre-expresso em muitos tumores. Os níveis de expressão de GLUT-1 correlacionam-se com o desenvolvimento tumoral. Uma vez dentro da célula, o FDG é fosforilado pela *hexoquinase* produzindo FDG-6-fosfato, que, ao contrário da glicose, não pode ser metabolizado porque não possui o grupo 2-hidroxilo necessário e, quando fosforilado, não pode sair da célula.¹⁰ A desfosforilação é catalisada pela glicose-6-fosfatase e produz FDG que pode sair da célula por difusão facilitada através de GLUT. Níveis reduzidos de glicose-6-fosfatase em células cancerígenas (em comparação com células normais) levam à acumulação de fosfato-FDG em células cancerígenas (aprisionamento metabólico).¹⁰ Em diagnósticos de imagem do cérebro, o ¹⁸F-FDG é administrado por via intravenosa, e difunde-se do sangue para o cérebro atravessando a BHE. É metabolizado nas células cerebrais e o FDG é fosforilado em FDG-6-fosfato mediado pela *hexoquinase*. Não sofrendo metabolismo devido a não possuir o grupo 2-hidroxilo, o FDG-6-fosfato permanece preso no cérebro por várias horas, permitindo assim obter uma imagem do cérebro.²

O aumento do metabolismo celular (ou seja, captação e fosforilação da glicose) é o mecanismo que permite obter de valores de absorção padronizados mais altos de ¹⁸F-FDG em células cancerígenas quando comparado com tecido saudável.⁶ A captação miocárdica de FDG é variável em estados normais, bem como em diferentes estados de doença. No miocárdio levemente isquêmico, a glicose torna-se o principal substrato energético e, portanto, demonstra um aumento de captação nessas áreas em relação às áreas normais. Relativamente às áreas enfartadas, o fluxo sanguíneo e a supressão de oxigênio são extremamente restritos e a glicólise é quase totalmente interrompida. Estas áreas não apresentam captação de FDG, em relação às áreas normais e levemente isquêmicas.²

8.1.2. Desvantagens de uso de FDG em PET

A FDG-PET pode ser limitada devido à natureza inespecífica do metabolismo alterado da glicose.¹⁹ Distúrbios não malignos, como infecções e inflamações em tecidos normais e com um alto *turnover* de glicose demonstram uma acumulação anormal de ¹⁸F-FDG, assim como

uma captação fisiológica, que mimetiza a acumulação patológica levando a uma interpretação errada do exame PET.^{10, 36}

Hiperglicemia e o hiperinsulinismo são estados de doença que prejudicam a captação de FDG em tumores, devido à captação competitiva de FDG e de glicose. Para reduzir os níveis de insulina e facilitar a maior relação alvo-imagem obtida, os pacientes devem jejuar entre 4 a 6 horas antes da injeção de FDG.¹⁰

Uma imagem ¹⁸F-FDG-PET bem-sucedida da sarcoidose cardíaca é altamente dependente da preparação rigorosa da dieta antes do estudo.²⁶ Para aumentar o metabolismo da glicose no coração em jejum, de modo a que captação de ¹⁸F-FDG seja maior, é recomendado a administração de glicose ao paciente. Caso os valores de glicose no sangue em jejum sejam inferiores a 250 mg/dl, deve ser administrado por via oral entre 25-100 g de glicose ao paciente.²

8.2. Alternativas à FDG em imagem de diagnóstico

Embora o ¹⁸F-FDG seja o radiofármaco mais utilizado em imagens cerebrais, a glicólise não é o único processo metabólico ou via bioquímica que pode ser utilizado.¹⁹ Peptídeos que têm como alvos recetores específicos e que são expressos em entidades específicas de cancro, podem ser usados como moléculas vetor para aplicações radiofarmacêuticas de diagnóstico.³ Os radiofármacos à base de peptídeos mais usados para a imagem e tratamento de tumores neuroendócrinos, são os análogos da somatostatina radiomarcada.³ O ⁶⁸Gálio-DOTADPheI-Tyr3 Octreótido (⁶⁸Ga-DOTANOC) é composto por um análogo da somatostatina, I-Nal3-octreótido (NOC) e pelo quelante, 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''-ácido tetracético (DOTA), ligado a um emissor de positrões (⁶⁸Ga). O agente quelante (DOTA) liga-se ao oligopeptídeo análogo de somatostatina (NOC) que tem afinidade específica para os recetores de somatostatina.¹⁹ O ⁶⁸Ga-DOTANOC pode ser usado para diagnóstico de carcinomas de tumores neuroendócrinos, pesquisa de tumores ocultos, seleção de doentes para tratamento com análogos da somatostatina e também permite avaliar a resposta à terapêutica (quimioterapia, radioterapia, terapia com análogos da somatostatina).³⁷ O NOC tem uma elevada afinidade para recetores da somatostatina que se encontram em grandes quantidades em tumores neuro-endócrinos. Estudos PET com ⁶⁸Ga-DOTANOC, permitem também detetar carcinomas da tiroide, pulmonares e adenomas da hipófise.^{37,38}

O L-3,4-Dihidroxi-6-[¹⁸F] Fluorofenilalanina (¹⁸F-FDOPA) é um análogo radiomarcado da L-DOPA usado na avaliação da função dopaminérgica central dos neurónios pré-sinápticos.

O ^{18}F -FDOPA é usado na doença de Parkinson, para obter imagens da perda de neurônios que contem dopamina no cérebro.¹⁹ Vários estudos demonstraram que o ^{18}F -FDOPA é extremamente sensível e específico para detetar carcinoma medular da tiroide, em pacientes com elevados níveis de calcitonina plasmática^{39,40}

Visualizar áreas hipóxicas em tumores pode permitir uma terapia mais direcionada, como o aumento das doses de radiação em determinadas zonas específicas.¹⁹ Estudos pré-clínicos demonstraram que é possível visualizar zonas hipoxicas *in vivo* com marcadores, incluindo ^{18}F -fluoromisonidazol (^{18}F -FMISO), ^{18}F -fluoroazomicina arabinosídeo (^{18}F -FAZA).^{19,41} ^{18}F -FMISO liga-se seletivamente a tecidos hipóxicos e permite realizar um prognóstico de Glioblastoma multiforme.⁴² Apresenta uma elevada lipofilicidade e uma depuração lenta dos tecidos normais, o que leva a imagens de baixa resolução, dificultando assim a visualização das áreas hipóxicas.¹⁹

A colina é um precursor para a biossíntese de fosfolipídios e pode ser um excelente radiofármaco para visualizar a proliferação tumoral, principalmente quando ligada ao ^{11}C . Deve-se ao facto dos fosfolipídios serem componentes essenciais de todas as membranas celulares, e da biossíntese das membranas celulares aumentar quando existe proliferação anormal das células. A ^{11}C -colina é a primeira escolha em imagens moleculares de cancro de próstata, devido à sua excreção renal reduzida e regulação positiva de colina-quinase no cancro de próstata.¹⁹

Partículas pequenas, como por exemplo nanocolóides marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -*NanoColl*), são usadas no planeamento cirúrgico da extração dos gânglios sentinela.⁴³ Estas nanopartículas multimodais, isto é, partículas radioativas e fluorescentes que permitem obter imagens *in vivo* em diferentes métodos de obtenção de imagem, como ressonância magnética, SPECT, PET. Concentram-se no tecido tumoral, devido ao aumento da perfusão e do efeito de retenção e quando conjugadas a um ligante de afinidade, há um aumento da interação das partículas com o alvo.³

9. Reações adversas dos radiofármacos

A maioria dos radiofármacos de diagnóstico são usados em quantidades muito pequenas (microgramas) que geralmente não têm efeito farmacológico, no entanto, estão sujeitos à ocorrência de reações adversas. Essas reações adversas muitas vezes não podem ser explicadas pelas ações conhecidas do radiofármaco e são, em grande parte,

imprevisíveis.^{2,44} Vários estudos feitos em pacientes, revelaram a existência de eventos adversos em vários radiofármacos de diagnóstico, (¹⁸F-FDG, ^{99m}Tc-Sestamibi, ^{99m}Tc-ácido pentético, ¹³¹I-Norcolesterol iodado, entre outros) localizados em diferentes órgãos e sistemas do corpo, incluindo sistema nervoso, respiratório, renal etc.⁴⁴

Num estudo realizado por (Schreuder et al., 2019)⁴⁴, em 1.804 pacientes foram detetadas 2.447 reações adversas, das quais 84,4% destes foram relatados com radiofármacos de diagnóstico. As reações adversas mais comuns, foram sentidas na pele e no tecido subcutâneo, frequentemente relatados foram erupção cutânea, prurido, eritema, urticária. Outras reações adversas foram relacionadas a distúrbios gastrointestinais (náuseas e vômitos), a distúrbios do sistema nervoso (tonturas, cefaleias e perdas de consciência súbita) e distúrbios do sistema imunológico (hipersensibilidade). Alguns dos eventos adversos relatados foram classificados como IMEs. (eventos médicos importantes)^{44,45}

Detetou-se 9 óbitos com o uso de vários radiofármacos entre os quais ¹³¹I-*macrosalb*, ¹⁸F-FDG e ^{99m}Tc-*fanolesomab*. No entanto a maioria dos eventos relatados foram de menor gravidade e muitas vezes resolvido sem sequelas. Uma vez que a maioria dos pacientes normalmente recebe um radiofármaco de diagnóstico apenas uma vez na vida, o estímulo necessário para desencadear uma reação alérgica é desconhecida.⁴⁴

10. Regulamentação clínica de radiofármacos

Os radiofármacos são regulamentados por agências nucleares e de medicina. As monografias da Farmacopeia Europeia estão disponíveis para um número limitado de radiofármacos, porém estas fornecem *guidelines* gerais sobre os mesmos.³ Para avançar de estudos pré-clínicos para a aplicação clínica de um radiofármaco, são necessárias várias regulamentações.⁴⁶

De modo a proceder à primeira avaliação clínica, é necessário redigir um pedido de ensaio clínico e submeter à análise do comité de ética local e das autoridades competentes. Na União Europeia (UE), este pedido de ensaio clínico, consiste numa brochura do investigador (um *dossiê* do medicamento experimental) e no protocolo do estudo.^{3,47}

Os novos radiofármacos para ensaios clínicos na UE, precisam de ser produzidos de acordo com os requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF). Para a produção de radiofármacos em conformidade com as BPF, pode ser consultada no site da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) uma diretriz de regulamentação específica da EU.^{5,3}

II. Perspetivas futuras e novos desafios

II.1 Aptâmero

O conceito de usar aptâmeros marcados com radionuclídeos para ligação aos seus alvos, estimulou a medicina nuclear de diagnóstico.⁴⁸ Uma série de recetores biológicos, como aptâmeros, são radiomarcados com sucesso e aplicados em imagens de diagnóstico de cancro.⁴⁹ Aptâmeros são oligonucleotídeos baseados em DNA ou RNA, capazes de se ligar a uma variedade de ligantes por meio de interações não covalentes, semelhantes aos anticorpos.⁴⁸ Devido à sua alta afinidade e especificidade, os aptâmeros de ligação aos receptores (DTPA, DOTA, PCTA) são marcados com emissores gama (^{99m}Tc, ¹⁸F, ⁶⁴Cu e ⁶⁷Ga) e facilitam a visualização dos tecidos de forma não invasiva. Na conjugação dos radionuclídeos com os aptâmeros é importante que o tempo de meia-vida dos radionuclídeos seja semelhante à meia-vida biológica dos aptâmeros. Os aptâmeros radiomarcados oferecem uma série de vantagens para o diagnóstico clínico quando comparados com os radiofármacos à base de anticorpos. Melhor estabilidade, baixo custo, facilidade de produção/modificação, baixa imunogenicidade, maior penetração nos tecidos e uma maior rapidez na acumulação no alvo, o que permite assim o uso de radioisótopos de vida mais curta com maior adaptabilidade a vários alvos.⁴⁹

Num estudo feito por (Ozerskaya A.V., Zamay T.N., Kolovskaya O.S., et al., 2021)⁵⁰ sintetizou-se um *primer* oligonucleotídeo marcado com ¹¹C que foi hibridado com um aptâmero de DNA anti-cancro. O aptâmero ¹¹C foi aplicado para visualizar imagens *in vivo* de carcinoma de ascite de *Ehrlich*. Esta combinação forneceu imagens de células cancerígenas de alta especificidade e alto contraste. Conclui-se também que este aptâmero pode ser utilizado para distribuição de tratamento contra o cancro, ao ser guiada por PET-CT. O radionuclídeo ¹¹C é considerado o mais seguro para imagens de PET-CT.⁵⁰

II.2 Teranóstico

Recentemente, o conceito de radiofármacos de teranóstico ganhou enorme atenção. As aplicações teranósticas de radiofármacos são baseados no conceito de combinar radionuclídeos com propriedades de diagnóstico e com potencial terapêutico, com o objetivo de fornecer uma imagem de diagnóstico e tratamento para os pacientes em simultâneo.⁴⁶

A primeira experiência em humanos com (¹⁷⁷Lu) *Pentixather* em pacientes com mieloma múltiplo e linfoma, mostrou resultados promissores. Avanços significativos foram feitos na imagem e terapia do recetor de quimiocina C-X-C 4 (CXCR-4).⁵¹ (Solnes et al., 2021)

O desenvolvimento de ligantes baseados em *DOTA* para marcação com ¹⁷⁷Lu, têm estimulado a pesquisa nesta área. Com base nos resultados das imagens promissoras, estão a ser desenvolvidos cada vez mais ligandos de forma melhorada.⁵²

Tabela 4– Aplicação de radionuclídeos de uso teranóstico. (Adaptado de ⁴)

Radionuclídeos	T ^{1/2}	Tipo de emissão	Aplicação teranóstica
¹⁸⁶ Re	89.3 horas	β; γ	Imagem óssea e terapia paliativa em metástases óssea
¹⁷⁷ Lu	6.6 dias	β; γ	Imagem óssea e tratamento de artrite
¹⁶⁶ Ho	26.8 horas	β; γ	Imagem e tratamento de cancro do fígado
²¹² Pb	10.6 horas	β; γ	Imagem e tratamento de vários tipos de cancro
¹³¹ I	8.02 dias	β; γ	Diagnóstico e terapia de cancro da tiroide

11.3 Métodos de Produção

Nos últimos anos houve um progresso significativo, no desenvolvimento de novos tipos de plataformas de radio-síntese baseadas em gotículas (*droplet*). *Passive Droplet Manipulation*; *Magnetic Droplet Microfluidics (MDM)*; *Electrowetting-on-Dielectric (EWOD)*; *Surface tension trap (STT)*, apresentam um desempenho de síntese aprimorado com custos reduzidos, operações mais rápidas e com uma ampla gama de aplicações como por exemplo, a utilização em estudos piloto, incluindo: marcação de peptídeos com ¹⁸F-FBEM (4-fluorobenzamido-N-etilamino-maleimida), marcação de peptídeos com ¹⁸F-fluorobenzaldeído, marcação de proteínas com ¹⁸F-FBEM, e marcação de peptídeos contendo *DOTA* com ⁶⁸Ga.¹¹

Para além destas características, os sintetizadores baseados em gotículas permitem a utilização de sistemas de síntese com menores dimensões, uma economia nos reagentes, uma maior eficiência no tempo de síntese devido à simplificação dos processos e uma maior atividade molar.¹¹ Vários marcadores com fluoreto têm sido sintetizados usando radio-sintetizadores baseados em gotículas como o, ¹⁸F-FDG, ¹⁸F-FET, ¹⁸F-FDOPA, entre outros.^{53,54}

11.4 Kit frios com ^{68}Ga

O ^{68}Ga ganhou um interesse formidável para imagens moleculares PET de várias condições, desde cancro à infeção, passando por patologias cardíacas ou neuropatias.¹³ De modo a tornar os radiofármacos de ^{68}Ga mais acessíveis à comunidade médica e aos seus pacientes, permitindo um diagnóstico mais rápido e precoce, assim como uma melhor avaliação da resposta ao tratamento, principalmente em locais com baixo orçamento e com pouco equipamentos, surge a necessidade de desenvolver um procedimento semelhante aos *kits* de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. O ^{68}Ga é produzido a partir de um gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ contendo um radioisótopo pai de vida longa. A formulação de radiofármacos usando a metodologia de *kit* requer apenas a adição do eluído do gerador misturado com os reagentes do *kit*, excluindo assim a necessidade de pré-processamento do eluído e purificação do produto. A disponibilidade dos *kits*, permite reduzir o tempo, custo, o número de funcionários na preparação e diminuir os desafios da radiomarcagem (adição de reagentes, controle de pH e purificação do produto), em hospitais com muito movimento.⁵⁵

O enorme sucesso do ^{68}Ga em imagens de tumores neuroendócrinos e cancro da próstata, aliado ao uso de *kits* de frio, como o caso de ^{68}Ga -DOTANOC e ^{68}Ga -PSMA-11 (Antígeno de membrana específico para a próstata) respetivamente, abriu um caminho para o desenvolvimento de *kits* para outros radiomarcadores.^{55,13}

12. Considerações finais

Ao longo deste trabalho foi possível realçar, que a projeção e desenvolvimento de radiofármacos específicos e eficazes, requer uma seleção cuidadosa de um vetor e de um radionuclídeo, adequados para oferecer soluções seguras em aplicações de diagnóstico, terapia e teranóstico. Os estudos em medicina nuclear têm sido contínuos, com o intuito de descobrir novos radiofármacos, para melhorar a precisão de diagnóstico e a eficácia terapêutica. Um radiofármaco para um estudo num determinado órgão, é projetado com base no mecanismo da sua localização nesse mesmo órgão (difusão passiva, transporte ativo, ligação a um recetor ou formação de um complexo antígeno-anticorpo, entre outros.). Contudo, fatores como a compatibilidade, estequiometria, ligação a proteínas, solubilidade, estabilidade e bio distribuição *in vivo* têm de ser considerados antes, durante e após a preparação de um novo radiofármaco. É de salientar a importância na harmonização das *guidelines* em todos os campos relacionados com a produção e aprovação de radiofármacos. Nos últimos anos, os avanços na tecnologia (ciclotrão médico, novos módulos de síntese) permitem um acesso mais amplo e fácil a radiofármacos, principalmente em países em desenvolvimento ou em locais remotos.

Por fim, o futuro da imagem médica continuará a passar por PET e SPECT, principalmente nas áreas da cardiologia, neurologia e oncologia, continuando o ^{18}F -FDG a ser um dos radiofármacos mais utilizados mundialmente. Novos aptâmeros, com maior especificidade e maior penetração nos tecidos oferecem um melhor contraste de imagem, melhorando assim os diagnósticos médicos. O grande foco da medicina nuclear aponta para novos radionuclídeos de uso terapêutico, com uma grande incidência no uso de radionuclídeos com capacidade terapêutica e ao mesmo tempo de diagnóstico (teranósticos), tendo estes tido nos últimos anos um grande desenvolvimento.

13. Bibliografia

1. BRUGAROLAS, P., COMSTOCK, J., DICK, D. W., ELLMER, T., ENGLE, J. W., LAPI, S. E., LIANG, S. H., PARENT, E. E., KISHORE PILLARSETTY, N. V., SELIVANOVA, S., SUN, X., VAVERE, A., SCOTT, P., & SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING RADIOPHARMACEUTICAL SCIENCES COUNCIL. **Fifty Years of Radiopharmaceuticals**. *Journal of Nuclear Medicine Technology* June 2020, 48 (Supplement 1) (2020) 34S-39S.
2. GOPAL B. SAHA. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. 7th ed. Springer International Publishing AG 2018. ISBN: 978-3-319-57579-7 Páginas 11-369.
3. VERMEULEN, K., VANDAMME, M., BORMANS, G., & CLEEREN, F.. **Design and Challenges of Radiopharmaceuticals**. *Seminars in nuclear medicine*, 49,5 (2019), 339–356. doi:10.1053/j.semnuclmed.2019.07.001
4. KAUSHIK, D., JANGRA, P., VERMA, R., PUROHIT, D., PANDEY, P., SHARMA, S., & SHARMA, R. K. - **Radiopharmaceuticals: An insight into the latest advances in medical uses and regulatory perspectives**. *Journal of biosciences*, vol. 46 (2021): 27. doi:10.1007/s12038-021-00147-5.
5. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Guideline on radiopharmaceuticals 2007**. [Acedido a 30 junho de 2022]. Disponível na internet: <https://www.ema.europa.eu/en/radiopharmaceuticals#current-effective-version-section>
6. PRUIS, I. J., VAN DONGEN, G., & VELDHIJZEN VAN ZANTEN, S. - **The Added Value of Diagnostic and Theranostic PET Imaging for the Treatment of CNS Tumors**. *International journal of molecular sciences*, 21(3), 1029. (2020) doi:10.3390/ijms21031029
7. AL-HADDAD R, ISMAILANI U.S., ROTSTEIN B.H. - **Current and Future Cardiovascular PET Radiopharmaceuticals**. *PET clinics* vol. 14(2) (2019): 293-305. doi:10.1016/j.cpet.2018.12.010
8. RADIATION DOSIMETRY - **O que é Radionuclídeo – Radioisótopo – Definição**. [Acedido a 31 julho de 2022]. Disponível na internet: <https://www.radiation-dosimetry.org/pt-br/o-que-e-radionuclideo-radioisotopo-definicao/>
9. CONCEITO DE RADIOISÓTOPO – **Radioisótopo**. [Acedido a 31 julho de 2022]. Disponível na internet: <https://conceito.de/radioisotopo>

10. BASU S., HESS S, NIELSEN BRAAD P.E., OLSEN BB, INGLEV S., HØILUND-CARLSEN P.F. - **The Basic Principles of FDG-PET/CT Imaging.** *PET clinics* vol. 9,4 (2014): 355-70, v. doi:10.1016/j.cpet.2014.07.006
11. WANG, JIA, AND R MICHAEL VAN DAM. - **High-Efficiency Production of Radiopharmaceuticals via Droplet Radiochemistry: A Review of Recent Progress.** *Molecular imaging* vol. 19 (2020): 1536012120973099. doi:10.1177/1536012120973099
12. DILWORTH JR, PARROTT SJ. - **The biomedical chemistry of technetium and rhenium.** *Chemical Society Reviews.* ;27(1): 1998 43-55. doi:10.1039/a827043z
13. LEPAREUR, NICOLAS. **Cold Kit Labeling: The Future of ⁶⁸Ga Radiopharmaceuticals?** *Frontiers in medicine* vol. 9 812050. 10 Feb. 2022, doi:10.3389/fmed.2022.812050
14. YU, S. - **Review of F-FDG Synthesis and Quality Control.** *Biomedical imaging and intervention journal* vol. 2,4 (2006): e57. doi:10.2349/bijj.2.4.e57
15. HAYASHI, K., DOUHARA, K., & KASHINO, G. - **Evaluation of the bubble point test of a 0.22-µm membrane filter used for the sterilizing filtration of PET radiopharmaceuticals.** *Annals of nuclear medicine*, 28(6), (2014) 586–592. doi:10.1007/s12149-014-0830-0
16. EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE - **Guide for the elaboration of monographs on radiopharmaceutical preparations.** [Acedido a 10 de agosto de 2022]. Disponível na internet: <https://www.edqm.eu/documents/52006/66555/07-elaboration-monographs-radio-pharmaceutical-preparations-october-2018.pdf/50c9d3d8-ec14-10b9-40b7-ceedd94e3afb?t=1623146155879>
17. SCOTT, P. J., HOCKLEY, B. G., KUNG, H. F., MANCHANDA, R., ZHANG, W., & KILBOURN, M. R. (2009) - **Studies into radiolytic decomposition of fluorine-18 labeled radiopharmaceuticals for positron emission tomography.** *Applied radiation and isotopes : including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine*, vol. 67,1 (2009): 88-94. doi: 10.1016/j.apradiso.2008.08.015
18. HUNG J. C. - **Comparison of various requirements of the quality assurance procedures for (18)F-FDG injection.** *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, vol. 43,11 (2002): 1495-506. PMID: 12411554.

19. EISENMENGER LB. - **Non-FDG Radiopharmaceuticals in Head and Neck PET Imaging: Current Techniques and Future Directions.** *Seminars in Ultrasound, CT and MRI.* vol. 40,5 (2019): 424-433. doi:10.1053/j.sult.2019.07.006
20. KUMAR K. - **Radiolabeled compounds for diagnosis and treatment of cancer.** *Molecules.* vol. 26,20 6227. 15 Oct. 2021. doi:10.3390/molecules26206227
21. FARZIN L, SHEIBANI S, MOASSESI M.E., SHAMSIPUR M. **An overview of nanoscale radionuclides and radiolabeled nanomaterials commonly used for nuclear molecular imaging and therapeutic functions.** *Journal of biomedical materials research. Part A* vol. 107,1 (2019): 251-285. doi:10.1002/jbm.a.36550
22. RADIATION DOSIMETRY – **What is Radioactive Decay.** [Acedido a 31 julho de 2022] Disponível na internet: <https://www.radiation-dosimetry.org/what-is-radioactive-decay-equation-formula-definition/>
23. DROZDOVITCH V., BRILL A.B, CALLAHAN R.J., CLANTON J.A., DEPIETRO A., GOLDSMITH S.J., GREENSPAN B.S., GROSS M.D., HAYS M.T., MOORE S.C., PONTO J.A., SHREEVE W.W., MELO D.R., LINET M.S., SIMON S.L. - **Use of radiopharmaceuticals in diagnostic nuclear medicine in the United States: 1960-2010.** *Health physics* vol. 108,5 (2015): 520-37. doi:10.1097/HP.0000000000000261
24. HUTTON BF. - **The origins of SPECT and SPECT/CT.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* vol. 41 Suppl 1 (2014): S3-16. doi:10.1007/s00259-013-2606-5
25. CONTI M, ERIKSSON L. - **Physics of pure and non-pure positron emitters for PET: A review and a discussion.** *EJNMMI physics* vol. 3,1 (2016): 8. doi:10.1186/s40658-016-0144-5
26. ALJAROUDI W.A, HAGE F.G. - **Review of cardiovascular imaging in the Journal of Nuclear Cardiology 2020: positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance.** *Journal of nuclear cardiology: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* vol. 28,5 (2021): 2100-2111. doi:10.1007/s12350-021-02685-9
27. MANUAL MSD - **Exames de imagem por radionuclídeos do coração** [Acedido a 1 julho de 2022] Disponível na internet: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/doen%C3%A7as-cardiovasculares/exames-e-procedimentos-cardiovasculares/exames-de-imagem-por-radionucl%C3%ADdeos-docora%C3%A7%C3%A3o>

28. CHOW, B. J., ANANTHASUBRAMANIAM, K., DEKEMP, R. A., DALIPAJ, M. M., BEANLANDS, R. S., & RUDDY, T. D. - **Comparison of treadmill exercise versus dipyridamole stress with myocardial perfusion imaging using rubidium-82 positron emission tomography.** *Journal of the American College of Cardiology* vol. 45,8 (2005): 1227-34. doi:10.1016/j.jacc.2005.01.016
29. CHATAL, J. F., ROUZET, F., HADDAD, F., BOURDEAU, C., MATHIEU, C., & LE GULUDEC, D. - **Story of rubidium-82 and advantages for myocardial perfusion PET imaging.** *Frontiers in medicine* vol. 2 65. 11 Sep. 2015. doi:10.3389/fmed.2015.00065
30. DILSIZIAN V, TAILLEFER R. - **Journey in evolution of nuclear cardiology: will there be another quantum leap with the F-18-labeled myocardial perfusion tracers?** *JACC. Cardiovascular imaging* vol. 5,12 (2012): 1269-84. doi:10.1016/j.jcmg.2012.10.006
31. CHO, S. G., PARK, K. S., KIM, J., KANG, S. R., SONG, H. C., KIM, J. H., CHO, J. Y., HONG, Y. J., JABIN, Z., PARK, H. J., JEONG, G. C., KWON, S. Y., PAENG, J. C., KIM, H. S., MIN, J. J., GARCIA, E. V., & BOM, H. H. - **Coronary flow reserve and relative flow reserve measured by N-13 ammonia PET for characterization of coronary artery disease.** *Annals of nuclear medicine* vol. 31,2 (2017): 144-152. doi:10.1007/s12149-016-1138-z
32. PICCINELLI, M., CHO, S. G., GARCIA, E. V., ALEXANDERSON, E., LEE, J. M., COOKE, C. D., GOYAL, N., SANCHEZ, M. S., FOLKS, R. D., CHEN, Z., VOTAW, J., KOO, B. K., & BOM, H. S. - **Vessel-specific quantification of absolute myocardial blood flow, myocardial flow reserve and relative flow reserve by means of fused dynamic ¹³NH₃ PET and CCTA: Ranges in a low-risk population and abnormality criteria.** *Journal of Nuclear Cardiology.* 2020;27(5):1756-1769. doi:10.1007/s12350-018-01472-3
33. MANUAL MSD - **Aterosclerose** [Acedido a 1 julho de 2022] Disponível na internet: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BArbios-do-cora%C3%A7%C3%A3o-e-dos-vasos-sangu%C3%ADneos/aterosclerose/aterosclerose>
34. TUA SAUDE - **Angioplastia: o que é, como é feita e quando é indicada** [Acedido a 1 julho de 2022] Disponível na internet: <https://www.tuasaude.com/angioplastia/>
35. DIMITRIU-LEEN, A. C., SCHOLTE, A. J., & JACOBSON, A. F. - **¹²³I-MIBG SPECT for Evaluation of Patients with Heart Failure.** *Journal of nuclear medicine: official*

- publication, *Society of Nuclear Medicine* vol. 56 Suppl 4 (2015): 25S-30S. doi:10.2967/jnumed.115.157503
36. Hadad, Z., Afzelius, P., Sørensen, S. M., & Jurik, A. G. - **Clinical relevance of 18F-FDG-PET/CT incidental findings.** *Danish medical journal* vol. 67,10 A10190553. 7 Sep. 2020 PMID: 33046200.
 37. ICNAS - **68-Gálio-DOTANOC** [Acedido a 13 de agosto de 2022] Disponível na internet: https://www.uc.pt/icnas/informacao_para_profissionais/infoprofess_pet/exames_pet_galio
 38. ICNAS - **Radiofármaco: 68Ga-DOTANOC** [Acedido a 28 de agosto de 2022] Disponível na internet: https://www.uc.pt/icnas/quem_somos/organizacao/PET/pet_tipos_de_exames/exames_pet_galio/radiofarmaco_dotanoc
 39. TREGLIA, G., CASTALDI, P., VILLANI, M. F., PEROTTI, G., DE WAURE, C., FILICE, A., AMBROSINI, V., CREMONINI, N., SANTIMARIA, M., VERSARI, A., FANTI, S., GIORDANO, A., & RUFINI, V. - **Comparison of 18F-DOPA, 18F-FDG and 68Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* vol. 39,4 (2012): 569-80. doi:10.1007/s00259-011-2031-6
 40. ROMERO-LLUCH, A. R., CUENCA-CUENCA, J. I., GUERRERO-VÁZQUEZ, R., MARTÍNEZ-ORTEGA, A. J., TIRADO-HOSPITAL, J. L., BORREGO-DORADO, I., & NAVARRO-GONZÁLEZ, E. - **Diagnostic utility of PET/CT with 18F-DOPA and 18F-FDG in persistent or recurrent medullary thyroid carcinoma: the importance of calcitonin and carcinoembryonic antigen cutoff.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* vol. 44,12 (2017): 2004-2013 doi:10.1007/s00259-017-3759-4
 41. WEDMAN, J., PRUIM, J., ROODENBURG, J. L., HALMOS, G. B., LANGEDIJK, J. A., DIERCKX, R. A., & VAN DER LAAN, B. F. - **Alternative PET tracers in head and neck cancer. A review.** *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* vol. 270,10 (2013): 2595-601 doi:10.1007/s00405-012-2316-9
 42. QIN, J., TANG, Y., & WANG, B. - **Regional 18F-fluoromisonidazole PET images generated from multiple advanced MR images using neural networks in**

- glioblastoma.** *Medicine* vol. 101,30 e29572. 29 Jul. 2022 doi:10.1097/MD.00000000000029572
43. BUCKLE, T., CHIN, P. T., & VAN LEEUWEN, F. W. - **(Non-targeted) radioactive/fluorescent nanoparticles and their potential in combined pre- and intraoperative imaging during sentinel lymph node resection.** *Nanotechnology* vol. 21,48 (2010): 482001. doi:10.1088/0957-4484/21/48/482001
 44. SCHREUDER, N., KOOPMAN, D., JAGER, P. L., KOSTERINK, J., & VAN PUIJENBROEK, E. - **Adverse Events of Diagnostic Radiopharmaceuticals: A Systematic Review.** *Seminars in nuclear medicine* vol. 49,5 (2019): 382-410. doi:10.1053/j.semnuclmed.2019.06.006
 45. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Inclusion/exclusion criteria for the “Important Medical Events” list** [Acedido a 13 de agosto de 2022] Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/inclusion-exclusion-criteria-important-medical-events-list-meddra_en.pdf
 46. KOLENC PEITL, P., RANGGER, C., GARNUSZEK, P., MIKOLAJCZAK, R., HUBALEWSKA-DYDEJCZYK, A., MAINA, T., ERBA, P., & DECRISTOFORO, C. - **Clinical translation of theranostic radiopharmaceuticals: Current regulatory status and recent examples.** *Journal of labelled compounds & radiopharmaceuticals* vol. 62,10 (2019): 673-683. doi:10.1002/jlcr.3712
 47. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials** [Acedido a 13 de agosto de 2022] Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-chemical-pharmaceutical-quality-documentation-concerning-investigational_en-1.pdf
 48. BOHRMANN, L., BURGHARDT, T., HAYNES, C., SAATCHI, K., & HÄFELI, U. O. - **Aptamers used for molecular imaging and theranostics - recent developments.** *Theranostics* vol. 12,9 4010-4050. 13 May. 2022, doi:10.7150/thno.72949
 49. FARZIN, L., SHAMSIPUR, M., MOASSESI, M. E., & SHEIBANI, S. - **Clinical aspects of radiolabeled aptamers in diagnostic nuclear medicine: A new class of targeted radiopharmaceuticals.** *Bioorganic & medicinal chemistry* vol. 27,12 (2019): 2282-2291. doi:10.1016/j.bmc.2018.11.031

50. Ozerskaya, A. V., Zamay, T. N., Kolovskaya, O. S., Tokarev, N. A., Belugin, K. V., Chanchikova, N. G., Badmaev, O. N., Zamay, G. S., Shchugoreva, I. A., Moryachkov, R. V., Zabluda, V. N., Khorzhevskii, V. A., Shepelevich, N., Gappoev, S. V., Karlova, E. A., Saveleva, A. S., Volzhentsev, A. A., Blagodatova, A. N., Lukyanenko, K. A., Veprintsev, D. V., ... Kichkailo, A. S. - **¹¹¹C-radiolabeled aptamer for imaging of tumors and metastases using positron emission tomography- computed tomography.** *Molecular therapy. Nucleic acids* vol. 26 1159-1172. 21 Oct. 2021, doi:10.1016/j.omtn.2021.10.020
51. SOLNES, L. B., SHOKEEN, M., & PANDIT-TASKAR, N. - **Novel Agents and Future Perspectives on Theranostics.** *Seminars in radiation oncology* vol. 31,1 (2021): 83-92 doi:10.1016/j.semradonc.2020.07.010
52. FANTI, S., BONFIGLIOLI, R., & DECRISTOFORO, C. - **Highlights of the 30th Annual Congress of the EANM, Vienna 2017: “Yes we can – make nuclear medicine great again.”** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* vol. 45,10 (2018): 1781-1794. doi:10.1007/s00259-018-4029-9
53. LISOVA, K., CHEN, B. Y., WANG, J., FONG, K. M., CLARK, P. M., & VAN DAM, R. M. - **Rapid, efficient, and economical synthesis of PET tracers in a droplet microreactor: application to O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine ([¹⁸F]FET).** *EJNMMI radiopharmacy and chemistry* vol. 5,1 1. 31 Dec. 2019,doi:10.1186/s41181-019-0082-3
54. WANG, J., HOLLOWAY, T., LISOVA, K., & VAN DAM, R. M. - **Green and efficient synthesis of the radiopharmaceutical [¹⁸F]FDOPA using a microdroplet reactor.** *Reaction chemistry & engineering* vol. 5,2 (2020): 320-329. doi:10.1039/c9re00354a
55. SATPATI D. - **Recent Breakthrough in ⁶⁸Ga-Radiopharmaceuticals Cold Kits for Convenient PET Radiopharmacy.** *Bioconjugate chemistry* vol. 32,3 (2021): 430-447. doi:10.1021/acs.bioconjchem.1c00010