

MEDICINA NUCLEAR

# RADIOFÁRMACOS SOB AMEAÇA

Especialistas propõem medidas para evitar que a paralisação da produção de fármacos com elementos radioativos, como a ocorrida neste ano, torne-se recorrente no país

**Domingos Zapparoli**

**O** Brasil sofreu no fim de setembro um apagão na produção de radiofármacos, produtos químicos dotados de elementos radioativos empregados no diagnóstico e tratamento de diversas doenças nas áreas de oncologia, cardiologia, hematologia e neurologia. A produção dessas substâncias pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (Ipen), em São Paulo, foi interrompida entre 20 de setembro e 1º de outubro, pondo em risco 9 mil procedimentos médicos diários, na estimativa da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN). A situação, decorrente da falta de recursos do Ipen para importar insumos e produzir os materiais, empregados principalmente na saúde humana, demonstrou como pode ser frágil o atendimento a 2 milhões de brasileiros que dependem desses fármacos. A escassez de recursos também compromete a pesquisa e o desenvolvimento de novos produtos de medicina nuclear no país.

A produção de radiofármacos de meia-vida superior a duas horas no Brasil é monopólio da União, ou seja, é exclusiva de órgãos públicos do governo federal (ver box na página 69). Autarquia gerida pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), o Ipen atende 85% da demanda nacional de medicina nuclear. Grande parte da produção depende da importação de radioisótopos, substâncias radioativas fabricadas em reatores nucleares que são a matéria-prima dos radiofármacos. O país importa esses insumos principalmente da África do Sul, Rússia e dos Países Baixos, algumas das poucas nações com excedente exportável. De acordo com o Ipen, a despesa anual com importações de radioisótopos é da ordem de US\$ 15 milhões – algo como R\$ 82,6 milhões na cotação do dólar em meados de outubro.

Em 2021, a destinação orçamentária para a importação de insumos e para cobrir todas as demais despesas produtivas do Ipen foi de R\$ 91 milhões, montante 46% inferior ao do ano anterior. Em depoimento na Câmara dos Deputados em 27 de setembro, o ministro da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI), Marcos Pontes, admitiu que, desde a elaboração da Lei Orçamentária Anual (LOA) de 2021, já era evidente que os recursos seriam insuficientes para o abastecimento de radiofármacos. Alertas nesse sentido foram feitos ao Ministério da Economia, mas não surtiram efeito, resultando no apagão produtivo de setembro. Em caráter emergencial, o Ipen foi socorrido com a transferência de R\$ 19 milhões de outros projetos da CNEN. A crise só foi contornada, temporariamente, após a liberação orçamentária de R\$ 82,6 milhões em outubro.

Profissionais da CNEN e do Ipen propõem duas soluções complementares para garantir maior au-

tonomia produtiva ao instituto e evitar riscos de desabastecimento dos fármacos. A primeira medida ataca o problema orçamentário e precisa do aval do Congresso Nacional. Consiste de uma autorização para que os recursos gerados com a venda dos radiofármacos – algo em torno de US\$ 30 milhões anuais – fiquem no Ipen e sejam aplicados na produção. Hoje essa verba é encaminhada à conta única do Tesouro Nacional e redistribuída de acordo com a LOA.

“Criaríamos um ciclo fechado para os recursos e não haveria mais os recorrentes problemas orçamentários”, detalhou Pontes, que em sua ida ao Parlamento indicou apoiar a proposta. A medida também daria fôlego financeiro para o Ipen investir em pesquisa e inovação, uma vez que hoje a instituição recebe apenas verbas para o seu custeio.

#### REATOR BRASILEIRO

A outra solução proposta pelos especialistas é a construção do Reator Multipropósito Brasileiro (RMB), o que faria o país sair da condição de importador de radioisótopos para uma maior autonomia e eventual posição de exportador. O RMB também seria uma peça importante para o Brasil se tornar um polo de desenvolvimento de novos radiofármacos de interesse nacional. O projeto do reator foi concebido em 2008 no âmbito da CNEN e desde 2012 está incluído entre as prioridades do país listadas no Plano Plurianual do governo federal. Suas obras físicas, contudo, ainda não começaram.

Segundo José Augusto Perrotta, coordenador-técnico do projeto do RMB, o Brasil possui quatro reatores nucleares de pesquisa em funcionamento dedicados a atividades diversas como testes de combustível, desenvolvimento de novos materiais e insumos industriais e agrícolas. A produção nacional de radioisótopos ocorre principalmente no reator IEA-R1, com potência máxima de 5 megawatts (MW), instalado no Ipen, localizado no campus da Universidade de São Paulo (USP), na capital paulista. Entre outras limitações, esse reator não tem capacidade para produzir em escala o molibdênio-99, radioisótopo que dá origem ao radiofármaco tecnécio-99m, empregado em 80% dos procedimentos de medicina nuclear realizados no país.

O projeto do RMB prevê um reator nuclear seis vezes mais potente, de 30 MW, que, além de produzir radioisótopos para uso na medicina, indústria e agricultura, também seria utilizado em testes de materiais e combustíveis nucleares e na geração de feixe de nêutrons para a pesquisa em vários campos da ciência. A ideia é que o reator conte com laboratórios associados para cada atividade (ver Pesquisa FAPESP nº 221). “É o grande projeto estruturante da ciência e tecnologia nuclear no país”, diz Madison Coelho de Almeida, diretor de Pesquisa e Desenvolvimento da CNEN.

Para Almeida, a construção do RMB complementa uma cadeia produtiva já estruturada no país. “Temos

Equipamento onde é feita a produção do radiofármaco iodo-131, no Ipen

grandes jazidas de urânio, que é o insumo básico, e dominamos toda a tecnologia do ciclo produtivo. Com o RMB, poderíamos ser grandes fornecedores globais de radioisótopos”, afirma. Para instalação da unidade, a CNEN tem uma área de 1,2 milhão de metros quadrados (m<sup>2</sup>) em Iperó (SP), cedida pelo Centro Tecnológico da Marinha em São Paulo (CTMSP), e 800 mil m<sup>2</sup> destinados pelo governo do estado de São Paulo. A CNEN já dispõe das licenças de instalação ambientais e de segurança nuclear.

O projeto está orçado em US\$ 500 milhões, que seriam investidos em um prazo de cinco anos. “Os estudos econômicos indicam que, com os recursos provenientes de sua produção, o RMB poderá se manter operacional e com capacidade de autoinvestimento em pesquisa”, argumenta Perrotta. A proposta do Ministério da Economia para a LOA 2022 novamente não contempla recursos para o RMB. O ministro Pontes mencionou em seu depoimento no Congresso que existe uma possibilidade de o projeto receber recursos via Fundo Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FNDCT), gerido pela Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), que deve contar com um montante de R\$ 8,46 bilhões em 2022. O problema é que os recursos do fundo são constantemente contingenciados pelo governo federal.

Pontes também se posicionou favoravelmente à Proposta de Emenda à Constituição (PEC) nº 517/2010, de autoria do senador Álvaro Dias (Podemos-PR), que quebra o monopólio estatal dos radiofármacos. A PEC já foi aprovada no Senado e tramita na Câmara dos Deputados. “Não se trata de substituir a produção estatal por privada, mas de complementar”, defendeu o ministro. De acordo com Almeida, dados da Agência Internacional de Energia Atômica (Aiea) demonstram que a produção privada de radiofármacos é predominante no mundo.

Celso Cunha, presidente da Associação Brasileira para Desenvolvimento de Atividades Nucleares (Abdan), diz que há empresas dispostas a investir tanto na produção de radiofármacos no Brasil quanto no RMB. “A iniciativa privada pode complementar a produção do Ipen e resolver a crise de abastecimento de radiofármacos no país”,

afirma. “Mas isso só ocorrerá se puderem competir em igualdade de condições.” Segundo Cunha, os preços do instituto não refletem o impacto de variação cambial nos custos de importação de insumos, configurando assim um subsídio ao consumidor. Além disso, a produção do Ipen é isenta de impostos. “Não há como uma empresa privada concorrer contra subsídios”, afirma.

Os subsídios atualmente existentes são vantajosos para os usuários do sistema de saúde público e privado que necessitam de tratamento com radiofármacos, mas geram um custo para os cofres da União que é pago por todos os contribuintes. Caso o monopólio estatal seja quebrado, uma das possíveis consequências é o aumento de preço do produto e o encarecimento dos tratamentos.

Para o superintendente do Ipen, Wilson Aparecido Calvo, a presença do Estado na fabricação de radioisótopos e radiofármacos é essencial para a expansão do atendimento a pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) e para a democratização da medicina nuclear no país. Um modelo inspirador, segundo ele, é o da Argentina, em que houve uma quebra parcial do monopólio. “A Comissão Nacional de Energia Atômica [CNEA] da Argentina produz radioisótopos com reatores próprios e se encarrega do processamento de radiofármacos. Já a venda dos produtos é feita há algum tempo pela Dioxitek, empresa criada por ex-servidores da CNEA. Antes a própria CNEA fazia a comercialização”, conta Calvo.

“É esse modelo que estamos propondo para o Brasil. O importante é que os recursos oriundos da venda de radiofármacos e radioisótopos retornem para as instituições que fazem sua produção”, diz Calvo. De acordo com ele, África do Sul e Austrália também têm sistemas híbridos, em que a fabricação dos produtos é de responsabilidade do Estado e sua comercialização fica por conta da iniciativa privada. Já o Chile, segundo o superintendente do Ipen, adotou um modelo que não deu certo. “Lá, houve uma quebra total do monopólio. A política adotada pela Comissão Chilena de Energia Nuclear foi de privatização de radiofármacos, o que deixou a população muito vulnerável.”

Detalhe do processamento do iodo-131 (abaixo); etiquetagem dos frascos que receberão o radiofármaco (abaixo, à dir.)



## DIFERENTES TIPOS DE SUBSTÂNCIA

Os radiofármacos são agrupados de acordo com o tempo de seu decaimento radioativo

Os radiofármacos são divididos em dois grupos distintos de acordo com o tempo em que os átomos reduzem suas emissões radioativas. Um grupo é formado por radiofármacos com meia-vida igual ou inferior a duas horas. O produto não perde a validade nesse prazo, mas há um decaimento radioativo de metade de sua carga a cada duas horas, o que exige que a produção e o uso sejam calibrados de forma a tirar o melhor proveito das suas características.

Nesse grupo estão os radiofármacos usados na tomografia por emissão de pósitrons, conhecido pela sigla PET, que é utilizada em diagnóstico para avaliar a estrutura de órgãos como pulmão, fígado e cérebro, além de ossos. Essas substâncias respondem por 15% da demanda da medicina nuclear. Desde 2006 é liberada a produção privada no país, para permitir uma maior proximidade física entre os laboratórios e

os centros médicos usuários. A recente crise não afetou o abastecimento desses produtos.

Segundo a Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN), cerca de 450 clínicas e hospitais realizam serviços de medicina nuclear no país, concentrados nos grandes centros urbanos, principalmente no Sudeste. Os insumos para os PET são providos por três ou quatro fornecedores principais, muitos deles com filiais regionais, mas há outras empresas pequenas no mercado – nem a SBMN nem a Associação Brasileira para Desenvolvimento de Atividades Nucleares (Abdan) sabem ao certo quantas companhias atuam nesse segmento, em que o domínio tecnológico das substâncias já é consolidado, sem inovações relevantes.

O outro grupo de radiofármacos é formado pelos produtos com meia-vida superior a duas horas. Monopólio da União e produzidos exclusivamente pelo Ipen, esses produtos foram afetados pelas dificuldades

orçamentárias do órgão. São 37 radiofármacos, cada um com características próprias de meia-vida. O tecnécio-99m, por exemplo, tem decaimento radioativo a cada seis horas.

Segundo o médico radiologista George Coura Filho, presidente da SBMN, o desabastecimento de radiofármacos impacta diretamente o diagnóstico e o tratamento dos pacientes com potencial de gerar efeitos irreversíveis a eles. Sem contar os gastos ainda maiores para o sistema de saúde.

Um exame de cintilografia de perfusão miocárdica, exemplifica Coura Filho, é capaz de estratificar com precisão riscos de insuficiência coronariana e ajudar a indicar o melhor tratamento a ser seguido, seja medicação, cateterismo ou cirurgia cardíaca. “Um diagnóstico impreciso por falta de recursos para a realização do procedimento adequado pode levar a uma conduta equivocada, provocando um prejuízo maior do que o custo do exame que deixou de ser realizado”, avalia.

**O** fim do monopólio, apontado por alguns especialistas como solução para o problema, gera apreensão no Ipen. “Pode ser a desculpa perfeita para o governo reduzir ainda mais os recursos para a produção de radiofármacos e abandonar de vez o projeto do RMB”, diz o engenheiro químico Marcelo Linardi, ex-diretor de Pesquisa e Desenvolvimento do instituto e autor do livro *O Ipen e a saúde*.

Para Linardi, também podem ser definitivamente comprometidas pesquisas de novos produtos inéditos no Brasil e no mundo, como o desenvolvimento com o apoio da FAPESP de um novo radiofármaco específico para o diagnóstico de câncer de mama do tipo HER-2 positivo, um dos mais agressivos. “Hoje o método disponível para o diagnóstico desse tipo de câncer é a biópsia seguida de imuno-histoquímica, que não são 100% conclusivas. Isso leva muitas vezes a tratamentos inadequados. Nosso projeto se baseia no desenvolvimento de um radiofármaco capaz de identificar o marcador HER-2 na doença metastática para acompanhar a evolução da enfermidade e auxiliar na escolha da melhor terapia para cada caso”, diz Emerson Bernardes, gerente do Centro de Radiofarmácia do Ipen.

O principal esforço inovativo no Ipen hoje é resultado de uma parceria com a FAPESP por meio do Plano de Desenvolvimento Institucional em Pesquisa (PDIP), iniciativa da Fundação voltada à modernização dos institutos estaduais de pesquisa. A infraestrutura laboratorial está sendo adequada para o desenvolvimento de novos radiofármacos, utilizando inclusive técnicas de nanotecnologia. O Ipen será o terceiro no mundo a contar com um microscópio com resolução subnanométrica a laser, conhecido como NSOM, sigla de Near-field Scanning Optical Microscopy. Não invasivo, o instrumento permite mapear o interior de uma molécula, observar mudanças ultraestruturais e estudar amostras biológicas.

“A nanotecnologia é o futuro da inovação em radiofármacos”, diz Linardi, que foi o responsável pelo desenvolvimento do projeto. A previsão é de que o NSOM seja instalado em dezembro e entre em operação em meados de 2022. Entre as pesquisas em desenvolvimento no Ipen estão a de radioisótopos inéditos no mundo que utilizam nanopartículas de ouro e paládio para braquiterapia, um procedimento que utiliza alta concentração de radiação diretamente no tumor, sem impactar células saudáveis, reduzindo os efeitos colaterais no tratamento do câncer. ■

Os projetos consultados para esta reportagem estão listados na versão on-line.

