

**INSTITUTO DE ENGENHARIA NUCLEAR**

**RODRIGO DOS SANTOS ALMEIDA**

**REAÇÕES ADVERSAS COM RADIOFÁRMACOS: ENSAIO CLÍNICO COM  
METILENODIFOSFONATO MARCADO COM TECNÉCIO-99M (MDP-<sup>99m</sup>Tc) EM  
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA E PRÓSTATA**

RIO DE JANEIRO

2013

RODRIGO DOS SANTOS ALMEIDA

**REAÇÕES ADVERSAS COM RADIOFÁRMACOS: ENSAIO CLÍNICO COM  
METILENODIFOSFONATO MARCADO COM TECNÉCIO-99M (MDP-<sup>99m</sup>Tc) EM  
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA E PRÓSTATA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia Nucleares do Instituto de Engenharia Nuclear da Comissão Nacional de Energia Nuclear como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Mestre em Ciência e Tecnologia Nuclear

Orientador: PhD Ralph Santos-Oliveira

Co-orientador: PhD Marcelo Henrique Mamede Lewer

RIO DE JANEIRO

2013

ALME Almeida, Rodrigo dos Santos

Reações adversas com radiofármacos: ensaio clínico com metilendifosfonato marcado com tecnécio-99m (MDP-<sup>99m</sup>Tc) em pacientes com câncer de mama e próstata / Rodrigo dos Santos Almeida – Rio de Janeiro: CNEN/IEN, 2013.

ix, 65f. : il. ; 31cm

Orientadores: Ralph Santos Oliveira e Marcelo Henrique Mamede Lewer

Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologias Nucleares) – Instituto de Engenharia Nuclear, PPGIEN, 2013.

1. Reações adversas. 2. Radiofármacos. 3. Câncer. 4. Farmacovigilância

REAÇÕES ADVERSAS COM RADIOFÁRMACOS: ENSAIO CLÍNICO COM  
METILENODIFOSFONATO MARCADO COM TECNÉCIO-99M (MDP-<sup>99m</sup>Tc) EM  
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA E PRÓSTATA

Rodrigo dos Santos Almeida

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E  
TECNOLOGIA NUCLEARES DO INSTITUTO DE ENGENHARIA NUCLEAR DA  
COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR COMO PARTE DOS REQUISITOS  
NECESSÁRIOS PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIA E  
TECNOLOGIA NUCLEAR

Aprovada por:

---

Prof. Ralph Santos-Oliveira, Ph.D.

---

Prof. Marcelo Henrique Mamede Lewer, Ph.D

---

Prof<sup>a</sup>. Maria Angélica Vergara Wasserman, Ph.D.

---

Prof<sup>a</sup>. Fernanda Arruda Nogueira Gomes da Silva, Dra.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

MARÇO DE 2013

## AGRADECIMENTOS

Ao que existe de mais sagrado, Deus, pelo seu infinito poder, amor e graça que transcende qualquer entendimento;

Ao que me dá força, suporte, respeito e amor incondicional, minha família. Francisco e Irinete, incansáveis no exercício de serem pais e exemplos de vida, ao meu irmão Rafael por representar o valor da diferença e da leveza, minha irmã Débora pelo convívio diário e paciência e as recém-chegadas, Janair, minha doce cunhada e a princesa de nosso clã, Laurinha por me fazer sentir um tio com sabor de pai;

Aos meus primos-irmãos Dedê, Gugu e Lucas, às minhas tias-mães Rosária, Janete e Eliane por tornar minha vida mais alegre, por acreditarem no meu esforço e estarem sempre por perto;

Ao meu orientador Ralph pelo apoio constante e encorajamento, pela persistência na busca do êxito;

Aos meus amigos de longe e de perto, pelo incentivo diário e confiança em mim;

A minha fiel escudeira Gabi, por nossa caminhada lado a lado;

Aos reunidos e inseparáveis amigos, comadre Ita, Milene, Aninha, e Arthur por trazer a tona nossas mais incansáveis risadas, mesmo nas horas de aflição;

Aos meus companheiros de radiofarmácia pelos ensinamentos diários e troca de experiências, em especial, minha grande chefe Rocio, pelo precioso exemplo, carinho e incentivo;

Ao meu grande radioamigo Tiago, pela sua imensa inteligência dentro e fora do ambiente de trabalho, pela amizade e por fazer parte desta vitória;

Ao Julio, pela sua valorosa contribuição como IC neste estudo, obrigado;

Aos meus companheiros de mestrado da turma do PPGIEN 2012 pelos trabalhos, estudos e boa parceria;

Aos queridos amigos cuja passagem rápida pela minha vida e suas breves jornadas nesse mundo fizeram diferença, Valéria, Lenora e Sandro Poeys, saudades eternas.

## RESUMO

A utilização de qualquer medicamento inclui como critério fundamental a segurança ao paciente, com o estabelecimento dos radiofármacos como medicamento, torna-se imprescindível que estudos sejam realizados de forma a garantir e assegurar o uso correto destes ativos nas rotinas dos centros de Medicina Nuclear. Baseado neste critério de farmacovigilância, levando-se em conta também a presença de importantes e cada vez mais frequentes processos de doença associados ao câncer, o estudo propõe uma análise baseada na pesquisa de reações adversas associadas aos pacientes portadores de dois dos mais prevalentes casos de câncer descritos na literatura do Brasil e do mundo - câncer de mama e câncer de próstata, frente ao radiofármaco mais amplamente utilizado nas rotinas médicas, o metilendifosfonato marcado com tecnécio-99m (MDP-<sup>99m</sup>Tc), de forma a caracterizar sua segurança mesmo em pacientes não sadios. O estudo aborda uma análise clínica desenvolvida por meio de questionários aplicados aos pacientes sob a supervisão de equipe multidisciplinar na busca de possíveis reações adversas. Após a análise dos dados coletados, pode-se estabelecer uma importante correlação entre segurança e efetividade de uso apontando uma baixa prevalência na ocorrência destes efeitos, na ordem de  $2,2 \times 10^{-5}$  cuja intensidade também se mostrou de forma leve e branda. No entanto, salientamos a necessidade de que estudos como estes devam ser ferramenta rotineira na catalogação de efeitos em um cenário mais amplo, incluindo outros radiofármacos e outros centros de pesquisa de modo a estabelecer critérios de segurança cada vez mais efetivos corroborando para a saúde dos mais diversos pacientes e profissionais de saúde que recorrem a esta importante ferramenta nos dias atuais.

Palavras-chave: Reações adversas, radiofármacos, câncer, farmacovigilância

## **ABSTRACT**

The use of any drug is based on patient safety. Once radiopharmaceuticals were, since 2009, established as a medicine in Brazil it is essential that studies to ensure the safety of these drugs must be conducted. In this study was conducted a clinical research at the Brazilian Institute of Cancer with patients using MDP-<sup>99m</sup>Tc for possible adverse reactions. After analyzing the data was detected that the prevalence of adverse reactions with radiopharmaceuticals is quite similar with the international literature. We conclude that although the results are similar to the international data it is necessary to conduct more studies like that, increasing both the number of patients and radiopharmaceuticals.

**Keywords:** Adverse reactions, radiopharmaceuticals, cancer, pharmacovigilance

## LISTA DE SIGLAS

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
CIM – Centro Internacional de Monitorização de Medicamentos  
CNMM – Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos  
CNPq - Conselho Nacional de Pesquisa  
IARC – Associação Internacional de Pesquisa em Câncer  
IEA – Instituto de Energia Atômica  
IEN – Instituto de Engenharia Nuclear  
IN – Instrução Normativa  
INCA – Instituto Nacional do Câncer  
IPEN – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares  
MDP – Metilenodifosfonato  
NOTIVISA – Sistemas de Notificações em Vigilância Sanitária  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde  
PSA – Antígeno Específico da Próstata  
PRM – Problemas relacionados a medicamentos  
RAM – Reação Adversa à Medicamentos  
RCBP – Registro de Câncer de Base Populacional  
RDC – Resolução de Diretoria Colegiada  
RHC – Registro de Câncer Hospitalar  
SOBRAFO – Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia  
USP – Universidade de São Paulo  
WHO – World Health Organization

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>INTRODUÇÃO .....</b>   | <b>10</b> |
| 1.1 OBJETIVO .....  | 11        |
| 1.2 ATENÇÃO FARMACÊUTICA.....   | 11        |
| 1.2.1 <i>Farmacovigilância</i> .....  | 14        |
| 1.3 ATENÇÃO A SAÚDE E ATENÇÃO FARMACÊUTICA .....  | 22        |
| 1.4 RADIOFÁRMACOS .....   | 25        |
| 1.5 REAÇÕES ADVERSAS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM RADIOFÁRMACOS.....   | 28        |
| 1.6 MEDICINA NUCLEAR, CÂNCER E IMAGIOLOGIA.....   | 31        |
| 1.7 CÂNCER NO BRASIL.....   | 34        |
| 1.7.1 <i>Câncer de mama feminino</i> .....  | 38        |
| 1.7.2 <i>Câncer de Próstata</i> .....   | 40        |
| <b>DESENVOLVIMENTO .....</b>  | <b>42</b> |
| 2.1 METODOLOGIA.....  | 42        |
| 2.1.1 <i>Parte I – Pesquisa Clínica</i> .....   | 42        |
| 2.1.2 <i>Seleção de pacientes e de radiofármacos</i> .....  | 43        |
| 2.1.3 <i>Parte II – Análise de Dados</i> .....  | 43        |
| <b>RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>   | <b>44</b> |
| <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>  | <b>48</b> |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>   | <b>50</b> |
| <b>ANEXOS .....</b>   | <b>58</b> |
| ANEXO A – CARTA DE COLABORAÇÃO DO INCA .....  | 59        |
| ANEXO B – CARTA DE COLABORAÇÃO DA OPAS .....  | 60        |
| ANEXO C - BULA MDP (IPEN).....  | 61        |
| ANEXO D – TERMO DE CONSENTIMENTO (TCLE).....  | 62        |
| ANEXO E - QUESTIONÁRIO MODELO .....   | 64        |
| ANEXO F - QUESTIONÁRIO MODELO INTERNACIONAL.....  | 65        |
| ANEXO G – ARTIGO 1 – <b>PHARMACOVIGILANCE OF RADIOPHARMACEUTICALS USED FOR PROSTATE AND BREAST CANCER IN BRAZIL</b> ..... | 66        |

## INTRODUÇÃO

A história da civilização moderna confunde-se com a história da medicina atual, por meio das contribuições de todos os povos a essa arte universal de cura de doenças. O registro das reações adversas, que na antiguidade era confundido muitas vezes como erro clínico, data dos primórdios da medicina. O Código de Hammurabi (2220aC), por exemplo, dizia que um médico que causasse a morte de um paciente perderia as mãos. Já Hipócrates (460-370aC) reconhecia o potencial efeito lesivo das ações de uma pessoa que tenta curar e preconizava o princípio da não maleficência (“*primum non nocere*”) (DAVIES, 1987). Percebe-se, contudo, em ambos os exemplos citados, a atenção e o cuidado ao paciente, reconhecendo nesse, uma entidade fragilizada.

A sociedade tem evoluído tecnologicamente, garantindo a introdução de novos procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Como consequência houve não só um aumento da expectativa de vida da população, mas também aumento do número de medicamentos utilizados por paciente, o que contribuiu para o seu uso incorreto e para o aparecimento de complicações das doenças causadas pela ineficácia do tratamento, por doenças iatrogênicas e/ou por eventos adversos, levando ao aumento da morbimortalidade e dos custos dos tratamentos (CANO & ROZENFELD, 2009; SILVERMAN & LEE, 1983).

A perspectiva da comercialização de novos medicamentos baseados na farmacologia molecular, impulsionada pelos últimos avanços do projeto genoma humano, vem desafiando profissionais de saúde, governos e a indústria farmacêutica na aplicação das ferramentas de monitorização dos medicamentos inovadores, visando prevenir epidemias de reações adversas até então, completamente inimagináveis. Por isso, o novo paradigma do desenvolvimento de novas armas para combater as doenças não permanece apenas na identificação do benefício para o tratamento de doenças, mas também na descoberta de suas reações adversas, risco intrínseco de todo

medicamento. É a partir do cálculo da relação entre benefício/risco que poderemos disponibilizar medicamentos mais seguros para toda a sociedade (DIAS, 2001).

Sobre este cenário no qual se insere os radiofármacos e sua plena expansão em medicina nuclear como suporte médico, a necessidade de estudos desta natureza, visando a segurança ao paciente em aditamento as políticas públicas atuais sobre os demais medicamentos, este estudo vem propor uma revisão bibliográfica sobre o tema, aliado a uma pesquisa clínica de forma a iniciar a consolidação de informações sobre a segurança destes novos medicamentos aos serviços de saúde.

## 1.1 OBJETIVO

Sobre este estudo pretende-se avaliar o perfil de segurança do radiofármaco mais frequentemente utilizado em medicina nuclear, o MDP-<sup>99m</sup>Tc em pacientes assistidos no serviço de medicina nuclear do INCA para avaliação de câncer de mama e próstata, de modo a corroborar com o projeto transversal de farmacovigilância firmado entre alguns hospitais dos principais hospitais do Brasil capitaneado pelo escritório de Farmacovigilância sob o apoio da OPAS para a confecção de dados sobre a prevalência de efeitos adversos na população local.

## 1.2 ATENÇÃO FARMACÊUTICA

A Atenção Farmacêutica surge, então, no contexto do cuidado ao paciente, e, que envolve o processo pelo qual o farmacêutico coopera com outros profissionais e com o paciente, no desenho, implementação e monitorização do plano terapêutico. Sendo o farmacêutico um dos agentes responsáveis pelo tratamento, apoiado na equipe multiprofissional (HEPLER & STRAND, 1999).

O termo Atenção Farmacêutica foi adotado e oficializado no Brasil, a partir de discussões lideradas pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), Organização Mundial de Saúde (OMS), Ministério da Saúde (MS), entre outros, por meio do Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica (2002). Nesse encontro, foi definido o conceito de Atenção Farmacêutica, como transcrito:

*“Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde.”*

Entretanto, o conceito de Atenção Farmacêutica, mais aceito e citado atualmente pelos pesquisadores continua a ser o elaborado por Hepler e Strand (1990), no qual a Atenção Farmacêutica é apresentada como a parte da prática farmacêutica que permite a interação do farmacêutico com o paciente, objetivando o atendimento das suas necessidades relacionadas aos medicamentos.

*“As ações da Atenção Farmacêutica buscam prevenir ou resolver os problemas farmacoterapêuticos de maneira sistematizada e documentada. Além disso, envolve o acompanhamento do paciente com dois objetivos principais: a) responsabilizar-se junto com o paciente para que o medicamento prescrito seja seguro e eficaz, na posologia correta e resulte no efeito terapêutico desejado; e, b) atentar para que, ao longo do tratamento, as reações adversas aos*

*medicamentos sejam as mínimas possíveis, e quando surgirem, possam ser resolvidas imediatamente” (CIPOLLE, STRAND, MORLEY, 2000).*

A introdução de um número elevado de novos medicamentos nos últimos 50 anos, assim como a ampliação de seu uso, vem abrindo, indubitavelmente, novas possibilidades terapêuticas, baseadas em um arsenal cada vez mais específico. Importante se faz ressaltar que desde os anos 30 e 40, quando da introdução das sulfanilamidas e da penicilina, já fora averiguado a possibilidade dos medicamentos produzirem reações adversas como, por exemplo, agranulocitose e anemia aplástica (TOGNONI; LAPORTE, 1993; STROM, 2000).

É neste cenário que se estabelecem alguns fatores "inquietantes" apontados por Silverman & Lee, 1983:

*"A avalanche de novos produtos de prescrição que são introduzidos a cada ano, o vasto incremento na promoção de medicamentos, a crescente confusão entre os que receitam, o impacto da publicidade dos fármacos nas políticas editoriais das revistas médicas, os sólidos vínculos entre a indústria farmacêutica e os líderes da medicina organizada, assim como a profunda intervenção da indústria - seja por acidente, seja intencionalmente - na educação médica."*

Evidentemente, os fatos apresentados configuram um ambiente bastante propício ao uso indiscriminado de medicamentos e à ocorrência de reações adversas.

Nesta conjectura surge então a farmacovigilância, ou "vigilância pós-comercialização de medicamentos". Essa, de acordo com a definição do Dicionário de Epidemiologia elaborado pela *International Epidemiological Association* é:

*"o procedimento posto em marcha depois da autorização do registro de um novo fármaco; desenhado para procurar*

*informação sobre o uso real do fármaco para uma determinada indicação, assim como sobre a aparição de efeitos indesejáveis. Método para o estudo epidemiológico das reações adversas aos medicamentos." (GOMES & REIS, 2001).*

### **1.2.1 Farmacovigilância**

*A Farmacovigilância é definida como o conjunto de métodos e técnicas que têm por objetivo a identificação e avaliação dos efeitos do uso, agudo ou crônico, do tratamento farmacológico no conjunto da população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos (TOGNONI; LAPORTE, 1993).*

Associando o conhecimento proveniente da Farmacologia Clínica e da Epidemiologia surgiu a Farmacoepidemiologia, que pode ser definida como a aplicação do conhecimento, métodos e raciocínio, para estudar os efeitos tanto benéficos como maléficos (indesejados), bem como o uso de medicamentos em populações humanas. Possui como objetivo descrever, explicar, prever e controlar os efeitos e usos de tratamentos farmacológicos em populações definidas no tempo e no espaço (STROM, 2000).

A farmacovigilância pertence à farmacoepidemiologia ou epidemiologia dos medicamentos, e pode ser denominada vigilância pós-comercialização. Entre seus objetivos destacam-se: a determinação da frequência dos eventos adversos e dos fatores de risco e a detecção precoce de reações novas e graves (ROZENFELD, 1998). O grande marco do interesse de profissionais de saúde na área de farmacovigilância foi impulsionado após o aparecimento de iatrogenias relacionadas a pacientes que faziam

uso da Talidomida nos anos 60, droga esta que utilizada como antiemético e sedativo em gestantes, provocou o aparecimento de milhares de casos de facomelia em crianças (LENZ, 1962).

No Brasil, a partir de 2009, com a criação da RDC N<sup>o</sup>. 04, tornou-se obrigatório por parte dos produtores de medicamentos a farmacovigilância dos produtos registrados e com autorização de comercialização pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com a implementação de um sistema de notificação de desvios graves, assim como planos de minimização de riscos baseados em relatórios periódicos gerados pelo sistema de informação (RDC 04, 2009).

Atualmente, a Farmacovigilância é definida como a ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos (WHO, 2002). Na maioria das ocorrências de efeitos adversos em fármacos, a identificação e a correlação causa-efeito é de difícil identificação, devido principalmente a dificuldade de associação direta com o efeito, uma vez que parte dos usuários de medicamentos são politratados.

Apesar da criação de organismos de controle e divulgação dos acidentes relacionados ao uso de medicamentos, a difusão dessas informações sempre foi tardia. Como exemplo pode-se citar o caso da amidopirina e do ácido acetilsalicílico. No primeiro, foram necessários 47 anos para descobrir que esse medicamento produzia intoxicação medular e no segundo foram necessários 39 anos de uso, antes de ser identificado como responsável por causar hemorragias gástricas (DAVIES, 1991).

De modo a controlar, identificar e monitorar efeitos adversos, vários programas de farmacovigilância foram desenvolvidos ao redor do mundo. Dentre esses o de maior notoriedade é o Centro Internacional de Monitorização Medicamentos (CIM), entidade ligada a OMS sediada em Uppsala (Suécia), criado em 1978. Dentre suas atribuições destaca-se:

- i) O desenvolvimento da proficiência internacional, assim como de sistemas em relação à segurança dos medicamentos;
- ii) Estímulo ao desenvolvimento de Centros Nacionais em Monitorização de Medicamentos, para que possam participar ativamente do Programa da OMS;
- iii) Desenvolvimento de sistemas de notificação de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) (TEM HAM, 1992; WHO, 1997).

Em sete de maio de dois mil e um foi instituído, por meio da Portaria Ministerial nº 696 (Ministério da Saúde) (BRASIL, 2001), o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) sediado e gerenciado na Unidade de Farmacovigilância da Anvisa. Em seguida à criação, o Brasil foi admitido pela OMS como o 62º país a fazer parte do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, coordenado pelo The Uppsala Monitoring Centre – World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for International Drug Monitoring.

Em 2011, no guia para notificações de efeitos adversos em oncologia a Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia (SOBRAFO) destaca como estratégia para estímulo as notificações e consequente acúmulo de informações sobre segurança, efetividade, qualidade e racionalidade de produtos comercializados, a ação da Anvisa na criação de uma ampla rede de comunicação e informação capaz de detectar, avaliar e tomar as providências necessárias no caso de algum produto vir a comprometer a saúde e o bem-estar do usuário de medicamentos. Destaque especial às seguintes estratégias:

- a) notificação voluntária de suspeita de reações adversas: processo iniciado em 1999, com formulários de notificação disponibilizados na página *web* da Anvisa a partir de 2001, e desde 2008 com formulários *on-line* de notificações, no sistema Notivisa. Esse método busca, principalmente, a identificação de reações graves, descritas ou não, dos medicamentos comercializados no mercado brasileiro.

Atenção especial é dada aos medicamentos de comercialização recente, com o objetivo da identificação precoce de reações ainda pouco descritas, ou mesmo desconhecidas que podem trazer risco à saúde pública;

b) rede de hospitais sentinela distribuída por todo o território nacional. Essa rede fornece informações importantes para monitorar a qualidade e o perfil de segurança dos medicamentos utilizados em ambiente hospitalar, além de promover o uso racional desses medicamentos. São abordadas, também, a tecnovigilância, hemovigilância, infecção hospitalar e vigilância de saneantes;

c) centros estaduais de vigilância sanitária: estabelecidos em cada estado da federação;

d) rede de farmácias notificadoras: farmácias que realizam a atenção farmacêutica e contribuem para a identificação precoce de reações adversas a medicamentos sob prescrição médica, de venda livre, fitoterápicos e isentos de registro.

Paralelamente, foi estruturado todo o aparato legal, que determinava as atividades de farmacovigilância como pré-requisitos para o registro e a renovação de registro de medicamentos. Destacam-se as resoluções de registro de medicamentos novos, similares, genéricos, biológicos, fitoterápicos e radiofármacos.

Em 2009, a Anvisa deu um grande passo para o fortalecimento das ações de farmacovigilância, depois da publicação da RDC nº 4, de 10/02/2009, e posteriormente a publicação da IN nº 14, de 27/10/2009, que definiu os guias de farmacovigilância. Essas normas visam complementar o processo de captação de informações, uma vez que a notificação de reações adversas passa a ser compulsória para os detentores de registro de medicamentos.

A causalidade da notificação de reação adversa pode ser avaliada com a aplicação de algoritmos desenvolvidos para essa finalidade e, dependendo da consistência da hipótese, a gravidade da RAM observada, o volume de notificações e do número potencial de pessoas afetadas.

O algoritmo mais comumente utilizado para a determinação da causalidade de um evento adverso é o algoritmo de Naranjo *et al.* (1981), composto por dez perguntas, com duas opções de resposta (sim ou não), e tem a finalidade de buscar informações sobre as reações. Para cada resposta, são atribuídos pontos, sendo que por meio do somatório desses (*score*), torna-se possível classificar as reações em categorias de probabilidade: definida, provável, possível, condicional ou duvidosa (SOBRAFO, 2011), assim classificadas:

**GRAU 1** – leve; assintomático ou leve sintoma; apenas observações clínicas ou de diagnóstico; sem indicação de intervenção;

**GRAU 2** – moderado; indicada intervenção mínima, local ou não invasiva; limitação das atividades apropriadas para a idade relacionadas ao cotidiano, tais como: preparar as refeições, sair para compras em supermercado, usar o telefone, gerenciar suas contas etc.;

**GRAU 3** – grave ou, do ponto de vista médico, algo significativo que não representa risco à vida. Indicada hospitalização ou prolongamento desta; incapacitante; limitação do autocuidado nas atividades cotidianas, tais como: tomar banho, vestir-se e despir-se, alimentar-se, usar o sanitário, tomar medicamentos;

**GRAU 4** – consequências que representam risco de morte; indicada intervenção urgente;

**GRAU 5** – morte relacionada ao evento adverso.

No Brasil foram desenvolvidas diferentes iniciativas no desenvolvimento de estudos na área de Farmacovigilância, com destaque na criação de Sistemas de Notificações em Farmacovigilância abrangendo todos os medicamentos do país, contudo, até a presente data nenhuma iniciativa tanto por parte da Anvisa como do próprio Ministério da Saúde ou da OPAS para inclusão dos radiofármacos, no elenco dos medicamentos monitorados, foi realizada.

Cabe ressaltar que nas bases da Farmacovigilância, tanto em termos conceituais como operacionais, há uma busca na informação sobre o uso real do fármaco em uma dada indicação. Não obstante, ela foi inserida junto aos estudos clínicos, correspondendo a fase IV, assumindo assim um caráter epidemiológico (NARANJO & BUSTO, 1981). Assim, abaixo está sucintamente resumida os processos de estudos clínicos incluindo a fase IV.

De acordo com BERKOWITZ (2006) e GUIDO et al. (2010) o processo de pesquisa e desenvolvimento de um fármaco pode ser simplificado entendido como:

- A descoberta ou síntese de uma molécula com potencial ativo e a sua correlação com um alvo biológico (Figura 1)
- Definição da segurança e a eficácia antes de sua comercialização
- Estudos *in vitro* (testes pré-clínicos), e posteriormente estudos *in vivo*, que caracterizarão os efeitos biológicos da molécula em animais
- Estudos *in vivo* em seres humanos para registro e comercialização (Figura 2)

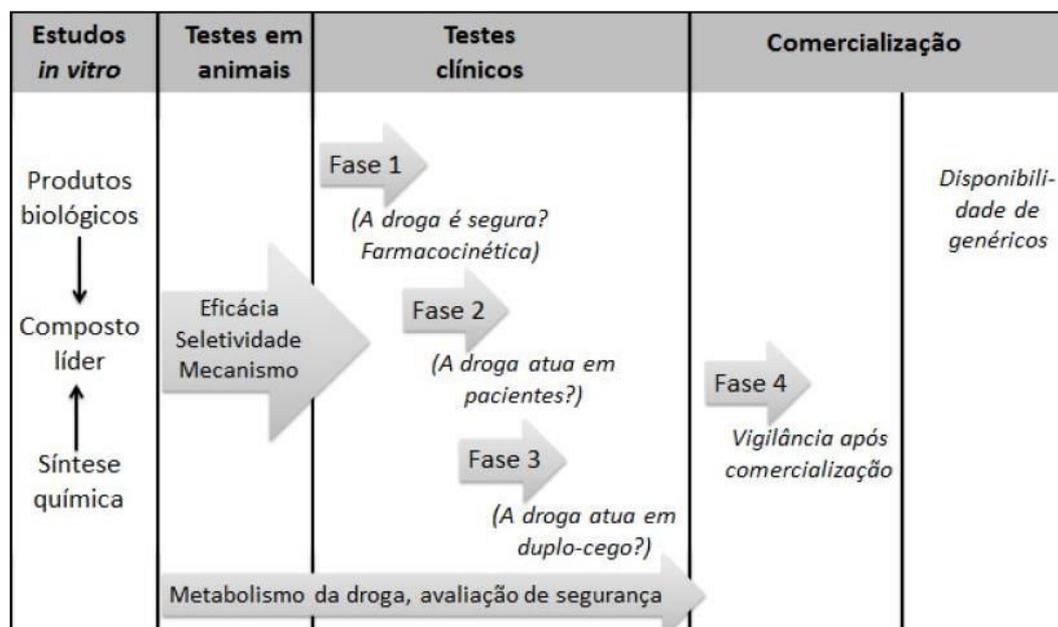


Figura 1: processo de pesquisa e desenvolvimento de um novo fármaco até sua comercialização. Adaptado de BERKOWITZ, 2006.

Em outras palavras, depois de constatada o desenvolvimento de um novo fármaco a fase I é iniciada com voluntários saudáveis para investigação da segurança e farmacocinética, nos ensaios clínicos fase II, quando são estudadas a eficácia e a segurança em comparação com outros medicamentos conhecidos e, finalmente, os ensaios clínicos controlados randomizados da fase III para mensuração da segurança e da eficácia do medicamento em amostras probabilísticas da população, e só então é autorizada a comercialização do medicamento.

Em função da amostragem e das limitações inerentes ao desenho experimental, possíveis efeitos raros podem não ser detectados, como também, ainda em razão do controle experimental, não deverão estar entre os pacientes participantes aqueles que possam representar riscos para o estudo por apresentarem problemas clínicos ou situações outras que venham a comprometer o pretendido tratamento. Entre estes riscos estão, por exemplo, patologias que não sejam alvo direto dos testes, uso concomitante de outras drogas, ou inclusão de grupos populacionais específicos como grávidas, crianças e idosos.

Logo, os estudos de fase IV, essenciais em relação aos medicamentos novos, pois proporcionam a avaliação do seu uso em grandes populações sem o controle experimental dos ensaios clínicos entram numa fase final e decisiva da avaliação (GOMES,2001).

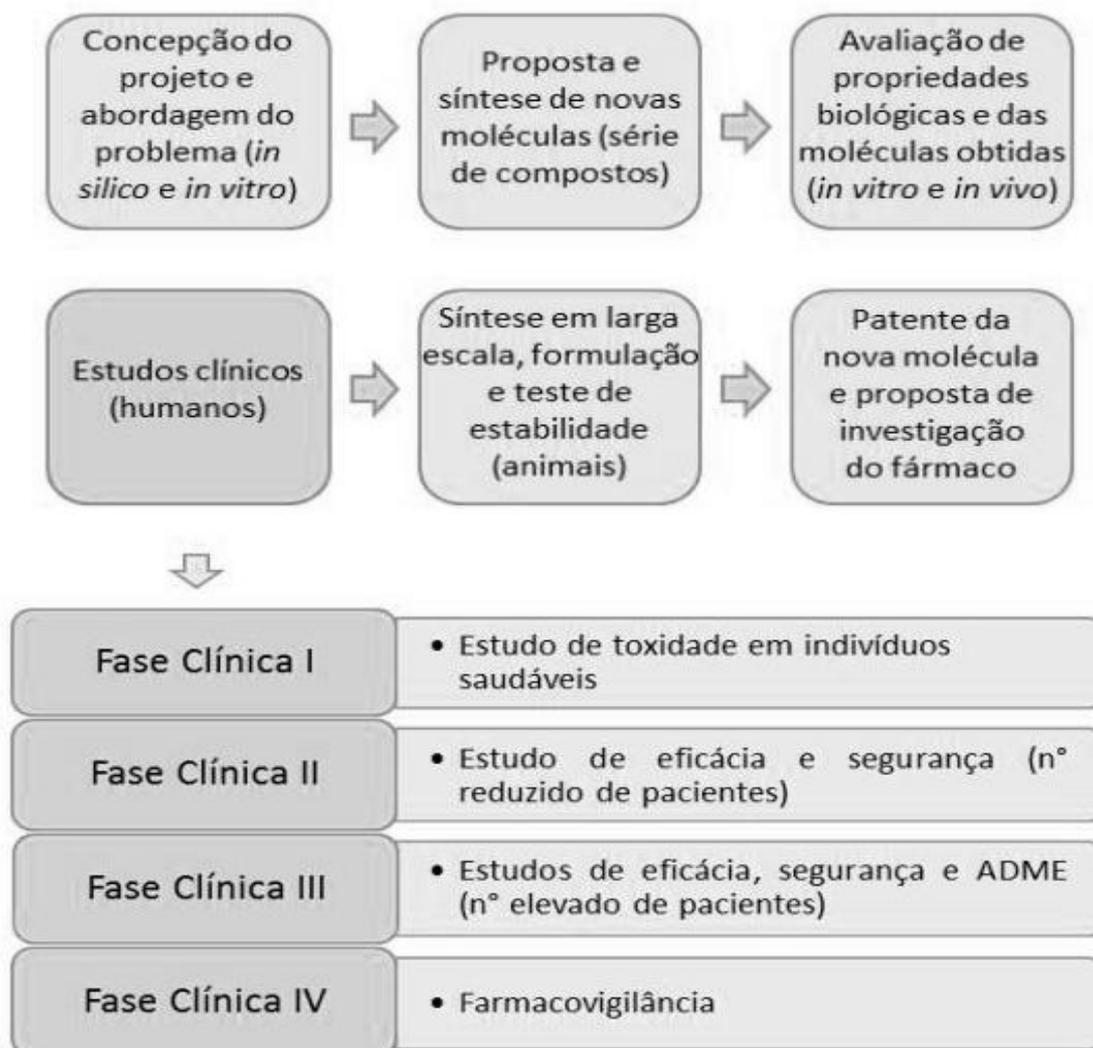


Figura 2: Etapas sequenciais do estabelecimento de um novo fármaco. Adaptado de GUIDO et al. 2010

Em todos os sistemas ou programas de farmacovigilância, os elementos metodológicos fundamentais são: "1) a fonte ou fontes de informação sobre as reações adversas (entrada de dados), 2) o procedimento de análise desta informação e 3) a comunicação dos resultados aos interessados" (GOMES, 2001).

### 1.3 ATENÇÃO A SAÚDE E ATENÇÃO FARMACÊUTICA

No mundo ocidental contemporâneo o modelo de assistência à saúde é excessivamente medicalizado e mercantilizado, cabendo aos medicamentos um espaço importante no processo saúde/doença, sendo praticamente impossível pensar a prática médica ou a relação médico paciente sem a presença desses produtos (SOARES, 1998).

O Brasil ocupa a nona maior colocação no mercado de fármacos e medicamentos do mundo e conta com importantes indústrias do setor em seu território, liderando as vendas no mercado interno e reforçando investimentos em pesquisa, respaldada pela força dos genéricos. De acordo com dados do Ministério da Saúde, o mercado farmacêutico movimenta anualmente R\$ 28 bilhões de reais e a tendência é de expansão. Entre as seis maiores empresas farmacêuticas do mundo, quatro delas são brasileiras e apresentam crescimento acelerado na produção de genéricos. Existem atualmente, cerca de 540 indústrias farmacêuticas cadastradas no Brasil, sendo 90 produtoras de medicamento similar. (Fonte: <http://www.brasil.gov.br/sobre/ciencia-e-tecnologia/tecnologia-em-saude>, acessado em janeiro, 2013). Neste contexto, a morbimortalidade relacionada a medicamentos é um grande problema de saúde pública (EASTON et al. 1998, MALHOTRA et al., 2001).

Os modelos tradicionais da prática farmacêutica mostram ser pouco efetivos sobre a morbimortalidade relacionada a medicamentos (CIPOLLE et al., 2000). Assim de modo a contemplar todas as interfaces possíveis e buscando a qualidade do acesso a informação do paciente, vários modelos de atenção farmacêutica foram desenvolvidos nos últimos 20 anos, entre eles, o Pharmacotherapy Workup (Método Minnessota), desenvolvido por Cipolle, Strand e Morley (2004) e o Método Dáder, do Grupo de Pesquisa em Atenção Farmacêutica da Universidade de Granada (MACHUCA 2003).

Esses métodos destacam-se pelo número de farmacêuticos e pacientes que os utilizam (STRAND, 2004; FERNÁNDEZ-LLIMÓS, 2002) e pelas publicações envolvendo sua aplicação em diferentes cenários (ARMANDO, 2005; FONTANA RASPANTI, 2003; SILVA CASTRO, 2004; MILLER, 1996).

Segundo o Consenso de Granada:

*"Un Problema Relacionado con Medicamentos (PRM) es todo problema de salud que sucede (PRM manifestado) o es probable que suceda (PRM no manifestado) en un paciente y que está relacionado con sus medicamentos".*

Sendo assim, os seis PRM são distribuídos em:

Indicação:

1. O paciente não usa os medicamentos que necessita ou
2. O paciente usa medicamentos que não necessita);

Efetividade:

3. O paciente usa medicamento mal prescrito ou
4. Dose inferior/tratamento ocorre por tempo insuficiente);

Segurança:

5. Idiosincrasia ou
6. O paciente apresenta uma reação adversa)

(Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica Universidad de Granada, 2004).

A diferença principal na classificação dos problemas farmacoterapêuticos baseia-se na adesão ao tratamento, pois para o Método Dáder a não aderência ao tratamento é uma causa dos PRM, enquanto para o Método de Minnesota, a não aderência torna-se um problema farmacoterapêutico. (PEREIRA & FREITAS, 2008).

O Método de Minnesota utiliza o termo Problemas Farmacoterapêuticos, definindo-o como:

*“qualquer evento indesejável que apresente o paciente, que envolva ou suspeita-se que envolva a farmacoterapia e que interfere de maneira real ou potencialmente em uma evolução desejada do paciente”* (Cipolle, Strand, Morley, 2000).

Os problemas farmacoterapêuticos são sete e dividem-se em:

- 1.Necessita de tratamento farmacológico adicional;
  - 2.Tratamento farmacológico desnecessário;
  3. Medicamento inadequado
  - 4.Dose do medicamento inferior à necessitada; segurança
  - 5.Dose do medicamento superior à necessitada
  - 6.Reação Adversa aos Medicamentos e
  - 7.Aderência inapropriada ao tratamento farmacológico)
- (STRAND *et al.*, 2004;PEREIRA & FREITAS, 2008).

A atenção farmacêutica, centrada no paciente, surge como uma alternativa que busca melhorar a qualidade do processo de utilização de medicamentos alcançando resultados concretos. Em resumo, é um ato de cuidado da integralidade biopsicossocial do indivíduo e não apenas na visão clínica de um estado patológico (CIPOLLE *et al.*, 2000).

Para satisfazer de maneira eficiente a necessidade social, é essencial que o farmacêutico desenvolva ações centradas ao paciente. Um enfoque centrado no paciente implica que todas as demandas relativas à farmacoterapia sejam contempladas como responsabilidade do profissional, e não só as necessidades que correspondem a uma determinada classe farmacológica ou estado patológico concreto (CIPOLLE *et al.*, 2000; FAUS & MARTINEZ, 1999).

Importante se faz ressaltar, que o farmacêutico, historicamente presente em todo o crescimento das ciências médicas, atue de forma efetiva na Atenção Farmacêutica. Para tanto, ele deve se responsabilizar pela necessidade, segurança e efetividade da farmacoterapia do paciente. Tais fatores são obtidos por meio de identificação, resolução e prevenção dos problemas relacionados aos medicamentos (OPAS, 2002).

#### 1.4 RADIOFÁRMACOS

De acordo com Mather (2001), Radiofarmácia é cientificamente reconhecida como essencial para a Medicina Nuclear. Sem os radiofármacos, procedimentos radiodiagnósticos ou radioterapêuticos não poderiam ser realizados através da Medicina Nuclear. Os radiofármacos em uso corrente no mundo são os mesmos, salvo algumas exceções relacionadas ainda à pesquisa e ao desenvolvimento de novos radiofármacos. Segundo Tewson e Krohn (1998), os radiofármacos são utilizados como substâncias marcadas para observar alterações fisiológicas e/ou distribuição anormal de um determinado composto administrado em um ser vivo, ou ainda como compostos de ação terapêutica na clínica médica.

Radiofármaco pode ser definido ainda, como toda substância que, por sua forma farmacêutica, quantidade e qualidade de radiação emitida pode ser usada no diagnóstico e tratamento das enfermidades dos seres vivos, qualquer que seja a via de administração empregada (ARAÚJO, 2001).

O primeiro uso de radiofármacos em humanos ocorreu em 1927, quando Blumgart e Yens mediram a circulação humana após injeção de uma solução salina exposta ao radônio (BLUMGART, YENS, 1926). Mais tarde, em 1938, estudos como de Hertz, Robert, Evans sobre a função da tiróide com o uso de iodo-131 marcaram o início do uso sistemático (HERTZ, ROBERT, EVANS, 1938).

No Brasil, os primeiros passos nesse sentido foram, dados a partir de 1956, quando pelo convênio entre o CNPq (Conselho Nacional de Pesquisa) e a USP (Universidade de São Paulo) foi criado o Instituto de Energia Atômica (IEA) (SILVA, 2002). Em 1959, começam os trabalhos pioneiros do IEA no campo dos radionuclídeos com a produção de Iodo-131 para aplicação médica. Somente quatro anos mais tarde, em 1963, o IEA, atualmente Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), começou a produção rotineira de radioisótopos e depois com a inclusão dos procedimentos farmacêuticos, a produção de radiofármacos.

Cabe ressaltar, que de 1956 até 2006, o monopólio de produção de radioisótopos e radiofármacos sempre pertenceu à Comissão Nacional de Energia Nuclear, por promulgação na Constituição do Brasil. Tal fato só foi alterado com a promulgação da Emenda Constitucional 49 de fevereiro de 2006.

Os radiofármacos compreendem: os geradores de radionuclídeos, os conjuntos de reativos liofilizados para marcar com Tc-99m ou *Kits* e os precursores de radiofármacos.

O gerador de radionuclídeos é um sistema de preparação de radiofármacos onde se utiliza um radionuclídeo de meia-vida longa que decai num outro radionuclídeo o qual é eluído (ou extraído por métodos de extração) para a preparação do radiofármaco. Os *kits* para a preparação de radiofármacos podem ser preparações liofilizadas para serem reconstituídas e/ou combinadas com radionuclídeos na preparação final de radiofármacos. Quanto aos precursores de radiofármacos, estes podem ser qualquer radionuclídeo produzido por radiomarcagem de uma substância, antes da administração (THE INTERNATIONAL PHARMACOPEIA, 2004).

Os principais radiofármacos produzidos no Brasil estão descritos na Tabela 1:

| <b>MOLÉCULAS MARCADAS</b>                                    |   |
|--|---|
| <b>Radiofármaco</b>  | <b>Aplicações</b>   |
| MIBG-Iodo-131<br>(metaiodobenzilguanidina)                   | Diagnóstico e terapia de feocromocitomas, neuroblastomas e outros tumores             |
| MIBG-Iodo-123  | Diagnóstico de feocromocitomas e outros tumores, estudos do miocárdio, neuroblastomas |
| SAH-Iodo-131<br>(albumina humana sérica)                     | Determinação do volume plasmático e volume sanguíneo total                            |
| HIPPURAN-Iodo-131<br>(o-iodo-hipurato de sódio)              | Estudo da função renal  |
| LIPIODOL-Iodo-131<br>(óleo etiodado)                         | Terapia de hepatomas  |
| EDTA-Cromo-51(ácido etilenodiaminotetracético)               | Determinação da taxa de filtração glomerular  |
| SAH-Cromo-51   | Determinação do volume plasmático e estudo da perda de proteína gastrointestinal      |
| EDTMP-Samário-153(ácido etilenodiaminotetrametilenfosfônico) | Paliativo da dor em metástase óssea   |
| HÁ-Samário-153(hidroxiapatita)                               | Tratamento da artrite reumatóide  |
| FDG-Flúor-18(flúor desoxiglicose)                            | Estudos de Perfusão em cardiologia, oncologia e neurologia                            |
| OCT-Índio-111(octreotídeo)                                   | Cintilografia de tumores neuroendócrinos  |
| DOT-Lutécio-177(octreotato)                                  | Terapia de tumores neuroendócrinos  |
| HÁ-Itrio-90  | Tratamento de artrite reumatóide  |

| <b>RADIOISÓTOPOS PRIMÁRIOS</b> |  |
|--------------------------------|--|
| <b>Radiofármaco</b>            | <b>Aplicações</b>  |
| Iodo-123 solução               | Estudo funcional e morfológico da glândula tireóide  |
| Iodo-131 solução               | Estudo funcional e morfológico da glândula tireóide, diagnóstico e terapia de patologias tireoidianas              |
| Iodo-131 cápsula               | Terapia de câncer da glândula tireóide e hipertireoidismo  |
| Tálio-201                      | Estudo da função cardíaca e visualização de tumores, em especial cérebro   |
| Gálio-67                       | Localização de processos inflamatórios e tumores de tecido mole  |
| Cromo-51                       | Cintilografia esplênica e sobrevivência de hemácias  |
| Flúor-18                       | Estudo de cintilografia óssea  |
| Ácido Fosfórico (32P)          | Agricultura e biotecnologia  |
| Fosfato de sódio (32P)         | Biotecnologia e terapia de policitemia veramarcação de fertilizantes fosfóricos para uso em agricultura e pesquisa |

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Ácido Sulfúrico (35S) | Agricultura e pesquisa, e estudos metabólicos                                       |
| Pertecnetato-99m      | Cintilografia de tireóide, marcação de reagentes liofilizados para radiodiagnóstico |

| <b>REAGENTES LIOFILIZADOS PARA DIAGNÓSTICO PARA MARCAÇÃO COM TECNÉCIO-99m</b> |   |
|---|---|
| <b>Radiofármaco</b>   | <b>Aplicações</b>                                     |
| DEXTRAN500  | Linfocintilografia, pesquisa de linfonodo sentinela   |
| DISIDA (disofenina)   | Cintilografia hepatobiliar                            |
| DMSA (ácido dimercaptosuccínico)  | Cintilografia renal,                                  |
| DTPA (ácido dietilenodiaminotetracético)                                      | Cintilografia renal, ventilação pulmonar, cerebral    |
| EC (etilenodicisteína)  | Estudo da função renal                                |
| ESTANHO coloidal  | Cintilografia esplênica                               |
| FITATO  | Cintilografia hepática e linfocintilografia           |
| GLUCOHEPTONATO  | Cintilografia renal e cerebral                        |
| MAA   | Cintilografia pulmonar e roll                         |
| MDP   | Cintilografia óssea                                   |
| PIRO(pirofosfato)   | Cintilografia óssea, miocárdica, marcação de hemácias |
| ALBUMINA  | Estudo do sistema linfático                           |
| MIBI(metoxi-isobutil-isonitrila)  | Cintilografia miocárdica, mamária e paratireóide      |
| ECD (etileno dicisteína dietil éster)   | Cintilografia cerebral                                |

Fonte: Manual de especificações técnicas dos radiofármacos, IPEN, 2013.

## 1.5 REAÇÕES ADVERSAS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM RADIOFÁRMACOS

Com o crescimento da tecnologia por imagem e conseqüentemente, das prescrições de medicamentos (radiofármacos em especial) com esse propósito, houve um aumento significativo do risco de interações entre medicamentos e radiofármacos (OLIVEIRA et al 2008). Em especial, as interações que podem ter um impacto na imagem, resultando em falso negativo e assim promover sérias conseqüências ao paciente. Já as drogas que aceleram o metabolismo podem ter resultado positivo, pois podem aumentar a taxa

de eliminação do radiofármaco (*clearance* acelerado) (SANTOS-OLIVEIRA, SMITH, CARNEIRO-LEÃO, 2008).

Há uma quantidade considerável de evidências que a biodistribuição ou farmacocinética dos radiofármacos podem ser alteradas pelo uso concomitante de outros medicamentos, assim como pela presença de quadros patológicos concomitantes e por procedimentos cirúrgicos (HESSLEWOOD; LEUNG, 1994). Segundo Sampson e Hesslewood (1989), o desconhecimento desses tipos de interações pode provocar diversas alterações, inclusive má visualização do órgão com necessidade de repetição do procedimento, o que implica em radiação desnecessária, podendo chegar a um diagnóstico errado. Dentre os vários fatores que podem causar efeitos na biodistribuição a mais representativa delas é a ingestão concomitante com outros medicamentos (SAMPSON, 1990). Callahan & Rabito (1990) ressaltam que atenção especial deve ser dada aos dados clínicos experimentais, uma vez que os efeitos são resultados diretos da quantidade de medicamento administrado.

Diversos relatos de interações medicamentosas com radiofármacos são falsos e necessitam de atenção especial, pois em alguns casos a relação causa e efeito não foi claramente estabelecida. Em particular, o uso de citotóxicos, muitas vezes em combinação, provoca problemas na análise das interações medicamentosas com radiofármacos. Algumas interações são mal documentadas, e isto demonstra a necessidade da vigilância e do incentivo à notificação de interações potenciais a fim de aumentar a confiabilidade da base de dados de efeitos adversos. (HESSLEWOOD; LEUNG, 1994).

Um dos fatores responsáveis por alterações na biodistribuição de radiofármacos é a contaminação durante a dispensa ou a administração do produto. Um dos casos mais conhecidos desse tipo de interação ocorre com a utilização de antissépticos, dentre eles povidine (iodeto) e clorexidina. Estudos como o de Fisher et al. (1977) demonstraram que antissépticos a base de iodo, quando usados para limpar ampolas ou a pele do paciente, em presença de compostos marcados com  $^{99}\text{Tc}$ , foram

responsáveis pela liberação de pertecnetato. Já o uso de gluconato de clorexidina, forma um complexo de tecnécio-gluconato, que é capturado no rim (SAMPSON, HESSELWOOD, 1989). Não obstante, radiofármacos podem ainda, interagir com os compostos da seringa e do cateter, dentre eles o próprio plástico (SLATER; ANDERSON; GARVIE, 1983; MILLAR; WATHEM; MUIR, 1983).

Diversos relatos como Hladik et al (1982), Spicer et al (1985), Cordova et al (1982), Sampson (1993), Silberstein e Ryan (1996), Hesselwood e Keeling (1997), Silberstein (1998) demonstram inequivocamente a existência de efeitos adversos com radiofármacos em diversos países, contudo no Brasil nenhum levantamento, seja ele retrospectivo ou prospectivo foi realizado.

Para radiofármacos diagnósticos as reações adversas são muito raras, principalmente se comparadas aos contrastes de iodo tão largamente empregados. No geral, a maior preocupação recai sobre a forma física de alguns radiofármacos como os de constituição coloidal e macroagregados constituindo potenciais reativos alergênicos. Os efeitos adversos mais comuns já descritos incluem náuseas, vômitos, dispneia, broncoespasmo, queda de pressão eritema, tosse, prurido dentre outras. Todas de caráter transitório e não severas, não havendo necessidade de tratamento médico em sua grande maioria (SANTOS-OLIVEIRA, SMITH, CARNEIRO-LEÃO, 2008).

Em termos legislativos as normativas oficiais brasileiras preconizam, em especial, na redação da RDC 64, em seu artigo 3º, que:

*Qualquer investigação em seres humanos, envolvendo intervenção terapêutica e diagnóstica com produtos registrados ou passíveis de registro, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos do(s) produto(s) investigado(s), e/ou identificar eventos adversos ao(s)*

*produto(s) em investigação, averiguando sua segurança e/ou eficácia, que poderão subsidiar o seu registro ou a alteração deste junto à Anvisa.*

A RDC 64 estabelece ainda que:

Quando da sua renovação há necessidade de apresentação de relatórios referentes a estudos de fase IV (pós-comercialização) onde se evidenciam o surgimento de reações adversas.

Mais especificamente relacionado ao uso de radiofármacos a RDC 38/08, que trata dos serviços de Medicina Nuclear, constam também como atributos de um serviço de medicina nuclear a notificação e investigação de efeitos adversos, após a execução dos exames e antes mesmo da liberação dos pacientes, inclusive de sua notificação, quando houver, à agência sanitária local.

A RDC 38/08 estabelece ainda que os Serviços de Medicina Nuclear devem realizar ações de farmacovigilância, tecnovigilância, hemovigilância e investigar qualquer evento adverso ocorrido no serviço, em especial se esse se relacionar a:

- a) tratamento administrado por equívoco a um paciente;
- b) reações adversas a medicamentos;
- c) alterações neurológicas ou cardiovasculares graves.

## 1.6 MEDICINA NUCLEAR, CÂNCER E IMAGIOLOGIA

Nos últimos anos as neoplasias malignas, ou câncer, tem sido importantes causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo. Em contrapartida, sua cura se correlaciona com a precoce detecção e o tratamento. No campo diagnóstico, além de exames

clínicos e ambulatoriais, os exames de imagem se tornaram cada vez mais importantes para o correto diagnóstico e tratamento. Dada sua importância, é notável a evolução dos métodos para a obtenção de imagens utilizados em medicina, com destaque especial para a medicina nuclear (TONIN,2011)

O câncer refere-se a um conjunto de doenças que tem em comum o crescimento desordenado de células, que invadem os tecidos e órgãos. Suas causas são variadas, incluindo aspectos externos, socioambientais, assim como, fatores genéticos. (TONIN,2011)

Dados da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC) /OMS apontam que o impacto global do câncer mais que duplicou nos últimos 30 anos (FIGURA 3), em parte, graças ao crescimento e envelhecimento populacional. Devido a sua etiologia plural, o diagnóstico do mesmo é dificultado clinicamente. Na tentativa de se conseguir uma resposta precoce à evolução da doença, os métodos diagnósticos se proliferam e necessitam de incremento na sua precisão, podendo ser estes invasivos ou não (TONIN,2011)

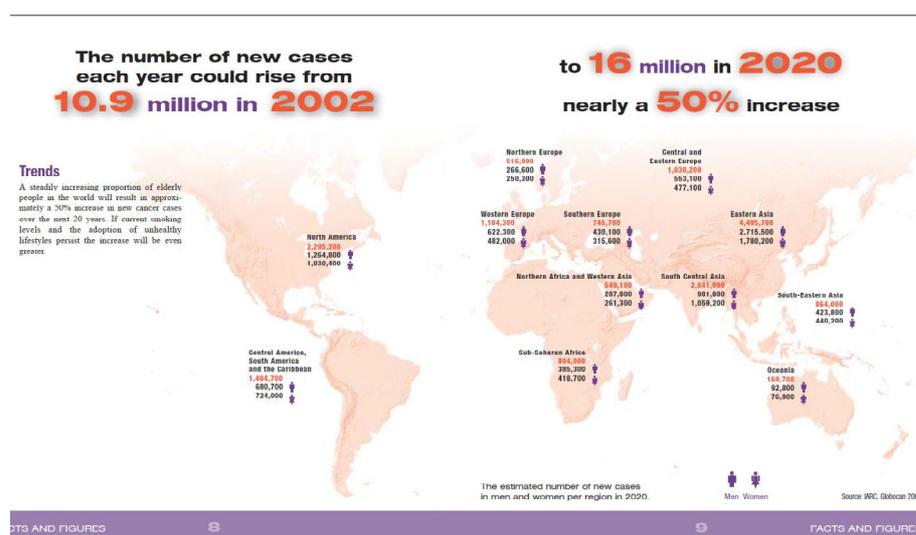


FIGURA 3: Evolução dos casos de câncer no mundo. Fonte Globalcan, IARC, 2008

Os exames em medicina nuclear são dotados de alta sensibilidade, podendo obter informações anatomofisiológicas importantes, nesse contexto, a cintilografia ganha importante papel nas ações clínicas, e que mais recentemente foram acrescidas com o acoplamento das técnicas de tomografia, aumentando a precisão de ambos no diagnóstico e acompanhamento do estadiamento dos processos tumorais (TONIN,2011)

A medicina nuclear é uma especialidade médica que utiliza compostos ou moléculas radiomarcados, os radiofármacos, para fins de diagnóstico ou terapia. Através de mecanismos funcionais e/ou metabólicos específicos do organismo, os mesmos podem conferir um método diagnóstico que os demais métodos não ofertam (ROBILOTTA, 2006).

A detecção externa da radiação emitida pelo radiofármaco permite diagnosticar doenças antes que alterações anatômicas possam surgir, uma vez que, estas não se manifestam senão em estágios muito avançados, a exemplo de muitos tipos de câncer. Outra vantagem consiste na alta sensibilidade mesmo em concentrações de radiofármacos em níveis muito pequenos. (ROBILOTTA, 2006)

Na cintilografia, o radiofármaco é captado e concentrado seletivamente no tecido/órgão de interesse, que através de um circuito de detecção é possível rastreá-lo e reconstruir rotas metabólicas ou traçar o mapeamento funcional de um órgão específico. Os cintilogramas, isto é, as imagens, representam a biodistribuição do radiofármaco, indicando ou não a presença de uma dada anomalia (RIOS, 2011).

Na oncologia, os exames cintilográficos são importantes recursos no manejo clínico tanto na fase pré como no pós-tratamento, na caracterização funcional e metabólica em complementação aos dados anatômicos em adição a outros exames (SAPIENZA, MARONE & CHIATTONE, 2001).

## 1.7 CÂNCER NO BRASIL

Conhecido há muitos séculos, o câncer foi amplamente considerado como uma doença dos países desenvolvidos e com grandes recursos financeiros. Há aproximadamente quatro décadas, a situação vem mudando, e a maior parte do ônus global do câncer pode ser observada em países em desenvolvimento, principalmente aqueles com poucos e médios recursos. A OMS estimou que, no ano 2030, podem-se esperar 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivas, anualmente, com câncer. O maior efeito desse aumento vai incidir em países de baixa e média rendas. (INCA, 2011)

Em países com grande volume de recursos financeiros, predominam os cânceres de pulmão, mama, próstata e cólon (FIGURA 4). Em países de baixo e médio recursos, os cânceres predominantes são os de estômago, fígado, cavidade oral e colo do útero. Mesmo na tentativa de se criar padrões mais característicos de países ricos em relação aos de baixa e média rendas, o padrão está mudando rapidamente, e vem-se observando um aumento progressivo nos cânceres de pulmão, mama e cólon e reto, os quais, historicamente, não apresentavam essa importância e magnitude. (INCA, 2011)

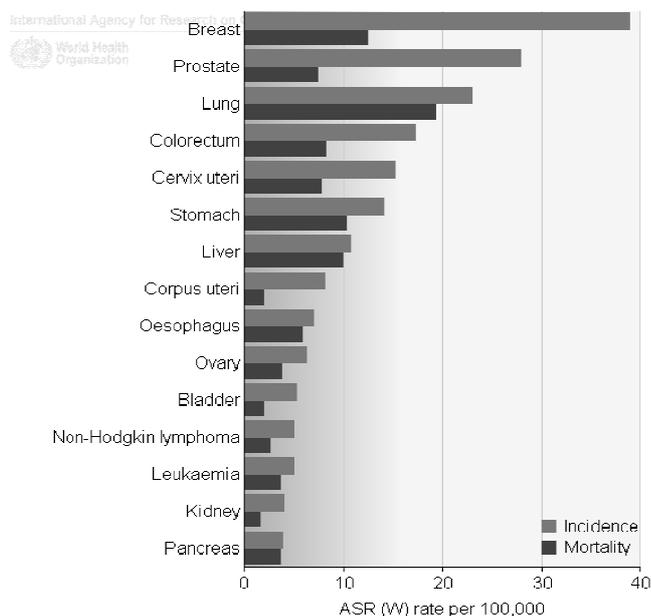


FIGURA 4: Estimativa de incidência para os principais tipos de câncer no mundo. Fonte IARC, 2008

O problema do câncer no Brasil ganha relevância pelo perfil epidemiológico que essa doença vem apresentando, e, com isso, o tema tem conquistado espaço nas agendas políticas e técnicas de todas as esferas de governo (FIGURA 5). O conhecimento sobre a situação dessa doença permite estabelecer prioridades e alocar recursos de forma direcionada para a modificação positiva desse cenário na população brasileira. (INCA, 2011)

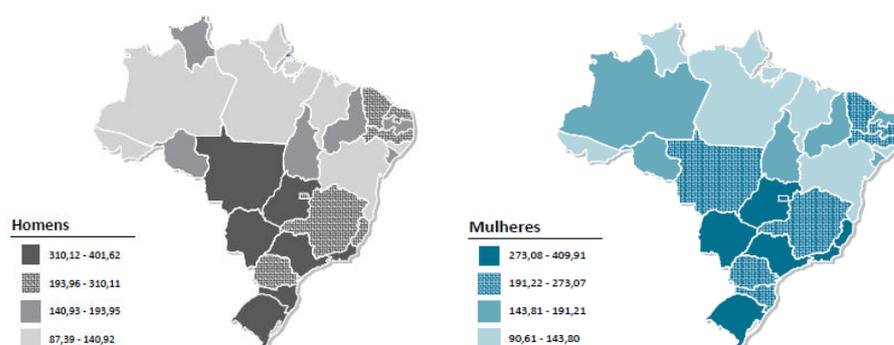


Figura 5: Estimativa anual de novos casos de câncer (por 100.000 habitantes) no Brasil. Fonte INCA, 2011

No Brasil, as estimativas para o ano de 2012 apontaram a ocorrência de aproximadamente 518.510 casos novos de câncer, incluindo os casos de pele não melanoma, reforçando a magnitude do problema do câncer no país. Sem os casos de câncer da pele não melanoma, estima-se um total de 385 mil casos novos. Os tipos mais incidentes serão os cânceres de pele não melanoma, próstata, pulmão, cólon e reto e estômago para o sexo masculino; e os cânceres de pele não melanoma, mama, colo do útero, cólon e reto e glândula tireóide para o sexo feminino. É esperado um total de 257.870 novos casos para o sexo masculino e 260.640 para o sexo feminino. (INCA, 2011)

Confirma-se a estimativa que o câncer de pele do tipo não melanoma (134 mil casos novos) será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (60 mil), mama feminina (53 mil), cólon e reto (30 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo do útero (18 mil). Em termos de distribuição demográfica (TABELA 2 e FIGURA 6), as regiões Sul e Sudeste, de maneira geral, apresentam as maiores taxas, enquanto as regiões Norte e Nordeste, as menores. As taxas da região Centro-Oeste apresentam um padrão intermediário. (INCA, 2011)

TABELA 2: Estimativas para o ano de 2012 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e de número de novos casos por câncer, segundo sexo e localização primária\*. Fonte: INCA 2011

| Localização Primária<br>Neoplasia Maligna | Estimativa dos Casos Novos |            |          |            |          |            |          |            |
|---|----------------------------|------------|----------|------------|----------|------------|----------|------------|
|   | Homens                     |            |          |            | Mulheres |            |          |            |
|   | Estados                    |            | Capitais |            | Estados  |            | Capitais |            |
|   | Casos                      | Taxa Bruta | Casos    | Taxa Bruta | Casos    | Taxa Bruta | Casos    | Taxa Bruta |
| Próstata                                  | 60.180                     | 62,54      | 15.660   | 75,26      | -        | -          | -        | -          |
| Mama Feminina                             | -                          | -          | -        | -          | 52.680   | 52,50      | 18.160   | 78,02      |
| Colo do Útero                             | -                          | -          | -        | -          | 17.540   | 17,49      | 5.050    | 21,72      |
| Traqueia, Brônquio e Pulmão               | 17.210                     | 17,90      | 4.520    | 21,85      | 10.110   | 10,08      | 3.060    | 13,31      |
| Cólon e Reto                              | 14.180                     | 14,75      | 4.860    | 23,24      | 15.960   | 15,94      | 5.850    | 25,27      |
| Estômago                                  | 12.670                     | 13,20      | 3.200    | 15,34      | 7.420    | 7,42       | 2.170    | 9,47       |
| Cavidade Oral                             | 9.990                      | 10,41      | 2.760    | 13,34      | 4.180    | 4,18       | 1.130    | 4,92       |
| Laringe                                   | 6.110                      | 6,31       | 1.540    | 7,56       | -        | -          | -        | -          |
| Bexiga                                    | 6.210                      | 6,49       | 1.900    | 9,28       | 2.690    | 2,71       | 880      | 3,72       |
| Esôfago                                   | 7.770                      | 8,10       | 1.500    | 7,26       | 2.650    | 2,67       | 520      | 2,27       |
| Ovário                                    | -                          | -          | -        | -          | 6.190    | 6,17       | 2.220    | 9,53       |
| Linfoma não Hodgkin                       | 5.190                      | 5,40       | 1.560    | 7,66       | 4.450    | 4,44       | 1.560    | 6,85       |
| Glândula Tireoide                         | -                          | -          | -        | -          | 10.590   | 10,59      | 3.490    | 14,97      |
| Sistema Nervoso Central                   | 4.820                      | 5,02       | 1.190    | 5,82       | 4.450    | 4,46       | 1.200    | 5,23       |
| Leucemias                                 | 4.570                      | 4,76       | 1.180    | 5,81       | 3.940    | 3,94       | 1.180    | 5,02       |
| Corpo do Útero                            | -                          | -          | -        | -          | 4.520    | 4,53       | 1.700    | 7,39       |
| Pele Melanoma                             | 3.170                      | 3,29       | 810      | 4,05       | 3.060    | 3,09       | 790      | 3,46       |
| Outras Localizações                       | 43.120                     | 44,80      | 11.100   | 53,33      | 38.720   | 38,61      | 10.320   | 44,50      |
| Subtotal                                  | 195.190                    | 202,85     | 51.780   | 248,60     | 189.150  | 188,58     | 59.280   | 254,86     |
| Pele não Melanoma                         | 62.680                     | 65,17      | 14.620   | 70,39      | 71.490   | 71,30      | 15.900   | 68,36      |
| Todas as Neoplasias                       | 257.870                    | 267,99     | 66.400   | 318,79     | 260.640  | 259,86     | 75.180   | 323,22     |

\*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

Figura 6: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2012 por sexo, exceto o de pele não melanoma\*. Fonte INCA 2011

| Localização primária        | casos novos | percentual |        |          | Localização primária        | casos novos | percentual |
|-----------------------------|-------------|------------|--------|----------|-----------------------------|-------------|------------|
| Próstata                    | 60.180      | 30,8%      | Homens | Mulheres | Mama Feminina               | 52.680      | 27,9%      |
| Traqueia, Brônquio e Pulmão | 17.210      | 8,8%       |        |          | Colo do Útero               | 17.540      | 9,3%       |
| Cólon e Reto                | 14.180      | 7,3%       |        |          | Cólon e Reto                | 15.960      | 8,4%       |
| Estômago                    | 12.670      | 6,5%       |        |          | Glândula Tireoide           | 10.590      | 5,6%       |
| Cavidade Oral               | 9.990       | 5,1%       |        |          | Traqueia, Brônquio e Pulmão | 10.110      | 5,3%       |
| Esôfago                     | 7.770       | 4,0%       |        |          | Estômago                    | 7.420       | 3,9%       |
| Bexiga                      | 6.210       | 3,2%       |        |          | Ovário                      | 6.190       | 3,3%       |
| Laringe                     | 6.110       | 3,1%       |        |          | Corpo do Útero              | 4.520       | 2,4%       |
| Linfoma não Hodgkin         | 5.190       | 2,7%       |        |          | Linfoma não Hodgkin         | 4.450       | 2,4%       |
| Sistema Nervoso Central     | 4.820       | 2,5%       |        |          | Sistema Nervoso Central     | 4.450       | 2,4%       |

\*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

### 1.7.1 Câncer de mama feminino

O câncer de mama é de longe o tipo de câncer mais freqüente entre as mulheres com um número estimado de 1.380 novos casos em 2008 (23% de todos os cânceres), e ocupa o segundo lugar geral, 10,9% de todos os cânceres. Atualmente é o câncer mais comum, tanto em regiões desenvolvidas como em desenvolvimento, com cerca de 690 000 novos casos estimados em cada região (população proporção de 1:4). (INCA, 2011)

As taxas de incidência variam de 19,3 por 100.000 mulheres na África Oriental para 89,7 por 100.000 mulheres na Europa Ocidental, e são maiores (superior a 80 por 100.000) em regiões desenvolvidas do mundo (exceto Japão) e baixas (menos de 40 por 100.000) na maior parte das regiões em desenvolvimento. (INCA, 2011)

A taxa de mortalidade é muito menor (aproximadamente 6-19 por 100.000) por causa da sobrevida elevada e dos avanços em diagnóstico e terapia. Contudo, mesmo assim, o câncer de mama ocupa a quinta causa de morte por câncer em geral (458.000 mortes), representando a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres, tanto em países em desenvolvimento (269 000 mortes) como em países desenvolvidos (189 000 morte) , quase igual ao número estimado de mortes por câncer de pulmão (188 000 mortes)(Globalcan, 2008).

A idade continua sendo o principal fator de risco para o câncer de mama. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos e, em seguida esse aumento ocorre de forma mais lenta. Contudo, outros fatores de risco já estão bem estabelecidos, como, por exemplo, aqueles relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal), história familiar de câncer da mama e alta densidade do tecido mamário (razão entre o tecido glandular e o tecido adiposo da mama) (INCA, 2011)

Além dos fatores descritos acima a exposição à radiação ionizante, mesmo em baixas doses, também é considerada um fator de risco, particularmente durante a puberdade, segundo mostram alguns estudos. (INCA, 2011)

Cabe ressaltar que o número de ciclos ovarianos está diretamente associado ao risco de desenvolver câncer de mama, diminuindo cerca de 15% a cada ano de retardo do início da menarca, bem como aumentando aproximadamente 3% a cada ano de retardo da menopausa. (INCA, 2011)

A ocorrência do câncer da mama também se encontra relacionada ao processo de urbanização da sociedade, evidenciando maior risco de adoecimento entre mulheres com elevado *status* socioeconômico, ao contrário do que se observa para o câncer do colo do útero. (INCA, 2011)

A história familiar de câncer da mama está associada a um aumento de cerca de duas a três vezes no risco de desenvolver essa neoplasia. Alterações em alguns genes responsáveis pela regulação e pelo metabolismo hormonal e reparo de DNA, como, por exemplo, BRCA1, BRCA2 e p53 aumentam o risco de desenvolver câncer da mama. (INCA, 2011)

A prevenção primária dessa neoplasia ainda não é totalmente possível em razão da variação dos fatores de risco e das características genéticas que estão envolvidas na sua etiologia. Novas estratégias de rastreamento, factíveis para países com dificuldades orçamentárias, têm sido estudadas, e, até o momento, a mamografia, para mulheres com idade entre 50 e 69 anos, é recomendada como método efetivo para detecção precoce. A amamentação, a prática de atividade física e a alimentação saudável com a manutenção do peso corporal estão associadas a um menor risco de desenvolver esse câncer. (INCA, 2011)

Apesar de ser considerado um câncer com um bom prognóstico se diagnosticado e tratado a tempo, as taxas de mortalidade continuam elevadas no Brasil. Tal fato ocorre muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados. A sobrevida média na população de países desenvolvidos tem apresentado um aumento de cerca de 85%. Entretanto, nos países em desenvolvimento, a sobrevida fica em torno de 60%. (INCA, 2011)

### **1.7.2 Câncer de Próstata**

O câncer de próstata é o segundo câncer mais freqüentemente diagnosticado em homens (899.000 novos casos, 13,6% do total) e o quinto câncer mais comum no mundo. Em média 3/4 dos casos registrados ocorrem em países desenvolvidos (644.000 casos). As taxas de incidência de câncer de próstata variam mais de 25 vezes em todo o mundo, as maiores taxas estão na Austrália, Nova Zelândia, na Europa Ocidental e Norte da Europa e na América do Norte. Observa-se ainda que as taxas de incidência são relativamente altas em algumas regiões em desenvolvimento, como o Caribe, a América do Sul e África sub-saariana. (INCA, 2011)

O câncer de próstata apresenta estimativa de 258 000 mortes em 2008, sendo dessa forma a sexta maior causa de morte por câncer em homens (6,1% do total). (INCA, 2011)

Dados do INCA, 2011, revelam valores correspondentes a um risco estimado de 62 casos novos a cada 100 mil homens. Este é o câncer mais prevalente na população masculina, juntamente com o tumor de pele não melanoma . Aproximadamente 75% dos casos diagnosticados no mundo ocorrem em países desenvolvidos. A taxa de incidência mundial cresceu cerca de 25 vezes nos últimos anos. No Brasil, o perfil de aumento vem se assemelhando ao dos países desenvolvidos.

O único fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento do câncer da próstata é a idade. Aproximadamente 62% dos casos de câncer da próstata diagnosticados no mundo acometem homens com 65 anos ou mais. Assim, com o aumento da expectativa de vida mundial, é esperado que o número de casos novos aumente cerca de 60% até o ano de 2015. Além desse, a raça/etnia e a história familiar da doença também são consideradas fatores de risco para esse tipo de neoplasia. (INCA, 2011)

O câncer da próstata é aproximadamente 1,6 vezes mais comum em homens negros do que em homens brancos. Os americanos, jamaicanos e caribenhos com descendência africana apresentam as mais altas taxas de incidência desse câncer do mundo, o que pode ser atribuído, em parte, à susceptibilidade genética (cerca de 5 a 10%). Todavia, é possível que essa diferença explique-se pela heterogeneidade do acesso, bem como pelos diferentes estilos de vida. (INCA, 2011)

Outro fator importante na etiologia desse tipo de câncer é a dieta. Dietas com base em gordura animal, carne vermelha e embutidos têm sido associadas ao aumento no risco de desenvolver câncer da próstata. Além disso, também contribui como fator de risco a obesidade, em especial para aquelas neoplasias de comportamento mais agressivo. Em contrapartida, dietas ricas em vegetais, vitaminas D e E, licopeno e Ômega-3 aparecem como fatores protetores. (INCA, 2011)

Recentemente, a síndrome metabólica, caracterizada pela resistência ao hormônio insulina, vem sendo apontada como potencial fator de risco para o desenvolvimento dessa neoplasia. Em geral, os homens com *diabetes mellitus* tipo 2 possuem deficiência com relação ao hormônio testosterona. Estudos recentes sugerem que a terapia de reposição hormonal (testosterona) possa inverter alguns aspectos da síndrome metabólica, embora a correlação entre essa reposição e o surgimento do câncer da próstata ainda seja uma pergunta sem resposta. (INCA, 2011)

## **DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 METODOLOGIA**

#### **2.1.1 Parte I – Pesquisa Clínica**

A pesquisa clínica foi realizada no Instituto Nacional do Câncer do Rio de Janeiro (INCA) por um período de 1 (um) ano, onde após ser desenvolvido e validado o formulário para a notificação e registro dos eventos adversos detectados em pacientes usuários de radiofármacos (Anexo E) este foi aplicado no serviço de Medicina Nuclear.

De modo a avaliar o formulário, o mesmo foi aplicado tanto aos pacientes quanto aos médicos, sempre que houvesse procedimento com utilização de radiofármacos, conforme modelo em anexo para assegurar a veracidade das informações coletadas.

Como a aplicação do formulário envolvia entendimento e capacidade psíquica de resposta, sua utilização em pacientes somente ocorreu naqueles considerados aptos a respondê-lo, quer por si próprio ou por seus responsáveis legais. Para tanto, os pacientes eram previamente analisados e por meio do uso do índice de Karnofsky somente pacientes na faixa de 80-100 (Índice de Karnofsky) foram considerados aptos.

Os dados, devidamente armazenados em um banco de dados, foram então revisados e analisados.

### **2.1.2 Seleção de pacientes e de radiofármacos**

A partir dos dados consolidados, definiu-se como elenco de pacientes finais para este referido estudo apenas os pacientes submetidos ao radiofármaco metilendifosfonato marcado com tecnécio-99m (MDP-<sup>99m</sup>Tc), portadores de câncer de mama ou próstata.

### **2.1.3 Parte II – Análise de Dados**

Os dados armazenados no banco de dados do sistema de notificação foram regularmente extraídos e devidamente avaliados, essa avaliação foi realizada de duas formas: avaliação médico-farmacêutica e avaliação estatística. Na avaliação médica-farmacêutica, observou-se a consistência e a validade da informação fornecida frente aos parâmetros médicos e farmacêuticos de reação adversa e interação medicamentosa. Em seguida os dados foram analisados estatisticamente para consubstanciar os achados.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

O Gráfico 1 mostra a distribuição dos radiofármacos utilizados por pacientes avaliados no Instituto Brasileiro do Câncer, em 2009-2010, período pelo qual foram realizados nossos estudos. Demonstrando a intensidade de procedimentos a base do radiofármaco de escolha para o estudo:

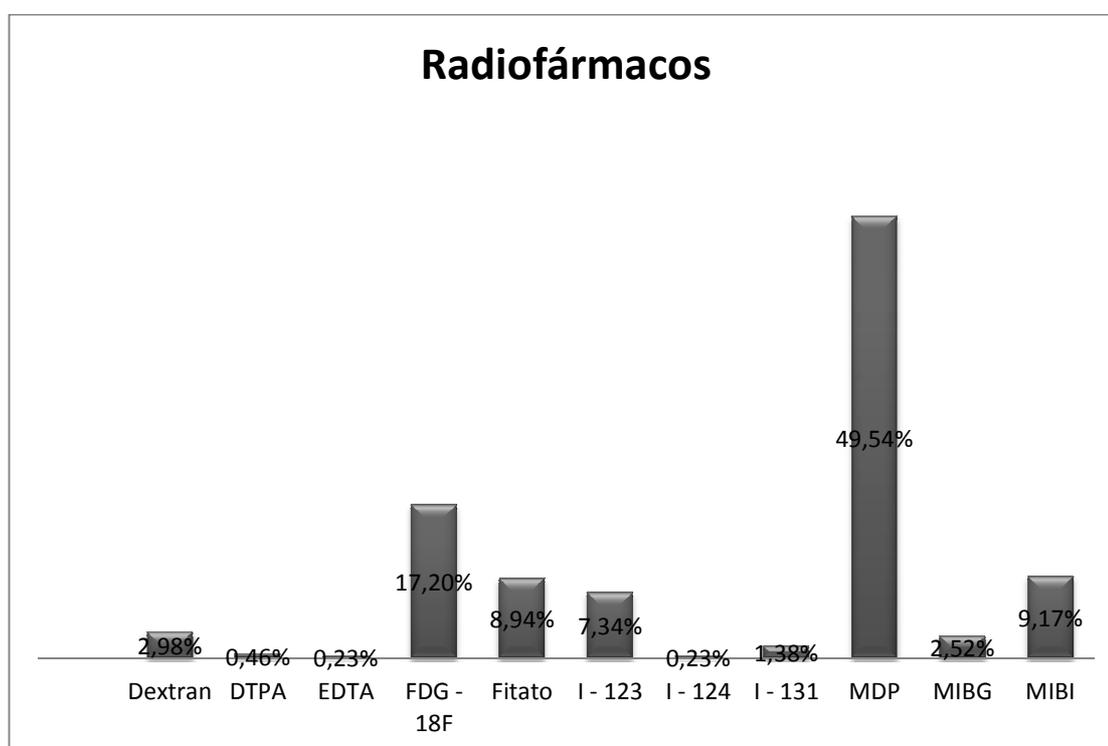


Gráfico 1: Distribuição dos Radiofármacos usados ao longo do estudo no Inca.

A partir dos dados obtidos com os mais de duzentos pacientes submetidos a cintilografia óssea com o radiofármaco MDP marcado com tecnécio-99m, foi possível identificar o perfil destes pacientes em relação ao gênero. Como demonstrado no Gráfico 2, pode-se perceber uma maioria nos procedimentos realizados em pacientes do sexo feminino. Tais achados sugerem duas observações importantes a saber: a) ressalta uma maior procura aos serviços de saúde desta parcela da população assim como, b) compõe em adição aos protocolos atuais para pacientes do sexo feminino que

de acordo com a patologia, a exemplo dos casos do câncer de mama, devem recorrer aos serviços médicos com maior intensidade na realização de condutas para avaliação do estadiamento e evolução de suas patologias. Para os pacientes avaliados neste estudo esta diferença chega a uma proporção de quatro vezes maior para o sexo feminino em relação ao masculino.

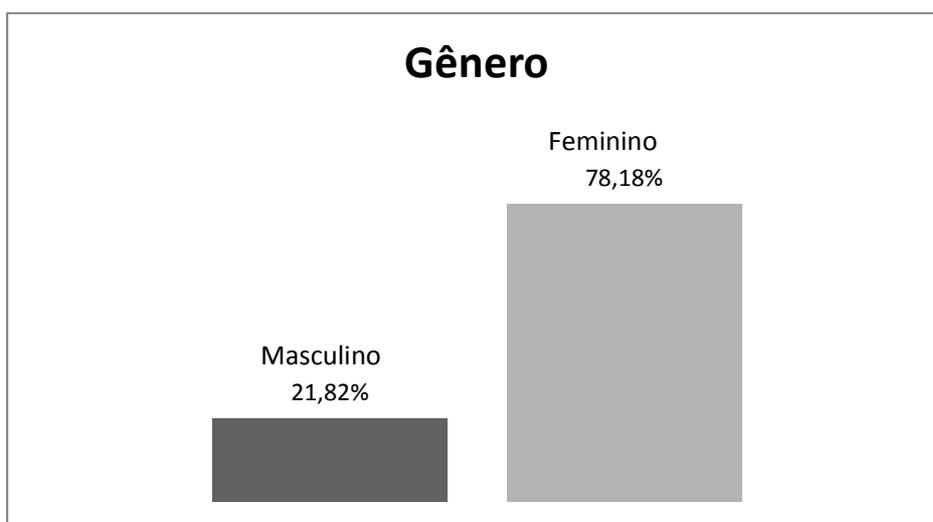


Gráfico 2: Distribuição por gênero

De acordo com a faixa etária o grupo de análise foi então discretizado conforme o Gráfico 3, e os dados apontam uma distribuição gaussiana ressaltando o fator idade como um elemento chave na incidência de câncer, dados estes já previsíveis com base em toda a análise bibliográfica a respeito da oncologia, e que corrobora conjuntamente aos dois tipos de câncer que foram alvo do estudo.

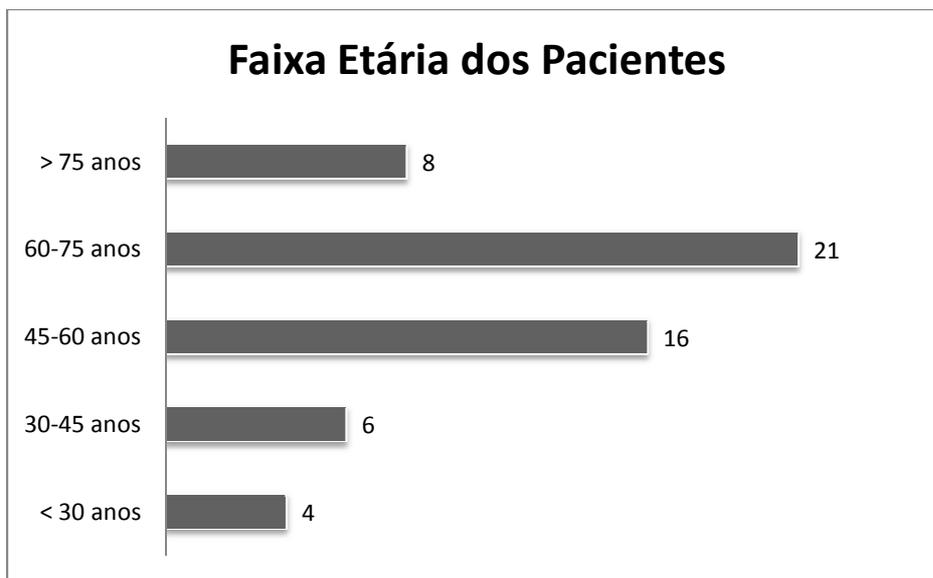


Gráfico 3: Distribuição dos pacientes por faixa etária

De um total de 436 pacientes estudados, destacamos como aqueles que utilizaram o  $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ , nosso radiofármaco de interesse, 216 pacientes. Ainda dentro deste grupo majoritário, 44 deles foram diagnosticados com câncer de mama, sendo 43 do sexo feminino e 1 masculino, enquanto que outros 11 pacientes foram diagnosticados com câncer de próstata, todos obviamente do sexo masculino, resultando em um total de 55 pacientes finais conforme o esquema da Figura 7

Nenhum dos pacientes com câncer de próstata relatou algum tipo de reação adversa ao radiofármaco  $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Já no grupo dos pacientes com câncer de mama, o mesmo não foi observado. Neste grupo uma paciente, do sexo feminino, relatou um caso de reação adversa. A queixa consistia em xerostomia, tonturas e dor de cabeça.

Quaisquer um dos critérios adotados para classificação do efeito adverso relatado pela paciente, seja de protocolos específicos a exemplo de Silberstein ou mesmo de outros protocolos como aqueles estabelecidos pela Sobrafo ou mesmo pela farmacovigilância nos métodos de Minesota ou Dáder, por exemplo, esta queixa seria ainda enquadrada como leve

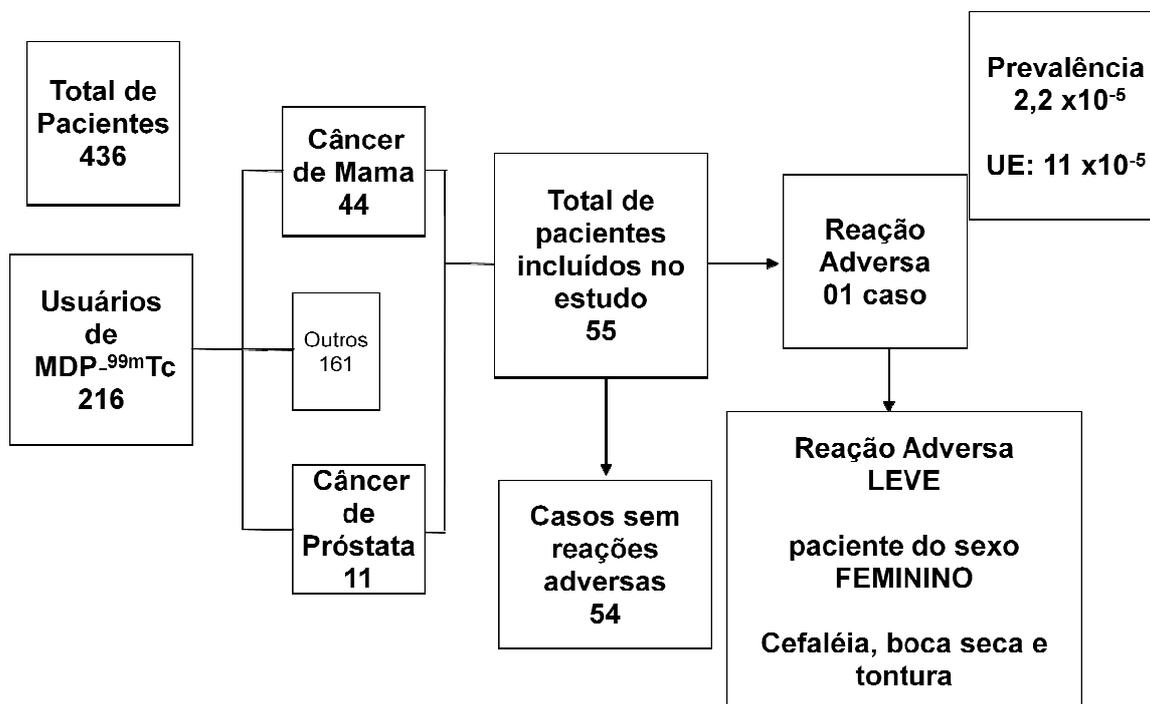


Figura 7: Esquema geral dos resultados do estudo de reações adversas ao MDP-<sup>99m</sup>Tc

Em linhas gerais, dos pacientes analisados (436), o único caso não representa mais do que 0,0022% de prevalência pontual relacionada com reações adversas de radiofármacos, ou seja um índice da ordem de  $2,2 \times 10^{-5}$ , dados estes que se mostraram totalmente consistentes com os estudos internacionais, como Silberstein e Ryan (1996).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O radiofármaco analisado apresentou uma baixa incidência de reação adversa ao paciente,  $2,2 \times 10^{-5}$ , corroborando os dados internacionais de segurança. Contudo, análises mais efetivas e com uma amostragem maior devem ser realizadas de modo a determinar a segurança desse radiofármaco na população brasileira.

As únicas reações adversas (RAMs) apresentadas com o radiofármaco  $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ - nos pacientes estudados foram tontura, xerostomia e cefaleia.

Deve ser considerada para fins de análises futuras a existência da baixa notificação compulsória e a necessidade de campanhas explicativas para aumentar o número de registro.

Deve ser considerado ainda o tempo de acompanhamento do paciente. Devendo em estudos posteriores incluir o acompanhamento domiciliar ou restringir o amostral para pacientes sob internação.

Por fim, ainda que ensaios já venham sido descritos nas literaturas oficiais e nos bancos de dados governamentais fora do Brasil, muito, ainda, deve ser feito na tentativa de consolidar a prática das notificações de efeitos adversos e interações medicamentosas com radiofármacos no Brasil, garantindo assim seu uso racional e seguro. Além de possibilitar o desenvolvimento da farmacovigilância em radiofarmácia.

## **TRABALHOS FUTUROS**

Dando continuidade aos achados iniciais deste estudo, em aditamento ao projeto inicial, este trabalho deverá prosseguir com a inserção dos achados obtidos nos demais centros desta pesquisa, ampliando a rede de dados coletados, não somente para as patologias e o radiofármaco estudado como também para os demais procedimentos existentes.

Permitir o pleno estabelecimento junto ao escritório de Farmacovigilância, responsável pelo projeto total, de uma robusta rede de informações, colocando o Brasil em uma posição expoente no cenário mundial no registro de tais informações, e por se constituir de um dos maiores centros consumidores de medicamentos no mundo. Fato este que corrobora para a vital importância da perpetuação deste projeto.

A consolidação de dados cada vez mais reais a segurança da utilização dos radiofármacos tende a contribuir enormemente com os organismos públicos sanitários de investigação e controle sobre a eficácia e segurança dos medicamentos aprovados na comercialização no Brasil.

O pioneirismo deste estudo é sem dúvida um importante marco na história da farmacovigilância nacional, subsidiando a ANVISA nas questões-chaves que se referem ao uso dos radiofármacos.

## REFERÊNCIAS

ARAÚJO, E. B. **Manual de Biossegurança: Radiações**. Salvador: Diretoria de Vigilância e Controle Sanitário (DIVISA), 2001.55p. pt. V, cap. 22, p. 401.

ARMANDO, P.; SEMERIA, N.; TENLLADO, M.; SOLA, N. **Pharmacotherapeutic follow-up of patients in community pharmacies**. *Aten Primaria*.2005 Jul-Aug; 36(3):129-34.

BERKOWITZ, B.A. **Avaliação Básica e Clínica de Novas Drogas**. In: KATZUNG, B.G. *Farmacologia Básica & Clínica*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap.5, p.53-61.

BLUMGART, H. L. ;YENS, O. C. **Studies on the velocity of blood flow: I. The method utilized**. *J. Clin. Invest.* v. 4, n.1, p.1-13, 1926.

BRASIL, **Emenda Constitucional N°49**. Altera a redação da alínea *b* e acrescenta alínea *e* ao inciso xxiii do *caput* do art. 21 e altera a redação do inciso V do *caput* do art. 177 da Constituição Federal para excluir do monopólio da União a produção, a comercialização e a utilização de radioisótopos de meia-vida curta, para usos médicos, agrícolas e industriais. *Diário Oficial da União*, Brasília, 8 fev. 2006. Seção 1, p.1.

BRASIL. Decreto. **Portaria N° 696** de 07 de maio de 2001. Institui o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM). Unidade de Farmacovigilância da ANVISA. Disponível em: <<http://www.e-public/showAct.phplegis.bvs.br/leisref/?id=14154&word>>

BRASIL, **RDC N° 04** de 10 de fevereiro de 2009.DOU 11/02/2009, Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Anvisa, 2009

BRASIL, **RDC N° 38** de 04 de junho de 2008. DOU 05/06/2008. Dispõe sobre a instalação e o funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear “in vivo”.

BRASIL, **RDC N° 64**; de 18 de dezembro de 2009. DOU 23/12/2009. Dispõe sobre o registro de radiofármacos. Anvisa, 2009

CALLAHAN, R. J.; RABITO, C. A. **Radiolabeling of erythrocytes with technetium-99m: role of band-3 protein in the transport of pertchnetate across the cell membrane.** *J Nucl Med* v. 31, p. 2004–2010, 1990

CANO, F.G.; ROZENFELD, S. **Eventos adversos a medicamentos em hospitais: uma revisão sistemática.** *Cad. Saude Publica.* 2009, vol.25, suppl. 3, PP S360-S372.

CIPOLLE, R.J.; STRAND, L.M.; MORLEY, P.C. **Pharmaceutical Care Practice – The Clinician’s Guide.** 2<sup>a</sup>. Ed. New York: McGraw-Hill, 2004.

Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica – **Proposta: Atenção Farmacêutica no Brasil: "Trilhando Caminhos"**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002. 24p.

CORDOVA, M. A.; RHODES, B. A. ; ATKINS, H. L. ; GLENN, H. J.; HOOGLAND, D. R. e SOLOMON, A.C. **Adverse reactions to radiopharmaceuticals.** *J Nucl Med*, v. 23, n.6, p.550–551, 1982.

DAVIES, D. M. **Textbook of Adverse drug Reactions.** 4<sup>o</sup> edição, New York. Oxford University Press, 1991. 879p.

DIAS, M. F. **Texto de Introdução a Farmacovigilância – ANVISA/UFARM/MS** , 2001.

EASTON, K.L., BARRY T.P., STARR M.S. et al. **The incidence of drug related problems as a cause of hospital admission in children .** *M.J.A.* v.168 p. 356-359,

1998.

FAUS, M.J., MARTINEZ, F. **La atención farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, modalidades y estrategias para su puesta en marcha.** *Pharm. Care Esp.* v. 1, p. 56-61, 1999.

FERNÁNDEZ-LLIMÓS, F; FAUS, M.J. **Resultados del Programa Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico del paciente en España.** *El Farmacéutico* 2002; (290): 83-88.

FISHER, S. M.; BROWN, R. G.; GREYSON, N. D. **Unbinding of Tc-99m by iodinated antiseptics.** *J Nucl Med* , v.18, p.1139–1140, 1977.

FONTANA RASPANTI, D.; SOLA UTHURRY, N. **Pharmacotherapeutic follow-up in hospitalised pediatric patients: adapting Dader methodology.** *Farm Hosp.* 2003 Mar-Apr;27(2):78-83.

GOMES, M.J.V.M. & REIS, A.M.M. **Ciências Farmacêuticas. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar.** 1ª Ed. São Paulo, Ed Ateneu, 2001, cap 6, p109-124

GUIDO, R.V.C.; ANDRICOPULO, A.D.; OLIVA, G. **Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas.** *Revista Estudos Avançados.* São Paulo, v.24, n.70, p.81-98, 2010.

HEPLER, C.D. **The third wave in pharmaceutical education: the clinical movement.** *Am. J. Pharm. Educ.*, v.51, n.4, p.369-385, 1987.

HEPLER, C.D.; STRAND, L.M. **Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care.** *Am. J. Hosp. Pharm.*, v.47, n.3, p.533-543, 1990.

HERTZ, S.; ROBERT, A.; EVANS, R. D. **Radioactive iodine as an indicator in the study of thyroid physiology.** *Proc. Soc. Exptl. Biol.Med.*, v.38, p.510-513, 1938.

HESSLEWOOD, S. ; LEUNG, E. **Drug interaction with radiopharmaceuticals.** *Eur J Nucl Med*, v.21, p.348–356,1994.

HESSLEWOOD, S.; KEELING, D. H. **Frequency of adverse reactions to radiopharmaceuticals in Europe.** *Eur J Nucl Med.*, v.24, n.9, p. 1179–1182, 1997

HLADIK III, W. B.; NIGG, K. K. E.; RHODES, B. A. **Drug-induced changes in the biologic distribution of radiopharmaceuticals.** *Semin. Nucl. Med.*, v.9, p.184-192,1982.

INCA, **Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil.** Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância, Rio de Janeiro, Inca, 2011, 118p.

International Agency for research on Cancer, **GLOBOCAN**(IARC), 2008, Section of cancer information. Disponível em:<<http://globocan.iarc.fr>>

IPEN, **Manual de Especificações Técnicas dos Radiofármacos**, DIRF,2013 disponível em: <[www.ipen.gov.br](http://www.ipen.gov.br)>.

LENZ, W. **Thalidomide and Congenital Abnormalities.** *Lancet*, v.45,p. 62, 1962.

MACHUCA, M.; FERNÁNDEZ-LLIMÓS, F.; FAUS, M.J.. **Método Dáder. Guía de Seguimiento Farmacoterapêutico.** Granada: Universidad de Granada, 2003.

MALHOTRA, S., JAIN, S., PANDHI, P., **Drug – related visits to the medical emergency department: a prospective study from India.** *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*v.39, p12-18, 2001.

MATHER, S. J. **Innovation in radiopharmacy: progress and constraints?** *Eur. J. Nucl. Med.*, v.28, n.4, p.405-407, 2001.

MILLAR, A.; WATHEM, C. J.; MUIR, A.L. **Failure in labelling of red cells with Tc-99: interaction between intravenous cannulae and stannous pyrophosphate.** *Eur J Nucl Med.*1983, v. 8, p. 502-504,1983.

MILLER, S.W.; HUEY, C.E.; HORD, R.S., JACKSON, R.A. **Drug-Regimen review in Pharmaceutical Care: Regulation-versus Resident Centered Review.** *Consult Pharm* 1996; 11: 257-61.

NARANJO, CA & BUSTO, UE. **Desarrollo de medicamentos nuevos y regulaciones sobre medicamentos.** In: Metodos en farmacologia clinica (C. A. Naranjo, P. du Souich & U. E. Busto, eds.). Washington, OPAS, 1992; 1-16.

OLIVEIRA, A.B.; OYAKAWA, C.N.; MIGUEL, M.D.; ZANIN, S.M.W.; MONTRUCCHIO, D.P. **Obstáculos da Atenção Farmacêutica no Brasil.** *Rev. Bras. Ciên. Farm.,*v.41, n.4, p.409-413, 2005.

OPAS, **Termo de referência para reunião do grupo de trabalho: interface entre Atenção Farmacêutica e Farmacologia.** Brasília, OPAS; 2002.

PEREIRA, L.R.L.; FREITAS, O. **A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil.** *Rev Bras de Ciências Farmacêuticas*, vol. 44 no. 4São Paulo, Out/Nov, 2008.

RIOS, E.D..**Cintilografia.** Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011. Disponível em: <<http://www.fismed.ufrgs.br/cintilografia.htm>>

ROBILOTTA, Cecil C. **A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira.** *Rev Panam Salud Publica.* V. 20, n. 2/3, 2006.

ROZENFELD, S. **Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas.** Cadernos de Saúde Pública, 1998; 14(2): 237-263.

SAMPSON C. B.; HESSELWOOD, S. R. **Altered biodistribution of radiopharmaceuticals as a result of pharmacological or chemical interaction, *J. Biopharm***, v. 5, p.131-151, 1989

SAMPSON, C. B. 1993. **Adverse reactions and drug interaction with radiopharmaceuticals.** *Drug safety*, v. 8, n. 4, p. 280–294,1993.

SAMPSON, C. B. **Drugs and chemicals wich affect the purity, biodistribution and pharmacokinetics of radiopharmaceuticals.** *J Biopharm Sci* , v.1, p. 381–400.1990.

SANTOS-OLIVEIRA, R.; CARNEIRO-LEÃO, A. M. A. **Radiofarmácia no Brasil após a Emenda Constitucional 49: aspectos legislativos.** *Rev. Veredas do Direito*, v. 4, n.7, p.109-118, 2007.

SANTOS-OLIVEIRA, R.; SMITH, S. W.; CARNEIRO-LEÃO, A.M.A. **Radiopharmaceuticals drug interactions: a critical review.** *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. v. 80, n..4, dec. 2008.

SAPIENZA, M.T.; MARONE M.M.S. & CHIATTONE, C.S.. **Contribuição da medicina nuclear para avaliação dos linfomas.** *Rev Bras. Hematol. Hemoter.*, São José do Rio Preto, v. 23, n. 2, 2001.

SILBERSTEIN, E. B..**Prevalence of Adverse Reactions to Positron Emitting Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine** Pharmacopeia Committee of the Society of Nuclear Medicine *The Journal of Nuclear Medicine* v. 39, n.12, p. 2190-2192, 1998.

SILBERSTEIN, E. B.; RYAN, J. **Prevalence of adverse reactions in nuclear medicine**. Pharmacopeia Committee of the Society of Nuclear Medicine *J Nucl Med*, v.37, n.6, p.1064-1067, 1996.

SILVA CASTRO, M.M.; CALLEJA HERNANDEZ, M.A.; TUNEU I VALLS, L.; FUENTES CAPARROS, B., GUITERREZ SAINZ, J., FAUS DADER, M.J. **Drug therapy follow-up in patients admitted to a Surgery Department**. *Farm Hosp.* 2004 May-Jun;28(3):154-69.

SILVA, N. C. **Histórico das biociências nucleares: evolução das biociências nucleares no Brasil – de 1942 a 2001**. *Alasbim Journal*, v.4, n.14, p.1-5, 2002. n.p.

SILVERMAN, M.& LEE, P.R. **Píldoras, ganancia y políticas**. Mexico. Siglo Veintiuno Editores, 1983.

SLATER, D. M.; ANDERSON, M.; GARVIE, N. W. **Syringe extractables, effects on radiopharmaceuticals**. *Lancet.*, v.2, p.1431-1431, 1983.

SOARES, J.C.R.S. **Reflexões sobre a eficácia dos medicamentos na biomedicina**. *Cad. Saúde Colet.* v. 6, p. 37-53, 1998.

SOBRAFO, **Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia**, 2<sup>a</sup>. Ed. São Paulo. Conectfarma Publicações Científicas, 2011, 40p

SPICER, J. A.; PRESTON, D. F.; STEPHENS, R. L. **Adverse Allergic Reaction to Technetium-99m Methylene Diphosphonate**. *The Journal of Nuclear Medicine*, v. 26, p.373-374, 1985.

STRAND, L.M.; CIPOLLE, R.J.; MORLEY, P.C.; FRAKES, M.J. **The impact of pharmaceutical care practice on the practitioner and the patient in the ambulatory**

**practice setting: twenty-five years of experience.** *Curr Pharm Des.* 2004; 10 (31): 3987-4001.

STROM, B.L. - **Pharmacoepidemiology.** 3.ed. Chinchester, John Wiley & Sons, 2000. 874 p.

TEN HAM, M. “**WHO’s Role in International Drug Monitoring**”. *Post Marketing Surveillance*, vol. 5, p. 223-230, 1992.

TEWSON, T. J; KROHN, K. A. **Pet radiopharmaceuticals: state-of-the-art and future prospects.** *Sem. Nucl. Med.*, v.28, n.3, p.221-234, 1998.

THE INTERNATIONAL PHARMACOPEIA. **Radiopharmaceutical.** 3.ed. Geneve: World Health Organization, 2004. 88p.

TOGNONI, G.; LAPORTE, J. R. “**Estudos de Utilização de Medicamentos.**” 1993. *In Epidemiologia do Medicamento.*(J. R. Laporte, G. Toni e S. Rozenfeld, orgs.), Editora Abrasco/Hucitec, Rio de Janeiro, p. 43-56, 1-23, 1989.

TONIN, R. S.; **Cintilografia e PET/CT nas neoplasias malignas,** UFRS, Porto Alegre 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, *WHO.* **National Pharmacovigilance Systems-country Profiles and Overview.** Uppsala. The Uppsala Monitoring Centre, Sweden .1997. 430p

WORLD HEALTH ORGANIZATION, *WHO.* **The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products.** Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre, Sweden. 2002. 48

**ANEXOS**

## ANEXO A – Carta de colaboração do INCA



Rio de Janeiro, 07 de Agosto de 2009.

Coordenação de Pesquisas  
C 019/2009-CPQ

Ao  
**Instituto de Engenharia Nuclear**  
A/C.: Pesquisador Ralph Santos Oliveira  
Nesta

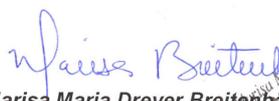
**Assunto: Projeto de pesquisa**

Senhores,

O INCA aceita o convite para participar da **REDE de Farmacovigilância em Radiofarmácia** que está sendo desenvolvida a partir da parceria do IEN, com a OPAS e o MTC. Entendemos que este projeto será de grande relevância para o Ministério da Saúde.

Sem mais para o momento.

Atenciosamente,

  
**Marisa Maria Dreyer Breitenbach**  
 Coordenadora de Pesquisas  
 Instituto Nacional de Câncer/MS

Marisa Maria Dreyer Breitenbach  
 Coordenadora de Pesquisas  
 Instituto Nacional de Câncer - CPQ

---

**Instituto Nacional de Câncer/MS - Centro de Pesquisa**  
 Rua André Cavalcanti, 37 - 2º andar - Centro  
 CEP 20231-050 - Rio de Janeiro/RJ - Tel.: (21) 3233 1414, Fax: (21) 3233 1355

www.inca.gov.br





nº 010

## ANEXO B – Carta de colaboração da OPAS



REFERÊNCIA: BRA/EDV/63/185/09

29 de julho de 2009

Ao Senhor  
 Ralph Santos-Oliveira  
 Instituto de Engenharia Nuclear  
 Rua Hélio de Almeida, 75 – Cidade Universitária  
 Ilha do Fundão  
 Rio de Janeiro, RJ  
 21941-906

Prezado Senhor:

A Representação da OPAS/OMS no Brasil sediou, no dia 22 de julho de 2009, uma reunião que contou com a participação de representantes do Ministério da Saúde (Departamento de Assistência Farmacêutica e Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde), do Ministério de Ciência e Tecnologia (MCT), do Instituto de Engenharia Nuclear (IEN), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e da OPAS/OMS. A reunião objetivou a constituição de um grupo de trabalho responsável pela viabilização de estudos de farmacovigilância em radiofármacos no Brasil.

Informação recente do IEN/MCT demonstra que o número de pacientes atendidos com radiofármacos no Brasil, por ano, tem aumentado significativamente, justificando a necessidade de estudos relativos à segurança no uso desta tecnologia.

A realização de estudos de farmacovigilância e monitoramento de efeitos adversos e interações destes medicamentos nos parece necessária e essencial para a garantia da segurança dos pacientes e aperfeiçoamento tecnológico. Nesse sentido, manifestamos o apoio à constituição do grupo de trabalho em radiofármacos envolvendo os parceiros acima citados e outros necessários à viabilização dos estudos de farmacovigilância no Brasil.

A OPAS/OMS disponibilizará todo o apoio técnico necessário à realização deste importante trabalho.

Atenciosamente,

Diego Victoria  
 Representante da OPAS/OMS no Brasil

LHC/cmf

ANEXO C - Bula MDP (IPEN)

Medicamento de sulfato (90mg 10)  
**ipen**  
**MDP**  
**MDP-ferentico-90m**

**INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE**  
 Atenção: MDP-ferentico-90m é para uso exclusivo em indolopatias em Medicina Nuclear.

**ISO ADULTO PEDIÁTRICO**

**FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÃO**

Administrado injetável para uso injetável.  
 Cada conjunto de reagente injetado e constituido por 5 frascos, cada um, permitindo a obtenção de uma solução injetável e medlar de MDP-ferentico-90m sob forma injetável.

| Composto                   | Quantidade |
|----------------------------|------------|
| Ácido metiliodiofenico     | 10,0 mg    |
| Clorato estéril de sulfato | 1,2 mg     |
| Ácido paraminobenzoico     | 2,0 mg     |

Cada frasco deve ser reconstruído, conforme método de preparo, utilizando-se de água estéril para injetar, com o auxílio de uma agulha e ser utilizado imediatamente após a reconstrução da atividade enzimática. O tempo máximo de armazenamento do radiolabelado deve ser realizado de 2 a 3 horas após a reconstrução do radiolabelado.

**Propriedades Farmacodinâmicas e Farmacocinéticas:**

Os agentes radioativos, marcados com tecnécio-99m, se ligam na medula óssea, permitindo a obtenção de imagens de tomografia computadorizada (TC) de alta resolução. O tempo máximo de armazenamento do radiolabelado deve ser realizado de 2 a 3 horas após a reconstrução do radiolabelado.

**Contraindicações:**

Os radiolabelados devem ser reconstruídos e injetados pelo médico responsável pelo diagnóstico e tratamento. O tempo máximo de armazenamento do radiolabelado deve ser realizado de 2 a 3 horas após a reconstrução do radiolabelado.

**Precauções:**

Os frascos de MDP-ferentico-90m devem ser reconstruídos e injetados pelo médico responsável pelo diagnóstico e tratamento. O tempo máximo de armazenamento do radiolabelado deve ser realizado de 2 a 3 horas após a reconstrução do radiolabelado.

**Contra-indicações:**

| Órgão                 | Dose máxima por unidade administrada (mCi/kg/24h) |
|-----------------------|---|
| Adrenais              | 0,0201  |
| Bexiga                | 0,045   |
| Ovaros                | 0,045   |
| Glândula paratireoide | 0,045   |
| Glândula tireoide     | 0,045   |
| Mamas                 | 0,045   |
| Testículos            | 0,045   |
| Estômago              | 0,0102  |
| Intestino             | 0,0102  |

As doses de radiolabelado devem ser realizadas por um paciente adulto (70 kg) sendo listadas na tabela abaixo:

| Órgão    | Dose máxima por unidade administrada (mCi/kg/24h) |
|----------|---|
| Coração  | 0,0012  |
| Rim      | 0,0021  |
| Fígado   | 0,0012  |
| Pâncreas | 0,0019  |
| Músculos | 0,0019  |
| Esôfago  | 0,001   |
| Ovarios  | 0,0015  |
| Finestra | 0,0016  |

| Órgão        | Dose máxima por unidade administrada (mCi/kg/24h) |
|--------------|---|
| Médula Óssea | 0,0022  |
| Baço         | 0,0014  |
| Testículos   | 0,0024  |
| Hígado       | 0,001   |
| Tireoide     | 0,0013  |
| Utero        | 0,0063  |

Dados baseados na publicação de referência: *Journal of Nuclear Medicine*, 1999; 40(1): 109-110.

**INDICAÇÕES**  
 O MDP-ferentico-90m é utilizado em diagnósticos e avaliação de doenças metabólicas, osteoporose, tumores ósseos, tumores primários e secundários, metástases ósseas e outras enfermidades de origem metabólica, traumatismos, fraturas por stress, etc.

**CONTRA-INDICAÇÕES**

Não há contra-indicação conhecida ao radioisótopo <sup>99m</sup>Tc-MDP.

**PREPARO DO RADIOISÓTOPO E CONSERVAÇÃO**

Deve ser realizada precauções usuais relacionadas à estabilidade e radioproteção.

1 - Armazenar o frasco de reagente injetado em um refrigerador a 2-8°C.

2 - Diluir a solução de MDP-ferentico-90m em água estéril para injetar.

3 - A solução injetável deve ser utilizada imediatamente após a reconstrução do radiolabelado.

4 - Após análise de preparação de sódio, renovar a semente, utilizar a semente para a reconstrução de sódio.

5 - A solução final, limpa e incolor apresenta pH de 5,5 - 7,0, e pode ser utilizada até a 35°C, mantendo-se em um recipiente adequado para armazenamento em temperatura ambiente. O tempo máximo de armazenamento do radiolabelado deve ser realizado de 2 a 3 horas após a reconstrução do radiolabelado.

**CONTROLE DE QUALIDADE**

Determinação de pureza radioquímica:  
 O MDP-ferentico-90m contém 99,99% de <sup>99m</sup>Tc-MDP, 0,01% de <sup>99m</sup>Tc-ácido fólico e 0,0001% de <sup>99m</sup>Tc-ácido fólico.

| Espécie Radioquímica           | Contingência (atividade) |           |
|--------------------------------|--------------------------|-----------|
|                                | Rf                       | NuCl 0,0% |
| MDP- <sup>99m</sup> Tc         | 99,99                    | 0,99-1,0  |
| <sup>99m</sup> Tc-ácido fólico | 0,01                     | 0,01-0,1  |
| <sup>99m</sup> Tc-ácido fólico | 0,0                      | 0,0       |

Pureza Radioquímica: 2,97%

A atividade média administrada por via intravenosa é 1110 a 1295 MBq (30 a 35mCi) para um paciente adulto de 70 kg de massa corpórea. As imagens radiográficas ósseas devem ser obtidas entre 2 a 3 horas após a administração do radioisótopo.

**PRECAUÇÕES**

Não existem informações disponíveis de sintomas de superdoses com este medicamento. Caso isso ocorra, o tratamento deverá ser discutido para a administração de atividade maior que a prevista, resultando em dose de radiolabelado administrada desproporcional ao paciente e ao ambiente. Entretanto, se ocorrer uma superdose, o paciente deve ser tratado de acordo com o protocolo de emergência do hospital.

**REACÇÕES ADVERSAS**

A administração de um radiolabelado a um paciente resulta em certa dose de radiação absorvida desproporcional ao paciente e ao ambiente. Entretanto, se ocorrer uma superdose, o paciente deve ser tratado de acordo com o protocolo de emergência do hospital. A dose observada pelo paciente deve ser reduzida quanto possível através do aumento da eliminação do radiolabelado pelo paciente. O tratamento de emergência de superdoses de radiolabelado deve ser discutido com o médico responsável pelo diagnóstico e tratamento. O estudo de tolerância toxicológica realizada em animais de 253kg de peso corpóreo, sem massa equivalente 900 vezes superior que a maior massa observada no período de observação de 72 horas.

**ARMAZENAGEM**

O reagente injetado MDP deve ser armazenado sob refrigeração. Não utilizar após a expiração do prazo de validade, que é de 6 meses. Após reconstrução e marcação com tecnécio-99m, o produto deverá ser utilizado imediatamente em temperatura ambiente a 20°C e utilizado dentro do período de 4 horas.

**Responsável:** Dra. Elaine Brendler de Azevedo - CRPSP - 12577

**FARMACIA DO DISTRIBUIDOR**

Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN)  
 Comissão de Regulação (CGRN)  
 Diretoria de Radioterapia (DIRR)  
 AN Prof. Luizi Preses, 2.242 - Cidade Universitária  
 CEP 05508-130 - São Paulo, SP - Brasil  
 Fone: (11) 3133-3068  
 Fax: (11) 3133-3068  
 e-mail: sae@ipen.br

Nº do lote: Data de Fabricação, Prazo de Validade.  
 Verificar prazo.

**Precauções:**

Manter o medicamento em embalagem original, em local fresco e protegido da luz.

**INTEGRAÇÕES COM OUTROS FARMACOS**

São relatadas as seguintes interações:

**Interações com outros medicamentos:**

**Interações com alimentos:**

**Interações com outros produtos:**

## ANEXO D – Termo de consentimento (TCLE)

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Esse estudo pretende avaliar o potencial de efeitos adversos e/ou interações medicamentosas com radiofármacos. Nesse sentido um questionário será aplicado para que responda na presença do farmacêutico. As informações extraídas desses formulários serão única e exclusivamente utilizadas na elaboração de trabalho científico e publicado em periódicos especializados. Durante o procedimento de responder os formulários, todo e qualquer desconforto deve ser informado. Ressaltamos que durante todo o processo de resposta desse formulário, o pesquisador responsável, poderá ser encontrado através do número 2173-3859 (Ralph Santos Oliveira). Em caso de qualquer dúvida quanto a ética dessa pesquisa favor contactar o Comitê de Ética e Pesquisa dessa unidade por meio do telefone: 2562-2480 ou através do email: cep@.hucff.ufrj.br. Informamos ainda que:

- É garantida a liberdade de querer não participar desse projeto de pesquisa ou de retirar o consentimento a qualquer momento, no caso da aceitação, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
- As informações obtidas serão analisadas em conjuntos com as informações obtidas de outros pacientes, **não sendo divulgadas a identificação de nenhum paciente;**
- Os resultados dos exames assim como a avaliação dos prontuários somente será de competência dos pesquisadores envolvidos nesse projeto, não permitindo acesso a terceiros, garantindo proteção contra qualquer tipo de discriminação e/ou estigmatização;
- É garantido o direito de ser mantido informado sobre os resultados parciais da pesquisa em qualquer fase do estudo, desde que seja requerida.
- O participante desse projeto não desfruta de despesas pessoais em qualquer fase, incluindo exames e consultas. Da mesma forma, não há nenhuma compensação financeira relacionada à sua participação;

- Em caso de despesa adicional essa será absorvida pelo orçamento da pesquisa;
- Em caso de dano que por ventura possa acontecer por meio da aplicação do formulário, objeto desse estudo, devidamente comprovado, o participante terá direito ao tratamento médico na Instituição, bem como as indenizações legalmente estabelecidas;
- Todo o material recolhido nessa pesquisa será usado somente nela. Os dados gerados serão armazenados para criação de um banco de dados nacional em informação de medicamentos – radiofármacos, de acordo com a legislação nacional vigente;

### **TERMO DE CONSENTIMENTO**

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim.

Eu discuti com o Dr \_\_\_\_\_, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimento permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessários. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesta instituição.

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura do paciente: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

## ANEXO E Questionário modelo



## ROTEIRO DE ENTREVISTA - FARMACOVIGILÂNCIA DE RADIOFÁRMACOS

## 1. Informações Gerais

Data da Entrevista: ..... Entrevistador: .....

Iniciais do usuário: .....

Idade: ..... Sexo: .....

## 2. Informações do Radiofármaco

Radiofármaco utilizado: .....

Lote: ..... Validade: ..... / ..... / .....

Dose utilizada: .....

Via de administração: Oral  Injetável 

Medicamento de uso concomitante: .....

3. Tipo de consulta: Diagnóstico  Tratamento 

## 4. Sintomas de reações adversas:

.....

.....

.....

5. Recebeu orientações sobre os efeitos colaterais desses medicamentos e o que fazer para alívio de sintomas? Sim  Não 

Qual foi a orientação?

.....

.....

.....

## 6. Observações/Considerações

.....

.....

.....

.....

## ANEXO F - Questionário Modelo Internacional

**European Association of Nuclear Medicine  
Committee on Radiopharmaceuticals**

**Confidential**

Details of originator will not be disclosed without express permission. All reports are collated by the National Drug Defect Reporting Scheme and the EANM Reporting Scheme.

**Report of an adverse reaction attributed to a Radiopharmaceutical**

**1. Patient identification** ..... Sex..... Age ..... Hospital No.....  
Date and nature of Study .....  
.....  
Clinical Diagnosis.....

**2. Radiopharmaceutical**  
Radionuclide ..... Chemical Form..... Lot Number.....  
Brief details of materials, sources, preparation and storage.....  
.....  
Confirm commercial manufacturer has been informed

**3. Nature of reaction.** Timing, symptoms and clinical observations .....  
.....  
.....  
Has the patient any known allergies etc.?.....  
Severity of reaction: Mild  Moderate  Severe  Fatal   
Probability of association with radiopharmaceutical: Not related  Possible  Probable

**4. Other medications** currently or recently taken.....  
.....

**5. Treatment of the reaction.** Drugs and resuscitative measures required .....  
.....  
.....

**6. Can you estimate the frequency of this reaction?** .....

Report sent by: .....  
Address: .....  
.....  
Telephone: ..... Fax: .....

Send your completed report to: **Your national co-ordinator,**  
or direct to:  
**EANM Committee on Radiopharmaceuticals,**  
Radiopharmacy Department,  
City Hospital NHS Trust  
Dudley Road, Birmingham UK. B18 7QH  
Fax: +44 121 507 5223

## **ANEXO G – ARTIGO 1 – Pharmacovigilance of Radiopharmaceuticals Used for Prostate and Breast Cancer in Brazil**

Submetido a revista Drug Safety em fevereiro de 2013.

### **Pharmacovigilance of Radiopharmaceuticals Used for Prostate and Breast Cancer in Brazil**

Rodrigo dos Santos Almeida<sup>1</sup>, Marcelo Mamede<sup>2</sup>, Ralph Santos-Oliveira<sup>1,3</sup> and the Brazilian Office of Pharmacovigilance of Radiopharmaceuticals

Brazilian Office of Pharmacovigilance of Radiopharmaceuticals, Rio de Janeiro, Brazil

Molecular Imaging Center, Federal University of Minas Gerais

Institute of Radiopharmacy, Zona Oeste Estadual University

All Correspondence to:

Dr Ralph Santos-Oliveira

Rua Hélio de Almeida 75

Ilha do Governador

Rio de Janeiro-Brazil

Email: [roliveira@ien.gov.br](mailto:roliveira@ien.gov.br)

#### **ABSTRACT**

Radiopharmaceuticals has been used in Brazil for over 50 years, however no pharmacovigilance (PK) study was performed in all that time. In order to evaluate the quality, efficacy and security of the radiopharmaceuticals in use in Brazil a study was conducted with the main users of radiopharmaceuticals hospitals. A total of 12 hospital agreed to participate of this study. During the period (2 years) a

questionnaire was administered. Over 400 patients were listened and their comments were written. The results observed showed a prevalence of 0,0022% and only one case of adverse reaction related to  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP. Is important to notice that the number of patients should be increased, however the results found is quite similar with the European.

**Key words:** safety, post-marketing, drug, quality, efficacy.

## INTRODUCTION

Pharmacovigilance was born of a need felt by the society to save their patients from preventable causes of drug adversities. There are three major steps to be followed in pharmacovigilance: i) detection, ii) deduction, and iii) decision (including dissemination). Detection, as we all know, is sometimes done through experimental techniques (e.g., randomized clinical trials) but more commonly it employs a number of observational (or pharmacoepidemiological) methods (e.g., spontaneous reports, case series, intensive monitoring, cohort studies, case-control studies, etc). The World Health Organization (WHO) defines pharmacovigilance as 'the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem'; it plays a vital role in ensuring that doctors, together with the patient, have enough information to make a decision when it comes to choosing a drug for treatment. Preventing untoward and unwanted effects of medical interventions that are primarily designed to cure, treat, or diagnose morbidities are the primary concerns of pharmacovigilance. Adverse drug reactions (ADR) are the main cause of mortality and morbidity responsible for causing additional complications and longer hospital stays. In some countries, adverse drug reactions (ADRs) rank among the top 10 leading causes of mortality. Magnitude of ADRs and the burden they place on health care system are considerable. It is also a public health issue considering the substantial human population getting exposed to drugs, specially to radiopharmaceuticals [1, 2, 3, 4, 5]. Only in Brazil the number of patients in use of radiopharmaceuticals increased over 20%, reaching a staggering 4 millions patients.

Multiple adverse reaction reports and an increasing global concern about the safety of radiopharmaceuticals paved the final way to launch the National Pharmacovigilance Program in Brazil.

## METHODOLOGY

### Clinical Research

A clinical research was conducted for a period of one (2) year. A formulary for adverse reaction report and recording (figure 1) was developed and validated. In order to evaluate the form, the same was applied to both, patients and physicians, whenever there was procedure with use of radiopharmaceuticals. This was made and the evaluated to verify the information given by the patients. The formulary was applied for both, male and female patients of the Nuclear Medicine Department from the Brazilian National institute of Cancer (Inca).

### Patient Selection

The formulary application involved the understanding by the patient, so for this reason, was used the Karnofsky index to select them. In our case only patients in a range of 80-100 were considered able to answer the formulary. Only patients using  $^{99m}\text{Tc}$ -MPD were included in this study. The group decided to opt for this direction because almost 80% of all the exams were made with  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP.

### Data Analysis

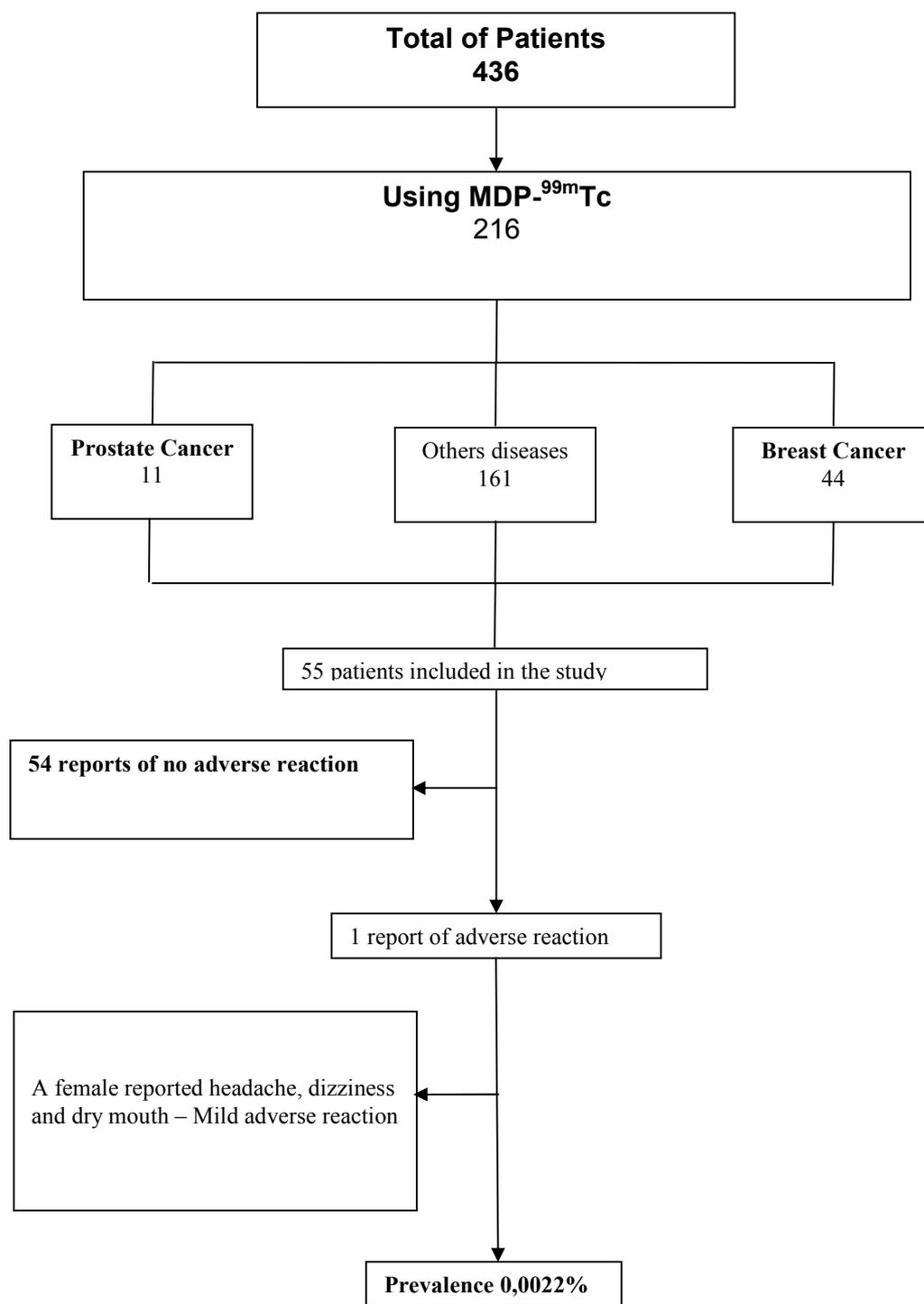
All data stored in the database, called notification system, were regularly extracted and properly evaluated, this evaluation was performed in two ways: a medical-pharmaceutical and statistical evaluation. The medical-pharmaceutical analyses were performed by means of consistency and validity of the information provided facing the pharmaceutical and medical parameters of adverse reactions and drug interactions. This analysis was done by a suitably qualified and multidisciplinary team where members were composed by professionals from different fields who, during the meetings, evaluated the data stored and conducted an analysis of these, judiciously and impersonal. Only after the analysis provided by the group, the data were then referred to a statistical analysis fleshing the relevant findings. The statistical analyses were conducted in terms of gender, age and prevalence.

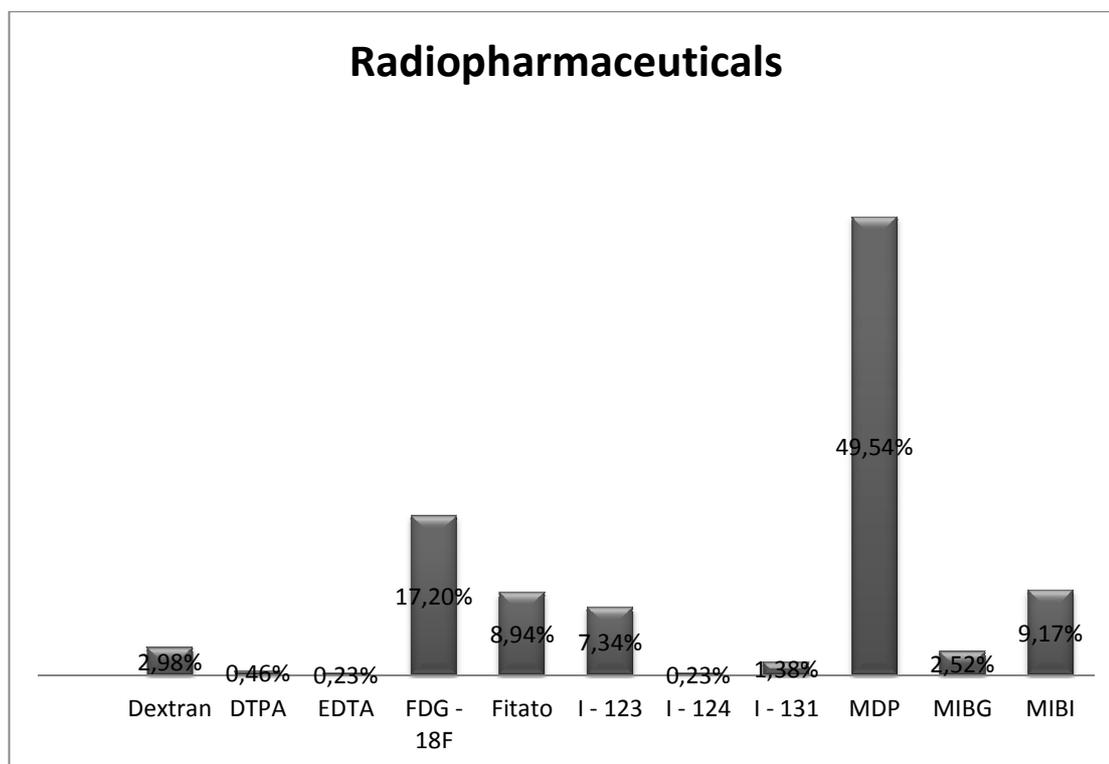
## RESULTS AND DISCUSSION

The graphic 1 shows the distribution of the radiopharmaceuticals by patients used in the Brazilian Institute of Cancer, during 2009-2010. The distribution of exam procedures using  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP by gender is represented in graphic 2. Also the group was divided by age group (graphic 3).

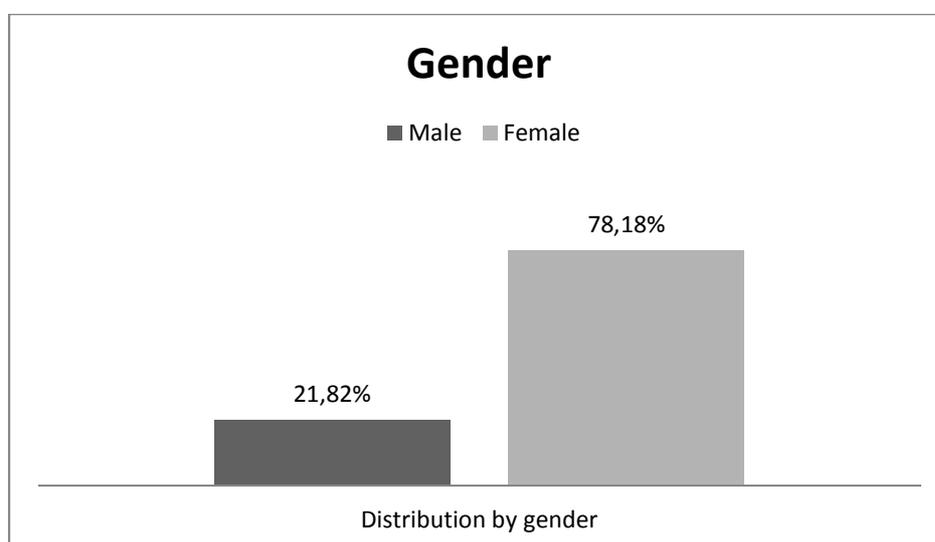
A total of 436 patients were studied. However from this total only 216 were using  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP. From these 216 patients, 44 were diagnosed with breast cancer (43 female and 1 male) and 11 were diagnosed with prostate cancer, making a total of 55 patients (figure 2).

None of the patients with prostate cancer reported any type of adverse reaction to  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP. The same was not observed in the breast cancer group. In this group one patient reported a case of adverse reaction. The patient was a female and reported headache, dizziness and dry mouth. From the total of the patients analyzed (436), the only case represents not more than 0,0022% of punctual prevalence related to adverse reaction of radiopharmaceuticals. These data are consistent with the international studies, like Silberstein and Ryan [7].

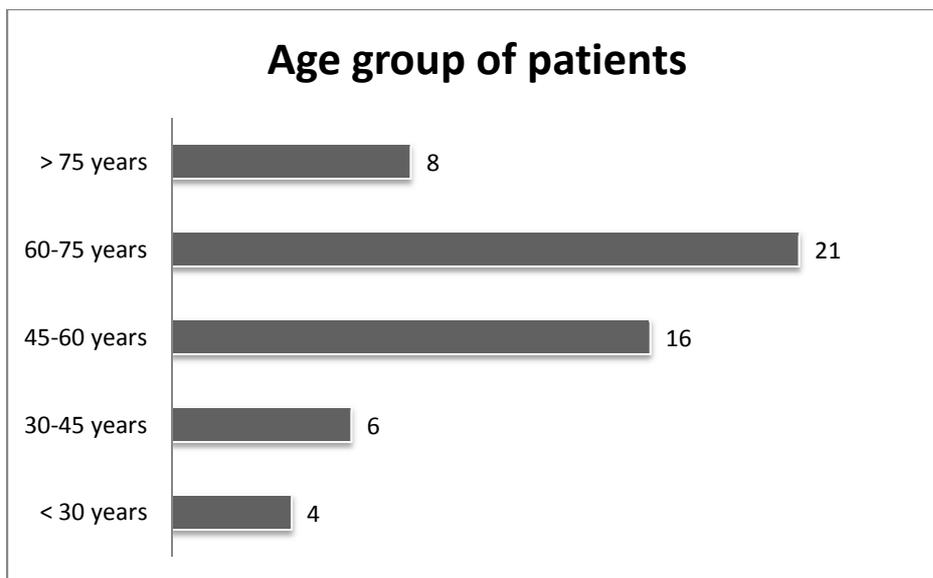




Graphic 1: Distribution of Radiopharmaceuticals used at Inca during the study.



Graphic 2- Distribution by gender of the patients analysed.



Graphic 3- Age group distribution

## CONCLUSION

The data of this preliminary study corroborates the European data with a prevalence of 0,0022%. However is important to notice that more studies like that, around the country must be conducted in order to get a real profile of the Brazilian radiopharmaceuticals

## REFERENCES

- 1- Bekkering GE, Kleijinen J. Procedures and methods of benefits assessments for medicines in Germany. Dtsch Med Wochenschr. 2008, 7:S225-43.

2- Borg JJ, Aislaitner G, Pirozynski M, Mifsud S. Strengthening and rationalizing pharmacovigilance in the EU: where is Europe heading to? A review of the EU legislation on pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2011, 34:187-97.

3- Mirosevic Skvrce N, Maolic Sarinic V, Mucalo I, Krnic D, Bozina N, Tomic S. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medicinal Devices: a retrospective observational analysis. *Croat. Med J.* 2001, 52:604-14.

4-Rastogi S. Why and how? Addressing to the two most pertinent questions about pharmacovigilance in Ayurveda. *Int. J. Ayurveda Res.* 2011, 2:48-52.

5- Jeetu G, Anusha G. Pharmacovigilance: a worldwide master key for drug safety monitoring. *J Young Pharm.* 2010, 2:315-20.

6-Dikshit RK. Challenges in pharmacovigilance. *Indian J Pharmacol.* 2010, 24:333.

7. Silberstein, E. B.; Ryan, J. Prevalence of adverse reactions in nuclear medicine. *Pharmacopeia Committee of the Society of Nuclear Medicine J Nucl Med*, v.37, n.6, p.1064-1067, 1996