

RADIONUCLÍDEOS UTILIZADOS EM PET/CT E SUAS APLICAÇÕES

Jaqueline Ferruci Barbosa¹, Leandro Bolognesi²

¹Faculdade de Tecnologia de Botucatu, Botucatu, São Paulo, Brasil. E-mail jackeaislan@yahoo.com.br

1 INTRODUÇÃO

A medicina nuclear é uma especialidade médica, que utiliza a marcação de moléculas com radionuclídeos, para fins diagnóstico e terapêutico. Essa modalidade permite observar o estado fisiológico ou metabólico do tecido ou órgão (ROBILOTTA, 2006).

Diferente das outras modalidades na radiologia, a imagem é obtida de dentro para fora do corpo do paciente (THRALL; ZIESSMAN, 2003). A radiação externa emitida pelo radiofármaco permite diagnosticar doenças mesmo antes de apresentar alguma anormalidade estrutural evidente. Outra característica dos radiofármacos é a alta sensibilidade, além disso, há possibilidade com um único radionuclídeo marcar diferentes moléculas (ROBILOTTA, 2006).

A tomografia por emissão de pósitron (*Positron Emission Tomography –PET*) forma a imagem através de compostos marcados com radionuclídeos emissores de pósitrons, realizando um estudo bioquímico *in vivo*, com alta flexibilidade e sensibilidade, o que fazem da tecnologia PET uma das mais poderosas técnicas de imagem molecular na atualidade (BRIX et al. 2002). Através deste estudo *in vivo*, é possível avaliar de forma não invasiva o metabolismo, fluxo sanguíneo e atividade neuroquímica do paciente (DAHNERT, 2001).

A PET/CT é útil na localização de doenças malignas, no estadiamento e na detecção de recidiva ou metástases. Mas também é utilizada para acompanhar alterações pós-terapias, sendo fundamental a fusão das imagens PET com CT para detectar as patologias (CHEN; POPE; OTT, 2012).

O objetivo deste trabalho é identificar os radionuclídeos tradicionalmente empregados na tomografia por emissão de pósitron descritos na literatura, bem como a nova geração de radiofármacos utilizados nessa técnica e suas respectivas aplicações clínicas, pois sistemas constituídos por PET/CT conseguem agregar a alta sensibilidade metabólica e alta resolução espacial da PET, com as imagens anatômicas da CT, facilitando a detecção precoce e localização precisa da lesão. Os radiofármacos utilizados em PET/CT possuem um papel importante como traçadores metabólicos, sendo utilizados na oncologia, na neurologia e na cardiologia.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo de atualização da literatura sobre os radionuclídeos utilizados em PET/CT e suas aplicações clínicas, a partir de periódicos e livros localizados com as palavras medicina nuclear, radiofármacos, radionuclídeos, PET/CT, sendo realizado um levantamento através de pesquisa de sites com publicações científicas e base de dados on-line (bireme, google acadêmico e scielo), além de livros nas bibliotecas da Faculdade de Tecnologia de Botucatu e Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

O período de levantamento do estudo foi de 2000 até 2013.

Os textos foram selecionados por categoria e analisados conjuntamente.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Radionuclídeos emissores de pósitrons usados em PET/CT

A modalidade PET utiliza fármacos marcados com radionuclídeos emissores de pósitrons com meia-vida física relativamente curta (tabela 1), que na maioria, são produzidos em acelerador. Para a sua utilização, portanto, é necessário que haja um ciclotron próximo do local de exames (PHELPS, 2000).

Tabela 1- Características físicas dos radionuclídeos emissores de pósitrons

Radionuclídeo	Meia-vida física (min)	Energia do pósitron (MeV)	Penetração em partes moles (mm)	Método de produção
carbono-11	20	0,96	4,1	Acelerador
nitrogênio-13	10	1,19	5,4	Acelerador
oxigênio-15	2	1,73	7,3	Acelerador
flúor-18	110	0,635	2,4	Acelerador
gálio-68	68	1,9	8,1	Gerador
rubídio-82	1,3	3,15	15,0	Gerador

Fonte: Thrall; Ziessman, 2003.

De acordo com Thrall e Ziessman (2003), alguns radionuclídeos são elementos constituintes de organismos vivos, como o carbono, o oxigênio e o nitrogênio, tornando-os adequados para marcação de qualquer molécula de interesse biológico, em contrapartida, possuem meia-vida física curta, só podem ser utilizados se a clínica possuir um ciclotron em seu estabelecimento.

3.2 Traçadores marcados com Flúor-18 (^{18}F)

O radionuclídeo ^{18}F é ideal para imagens PET, pois apresenta características físicas adequadas e pode ser marcado por varios traçadores (tabela 2), além de permitir seu transporte e sua distribuição do sítio de produção aos serviços de PET (RAMOS; SOARES, 2011).

Tabela 2 – Traçadores marcados com Flúor-18 (^{18}F)

RADIOFÁRMACO	APLICAÇÃO CLÍNICA	UTILIZAÇÃO
^{18}F FDG- F (Fluorodeoxiglicose) Fonte: Thrall; Ziessman, 2003.	Metabolismo glicolítico	Oncologia – Neurologia – Cardiologia
^{18}F Fluoreto- F Fonte: Silveira et al., 2010.	Metabolismo ósseo	Anormalidades esqueléticas
^{18}F Fluorcolina- F (FCH- ^{18}F) Fonte: Ramos; Soares, 2011.	Síntese da acetilcolina	Oncologia – câncer próstata
^{18}F Fluorodi-hidroxi-fenilalanina (FDOPA- F) Fonte: Ramos; Soares, 2011.	Metabolismo dopamina	Tumores primários ou metástases de origem neuroendócrina
^{18}F Flúor-17-β-estradiol- F (FES) Fonte: Ramos; Soares, 2011.	Receptores de estrógenos	Câncer mama

3.3 Traçadores marcados com carbono-11 (^{11}C)

Por apresentar meia-vida física muito curta, a distribuição do ^{11}C para locais distantes do local de produção, se torna impossível, exigindo que os serviços de PET disponham de seus próprios ciclotrons (RAMOS; SOARES, 2011). O carbono avalia tumores e perfusão do miocárdio (tabela4).

Tabela 4 - Traçadores marcados com carbono-11 (^{11}C)

RADIOFÁRMACO	APLICAÇÃO CLÍNICA	UTILIZAÇÃO
Metionina-^{11}C (MET) Fonte: Veiga; Santos, 2005.	Metabolismo de aminoácidos	Proliferação tumoral - extensão da neoplasia
Acetato-^{11}C Fonte: Ramos; Soares, 2011 e	Metabolismo oxidativo	<ul style="list-style-type: none"> • ca de nasofaringe • ca de pulmão não pequenas células • ca de cólon renal • ca de próstata e ovário • meningiomas, gliomas, linfomas e timomas • Viabilidade

Braunwald; Zipes; Libby, 2003.		miocárdica
Colina-¹¹C Fonte: Ramos; Soares, 2011.	Síntese acetilcolina	Ca próstata - tumores cerebrais
Palmitato-¹¹C Fonte: Thrall; Ziessman, 2003.	Metabolismo oxidativo	Agente de perfusão do miocárdio

3.4 Traçador marcado com nitrogênio-13 (¹³N)

- **Amônia-¹³N**

Segundo Veiga e Santos (2005), o radiotraçador amônia-¹³N é considerado padrão para estudos de perfusão do miocárdio em PET.

Thrall e Ziessman (2003) descrevem que a amônia é extraída com taxa de 70 a 80% pela célula do miocárdio, quando o fluxo é normal. Apesar deste processo não ser ainda bem compreendido, a amônia fica retida na reação ácido glutâmico-glutamato (amônia se transforma em glutamina), esse grau de retenção depende do estado metabólico do miocárdio.

3.5 Traçador marcado com oxigênio-15 (¹⁵O)

- **Água-¹⁵O**

Usado em estudo de perfusão cerebral, o traçador difunde-se rapidamente no organismo, apresentando uma taxa de extração de aproximadamente 100% (VEIGA; SANTOS, 2005).

3.6 Traçador rubídio-82 (⁸²Rb)

O radionuclídeo ⁸²Rb é um traçador análogo ao potássio, é captado por transporte ativo, através da bomba de sódio e potássio. Usado para avaliar perfusão miocárdica, sendo extraído com uma taxa de 50-60%, decrescendo para 25-30% em altos fluxos (VEIGA; SANTOS, 2005).

3.7 Traçador marcado com gálio-68 (⁶⁸Ga)

- **DOTATOC-⁶⁸Ga**

O DOTA-D-Phe¹-Tyr³-octreotídeo (DOTATOC) marcado com ⁶⁸Ga (Figura 6), é semelhante à somatostatina (hormônio proteico produzido pelo pâncreas, que regula a glicemia e modula a secreção de insulina e glucagon). É usado para detectar lesões por tumores neuroendócrinos, apresentando-se superior ao traçador FDG-¹⁸F, pois este

possui baixa sensibilidade em detectar tumores de baixa atividade metabólica e crescimento lento (RAMOS; SOARES, 2011).

Atualmente o FDG-¹⁸F é o traçador mais empregado, porém, a aplicação deste radiofármaco possui algumas limitações clínicas importantes que estão motivando a busca de novos radiotraçadores, como, por exemplo, o Fluoreto-¹⁸F, que possui alta sensibilidade em avaliar metabolismo ósseo e alta resolução de imagem, comparado com a cintilografia com ^{99m}Tc-MDP, sendo altamente eficaz em diagnosticar tumores ósseos primários e metastáticos em estágio indetectável por outros métodos. Já aplicação da FCH-¹⁸F, baseia-se na síntese da acetilcolina, sendo usada para detectar Ca de próstata. A FDOPA-¹⁸F é usada para avaliar tumores primários ou metástases de origem neuroendócrina, através do metabolismo da dopamina. Na avaliação de Ca de mama, é usado o traçador FES-¹⁸F, sendo detectado através da expressão dos receptores de estrógenos.

A Metionina-¹¹C estuda a proliferação tumoral, através do metabolismo de aminoácidos. Já o Acetato-¹¹C é agregado aos lipídios de tecidos neoplásicos malignos, que apresentam baixo metabolismo oxidativo e alta síntese de lipídeos, é utilizado para detectar vários tipos de neoplasias e viabilidade miocárdica. A Colina- ¹¹C é um precursor na síntese de acetilcolina, sendo usada para avaliar Ca de próstata e tumores cerebrais. Através do metabolismo oxidativo, o Palmitato-¹¹C é utilizado como agente de perfusão do miocárdio.

Através do fluxo sanguíneo, a Amônia-¹³N e o ⁸²Rb são usados para avaliar perfusão do miocárdio. A Água-¹⁵O indica a perfusão cerebral através do fluxo sanguíneo. Por fim, o DOTATOC-⁶⁸Ga, um análogo à somatostatina, detecta tumores neuroendócrinos.

4 CONCLUSÕES

Os radionuclídeos mais empregados na PET/CT são: carbono-11, nitrogênio-13, oxigênio-15, flúor-18, rubídio-82 e gálio-68. Entre estes, o flúor-18 possui características físicas ideais para imagens PET, sendo, portanto, o mais utilizado atualmente. Os radiofármacos empregados na PET/CT são: FDG-¹⁸F, Fluoreto-¹⁸F, FCH-¹⁸F, FDOPA-¹⁸F, FES-¹⁸F, Metionina-¹¹C, Acetato-¹¹C, Colina- ¹¹C, Palmitato-¹¹C, Amônia-¹³N, Água-¹⁵O e DOTATOC-⁶⁸Ga. Entre estes, o FDG-¹⁸F é o mais empregado, sendo utilizado na maioria dos exames com PET como traçador do

metabolismo da glicose, para rastreamento tumoral e também para pesquisa de viabilidade miocárdica.

Já o grupo de radiotraçadores composto pelo FCH-¹⁸F, FDOPA-¹⁸F, FES-¹⁸F, Metionina-¹¹C, Acetato-¹¹C, Colina-¹¹C, Palmitato-¹¹C, Água-¹⁵O, ⁸²Rb e DOTATOC-⁶⁸Ga pertence a uma nova geração de radiofármacos ainda em pesquisa clínica, mas que certamente farão parte da rotina da PET e PET/CT em um futuro próximo.

O grande obstáculo e talvez a principal limitação da PET no tocante ao desenvolvimento de novos radiotraçadores está na meia-vida física muito curta dos radionuclídeos que mimetizam os compostos biológicos e dificulta a logística de sua distribuição, sendo indispensável à presença de um ciclotron na unidade PET/CT ou bem próximo a ela.

5 REFERÊNCIAS

- BRAUNWALD, E.; ZIPES, P.; LIBBY, P. **Tratado de medicina cardiovascular**, 2 ed. São Paulo: Editora Roca LTDA, 2003, p. 438/ v.1.
- BRIX, G. et al. A survey of PET activity in Germany during 1999. *Eur. J. Nucl. Med. Vienna*, v. 29, n. 8, p. 1091-1097, 2002.
- CHEN, M.; OTT, D.; POPE, T. **Radiologia Básica**. 2 ed. Porto Alegre: AMGH LTDA, 2012. 14-15p.
- DAHNER, W. **Radiologia – Manual de revisão**. 3 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. p. 858.
- PHELPS, ME. Inaugural article: pósitron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 97, n. 16, p. 9226-33, 2000.
- RAMOS, C.; SOARES, J. **PET e PET/CT em oncologia**: Sociedade Brasileira de Biologia Nuclear e Imagem Nuclear. São Paulo: Editora Atheneu, 2011. p. 417-425.
- ROBILOTTA, C. A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. *Revista Panam Salud Publica*, v. 20, n. (2/3), p. 134-42, 2006.
- SILVEIRA, M. B. et al. Synthesis, quality control and dosimetry of the radiopharmaceutical ¹⁸F-sodium fluoride produced at the Center for Development of Nuclear Technology – CDTN. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 46, n. 3, set. 2010.
- THRALL, J.; ZIESSMAN, H. **Medicina Nuclear**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan S.A., 2003. 408p.
- VEIGA, J.; SANTOS, M. Tomografia por emissão de pósitrons. *Revista. De La O.F.I.L*, Portugal, v. 15, n. 3, p. 42-44, 2005.