

**CENTRO ESTADUAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA PAULA SOUZA
FACULDADE DE TECNOLOGIA DE BOTUCATU
CURSO SUPERIOR DE TECNOLOGIA EM RADIOLOGIA**

JAQUELINE FERRUCI BARBOSA

RADIONUCLÍDEOS UTILIZADOS EM PET/CT E SUAS APLICAÇÕES CLÍNICAS

Botucatu-SP
Junho-2013

**CENTRO ESTADUAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA PAULA SOUZA
FACULDADE DE TECNOLOGIA DE BOTUCATU
CURSO SUPERIOR DE TECNOLOGIA EM RADIOLOGIA**

JAQUELINE FERRUCI BARBOSA

RADIONUCLÍDEOS UTILIZADOS EM PET/CT E SUAS APLICAÇÕES CLÍNICAS

Orientador: Prof. Ms. Leandro Bolognesi

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
FATEC - Faculdade de Tecnologia de
Botucatu, para obtenção do título de
Tecnólogo no Curso Superior de Radiologia.

Botucatu-SP
Junho-2013

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Ms. Leandro Bolognesi, pela orientação, pela atenção e dedicação neste projeto.

Aos meus colegas de curso, pelos momentos de convívio e troca de ideias.

As minhas amigas Ana e Manoela, pela amizade e parceria durante estes três anos.

A todos os professores (Raquel, Vivian, Marjorie, Mariele, Milena, Rejane, Paulo, Luiz, Carlos Cleyton, Renato, José Goldberg, Marco Antônio, Fábio, Gislaine, Edson, Sergio e Adriane) que contribuíram para o meu crescimento, através de seus conhecimentos.

A todos os profissionais da UNESP, pela aquisição de informações e vivência de experiência.

Aos funcionários da FATEC pela competência.

A todos os meus familiares, que sempre me apoiaram em especial aos meus pais, avós e irmãos, pelos sacrifícios, pela ajuda, pelos incentivos, pela amizade e, sobretudo, pela preocupação; Obrigada... Por estarem sempre ao meu lado!

Permitam-me ainda, um agradecimento muito especial, ao meu noivo Aislan, pelo carinho, amor e dedicação, pois trata-se de uma pessoa muito importante na minha vida, que sempre me apoiou durante esses dez anos.

Por fim, não poderia deixar de agradecer a Deus, por estar sempre comigo, nas horas alegres e também nas difíceis, me dando forças para continuar e alcançar meus objetivos.

Obrigada!

“A grande conquista é o resultado de pequenas vitórias que passam despercebidas.”

Paulo Coelho

RESUMO

A tomografia por emissão de pósitron acoplada a uma tomografia computadorizada é uma modalidade médica no diagnóstico de vários tipos de lesões, possui alta sensibilidade e especificidade, pois funde a imagem fisiológica com a anatômica. O objetivo deste estudo é identificar os radionuclídeos tradicionalmente empregados na tomografia por emissão de pósitron descritos na literatura, bem como a nova geração de radiofármacos utilizados nesta técnica e suas respectivas aplicações clínicas. Trata-se de um estudo de atualização da literatura a partir de periódicos e livros, realizado através de pesquisas de sites com publicações científicas e base de dados on-line. Dessa forma, concluímos que, dentre os radiofármacos empregados em PET/CT, o FDG-¹⁸F é o mais utilizado atualmente na maioria dos exames com PET como traçador do metabolismo da glicose, para rastreamento tumoral e também para pesquisa de viabilidade miocárdica, devido às características físicas do radionuclídeo ¹⁸F. 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.

PALAVRAS-CHAVE: Medicina Nuclear. PET/CT. Radionuclídeos.

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1 Imagem de Wilhelm C. Roentgen.	10
2 Imagem de Antoine H. Becquerel.	10
3 Esquema de decaimento do carbono-11 para boro-11 e aniquilação do pósitron com elétron, e posteriormente do par de fótons de 511 keV cada, em direções opostas.	13
4 Esquema de detecção em coincidência em uma câmara Pet.	14
5 Circuito em coincidência na Pet.	15
6 Bloco de detectores de um PET scanner Siemens-CTI ECAT 951. Com as quatro fotomultiplicadoras quadradas acopladas. O PET scanner contém 128 desses módulos no total ou 8192 elementos individuais de detectores de BGO.	17
7 PET-CT scanner (Siemens Medical Solution, Chicago, IL, USA). O desenho do arranjo incorpora um CT scanner espiral multidetector e um PET scanner LSO. As dimensões do gantry são 228 cm de largura, 200 cm de altura e 168 cm de profundidade. A separação do campo de visão do CT e PET é cerca de 80 cm. A extensão da maca para aquisição da imagem é de 190 cm para CT e PET. O diâmetro do gantry é 70 cm.	18
8 PET-CT scan de corpo inteiro com FDG. Plano coronal e corte sagital. Imagem CT (fileira superior), imagem PET (fileira do meio) e fusão das imagens PET-CT (fileira inferior).	18
9 Ciclotron usado pelo CRCN é o modelo “Cyclone®”.	19
10 Imagens de corpo inteiro, obtidas com a PET/CT. Operando em modo 3D, usando dados da CT para correção de atenuação. Imagem FDG PET coronal de corpo inteiro, imagem de CT com reconstrução coronal e fusão das imagens PET e CT.	26
11 Cintilografia óssea de corpo inteiro com MDP- ^{99m} Tc, (B) PET ósseo com Fluoreto- ¹⁸ F.	27
12 FDOPA- ¹⁸ F PET/CT coronal caracterizando massa adrenal de suspeita neuroendócrina. Imagem coronal PET, fusão de imagens PET/CT e CT, demonstram acumulação de FDOPA em um feocromocitoma esquerdo solitário.	28
13 Mulher de 71 anos de idade, com suspeita de um tipo de tumor carcinóide. DOTATOC- ⁶⁸ Ga PET mostra um aumento da captação limitada, marcado no canto inferior do abdômen, TC não mostra nenhuma anormalidade, fusão PET/CT demonstra claramente uma alta expressão do receptor somatotropina em uma pequena mancha de alça intestinal, representando rede primária.	32

LISTA DE TABELAS

Tabela	Pág.
1 Cristais utilizados na PET.....	16
2 Características físicas dos radionuclídeos emissores de pósitrons.....	22
3 Radiofármacos emissores de pósitrons e suas aplicações clínicas.....	24

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
1.1 Objetivo.....	9
1.2 Justificava(s).....	9
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	10
2.1 Breve história da medicina nuclear até os dias atuais.....	10
2.2 Radioatividade e decaimento radioativo.....	12
2.3 Sistemas de tomografia por emissão de pósitron.....	13
2.3.1 Combinação PET/CT.....	17
2.4 Produção dos radionuclídeos emissores de pósitrons – Cíclotron.....	19
3 METODOLOGIA.....	21
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
4.1 Radionuclídeos emissores de pósitrons usados em PET/CT.....	22
4.2 Radiofármacos empregados em PET/CT.....	23
4.2.1 Traçadores marcados com Flúor-18 (¹⁸F).....	25
4.2.2 Traçadores marcados com carbono-11 (¹¹C).....	29
4.2.3 Traçador marcado com nitrogênio-13 (¹³N).....	31
4.2.4 Traçador marcado com oxigênio-15 (¹⁵O).....	31
4.2.5 Traçador rubídio-82 (⁸²Rb).....	31
4.2.6 Traçador marcado com gálio-68 (⁶⁸Ga).....	32
5 CONCLUSÕES.....	34
REFERÊNCIAS.....	35

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).

No Brasil, os radiofármacos utilizados em medicina nuclear são produzidos e distribuídos pelos Institutos da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) e Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) (ARAUJO et al. 2008).

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).

1.1 Objetivos

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.

1.2 Justificativa(s)

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 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Breve história da medicina nuclear até os dias atuais

Em 1895, o físico alemão Wilhelm C. Roentgen (Figura 1) descobriu os raios-x estudando a condutibilidade dos gases, através de uma válvula em uma sala escura. A certa distância da válvula possuía uma folha de papel tratada com platino cianeto de bário usada como tela, com espanto a viu brilhar, emitindo luz. Em 1991, foi homenageado com o primeiro Prêmio Nobel da Física (CHOPPIN; LILJENZIN; RYDBERG, 1995).

Figura 1- Wilhelm C. Roentgen



Fonte: CNEN, 2013.

Antoine H. Becquerel (Figura 2), em 1896, descobriu a radiação originada do elemento natural urânio, (OKUMO; YOSHIMURA, 2010). Esta radiação foi chamada de radioatividade, em 1898, pela polonesa Marie S. Curie (FONSECA, 2001).

Figura 2 – Antoine H. Becquerel



Fonte: CNEN, 2013.

O casal Irène Curie e Frédéric Joliot, recebeu o Prêmio Nobel pela descoberta da radioatividade artificial (OKUMO; YOSHIMURA, 2010).

Em 1900, pouco após a descoberta de Becquerel, os físicos Ernest Rutherford, Pierre Curie e Paul U. Villard identificaram de forma independente e quase simultaneamente três tipos de radiações, sendo denominadas como alfa, beta e gama (FONSECA, 2001).

Em 1911, Mme. Curie ganhou Prêmio Nobel, pela descoberta dos elementos rádio e polônio (OKUMO; YOSHIMURA, 2010).

Já em 1913, o químico húngaro George de Hevesy, propôs o “princípio traçador”, realizando experimento com nitrato de chumbo marcado com o radionuclídeo ^{210}Pb (Plumbun), mostrando sua absorção e seu deslocamento em plantas, fazendo com que essa modalidade médica fosse possível (ROBILOTTA, 2006).

A invenção e construção do ciclotron, em 1930 possibilitou à produção de radionuclídeos artificiais, através do bombardeamento de núcleos alvos por partículas positivas aceleradas, sendo inventado e construído por Ernest Orlando Lawrence e Milton Stanley Livingstone (OKUMO; YOSHIMURA, 2010).

Contudo, durante a Segunda Guerra Mundial, a chegada do reator nuclear de fissão possibilitou à produção de radionuclídeos para uso médico, sendo poucos os isótopos radioativos para esta finalidade, o mais usado era o iodo (^{131}I), na forma de iodeto, que enfocava a avaliação da glândula tireoide e suas disfunções. O Geiger-Muller era o detector mais importante usado para medir radiação gama, porém, não distinguia a energia, tampouco, produzia imagens da produção do composto (ROBILOTTA, 2006).

Hal Anger, em 1958, desenvolveu a câmara de cintilação, as imagens eram exibidas em um tubo de raios catódicos, e armazenadas em filmes radiográficos, hoje as modernas são provenientes da câmara Anger (ANGER, 1958).

Em 1960, com a chegada dos computadores, tornou-se possível registrar, armazenar e manipular as imagens obtidas nas câmaras de cintilação (ROBILOTTA, 2006).

Na década de 70 foi desenvolvida tomografia por emissão de fóton único, SPECT por David E. Kuhl e sua equipe na Universidade da Pensilvânia (KUHL et al. 1976).

A PET foi desenvolvida por Gordon L. Brownell e colaboradores, no Hospital Geral de Massachusetts (BROWNELL; BURNHAM, 1972).

A PET firmou-se definitivamente em 1990, marcado inicialmente carbono (^{14}C) por Sokoloff et al. (1977) e, posteriormente, com flúor (^{18}F) por Ido et al. (1978). O sistema combinado da PET com a tomografia computadorizada (CT) PET/CT, foi desenvolvido por David W. Townsend e equipe (BEYER et al. 2000). O acoplamento de um tomógrafo por emissão de pósitron a outro por emissão de raios-x permite realizar a fusão das imagens, além de vários benefícios aos médicos e seus pacientes (ROBILOTTA, 2006).

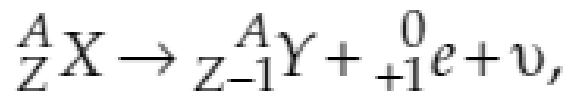
Hoje, os equipamentos PET/CT estão disponíveis em quase todos os estados brasileiros, se tornando uma realidade em nosso território (CRCN, 2012).

2.2 Radioatividade e decaimento radioativo

A radioatividade está relacionada com um átomo instável, ou seja, um átomo com excesso de energia em seu núcleo (radioativo), para poder se estabilizar, emite radiação. Assim como na natureza, existem materiais radioativos, podemos também obtê-los artificialmente, através de elementos químicos (NOBREGA, 2012).

O decaimento radioativo não resulta apenas na transformação de um elemento nuclear em outro, mas também, na transformação de massa em energia, tornando o átomo estável pela emissão de radiação, perdendo energia (radiação gama) e ou massa (partículas alfa e beta) (NOBREGA, 2012).

O decaimento radioativo utilizado em PET/CT é por emissão de pósitron (β^+), como demonstrado a seguir (NOBREGA, 2012).

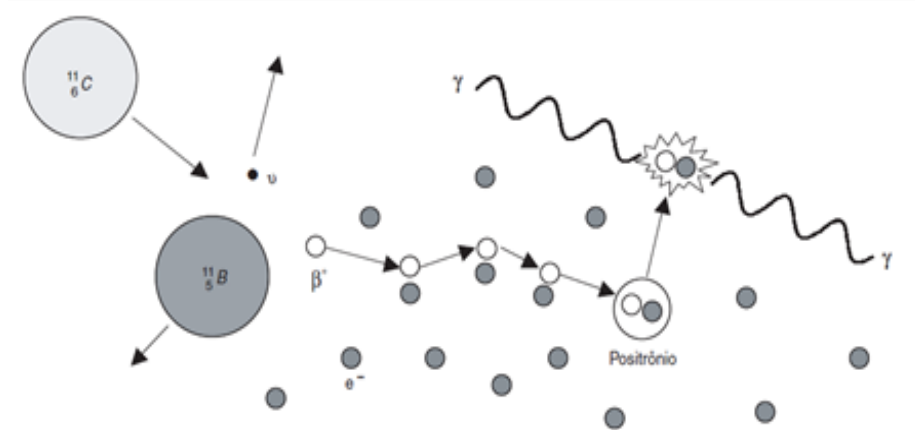


A: Massa Z: Número atômico X: Radionuclídeo pai Y: Radionuclídeo filho e: Pósitron

O radionuclídeo pai decai para o nuclídeo filho, com a subsequente emissão de um pósitron e um neutrino (ROBILOTTA, 2006).

A emissão de um pósitron resulta em menor número atômico, mantendo o número de massa, ou seja, um próton é convertido em um nêutron, emitindo um pósitron e um neutrino (a possibilidade de um neutrino reagir com o tecido é pequena, pois não possui número de massa, não sendo, portanto, relevante para medicina nuclear). Quando o pósitron encontra com o elétron, ocorre uma aniquilação: duas partículas desaparecem com a emissão de dois fótons gama, com energias iguais a 511 Kev em sentidos opostos (Figura 3) (NOBREGA, 2012)

Figura 3 - Esquema de decaimento do carbono (^{11}C) para boro (^{11}B) e aniquilação do pósitron com elétron, e posteriormente a formação do par de fótons de 511 keV cada, em direções opostas.



Fonte: Robilotta, 2006.

2.3 Sistemas de tomografia por emissão de pósitron

O princípio da tomografia por emissão de pósitron consiste em estudar fisiologia e o metabolismo dos seres humanos *in vivo*, a partir do decaimento de um determinado radionuclídeo com a subsequente detecção externa dos fótons gama emitidos, resultante da aniquilação do pósitron (TOCHON et al. 1999).

A tecnologia PET combinada com radiofármacos (composto formado por uma solução fisiológica, cuja molécula tem afinidade por determinado local do organismo, sendo associado a um radionuclídeo que se ligue facilmente à solução), fornece informações sobre a distribuição do fármaco no organismo (NOBREGA, 2012).

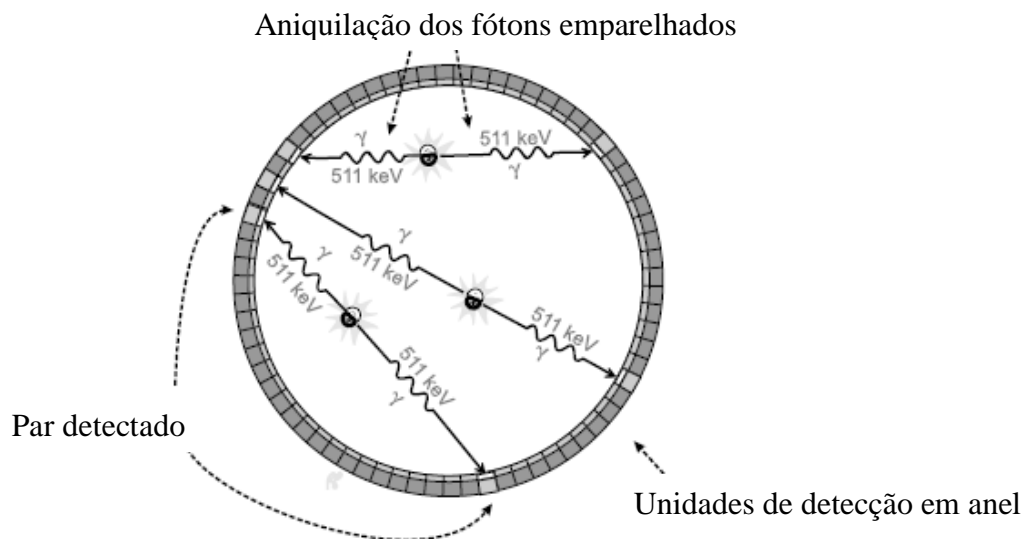
Segundo Nobrega (2012), primeiro injeta o radiofármaco emissor de pósitron, este pósitron se choca com um elétron do tecido sucedendo à aniquilação.

O pósitron ejetado percorre uma distância antes de colidir com o elétron e sofrer aniquilação. Essa distância média percorrida pelo pósitron, é que vai determinar a escolha do radionuclídeo a ser utilizado, pois é muito importante esta propriedade para área médica, devido à localização exata da aniquilação, podendo afetar a resolução espacial do equipamento (FAHEY, 2002).

Robilotta (2006) diz que essa energia de 511 keV em direções opostas é detectada através de um circuito de coincidência, a colimação é realizada eletronicamente para registrar os eventos, dispensando o uso de colimadores, resultando em maior sensibilidade (Figura 4).

Segundo Lopes (2009), os fótons gama são detectados pelos cristais cintiladores que convertem os raios gama em fótons luz, enquanto que, as fotomultiplicadoras ampliam esses fótons luz e transforma-os em sinais elétricos, que posteriormente serão processados gerando as imagens.

Figura 4 - Esquema de detecção em coincidência em uma câmara PET.



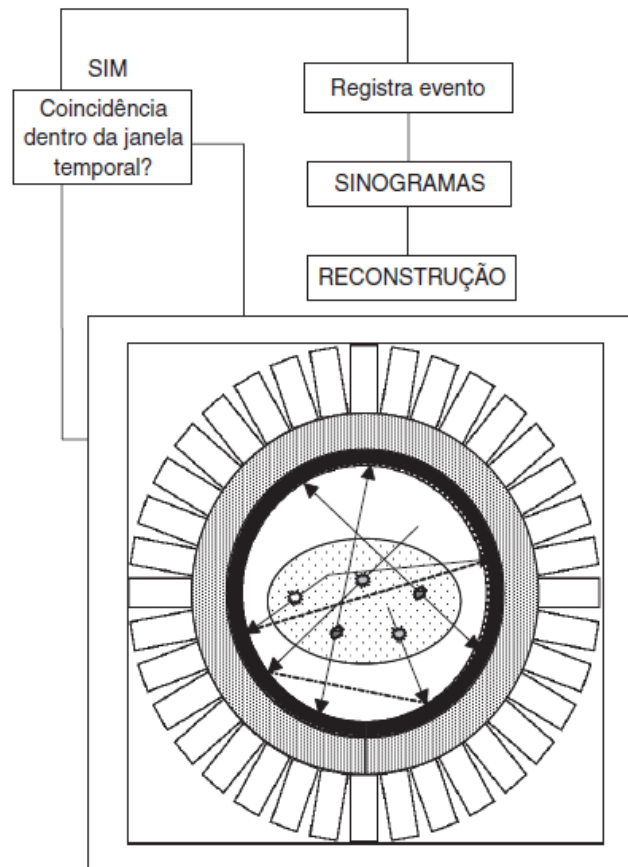
Fonte: Powsner; Powsner, 2006.

A linha que une dois fótons gama detectados define a linha de resposta, que posteriormente será utilizado na reconstrução do corte tomográfico. Se dois fótons detectados derivar-se da mesma aniquilação, sem interagir com o meio, o evento é denominado verdadeiro. Se esses fótons originar-se da mesma aniquilação, mas um deles interagir com o meio e atingir o cristal, o local é chamado de evento espalhado, contudo, se o par detectado não provier da mesma aniquilação, esse par definirá uma linha de resposta errada, resultando em um evento aleatório, contribuindo para aumentar o ruído da imagem (Figura 5) (NOBREGA, 2012).

As aniquilações ocorrem simultaneamente, portanto, nem todos os eventos são verdadeiros, necessitando excluir ou minimizar esses eventos não verdadeiros (aleatórios), para que no final essa imagem seja mais próxima possível da distribuição real (NOBREGA,

2012). São indesejáveis os eventos espalhados ou os aleatórios, pois reduzem a resolução da imagem devido à contribuição para contagem de fundo da mesma (POWSNER; POWSNER, 2006).

Figura 5 – Circuito de coincidência na PET



^a Linhas de resposta cheias = eventos verdadeiros; linha de resposta tracejada = evento espalhado; linha de resposta traço-ponto = evento aleatório.

Fonte: Robilotta, 2006

A função do cristal na PET é converter os raios gama de 511 keV em fótons luz, a intensidade do fóton luz é proporcional à energia depositada no cristal. Os cristais utilizados na PET (Tabela 1) possuem maior densidade e maior número atômico (z), melhorando a eficiência de detecção desses fótons. É desejável que o cristal apresente menor tempo de decaimento, pois quanto menor o tempo de excitação do cristal, melhor será sensibilidade, pois se outro fóton incidir sobre o cristal excitado, este não será detectado (POWSNER; POWSNER, 2006).

Tabela 1 – Cristais utilizados na PET

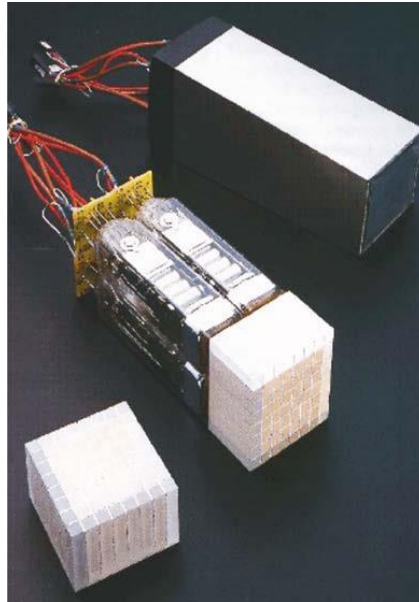
Cristal	Densidade (g/cm ³)	Tempo decaimento (ns)
Nal(Tl) (Iodeto de sódio)	3,67	230,0
BGO (Germanato de Bismuto)	7,13	300,0
LSO (Oxiortosilicato de Lutécio)	7,40	040,0
GSO (Oxiortosilicato de Gadolínio)	6,71	060,0

Fonte: Powsner; Powsner, 2006.

O cristal de Nal(Tl) foi substituído por materiais de alta densidade e maior número atômico, pois o Nal(Tl) possui baixa eficiência para fótons gama acima de 200 keV, resultado de sua baixa densidade, além de ser altamente higroscópico. O BGO é mais denso, mas possui um tempo de decaimento maior, limitando a resolução em termos de tempo de coincidência. Posteriormente surgem os cristais de LSO, que apresentam alto número atômico, baixa constante de decaimento, sendo então, o mais utilizado atualmente (POWSNER; POWSNER, 2006).

De acordo com Nobrega (2012), a PET possui um conjunto de detectores que se distribuem pelo gantry e são acoplados a vários tubos fotomultiplicadoras que alimentam um sistema de análise, discriminação e processamento, que posteriormente será a imagem tomográfica (Figura 6).

Figura 6 - Bloco de detectores de um PET scanner Siemens-CTI ECAT 951. O bloco de BGO seccionado (8 x 8 elementos) está no canto inferior esquerdo da figura, com as quatro fotomultiplicadoras quadradas acopladas (centro da figura) e o módulo final no canto superior direito. O PET scanner contém 128 desses módulos no total ou 8192 elementos individuais de detectores de BGO.



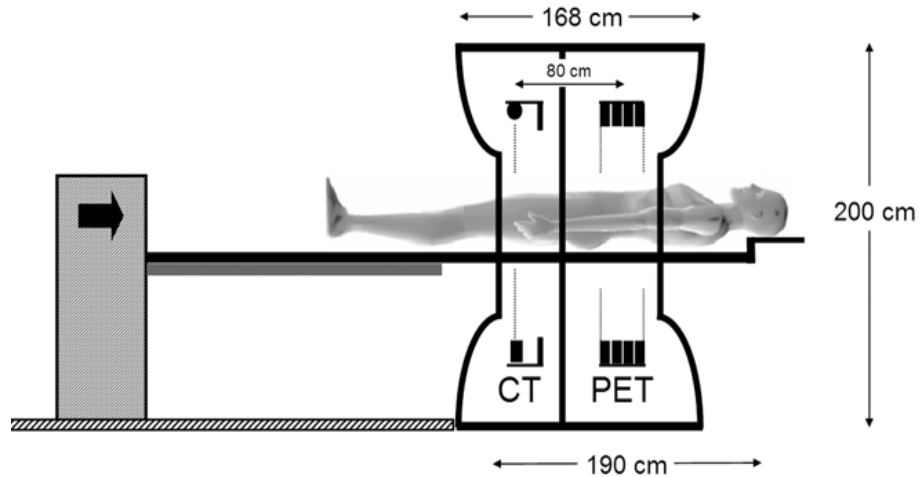
Fonte: Bailey et al., 2005.

2.3.1 Combinação PET/CT

O advento da união PET com a CT (Figura 7) possibilitou em um único exame estudar a imagem funcional com a anatômica, ocasionando um grande avanço no diagnóstico por imagem (NOBREGA, 2012).

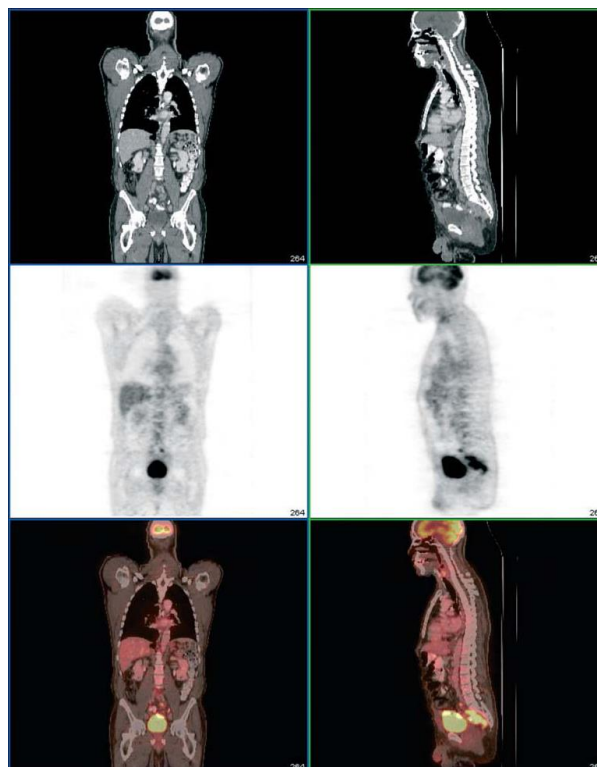
Segundo Powsner e Powsner (2006), a PET não é específica para localizar achados anormais com anatomia. Para resolver este problema, à fusão dessas imagens são feitas por um software de computador (Figura 8). A vantagem desta junção é que o paciente permanece no mesmo posicionamento durante as aquisições, evitando erros no registro das imagens (Figura 7). Geralmente realiza-se a CT (segundos) antes de adquirir a PET (minutos).

Figura 7– PET-CT scanner (Siemens Medical Solution, Chicago, IL, USA). O desenho do arranjo incorpora um CT scanner espiral multidetector e um PET scanner LSO. As dimensões do gantry são 228 cm de largura, 200 cm de altura e 168 cm de profundidade. A separação do campo de visão do CT e PET é cerca de 80 cm. A extensão da maca para aquisição da imagem é de 190 cm para CT e PET. O diâmetro do gantry é 70 cm.



Fonte: Valk et al., 2006.

Figura 8 - PET-CT scan de corpo inteiro com FDG. Plano coronal (coluna da esquerda) e corte sagital (coluna da direita). Imagem CT (fileira superior), imagem PET (fileira do meio) e fusão das imagens PET-CT (fileira inferior).



Fonte: Valk et al., 2006.

Hahn e Pfluger (2006), disseram que a combinação PET/CT apresenta várias vantagens, porém, esta combinação aumenta a exposição do paciente à radiação ionizante. Para reduzir essa exposição à radiação, pode explorar a técnica de realizar a CT com dose satisfatória, apenas para corrigir atenuação da PET de 13-20 mAs, comparado com a TC diagnóstica que utiliza entre 100-150 mAs, então, a TC na PET vai apenas localizar as estruturas, sem informações diagnósticas.

Mas se os exames forem realizados separadamente, pode haver um atraso no diagnóstico, além de vários outros riscos como no caso de pacientes pediátricos que necessitem de anestesia (FRANZIUS; JUERGENS, 2006).

2.4 Produção dos radionuclídeos emissores de pósitrons - Cíclotron

De acordo com Lopes (2009), os elementos radioativos naturais, apresentam meia-vida física longa, além de promover ao organismo elevada exposição à radiação, tornando seu uso inviável para diagnóstico. Dessa forma, a produção de radionuclídeos artificiais é possível através de reatores nucleares, aceleradores de partículas (cíclotron), podendo ainda, ser acessíveis através de geradores.

Os radionuclídeos emissores de pósitrons utilizados em PET, são produzidos, em sua maioria, em cíclotron (Figura 9), um acelerador de partículas que necessita de uma fonte de íons para gerar íons de hidrogênio a serem acelerados (PEREGRINO et al. 2004).

Figura 9 - Cíclotron usado pelo CRCN é o modelo “Cyclone[®]”



Fonte: CRCN, 2012.

Cíclotron é um dispositivo circular onde as partículas são aceleradas (prótons) dentro do vácuo. Essas partículas colidem contra um alvo, os átomos contidos neste alvo através do bombardeamento, são transformados em radionuclídeos artificiais (CENTRO REGIONAL DE CIÊNCIAS NUCLEARES - CRCN, 2012).

Alguns radionuclídeos usados em PET, provém de gerador (separação de filhos com meia-vida física curta, de pais radioativos com meia-vida física longa, exemplo $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$), que por vez, são fontes simples e podem ser instalados na sala junto à PET. Seu custo é bem inferior ao de um cíclotron, o qual, apresenta um alto custo de instalação, necessitando de uma sala quase igual a do tomógrafo. Os cíclotrons também podem estar localizados em unidades periféricas, a uma distância de 1 a 2 horas de viagem, o que elimina a necessidade de um cíclotron no estabelecimento (PEREGRINO et al. 2004).

3 METODOLOGIA

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, com exceção dos periódicos de 1958 a 1978, relacionados com a história da medicina nuclear.

Os textos foram selecionados por categoria e analisados conjuntamente.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 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 2), 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 2- 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.

O radionuclídeo carbono-11 (^{11}C) é produzido em ciclotron, possui meia-vida de 20 minutos e decai em boro-11 (^{11}B). Portanto, deve haver um ciclotron no sítio de exame (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

A meia-vida do nitrogênio-13 (^{13}N) é de 10 minutos, decai em carbono-13 (^{13}C), e é produzido em ciclotron. Usado em estudo de perfusão do miocárdio através do fluxo sanguíneo (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

O radionuclídeo oxigênio-15 (^{15}O) é produzido em ciclotron, possui meia-vida de 2 minutos, decai em nitrogênio-15 (^{15}N). Usado para avaliar fluxo sanguíneo e consumo de oxigênio em diferentes regiões do cérebro (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

O radionuclídeo flúor-18 (^{18}F) é produzido em ciclotron, com meia-vida física de 110 minutos, decai em oxigênio-18 (^{18}O). A distância percorrida pelo pósitron em partes moles é pequena (2,4 mm) e sua energia é de 0,635 MeV, o que garante boa resolução espacial da imagem. Devido a essas características, é o radionuclídeo mais usado na PET (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

O gálio-68 (^{68}Ga) provém de gerador, a partir do pai germânio-68 (^{68}Ge) que possui meia-vida física de 270,8 dias. A meia-vida física do ^{68}Ga é de 68 minutos, decai para zinco-68 (^{68}Zn) com energia de 1,92 MeV (ZHERNOSEKOV, 2006).

O rubídio-82 (^{82}Rb) é produzido em gerador, provém do radionuclídeo pai estrôncio-82 (^{82}Sr) que possui meia-vida física longa de 25 dias. A meia-vida física do ^{82}Rb é de 1,3 minutos (78 segundos), decai em criptônio-82 (^{82}Kr) e possui alta energia de 3,15 MeV. Antes de sofrer aniquilação, seu pósitron atravessa uma maior extensão nos tecidos moles, limitando seu uso (THRALL; ZIESSMAN, 2001).

4.2 Radiofármacos empregados em PET/CT

De acordo com a CNEN (2013), radiofármaco é um composto marcado com material radioativo, que pode ser empregado para diagnóstico e terapia.

A modalidade PET permite estudar vários processos bioquímicos e fisiológicos, como:

- Metabolismo energético
- Taxa de síntese proteica
- Taxa de consumo de oxigênio
- Proliferação celular
- Atividade enzimática
- Metabolismo oxidativo
- PH intracelular
- Fluxo sanguíneo

Em conformidade com Veiga e Santos (2005), o radiofármaco ideal para realizar o estudo *in vivo* em PET, deve apresentar algumas características, tais como:

- Fácil penetração no tecido alvo
- Baixa absorção inespecífica
- Elevada afinidade por seu local de ligação
- Metabolização escassa ou nula

Na tabela 3 encontram-se alguns radiofármacos empregados em PET/CT e suas respectivas aplicações.

Tabela 3- Radiofármacos emissores de pósitrons e suas aplicações clínicas

Radiofármacos	Aplicações
(¹¹ C) acetato	Metabolismo oxidativo
(¹¹ C) colina	Síntese acetilcolina
(¹¹ C) nicotina	Receptores nicotínicos
(¹¹ C) metionina	Metabolismo de aminoácidos
(¹¹ C) palmitato	Metabolismo oxidativo
(¹³ N) amônia	Fluxo sanguíneo
(¹⁵ O) água	Fluxo sanguíneo
(¹⁵ O) CO ₂	Fluxo sanguíneo
(¹⁵ O) O ₂	Consumo de oxigênio
(¹⁸ F) FDG	Metabolismo glicolítico
(¹⁸ F) fluoroestradiol	Receptores de estrógenos
(¹⁸ F) fluoro-tirosina	Metabolismo aminoácidos
(¹⁸ F) FDOPA	Metabolismo dopamina
(¹⁸ F) fluoreto	Metabolismo ósseo

Fonte: Sanchez, 2001.

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

O radionuclídeo ^{18}F é ideal para imagens PET, pois apresenta características físicas adequadas, permitindo seu transporte e sua distribuição do sítio de produção aos serviços de PET (RAMOS; SOARES, 2011).

- **FDG- ^{18}F (Fluorodeoxiglicose)**

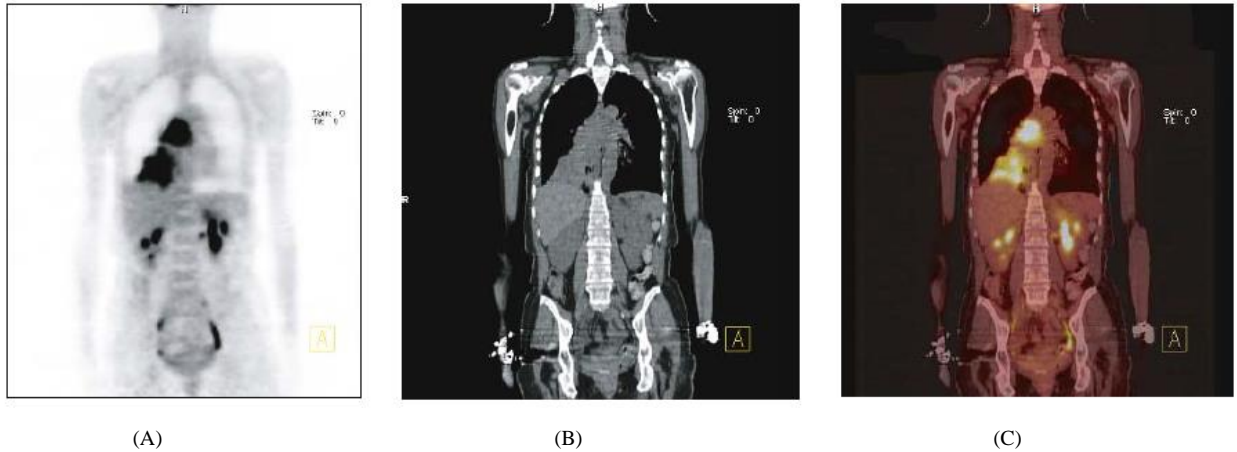
Segundo Thrall e Ziessman (2003), estudos evidenciaram a captação de FDG- ^{18}F (Figura 10) em vários tumores, caracterizando como um marcador tumoral mais usado no mundo inteiro. O FDG- ^{18}F é um análogo da glicose, sendo um traçador deste metabolismo, penetrando na célula pelo transporte da glicose. Dentro da célula, sofre um processo de fosforilação pela hexoquinase ^{18}F -FDG-6-fosfato (formada após a fosforilação). A partir desse ponto, a glicose não consegue prosseguir o caminho do metabolismo, ficando retida dentro da célula.

As funções do FDG- ^{18}F como marcador tumoral são: diferenciar tumor maligno de benigno, dar suporte no estadiamento de doenças malignas, diferenciar recidiva tumoral e alterações induzidas pelo tratamento, bem como a resposta terapêutica (CAMARGO, 2005).

Além de ser um traçador tumoral, o FDG- ^{18}F avalia distúrbios neurológicos como AVC, epilepsia, demência e distúrbios da consciência. O metabolismo cerebral é baseado exclusivamente na glicose, portanto, o FDG- ^{18}F é captado pelas células neuronais da mesma forma que a glicose, e é fosforilado (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

Embora o FDG- ^{18}F apresente algumas vantagens, ele possui limitações como, a elevada captação de radiofármaco em lesões inflamatórias e também no cérebro, resultando em falso-positivo. Além de não ser totalmente absorvido pelos rins, é eliminado pelo trato urinário, o que interfere na interpretação de eventuais lesões neoplásicas nos rins, ureteres, bexiga, estruturas adjacentes como ovários e útero (RAMOS; SOARES, 2011).

Figura 10-Imagens de corpo inteiro, obtidas com a PET/CT. Operando em modo 3D, usando dados da CT para correção de atenuação. (A) Imagem FDG PET coronal de corpo inteiro, (B) Imagem de CT com reconstrução coronal, (C) Fusão das imagens PET e CT.



Fonte: Bailey et al. 2005.

- **Fluoreto de sódio-¹⁸F**

Segundo Silveira et al. (2010), para avaliar metabolismo ósseo é usado o radiofármaco fluoreto-¹⁸F, pois a captação óssea ocorre pela troca do íon fluoreto, com os cristais de hidroxiapatita (predominantemente na superfície do osso), sendo um bom indicador de remodelação óssea (atividade osteoblástica). Este radiofármaco com a imagem PET apresenta duas vezes mais absorção no osso e alta resolução de imagem (Figura 11), comparado com a cintilografia óssea com ^{99m}Tc-MDP (tecnécio-99-metilenodifosfonato). Contudo, a taxa de falso-positivo é geralmente superior com fluoreto-¹⁸F, pois este é mais sensível em detectar lesões benignas.

As imagens da PET/CT exibem especificidade superior à da cintilografia, conveniente a associação da imagem anatômica da CT para interpretá-las (RAMOS; SOARES, 2011).

Figura 11- (A) Cintilografia óssea de corpo inteiro com MDP-^{99m}Tc, (B) PET ósseo com Fluoreto-¹⁸F.



Fonte: Biagini, 2008.

Fonte: Santini, 2013.

- **Fluorcolina-¹⁸F (FCH-¹⁸F)**

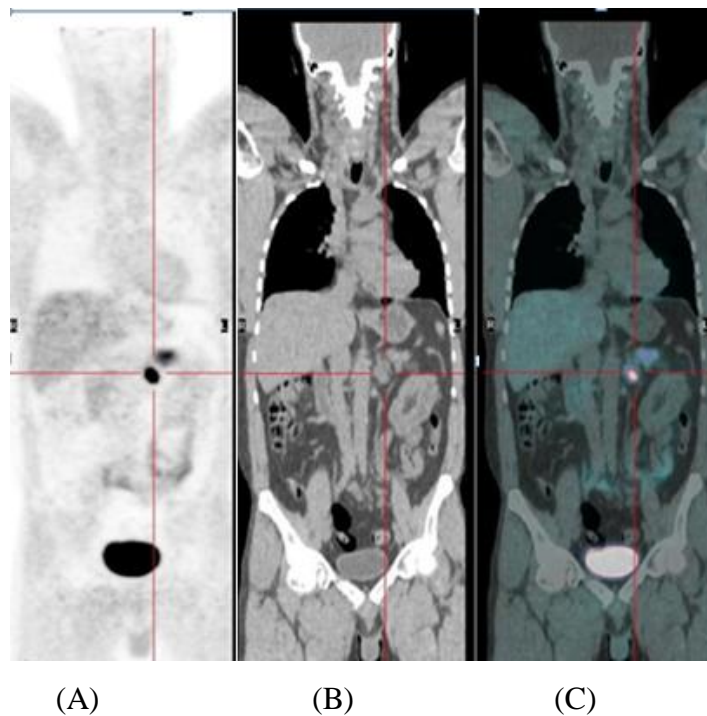
A colina é encontrada nos lipídeos presentes na membrana celular, é essencial na síntese dos fosfolipídios. Por causa da rápida multiplicação das células, há uma captação aumentada da colina em células tumorais, devido à proliferação celular. A FCH-¹⁸F pode ser usada em estudo de pacientes com câncer de próstata. Já no estadiamento do câncer primário de próstata a PET/CT com FCH-¹⁸F não tem muito valor, porque este traçador também é captado na hiperplasia prostática benigna. Estudos compararam a colina-¹¹C ao FCH-¹⁸F, em pacientes com câncer de próstata, este estudo evidenciou que colina-¹¹C apresenta maior sensibilidade para detecção de metástases em relação ao FCH-¹⁸F. Devido à meia-vida curta do ¹¹C o uso da FCH-¹⁸F é uma alternativa, pois apresenta maior resolução devido as suas características físicas, sendo usado para avaliar recidiva local e metástases à distância (RAMOS; SOARES, 2011).

- **Fluorodi-hidroxifenilalanina (FDOPA-¹⁸F)**

A FDOPA é semelhante ao aminoácido L-DOPA (L-dihidroxifenilalanina/Levodopa), seu transporte é através da barreira hematoencefálica associando-se a outros aminoácidos (transportador de aminoácidos). É usado nos estudos de tumores primários ou metástases de origem neuroendócrina (tumores neuroendócrinos, tumores de glômus, câncer de tireoide, câncer pulmonar de pequenas células e feocromocitomas). Em razão da meia-vida curta do ¹¹C, e seus problemas logísticos, a FDOPA-¹⁸F pode substituir este traçador, pois os tumores neuroendócrinos apresentam elevada captação de FDOPA-¹⁸F (Figura 12) nas imagens PET (RAMOS; SOARES, 2011).

Montravers et al. (2006) realizaram um estudo em PET com FDOPA-¹⁸F, num total de 19 pacientes com tumores neuroendócrinos do abdome, este estudo evidenciou 93% de sensibilidade e 89% de acurácia na detecção de lesões.

Figura 12-FDOPA-¹⁸F PET/CT coronal, caracterizando massa adrenal de suspeita neuroendócrina. (A) coronal PET, (B) CT, (C) fusão de imagens PET/CT, demonstram acumulação de FDOPA em um feocromocitoma esquerdo solitário.



Fonte: Wong et al. 2012.

- **Flúor-17- β -estradiol-¹⁸F (FES)**

Alguns tumores malignos expressam receptores de estrógenos (RE), cuja expressão pode ser usada como um indicador da resposta à terapia antiestrogênica. O sucesso dessa terapia depende da expressão dos receptores funcionais de estrógeno. Estudos demonstraram que a intensidade de captação de FES pelos tumores primários e metastáticos está relacionada com a quantidade de RE funcionais expressa pelas células tumorais. Assim, a PET com FES pode ser usada como o indicador para a terapia antiestrogênica para tumores receptores de estrógeno positivo. (RAMOS; SOARES, 2011).

4.2.2 Traçadores marcados com carbono-11 (¹¹C)

Por apresentar meia-vida física muito curta, a distribuição do ¹¹C para locais distantes do local de produção, se torna impossível, exigindo que os serviços de PET disponham de seus próprios ciclotrons (RAMOS; SOARES, 2011).

- **Metionina-¹¹C (MET)**

Veiga e Santos (2005), relataram que a MET-¹¹C é captada nos tecidos tumorais, refletindo o aumento no transporte de aminoácidos e da síntese proteica, embora seu mecanismo não seja perfeitamente evidenciado. É usada em estudos de proliferação tumoral e determina a extensão da neoplasia.

O uso do FDG-¹⁸F no diagnóstico de gliomas corticais faz com que muitas lesões por gliomas apareçam hipometabólicas ou isometabólicas, devido ao acúmulo acentuado de FDG no córtex cerebral. Em contrapartida, essas lesões podem ser detectadas e diferenciadas com metionina-¹¹C, além de diferenciar lesões benignas de malignas (RAMOS; SOARES, 2011).

- **Acetato-¹¹C**

Aplicação clínica do acetato-¹¹C não se baseia apenas no metabolismo oxidativo, mas também é um precursor de aminoácidos, ácidos graxos e esterol. Pois o acetato-¹¹C é agregado aos lipídios de tecidos neoplásicos malignos, que apresentam baixo metabolismo

oxidativo e alta síntese de lipídeos. Estudos identificaram que o acetato- ^{11}C é captado por câncer (Ca) de nasofaringe, Ca de pulmão, Ca de cólon renal, Ca de próstata, Ca de ovário, meningiomas, gliomas, linfomas e timomas. Outro estudo evidenciou que a captação de acetato- ^{11}C em astrocitomas de diferentes graus histológicos é mais elevada a FDG- ^{18}F , mas é limitado em diferenciar lesões de alto e baixo grau (RAMOS; SOARES, 2011).

De acordo com Ramos e Soares (2011), no Ca de próstata o acúmulo do acetato- ^{11}C é superior ao FDG- ^{18}F , principalmente na detecção de recidiva local ou metástases em linfonodos regionais.

O acetato- ^{11}C , é uma alternativa ao traçador FDG- ^{18}F para detectar viabilidade do miocárdio, pois é captado em regiões miocárdicas com hibernação (BRAUNWALD; ZIPES; LIBBY, 2003).

- **Colina- ^{11}C**

O traçador mais usado em pacientes com câncer de próstata é a colina marcada com ^{11}C ou ^{18}F . Devido ao fato da eliminação urinária da colina- ^{11}C ser mínima e apresentar baixa contagem (radioatividade) no trato urinário e bexiga, os carcinomas de próstata são mais evidenciados do que em PET com FDG- ^{18}F . Além de ser um traçador usado para detectar tumores cerebrais, uma vez que o cérebro normal apresenta baixa captação de colina. Alguns estudos compararam a colina- ^{11}C e acetato- ^{11}C , ambos apresentaram resultados semelhantes no estadiamento de câncer de próstata com metástases em linfonodos e ósseas. Embora esses estudos mostrarem resultados semelhantes, o mecanismo da colina- ^{11}C é mais conhecido, fazendo com que fosse mais utilizada por serviços de PET (RAMOS; SOARES, 2011).

- **Palmitato- ^{11}C**

Segundo Thrall e Ziessman (2003), o palmitato- ^{11}C é usado como agente de perfusão do miocárdio. O metabolismo do miocárdio é sensível à isquemia, devido aos ácidos graxos suprirem a maior parte das necessidades metabólicas nas condições normais de repouso. A única limitação do carbono é possuir meia-vida física curta.

4.2.3 Traçador marcado com nitrogênio-13 (^{13}N)

- **Amônia- ^{13}N**

Segundo Veiga e Santos (2005), o radiotraçador amônia- ^{13}N 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.

4.2.4 Traçador marcado com oxigênio-15 (^{15}O)

- **Água- ^{15}O**

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

4.2.5 Traçador rubídio-82 (^{82}Rb)

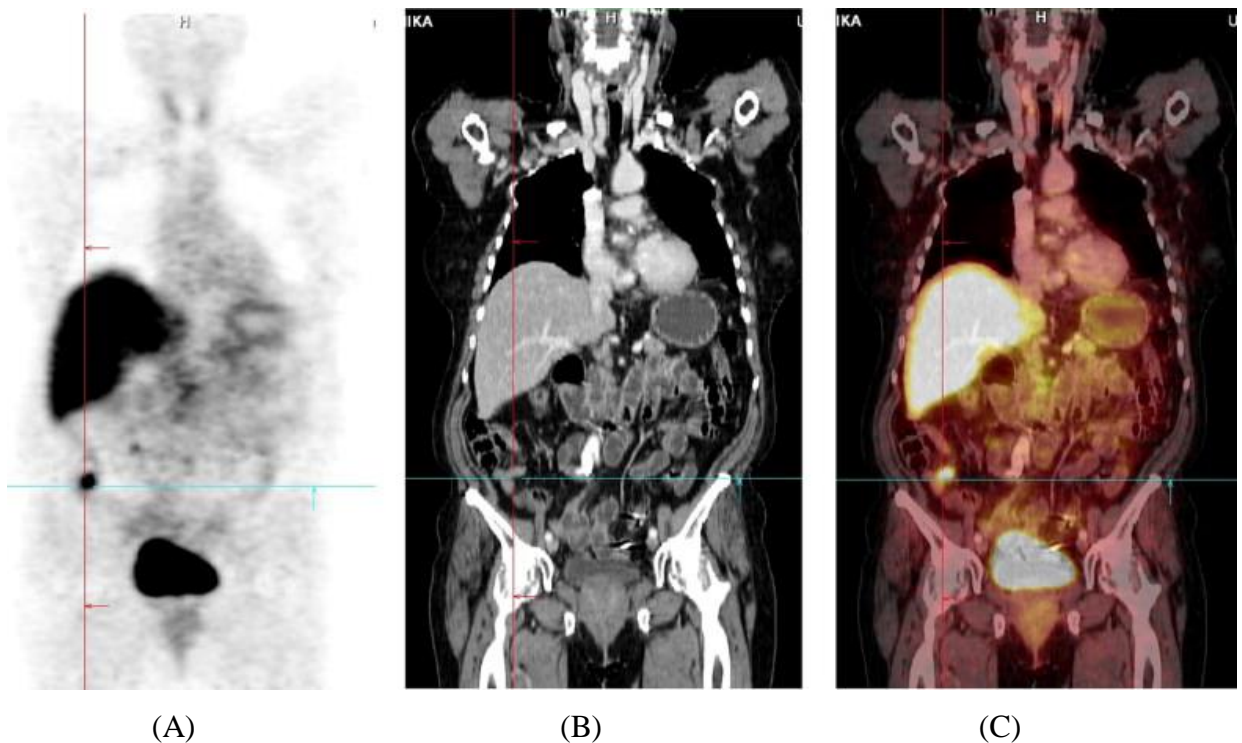
O radionuclídeo ^{82}Rb é um traçador análogo ao potássio, é captado por transporte ativo, através da bomba de sódio e potássio. Usado para avaliar perfusão miocárdica, sendo extraído com uma taxa de 50-60%, decrescendo para 25-30% em altos fluxos (VEIGA; SANTOS, 2005).

4.2.6 Traçador marcado com gálio-68 (^{68}Ga)

- DOTATOC- ^{68}Ga

O DOTA-D-Phe¹-Tyr³-octreotídeo (DOTATOC) marcado com ^{68}Ga (Figura 13), 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- ^{18}F , pois este possui baixa sensibilidade em detectar tumores de baixa atividade metabólica e crescimento lento (RAMOS; SOARES, 2011).

Figura 13-Mulher de 71 anos de idade, com suspeita de um tipo de tumor carcinoide. (A) DOTATOC- ^{68}Ga PET mostra um aumento da captação limitada marcado no canto inferior do abdômen, (B) TC não mostra nenhuma anormalidade, (C) fusão PET/CT demonstra claramente uma alta captação em uma pequena mancha de alça intestinal, representando rede primária.



Fonte: Bockisch et al. 2009.

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.

5. 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.

REFERÊNCIAS

ANGER, HO. Scintillationcamera. **Revista. Scilnstrum**. v. 29, n. 1, p. 27–33, 1958.

ARAUJO, B. et al. Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 44, n.1, p. 01-12, jan./mar. 2008.

BAILEY, D. et al. **Positron emission tomography basic sciences**. Londres: Springer, 2005. 382p.

BEYER, T. et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. **J Nucl Med.**, v 41, n.8, p.1369–79, 2000.

BOCKISCH, A. et al. Híbrido de imagem por SPECT/CT e PET/CT: Resultados comprovados los câncer de imagem. **Seminários los Medicina Nuclear**, v. 39, jul. 2009, p. 276-289.

BRAUNWALD, E.; ZIPES, P.; LIBBY, P. **Tratado de medicina cardiovascular**, 2 ed. São Paulo: 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.

BROWNELL, G.; BURNHAM CA. MGH positron camera. **Nerem Record**, v. 2, p. 117, 1972.

CAMARGO, E.E. Experiência inicial com PET/CT. **Radiol Bras**, v. 38, n.2, p. 3-5, 2005.

CENTRO REGIONAL DE CIÊNCIA NUCLEAR (CRCN/NE) - Instituto da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), órgão vinculado ao Ministério da Ciência e Tecnologia. Recife/PE. Disponível em: <<http://www.crcn.gov.br/>>. Acesso em: 03 dez. 2012.

CHEN, M.; OTT, D.; POPE, T. **Radiologia Básica**. 2 ed. Porto Alegre: AMGH LTDA, 2012. 14-15p.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR (CNEN). **História da energia nuclear**. Disponível em: <http://www.cnen.gov.br/ensino/apostilas/historia.pdf>. Acesso em: 01 maio 2013.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR (CNEN). **Notícias: O emprego dos radiofármacos na Medicina Nuclear**. Disponível em: <http://www.cnen.gov.br/noticias/noticia.asp?id=96>>. Acesso em 16 maio 2013.

CHOPPIN, G. R.; LILJENZIN, J. O.; RYDBERG, J.; **Radiochemistry and Nuclear Chemistry**, Butterworth-Heinemann: Oxford, 1995.

DAHNER, W. **Radiologia – Manual de revisão**. 3 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. p. 858.

FAHEY, F. “Data Acquisition in PET Imaging”, **J. of Nuclear Medicine Technology**, v. 30, n. 2, p. 239-49, 2002.

FONSECA, M. **Completamente Química – Físico-Química**. São Paulo: FTD, 2001.

FRANZIUS, C.; JUERGENS, K. Is PET/CT necessary in pediatric oncology? For. **Eur J. Nucl Mol Imaging**. v. 33. p. 960-965, 2006.

HAHN, K.; PFLUGER, T. Is PET/CT necessary in pediatric oncology? Against. **Eur. J Nucl. Mol Imaging**. v. 33. p. 966-968, 2006.

IDO, T. et al. Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs: ¹⁸F labeled 2-deoxy-2-fluoro-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and ¹⁴C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. **J. Label Compound Radiopharm**, v. 14, p. 175-83, 1978.

KUHL, D. et al. **The Mark IV system for radionuclide computed tomography of the brain**. Radiology, v.121, n. 2, p. 405–13, 1976.

LOPES, P. **Estudo de diferentes materiais adsorvedores para o preparo de sistemas geradores de ⁹⁹MO-^{99m}Tc e ¹⁸⁸W-¹⁸⁸Re**. São Paulo, 2009. 119p.

MONTRAVERS, F. et al. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? **Nucl Med**. v. 47, n. 9, p. 1455-62, 2006.

NOBREGA, A. **Tecnologia radiológica e diagnóstico por imagem**. 5 ed. São Caetano do Sul, São Paulo: Difusão, 2012. 341p. v. 1.

OKUMO, E.; YOSHIMURA, E. **Física das radiações**. São Paulo: Oficina de textos, 2010. 296p.

PEREGRINO, F. et al. Avaliação da tomografia de emissão de pósitron (PET): Revisão sistemática e proposta de estudo: Síntese das avaliações tecnológicas sobre PET realizados por agências internacionais de ATS na área da oncologia. 2004. 320f. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/relat%201%20pet%20-%20sintese%20das%20agencias%20internacionais%20de%20ats.pdf>>. Acesso em: 04, dez. 2012.

PHHELPS, 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.

POWSNER, R.; POWSNER, E. **Essential Nuclear Medicine Physics**. 2 ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2006. 206p.

RAMOS, C.; SOARES, J. **PET e PET/CT em oncologia**: Sociedade Brasileira de Biologia Nuclear e Imagem Nuclear. São Paulo: 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.

SANCHEZ, P. Radiofármacos Pet. Unidad de Radiofarmacia. Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universitaria de Navarra. **Revista. Esp. Med. Nuclear**, v. 20, n. 6, p. 477-498, 2001.

SANTINI, L. Seminário Segurança Nuclear e Radiológica. Disponível em: <http://portal2.tcu.gov.br/portal/page/portal/TCU/imprensa/noticias/noticias_arquivos/Luiz%20Antonio%20Santini.pdf>. Acesso em: 03 Jul. 2013.

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 J. of Pharmaceutical Sciences**, v. 46, n. 3, set. 2010.

SOKOLOFF, L. et al. The [¹⁴C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. **J. Neurochem.** v. 28, n. 5, p. 897-916, 1977.

THRALL, J.; ZIESSMAN, H. **Medicina Nuclear**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan S.A., 2003. 408p.

TOCHON-DANGUY, H. et al. Positron emission tomography: radioisotope and radiopharmaceutical production. Australas. **Phys. Eng. Sci. Med., Adelaide**, v. 22, n. 4, p. 136-144, 1999.

VALK, P. et al. **Positron emission tomography** clinical practice. Londres: Springer, 2006. 475p.

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.

WONG, K. et al. Avaliação de massas adrenais descobertos incidentalmente com PET e PET/CT. **European J. of Radiology**, v. 81, março 2012, p. 441-450.

ZHERNOSEKOV, K. **Radiochemical Aspects of Production and Processing of Radiometals for Preparation of Metalloradiopharmaceuticals**. Tese (Doutorado). Alemanha: Johannes Gutenberg Universitat, 2006.

