



Os aceleradores de partículas e sua utilização na produção de radiofármacos

The Accelerators of Particles and their use in the production of radiopharmaceuticals

Recebido em 25/08/2010

Aceito em 20/04/2011

 Leandro da Conceição Luiz^{1,2*}, Keila Thaís da Silva Monteiro¹, Rafaela Tavares Batista^{1,2}
¹ Curso de Farmácia da Faculdade Bezerra de Araújo (FABA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

² Departamento de Física Aplicada e Termodinâmica do Instituto de Física Armando Dias Tavares da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (DFAT-UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

RESUMO

A Recentemente a sociedade foi informada pelos meios de comunicação da “grande colisão”, talvez a mais importante dos últimos tempos, a colisão entre feixes de partículas que produziria o evento no qual pode-se encontrar experimentalmente a partícula fundamental para existência do universo (o bóson de Higgs). Este feito foi num acelerador de partículas de altas energias. Porém, os aceleradores de partículas em suas diferentes formas, não são utilizados somente em colisões de feixes, mas também para inúmeras aplicações. O radiofármaco é composto por um radioisótopo e um fármaco. O radioisótopo é produzido em reatores nucleares, geradores e aceleradores de partículas e tem ampla utilização na medicina nuclear. Assim, este trabalho tem como objetivo descrever o princípio de funcionamento do acelerador utilizado para produção dos radioisótopos que constituem os radiofármacos, o mecanismo de produção, as radiações emitidas, a interação destas com a matéria, meios de radioproteção visando proporcionar e ampliar o conhecimento epistemológico para o farmacêutico e para população em geral.

Palavras-chave: Ciclotron, Iodo-123, radioproteção

ABSTRACT

Recently the society was informed by media of the “large collision”, perhaps the most important of recent times, the collision between beams of particles that would produce the event in which one can find experimentally the fundamental particle of the universe existence (the Higgs boson). This was done in a particle accelerator for high energies. However, particle accelerators in their different ways, they are not used only in collisions of beams, but also for numerous applications. The radiopharmaceutical is a radiocomplex, consisting of a radionuclide and a drug. It is produced in nuclear reactors, generators, particle accelerators and is widely used in nuclear medicine. This study has the aim to describe the operation principle of the accelerator used for production of radiopharmaceuticals, the mechanism of production, the emitted radiation, their interactions with matter, radiation protection means aiming to provide and expand the epistemological knowledge for the pharmaceutical professional and for the general population.

Keywords: Cyclotron, Iodo-123, radioprotection

INTRODUÇÃO

Aceleradores de partículas são máquinas capazes de acelerar feixes de partículas carregadas, fazendo com que estes alcancem velocidades altíssimas proporcionando energias capazes de produzirem matéria (através da colisão destes feixes) em grande quantidade e com o feixe bem controlado. De acordo com sua forma, eles podem ser classificados em lineares ou circulares. Os aceleradores de partículas lineares aceleram o feixe segundo uma trajetória retilínea de modo que sua energia seja proporcional ao seu comprimento. Já os circulares (ciclotron ou sincrotron)

mantêm o feixe segundo uma trajetória curvilínea fazendo com que o feixe seja acelerado a cada volta.

O feixe de partículas acelerado, após adquirir energia desejada pode ser utilizado em colisões com outro feixe de partículas ou em alvo fixo visando estudar a estrutura microscópica da matéria, este é o ramo da Física de Altas Energias, os aceleradores destinados a tal estudo são os sincrotron e são chamados anéis colidores. Pode-se destacar os dois maiores aceleradores sincrotron já construídos para tal fim, são eles: o LHC (Large Hadron

* **Contato:** Leandro da Conceição Luiz, Departamento de Física Aplicada e Termodinâmica do Instituto de Física Armando Dias Tavares, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (DFAT-UERJ), Rua São Francisco Xavier, 524, 3019 (B), Maracanã – RJ, CEP 20559-900, Brasil, e-mail: leandro.dfnae@bol.com.br

Collider) do CERN (European Laboratory for Particle Physics) que fica localizado em Genebra na Suíça e o Tevatron do Fermilab (Fermi National Accelerator Laboratory) em Chicago nos Estados Unidos. No Brasil há vários aceleradores de partículas, na qual pode-se destacar: o sincrotron do LNLS (Laboratório Nacional de Luz Sincrotron), destinado às pesquisas científicas das estruturas microscópicas através da Luz Sincrotron emitida por elétrons acelerados em alta energia ao mudar de direção e os ciclotrons do Instituto Nacional de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), Instituto de Engenharia Nuclear (IEN), Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN), estes localizados na região sudeste, além do Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste (CRCN – NE). Estes são unidades da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). Também há instituições privadas que utilizam aceleradores ciclotrons. Tendo em vista a importância do uso dos radiofármacos na medicina nuclear, este trabalho objetiva descrever o princípio de funcionamento do acelerador utilizado para produção de tais radioisótopos, o mecanismo de produção, as radiações emitidas, a interação destas com a matéria e os meios de radioproteção visando proporcionar um conhecimento epistemológico para o farmacêutico que o utilizará e para população em geral.

CONSIDERAÇÕES TEÓRICAS

Uma Breve Descrição Histórica sobre Aceleradores de Partículas

Há aproximadamente 80 anos, os físicos Sir John Douglas Cockcroft (1897 - 1967) e Ernest Thomas Sinton Walton (1903 - 1995), construíram o primeiro acelerador de partículas chamado de multiplicador de voltagens, que acelerava prótons provindos da ionização de átomos de hidrogênios. Um ano depois, em 1931, o físico Robert Jemisson van de Graff (1901 - 1967) construiu um gerador eletrostático de alta energia que acelerava partículas pesadas, tais como: prótons, íons e partícula alfa (α). O projeto de Robert van de Graff está baseado no princípio de que se um condutor carregado é colocado em contato interno com um segundo condutor oco, toda a sua carga se transfere a este condutor por mais alto que seja este potencial. Na mesma época do acelerador de Cockcroft e Walton foram desenvolvidos os aceleradores lineares também chamados de linac's (linear accelerator), estes utilizam uma sequência de eletrodos e tensão alternada, de forma a provocar uma aceleração na partícula em cada eletrodo por ela atravessado. O maior linac construído até hoje se encontra na Califórnia no SLAC (Stanford Linear Accelerator Center), com 3,2 km de comprimento ele acelera feixes de elétrons a altíssima energia sobre um alvo fixo de hidrogênio. A vantagem do linac é que não há limite para energia alcançada por ele, mas a energia alcançada cresce proporcionalmente ao tamanho do mesmo (Luiz, 2004).

O primeiro acelerador circular construído foi o ciclotron. Ele foi construído pelo físico Ernest Orland Lawrence (1901-1958) entre 1930 e 1932. Para acelerar a partícula

carregada ele utiliza intensos campos magnéticos para mantê-la em órbita circular fazendo com que a cada volta ela seja acelerada. A figura 1 mostra o primeiro ciclotron construído por Lawrence.

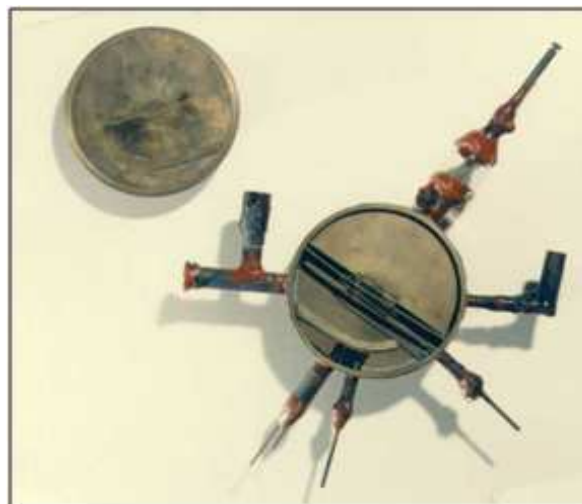


Figura1. Primeiro ciclotron de 11,43 cm construído por Lawrence (EPA)

Visando corrigir uma falha apresentada no ciclotron quando ele acelerava elétrons relativísticos (com velocidade próxima a da luz), na década de 40 foi construído pelo físico Donald William Kerst (1911-1993) o betatron, destinado à aceleração de elétrons. Kerst aperfeiçoou seu aparelho fazendo com que ele alcançasse uma energia de 100 MeV, enquanto que os ciclotrons aperfeiçoados por Lawrence atingiam no máximo 15 MeV. Mesmo assim, o betatron ainda apresentava limitação de energia devido ao efeito relativístico do aumento da massa dos elétrons. Então, em 1949, visando solucionar estes problemas o físico Edwin Mattison Mcmillan (1907-1991) construiu o acelerador circular sincrotron, que acelerava elétrons a 300 MeV. Hoje, esses aceleradores são mais utilizados na aceleração e colisão de feixes de partículas de altas energias, através desta colisão surgem diversas partículas que constituem a matéria. O maior sincrotron já construído é o LHC do CERN com 27 km de circunferência que acelera feixe de prótons a 7 TeV e fica enterrado a aproximadamente 100 m, entre as cidades de Genebra na Suíça e Meyran na França. No Brasil há registros que o primeiro acelerador de partículas foi construído em 1954 pelo físico Oscar Sala (1922-2010) na Universidade de São Paulo (USP), trata-se de um gerador de van de Graff que atingiu 3,8 MeV acelerando prótons, dêuterons (2_1H) e partículas alfa. Em 1963, o físico Argus Fagundes Orique Moreira construiu o primeiro linac brasileiro no Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF) que acelerava elétrons até 2 MeV. Outro linac destinado a acelerar elétrons a 75 MeV foi instalado na USP em 1970 pelo físico José Goldemberg. Dois anos depois o físico Alceu Pinho Filho instalou um gerador de van de Graff na Pontifícia Universidade Católica (PUC-RJ) e o modificou para atuar como acelerador de elétrons (Caruso e Santoro, 2000).

Atualmente há no Brasil vários aceleradores ciclotrons destinados a pesquisas e a produção de radiofármacos. Neste último pode se destacar: o Cyclone 30 adquirido em 1998 pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN/CNEN) que pode acelerar prótons entre 15 e 30 MeV, o CV-28 adquirido em 1974 e o ciclotron RDS 111 instalado em 2003, estes últimos do Instituto de Engenharia Nuclear (IEN/CNEN). Estes são destinados principalmente à produção dos radiofármacos iodo-123 e flúor-18 (IPEN)(IEN). A Tabela 1 mostra alguns tipos de aceleradores e suas respectivas energias.

Tabela 1. Tipos de aceleradores com suas partículas aceleradas e energias alcançadas

Aceleradores	Partículas	Energias
Cockcroft-Walton (1930)	prótons	500 keV
Cockcroft-Walton (Fermilab-EUA)	íons	750 keV
Van de Graff (1931)	íons	1,5 MeV
Van de Graff (atual)	íons	20 MeV
Linac (SLAC – EUA)	elétrons	20 GeV
Ciclotron (1932)	prótons	1,2 MeV
Ciclotron (IPEN - Brasil)	prótons	30 MeV
Sincrotron (1949)	elétrons	300 MeV
Sincrotron (Tevatron-Fermilab-EUA)	prótons	1 TeV
Sincrotron (LEP – CERN)	elétrons	104,5 GeV
Sincrotron (LHC – CERN – 2010)	prótons	7 TeV

Radiofármacos

O radiofármaco é composto por um radioisótopo e um fármaco. Um radioisótopo ou isótopo radioativo se caracteriza por apresentar um núcleo atômico instável que emite radiação quando tende à estabilização. Já o fármaco pode ser uma substância, uma célula ou qualquer elemento que apresente afinidade química por determinados órgãos, tecidos ou processo fisiológico do corpo. Eles são utilizados com a finalidade de transportar o elemento radioativo para o órgão a ser estudado. São produzidos e distribuídos no Brasil há mais de 40 anos pelo IPEN e IEN com utilização no diagnóstico e terapia em medicina nuclear. A grande aplicação dos radiofármacos está em medicina nuclear diagnóstica representando cerca de 95%, os 5% restantes correspondem aos procedimentos terapêuticos (Araújo et al., 2008)(IPEN). A Tabela 2 mostra alguns radiofármacos utilizados para diagnóstico e suas aplicações.

A PRODUÇÃO DOS RADIOFÁRMACOS

Durante muitos anos os radionuclídeos foram empregados quase que exclusivamente pelos pesquisadores em estudos e em experimentos com

controles definidos com grande segurança. Atualmente, todos os radionuclídeos de uso clínico (diagnóstico ou terapêutico) são produzidos em reatores nucleares, aceleradores de partículas ou geradores.

Tabela 2. Alguns radiofármacos e suas aplicações no corpo humano.

Radiofármaco	Aplicações
^{99m} Tc-Ácido Dietileno Triamin Pentacético	Cérebro
¹³¹ I e ¹²³ I – Iodeto	Tireóide
^{99m} Tc – Estanho Coloidal	Fígado
^{99m} Tc – Fitato	Fígado
¹³¹ I – Bromosulfaleína	Fígado
⁶⁷ Ga – Citrato	Tecidos Moles
^{99m} Tc – Metileno Difosfonato	Sistema Ósseo
^{99m} Tc – Pertecnetato	Glândulas Salivares e Estômago
^{99m} Tc – Pirofosfato	Coração
^{99m} Tc – Dextran 500	Linfografia

Os radionuclídeos que existem na natureza possuem meia-vida física longa, o que torna sua utilização descartada, pois oferecem maior risco em termos de proteção radiológica (Araújo et al., 2008; Monteiro, 2010). Com o desenvolvimento de reatores nucleares e de aceleradores de partículas do tipo ciclotron, radionuclídeos artificiais têm sido produzidos e são de grande em aplicações na medicina. Por exemplo, o iodo-123, possui meia-vida física curta, é eliminado rapidamente do organismo, é absorvido preferencialmente por um órgão (a tireóide) e a energia da radiação gama (γ) é baixa acarretando uma baixa dose nos pacientes. Num acelerador ciclotron, uma partícula carregada (q) é colocada no centro de dois semi cilindros (cilindros cuja sua seção reta é dividida ortogonalmente ao meio) em forma de “D”, um de frente para o outro e ortogonais a um campo magnético constante (\vec{B}). Devido à presença desse campo magnético a partícula descreverá uma circunferência segundo a força de Lorentz $\vec{F}_L = q\vec{E} + q\vec{v} \wedge \vec{B}$. Um campo elétrico (\vec{E}) oscilante, situado entre os “Dês” e perpendicular ao campo magnético acelera a partícula carregada quando ela se encontra na metade da circunferência, de modo que, toda vez que a partícula atravessa o intervalo entre os “Dês” ela é acelerada. Quando a partícula alcança a energia estimada, é defletida em um canal e dirigida para o alvo. A figura 2 mostra um diagrama esquemático do ciclotron, o campo magnético é ortogonal ao plano da figura e saindo do mesmo. Já a Tabela 3 apresenta as características de

alguns radionuclídeos utilizados em medicina nuclear gerados no ciclotron.

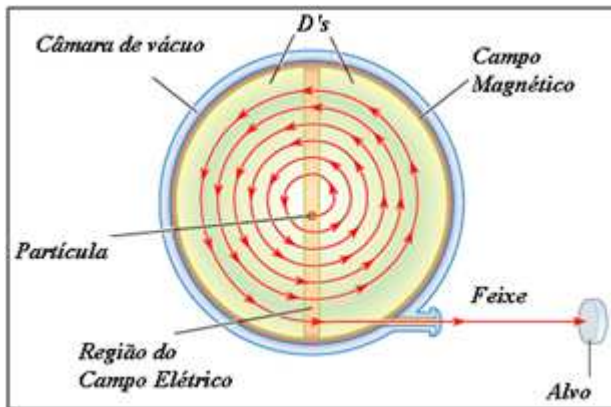


Figura 2. Diagrama esquemático do Ciclotron (Britannica)

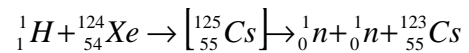
Tabela 3. Característica dos Radionuclídeos usados em medicina nuclear e obtidos pelo ciclotron (Monteiro, 2010).

Radionuclídeo	Meia-Vida Física	Emissão Predominante
Iodo - 123	13h	γ
Índio - 111	67h	γ
Gálio - 67	78h	γ
Carbono - 11	20,4 min	β^+
Nitrogênio - 13	10 min	β^+
Flúor - 18	110 min	β^+
Gálio - 68	68 min	β^+

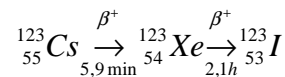
A produção de radioisótopos em Ciclotron para produção de radiofármacos no Brasil através de aceleradores ciclotrons ocorre principalmente no IPEN em Campinas e no IEN no Rio de Janeiro. No IPEN o Cyclone 30 bombardeia alvos estáveis com partículas carregadas positivamente, tais como: prótons (1_1H), dêuterons (2_1H) e partículas alfa (4_2He) (Landini, 1994). Os núcleos então ficam instáveis por excesso de prótons e desintegram-se por emissão de pósitrons (β^+) ou captura eletrônica com emissão de radiação gama (γ). O iodo-123 (^{123}I) é um radiofármaco que pode ser produzido através das reações nucleares mostradas na Tabela 4.

Na reação indireta indicada na Tabela IV o gás xenônio ($^{124}_{54}Xe$) é irradiado por feixe de prótons (1_1H) gerados

pelo Cyclone 30, assim pode-se reescrever a reação da seguinte forma:



Após a irradiação, os núcleos de cério ($^{123}_{55}Cs$) ficam instáveis por excesso de prótons, espera-se aproximadamente 5,9 min, este tempo é necessário para que o cério-123 através da emissão de pósitron ($p^+ \rightarrow n^0 + \beta^+ + \nu$) decaia no $^{123}_{54}Xe$, onde ν é o neutrino. O xenônio-123, também por emissão de pósitron, após 2,1 h decai no iodo ($^{123}_{53}I$). Ou seja:



Retira-se o gás (criogênese) e o iodo-123 fica absorvido nas paredes do porta alvo, após a lavagem com água o iodo é recolhido em 60-80 mL. A figura 3 mostra o Cyclone 30 do IPEN utilizado na produção de radioisótopos.



Figura 3. Cyclone 30, o ciclotron do IPEN utilizado na produção de radioisótopos.

O Cyclone custou cerca de US\$ 5 milhões e produz, além do iodo-123 outros radiofármacos de interesse em diagnóstico, como o gálio-67, tálio-201, índio-111 e flúor-18. A produção do iodo-123 a partir do xenônio-124 também é usada pelo IEN desde 1998. O iodo-123 é fornecido para diversas instituições no Brasil inclusive o Instituto do Coração (Incor) da Universidade de São Paulo (USP). Neste, o iodo-123 é utilizado no estudo de prognóstico dos pacientes que estão na fila de transplantes de coração para identificar os que têm maior risco de morte, por meio do uso da metaiodobenzilguanidina (MIBG). Com essa substância no organismo o paciente é submetido a um exame de cintilografia que irá detectar a radiação γ concentrada nos locais doentes. O iodo-123 é usado apenas em diagnóstico e na monitoração de tratamentos, diferente do iodo-131, utilizado em diagnóstico e radioterapia (FAPESP). A meia-vida física curta do iodo-123 ultrapuro inviabiliza sua importação. Portanto, o seu desenvolvimento é essencial para distribui-

ção no País e para Medicina Nuclear brasileira.

INTERAÇÃO DA RADIAÇÃO COM A MATÉRIA

Os principais modos de interação das radiações γ e X com a matéria são: a absorção fotoelétrica (ou efeito fotoelétrico) e o espalhamento Compton (ou efeito Compton) e a produção de pares. A absorção fotoelétrica é a interação entre um fóton incidente e um elétron ligado a um átomo, na qual o fóton transfere toda a sua energia ao elétron, que “escapa” do átomo. O espalhamento Compton consiste na interação entre um fóton e um elétron livre. O fóton atinge o elétron de baixa energia ejetando-o de sua órbita. O fóton incidente é defletido pelo elétron desviando de sua trajetória inicial. Na produção de pares um fóton de alta energia (maior ou igual 1,022 MeV), ao interagir com o núcleo de um átomo, desaparece dando origem a um par de elétron-pósitron. No processo de interação da radiação com a matéria ocorre uma transferência de energia que pode provocar excitação ou ionização de átomos, com a conseguinte alteração das moléculas a que eles pertencem. Se as moléculas afetadas estão em forma de célula viva, esta célula pode ser danificada. Dos vários danos que a radiação pode causar nas células o mais importante é o que ocorre no DNA. Este dano é frequentemente reparado pela própria célula, não ficando qualquer sequela. Entretanto, quando o dano não é reparado adequadamente, pode ocorrer a morte da célula (necrose), a incapacidade de se reproduzir ou a sua transformação em uma célula viável, porém modificada (Luiz, 2010)(Tauhata, 2001). Quando uma pessoa é exposta à radiação de maneira descontrolada alguns efeitos referentes a essa exposição podem surgir, tais como: anemia, redução no número de plaquetas, queda de cabelo, dermatite, esterilidade, entre outras. Entretanto, é importante ressaltar que há normas de radioproteção estabelecidas pela CNEN que utiliza vários meios (monitoração, blindagem, jornada de trabalho reduzida, etc) para que o trabalhador não ultrapasse os limites de dose e que a exposição não seja descontrolada.

RADIOPROTEÇÃO NOS RADIOISÓTOPOS

Os radiofármacos iodo-123, tecnécio-99m, xenônio-133, índio-111, gálio-67, cromo-51, iodo-131 e samário-153 são emissores de radiação γ , sendo os dois últimos também de β^- . Portanto, os responsáveis desde o seu manuseio até a administração no paciente devem tomar alguns cuidados para que não sejam contaminados pelo radioisótopo ou expostos a altas doses de radiação γ . A radiação γ é uma radiação eletromagnética de alta energia e devido ao seu caráter ondulatório, ausência de carga e massa de repouso tem maior poder de penetração. Quando comparada com as outras radiações de origem nuclear (alfa e beta) e com os raios-X de mesma energia, a radiação γ é mais penetrante. Assim, a fonte de radiação γ deve ficar contida e blindada a fim de não permitir que a radiação atinja o exterior deste e exponha algum indivíduo ou o meio ambiente de maneira desnecessária (sem que o cause

um benefício) durante o traslado. Já na unidade responsável pela utilização do radiofármaco, o responsável deve utilizar os equipamentos de proteção individual (EPI) para não ser contaminado e nem exposto à radiação γ . Os EPI bem como as blindagens utilizadas para encapsular as fontes são feitos de chumbo, uma vez que este é o melhor material para blindagem de raios-X e gama devido ser bem denso, possuir alto número atômico e principalmente por ter uma probabilidade de interação destes raios com os átomos do elemento elevada (seção de choque).

CONCLUSÃO

A utilização do acelerador de partículas ciclotron na produção de radiofármacos apresenta muitos benefícios. Por se tratar de uma fonte de radiação artificial, não oferece risco de exposição nem contaminação quando o mesmo está desligado, contrário as fontes naturais usadas em geradores. Quando comparado com reatores nucleares também apresenta inúmeras vantagens, tais como: menor custo operacional, menor área ocupada para operação, menor complexidade, etc. O iodo-123 possui meia-vida física de 13h, mais curta que a dos outros radiofármacos utilizados para diagnóstico da tireóide, como por exemplo o iodo-131, que tem meia-vida de 8,1 dias e emite uma quantidade maior de radiação. Sendo assim, devido a sua meia vida curta, ele é o mais indicado, principalmente em crianças. Ele também permite diagnósticos precoces e mais precisos, devido oferecer melhor nitidez de imagem, contribuindo assim para um tratamento de câncer mais específico e com maior probabilidade de sucesso. Então, pode-se dizer que o radiofármaco elaborado com iodo-123 permite uma melhor qualidade de imagens com doses mais baixas de radiação, obedecendo assim os princípios de gerais de radioproteção estabelecidos pela CNEN. A compreensão e o conhecimento dos mecanismos da interação da radiação com a matéria, bem como os materiais de blindagem, é fundamental para que o trabalhador não seja exposto a altas doses de radiação. Como foi visto, a radiação γ é a mais penetrante e oferece maior periculosidade em termo de proteção radiológica. Muitos técnicos e farmacêuticos manuseiam os radiofármacos sem saber que estão sendo expostos à radiação, isto se deve à falta de informação sobre esse assunto nas cadeiras de graduação. Espera-se que o trabalho aqui apresentado sirva de referência para esse assunto tão importante, sendo utilizado pelos profissionais desta área, bem como estudantes, de modo a complementar não só as cadeiras da graduação, mas a ação de áreas governamentais que visam à melhoria da qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- Araújo, E. B. Fundamentos de Radiofarmácia. XXII Congresso Brasileiro de Biologia e Medicina Nuclear e Imagem Molecular, Aracajú, Brasil, 2004.
- Araújo, E. B. et al. Garantia da Qualidade Aplicada à Produção de Radiofármacos, Revista Brasileira de

Ciências Farmacêuticas. v.44(1):1-12, 2008.

Britannica On Line Encyclopedia (Britanica). Classical Cyclotron. Disponível em:

<<http://www.britannica.com/EBchecked/media/59676/Plan-view-of-a-classical-cyclotron-Subatomic-particles-introduced-into>>. Acesso em 20 de março de 2011.

Caruso, F. & Santoro, A. Do átomo Grego à Física das Interações Fundamentais, Rio de Janeiro: EdCBPF, 2000. p.88-90.

Early Particles Accelerators (EPA). Ernest Lawrence and the Cyclotron. Disponível em: <<http://www.aip.org/history/lawrence/larger-image/page/epa-20.htm>>. Acesso em 04 de agosto de 2010.

Eliezer, M. C. A Energia Nuclear. Apostila Educativa. p.38-39. CNEN.

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Revista Pesquisa: Ipen lança iodo-123 ultrapuro. Disponível em: <<http://revistapesquisa.fapesp.br/?art=1137&bd=1&pg=1&g=>>> Acesso em 09 de agosto de 2010.

Instituto de Engenharia Nuclear (IEN). Radiofármacos. Disponível no em:

<<http://www.ien.gov.br/areas/radiofarmacos.php>> Acesso em 04 de agosto de 2010.

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN). Disponível em:

<<http://www.ipen.br/sitio/?idc=153>> Acesso em 04 de agosto de 2010.

Landini, L. M. S. Desenvolvimento de Sistema de Irradiação de Água Natural para Produção de ¹⁸F no Ciclotron do IPEN. 1994. São Paulo. 97p. Dissertação, IPEN, São Paulo.

Luiz, L. C. Física Radiológica em Medicina Diagnóstica e Equipamentos Radiológicos. 4^o v. Rio de Janeiro, 2010, cap.5, p.43-47.

Luiz, L. C. Introdução aos Aceleradores de Partículas e um Exemplo de suas Aplicações. 2004. Rio de Janeiro. 48p. Monografia (Bacharelado), UERJ. Rio de Janeiro.

Monteiro, K. T. S. A pesquisa de Linfonodo Sentinela no Câncer de Mama com a Utilização do Radiofármaco ^{99m}Tc – Dextran. 2010. Rio de Janeiro. 50p. Monografia (Especialização em Radiofármacos), FABA. Rio de Janeiro.

Tauhata, L., Salati, I. P. A., Prinzió, R. D., Prinzió, A. R. D. Radioproteção e Dosimetria: Fundamentos. 3^o v. Rio de Janeiro: IRD/CNEN, 2001. 234p.

Vigilância Sanitária (Brasil, 2003) quanto o guia da *International Conference on Harmonisation* (ICH, 2005)