



Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico. ISSN: 2446-6778
Nº 5, volume 5, artigo nº 152, Julho/Dezembro 2019
D.O.I: <http://dx.doi.org/10.20951/2446-6778/v5n5a152>
Edição Especial

USO DE RADIOISÓTOPOS PARA DIAGNÓSTICO

Adriano Marcelino Lobo Filho¹
Graduando em Medicina

Julia Moraes Paes²
Graduando em Medicina

Vitor Valente Fiorio³
Graduando em Medicina

Ludmilla Carvalho Rangel Resgala⁴
Bacharel Ciências Biológicas e Mestre em Biociências e Biotecnologia-UENF
Doutora em Biotecnologia-UFES

¹ Universidade UniRedentor, Discente Medicina, Itaperuna – RJ, adriano.m.lobo0@gmail.com

² Universidade UniRedentor, Discente Medicina, Itaperuna – RJ, jumoraespaes@hotmail.com

³ Universidade UniRedentor, Discente Medicina, Itaperuna – RJ, vitorvalentefiorio@gmail.com

⁴ Universidade UniRedentor, Docente do Curso de Medicina, Itaperuna – RJ, ludmillarangel@hotmail.com

RESUMO

A medicina nuclear usa substâncias radioativas para diagnosticar e tratar doenças. Esse ramo médico, eficiente em proporcionar comunicados fisiológicos e metabólicos, se tornou uma ferramenta crucial para a constatação prévia de muitos problemas relacionados à saúde humana, sobretudo vários tipos de células malignas. Nesse sentido, para o diagnóstico, utilizam-se frequentemente os radioisotópicos artificiais, os quais são chamados de radiotraçadores. Esses radioisótopos, ao serem carregados, pelo corpo do indivíduo, emitem radiações que permitem seu monitoramento, sabendo por onde passaram e onde se depositaram. Isso permite que o médico possa fazer um mapeamento de órgãos, e assim conseguir finalizar o diagnóstico. Ademais, para as aplicações de diagnóstico na Medicina Nuclear utilizam-se radiofármacos que possuem na sua estrutura radionuclídeos emissores de radiação γ (gama) ou de pósitrons (β^+). O presente artigo descreve brevemente a o início históricos da medicina nuclear, os princípios biofísicos relacionados ao diagnóstico por radioisótopo, bem como básicos conceitos de radioatividade. Para a realização do artigo foram utilizados como bases diversos artigos científicos relacionados ao tema.

Palavras-chave: Radioisótopos, medicina nuclear, radionuclídeos, diagnóstico

INTRODUÇÃO

A energia nuclear tem um variado espectro de funções na sociedade moderna, principalmente no meio hospitalar. Pode ser aplicada com finalidade diagnóstica e também terapêutica, através do uso de substâncias emissoras de radiação, chamadas de isótopos radioativos ou radioisótopos (CAMARGO, 2015). A área da Medicina que se baseia na utilização desta forma de energia é denominada Medicina Nuclear.

Os radionuclídeos então, irão sofrer decaimento radioativo, com emissão de energia radioativa que pode ser particulada (alfa e beta) ou eletromagnética (gama). A radiação eletromagnética é utilizada principalmente em procedimentos diagnósticos, como cintilografia, tomografia por emissão de pósitrons, onde se deseja a menor interação lesiva aos tecidos do paciente. Quando a finalidade é terapêutica, como no caso de radioterapias, a preferência é por radiação particulada, para que atue lesando as células cancerosas (ARAÚJO, 2005; CAMARGO, 2015).

Para serem administrados, os radionuclídeos são ligados a moléculas, dando origem ao que chamamos de radiofármacos, que irão mimetizar o metabolismo dos órgãos, definir sua interação com os tecidos, sua eliminação do corpo, sendo sua maioria utilizada no diagnóstico de enfermidades (ARAÚJO, 2005; OLIVEIRA, 2006; CAMARGO, 2015)

Diante da importância do tema, este artigo surge para revisar os conceitos gerais e as aplicações dos radioisótopos.

OBJETIVOS

Revisar o mecanismo de ação, a importância e a aplicação do uso de radioisótopos na área da Saúde.

METODOLOGIA

Este estudo constitui uma revisão bibliográfica de caráter analítico a respeito do Uso de Radioisótopos na Medicina. Foram selecionados artigos publicados entre 1993 a 2017.

A coleta de dados foi realizada nos meses de maio a junho de 2019, e utilizou-se para a pesquisa as bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED), além de livros publicados sobre o tema de Medicina Nuclear.

REFERENCIAL TEÓRICO

A história da radioatividade foi descoberta por Henri Becquerel, em 1896, porém quem de fato terminou as descobertas sobre essa área foi o casal Pierre e Marie Curie. De fato, o imenso poder diagnóstico da medicina nuclear se firmou quando Paul Harper e seus funcionários introduziram o radionuclídeo ^{99m}Tc como marcador. Esse nuclídeo possui meia-vida de 6 horas, possibilitando estudos em intervalos de tempo pequenos. Outro aspecto extremamente relevante desse nuclídeo é a facilidade com que o ^{99m}Tc é capaz de marcar um número diversificado de fármacos, o que contribui para o tornar aplicável em estudos de praticamente todos os órgãos e sistemas do corpo humano.

A Radioatividade é uma área que estuda os episódios nucleares que resultam da irradiação de energia por átomos, causada em virtude de uma desintegração, ou instabilidade, de elementos químicos. Neste sentido, um átomo pode se transformar em outro átomo e, assim, significa que ele é radioativo. Chama-se isótopo radioativo ou radioisótopo aquele que é instável. Atualmente, o melhor termo que denomina radioisótopo é radionuclídeo, isto é, um nuclídeo instável. Um nuclídeo é uma espécie caracterizada pelo seu número atômico (Z) e número de massa (A), a qual a estabilidade é determinada pela relação entre o número de prótons e nêutrons. Sempre que um núcleo é instável (radionuclídeo), transforma-se espontaneamente em outro mais estável, o que faz com que ocorra a emissão de partículas (α , β^- , β^+ , elétrons Auger) e/ou radiação eletromagnética, a qual a emissão pode ocorrer por: partículas alfas (formada por 2 prótons e por 2 nêutrons); radiação (ou raios) gama, a qual é a

radiação eletromagnética de maior energia; partículas betas menos (elétrons) ou beta mais (pósitrons, os quais são elétrons com carga elétrica positiva); nêutrons (partículas sem carga elétrica) (OLIVEIRA et al, 2006).

Mesmo que as radiações β e γ tenham um poder de penetração maior dos que as partículas α , são as que causam menores danos. Estes danos biológicos aumentam em meios aquosos. A desintegração permanece até que um isótopo se torne estável. Dessa forma, quanto mais instável, mais radiação é emitida.

Um critério muito utilizado para caracterizar um radionuclídeo é a meia-vida física ($t_{1/2}$), o qual é caracterizada pelo tempo que metade dos núcleos de uma substância radioativa leva para diminuir a sua massa.

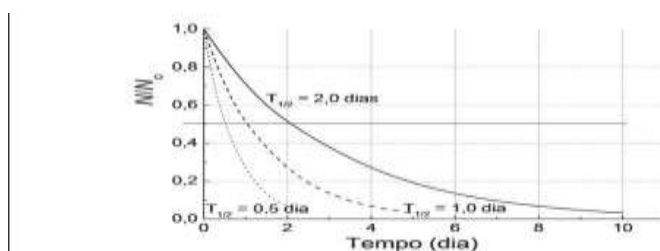


Figura 01 - Esquema para representar o decaimento radioativo

Fonte: Okuno (2013)

A medicina nuclear é uma área da medicina que utiliza os radioisotópicos, tanto em diagnósticos quanto em terapias. São utilizados para fazer o diagnóstico: Na Spect –, em português, tomografia computadorizada de fóton único, e a A PET (sigla, em português, para tomografia por emissão de pósitrons) usa radiofármacos emissores de pósitrons. Essa área usa substâncias radioativas, como os radiofármacos. Nesse âmbito, os radiofármacos são denominadas substâncias, sem ação farmacológica, que possuem na sua estrutura um radionuclídeo e são utilizados constantemente nessa área, para diagnóstico e terapia de diversas enfermidades. Alguns métodos clínicos existentes utilizam as projeções planas das distribuições volumétricas contendo o radiofármaco a fim de conseguir informações, enquanto que a outra faz uso das imagens tomográficas por emissão, reconstruídas a partir das projeções, para apresentar os conteúdos em cortes ou volumes (ROBILLOTA, 2006).

Os radiofármacos usados no diagnóstico têm na sua composição um radionuclídeo emissor γ ou emissores de pósitrons (β^+), uma vez que o decaimento destes radionuclídeos causa a radiação eletromagnética penetrante, que é capaz de perfurar os tecidos e pode ser localizada externamente facilmente.

Nesta conjuntura, é bom que o radionuclídeo incorporado no radiofármaco não emita partículas α ou β , uma vez que estas apenas serviriam para aumentar a dose de radiação absorvida pelo paciente. Os radiofármacos utilizados para diagnosticar os indivíduos podem ser divididos em duas classes: em radiofármacos de perfusão (1^a geração), bem como radiofármacos específicos (2^a geração).

Os radiofármacos de perfusão são transportados pela corrente sanguínea e alcançam o órgão alvo. Ademais, os radiofármacos específicos se orientam por moléculas biologicamente ativas, como anticorpos, que se aderem a receptores das células ou são conduzidos em direção ao interior de algumas células. A capacidade da molécula identificar os receptores é o que determina a fixação do radiofármaco no tecido alvo (JURISSON et al., 1993; FICHNA et al., 2003; OLIVEIRA, 2006).

O tipo de emissão nuclear, meia-vida e energia das partículas e/ou radiação eletromagnética emanada são características físicas a serem consideradas na nomeação de um radionuclídeo para a produção de um radiofármaco para seu uso em diagnóstico. A energia do fóton γ emitido pelo radionuclídeo que entra na composição do radiofármaco para diagnóstico deve situar-se entre os 80-300 keV (SAHA, 1998; OLIVEIRA, 2006).

Quando um radiofármaco é aplicado a um paciente sofre processos de distribuição, metabolização e excreção. A excreção do radiofármaco é feita por meio dos mecanismos existentes (excreção renal, excreção biliar, etc) e segue uma lei exponencial semelhante ao decaimento do radionuclídeo. Num sistema biológico, o desaparecimento de um radiofármaco deve-se ao decaimento físico do radionuclídeo e à eliminação biológica do radiofármaco. A combinação destes dois parâmetros é designada por tempo de meia-vida efetiva. Pretende-se um tempo de meia-vida efetiva suficientemente curto para minimizar a exposição do paciente à radiação, mas suficientemente longo para permitir, o processamento das imagens.

O radiofármaco deve ser inserido seletivamente pelo órgão que se deseja investigar sendo também desejável localização rápida no órgão alvo, metabolização e excreção eficientes, de modo a ampliar o contraste da imagem e reduzir a dose de radiação absorvida pelo paciente (OLIVEIRA, 2006).

INDICAÇÕES

Ao longo dos anos, a importância destes tipos de exames vem ganhando cada vez mais reconhecimento, se tornando uma ferramenta fundamental para a detecção precoce de muitas doenças apresentadas pelo o corpo humano. É impossível observar muitos processos fisiológicos de forma não invasiva sem a Medicina Nuclear. A quantidade de radiação que o paciente recebe em um exame de medicina nuclear é menor que a radiação recebida numa radiografia ou uma Tomografia Axial Computadorizada que visualize as mesmas estruturas. A quantidade de substância estranha é normalmente tão baixa que não há perigo de interferir significativamente no corpo

Um dos processos mais utilizados é a Tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC), onde é um exame de imagem que avalia o metabolismo das estruturas analisadas, mais especialmente osso, músculo, entre outros órgãos. A maioria dos exames são realizados em aparelhos sincronizados como tomógrafos computadorizados. Essa técnica é muito utilizada na Oncologia, onde o exame é realizado após administração intravenosa de um material radioativo (radiofármaco ou radiotraçador) que se acumula na área do corpo a ser examinada. Nesse local ocorre emissão de raios gama que podem ser colhidos por um detector de radiações (tomografia por emissão de pósitrons), acoplado a um computador que forma as imagens. O paciente recebe uma injeção intravenosa de glicose marcada com um composto radioativo que se distribui pelo corpo todo, mas que se concentra em maiores quantidades nos tecidos tumorais, porque os tumores malignos apresentam metabolismo mais acelerado e consomem

mais glicose que os tecidos normais. O contador de cintilações acoplado à tomografia colhe as

imagens, que aparecerão como manchas ou regiões de brilho mais intenso nas áreas em que houver lesões tumorais. O exame não apenas detecta a presença de tumores, mas é capaz de medir a intensidade luminosa que aparece nas imagens. Por meio da análise dessa intensidade, temos noção da atividade metabólica tumoral: quanto maior, mais intenso é o brilho.

Recomendações podem ser feitas em casos clínicos como: em casos de câncer de mama, o método é utilizado para a detecção de câncer de mama metastático ou recorrente para pacientes com suspeita clínica de metástases ou recidiva, reestadiamento em pacientes com recidiva locorregional ou metástase, avaliação de resposta ao tratamento em paciente com doença localmente avançada ou câncer metastático e acompanhamento pós-tratamento (JUNIRO, 2010). A Cintilografia Mamária é recomendada após a realização da mamografia, a primeira técnica de detecção de tumores mamários. A cintigrafia só é usada se houver dúvidas após mamografia. São usados o ^{99m}Tc -MIBI ou o ^{99m}Tc -Tetrofosmina.

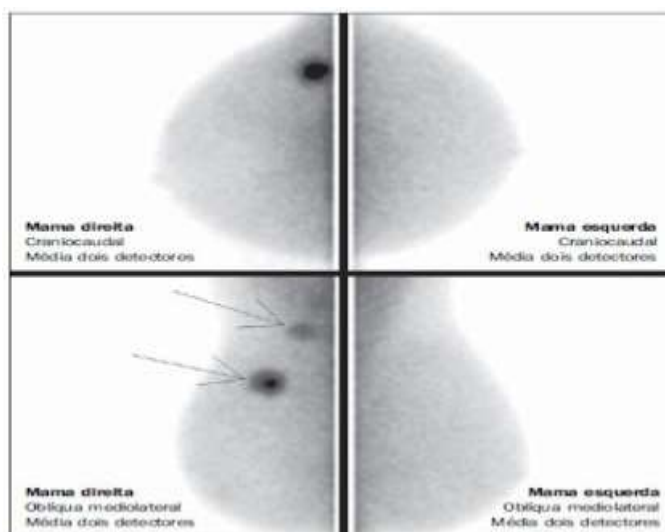


Figura 02 - A respectiva imagem é uma imagem molecular mamária de uma mulher com 59 anos de idade, que apresentava mamografia inconclusiva com mamas densas (BI-RADS 0). A biópsia demonstrou carcinoma ductal invasor com metástase linfonodal.

Fonte: Barra (2012).

Na cardiologia a realização da Angiografia de radionuclídeos de Equilíbrio (ARNE) pode ser indicada para a sua efetuação e é utilizada para avaliar a função ventricular, especialmente a do ventrículo esquerdo. O tecnécio-99m é feito reagir quimicamente com a hemoglobina dos eritrócitos é injetado no sangue. Estes eritrócitos marcados espalham-se por todo o sangue da pessoa rapidamente o que torna possível então fazer um filme do batimentos cardíacos a partir das emissões e avaliar a quantidade de sangue que permanece nos ventrículos aquando da sístole e da diástole (cálculo da fração de ejeção). Estes filmes dão indicações sobre a performance cardíaca em casos de miocardiopatias, valvulopatias e outros.

Outros casos, para a obtenção de imagens chamadas cintilografias do Sistema linfático, a Linfocintigrafia que se caracteriza como a técnica de determinação do gânglio sentinela. O gânglio sentinela é o primeiro gânglio linfático que drena uma neoplasia, e é o primeiro a receber células metastáticas. É essencial após descoberta de tumor maligno verificar se o gânglio sentinela está invadido, pois o início de metastização determina estratégias terapêuticas mais agressivas. São usados derivados da albumina com tecnécio radioativo em solução, que são injectados no tumor.

RADIOFÁRMACO	APLICAÇÕES
^{99m} Tc-Pertecnato de sódio ¹²³ I-iodeto de sódio ¹²⁵ I-iodeto de sódio	1. Agentes da tireóide Carcinoma da tireóide e metástases e hipertireoidismo.
^{99m} Tc-HMPAO (Ceretec®) ^{99m} Tc-ECD (Neurolite®) ¹¹¹ In-DTPA	2. Agentes cerebrais Avaliação da função cerebral Seqüelas de trombose Estudo do líquido cefalorraquidiano
^{99m} Tc-Sestamibe (Cardiolite®) ^{99m} Tc-Tetrofosmina (Myoview®) ^{99m} Tc-Q12 (TechneCard®) ^{99m} Tc-PYP (TechneScan PYP®) ²⁰¹ Tl-cloreto de tálio	3. Agentes cardíacos Avaliação e localização da isquemia e necrose tecidual no enfarte do miocárdio 4. Agentes tumorais Estudo de perfusão do miocárdio Tumores primários como doença de Hodgkin, linfomas, tumor dos pulmões e melanoma. Localização de doença inflamatória aguda e infecções Tumores da cabeça e pescoço, tumor dos pulmões, linfoma, estudo do metabolismo do cérebro e coração
⁶⁷ Ga-citrato de gálio ¹⁸ F-FDG	5. Agentes hepatobiliares Avaliação da função hepática, dutos e vesícula biliar Avaliação da função hepatobiliar
^{99m} Tc-Idofenina (TechneScan®) ^{99m} Tc-mebrofenina (Choletec®) ^{99m} Tc-desofenina (Hepatolite®) ^{99m} Tc-enxofre coloidal (TechneColl®)	6. Agentes renais Morfologia renal Morfologia e função renal Morfologia renal, avaliação do fluxo renal e taxa de filtração glomerular. Detecção de lesões cerebrais vasculares e neoplásicas
^{99m} Tc-glico-heptonato (Glucoscan®, TechneScan Glucoheptonate®) ^{99m} Tc-DMSA ^{99m} Tc-MAG3 ^{99m} Tc-DTPA	7. Agentes ósseos Detecção de zonas com osteogênese alterada e metástases de tumor pulmonar, mama e próstata
^{99m} Tc-MDP (TechneScan MDP®, Osteolite®) ^{99m} Tc-HDP (OsteoScan HDP®)	8. Agentes pulmonares Avaliação da circulação pulmonar. Avaliação do sistema circulatório
^{99m} Tc-MAA (Pulmolite®, TechneScan MAA®, Macrotec®) ^{99m} Tc-RBC ^{99m} Tc-leucócitos ^{99m} Tc-plaquetas	9. Agentes hematológicos Avaliação do pool sanguíneo, estudo do funcionamento ventricular, detecção de hemorragias; estudo do baço Localização de infecção e inflamação Detecção de trombose venosa

Figura 03 - Radiofármacos de percursão para diagnóstico clínico e sua aplicabilidade.
Fonte: Oliveira (2006)

MECANISMO BIOFÍSICO

Os radiofármacos são produzidos em locais especializados, chamadas de radiofarmácias, que podem ser industriais, ou estarem no próprio serviço de Medicina Nuclear, as chamadas radiofarmácias hospitalares, e possuem características próprias de meia-vida, toxicologia, metabolismo, excreção (CAMARGO, 2015; HIRONAKA, 2017). Eles devem ter tempo de meia vida curto o suficiente para diminuir as ações da radiação sobre o paciente e longa o suficiente para que gerem a imagem dos exames (OLIVEIRA, 2006). Os fármacos irão transportar os radionuclídeos e são escolhidos com base no órgão de atuação, ausência de alteração na funcionalidade do órgão, e não possuem efeitos adversos, já que não alteram a função do organismo. Os radionuclídeos, por sua vez, são selecionados com base no tempo de decaimento, tipo de radiação e energia. (CAMARGO, 2015).

Sua obtenção através de ciclotrons se baseia no mecanismo de acelerar partículas alfa, dêutrons e prótons a velocidades muito elevadas, com a finalidade de que haja colisão contra um alvo, para gerar novos compostos que tenham utilidade para a medicina nuclear. Os ciclotrons se baseiam em eletrodos posicionados entre os pólos de um poderoso eletroímã, e tem a função de acelerar as partículas (CAMARGO, 2015). O reator nuclear se baseia no princípio da fissão nuclear. Hastes contendo elemento radioativo combustível, como o Urânio-235, são bombardeadas por nêutrons provenientes de uma fonte (fonte de Rádio e Berílio), ocasionando em uma “quebra” do núcleo do elemento combustível, o que gera mais emissão de partículas e mais “quebra” de núcleo, em uma reação em cadeia, formando radionuclídeos a partir da fissão dos núcleos de urânio, além de energia na forma de calor. Por isso estes reatores são mantidos em tanques de água, e dispõem de vastas medidas de segurança, como hastes de Boro, que tem a capacidade de absorver o fluxo de nêutrons (HIRONAKA, 2017). Por fim, os geradores de radionuclídeos se fundamentam no decaimento de elementos de meia vida longa, dito radionuclídeo-pai, que irão gerar elementos de meia vida curta que serão utilizados na medicina, chamados de radionuclídeo-filho (HIRONAKA, 2017).

Alguns exemplos de radionuclídeos são: Tecnécio 99, Iodo 131, Iodo 123, Gálio 67, Flúor 18. (CAMARGO, 2015).

Para ação terapêutica, os radionuclídeos devem emitir partículas alfa e beta, que quando atravessam os tecidos humanos, ionizam a água ali existente, através da transferência de energia cinética, assim, formam peróxido de hidrogênio, que alteram estruturas celulares, matando as células tumorais (HIRONAKA, 2017). Para a finalidade diagnóstica, os radionuclídeos devem ser emissores de fótons gama, de energia de 30 a 300 keV, pois energias abaixo de 30 keV são absorvidas pelos tecidos humanos, logo não produzem imagem, e energias acima de 300 keV não são adequadamente processadas em imagem, contudo esse espectro depende do cristal utilizado nos detectores de fótons (HIRONAKA, 2017). Os radiofármacos então podem se distribuir de acordo com a perfusão sanguínea, ou, através da ligação a receptores ou transporte para o interior das células, se direcionarem a locais e órgãos específicos (OLIVEIRA, 2006).

A radiação de fótons gama emitida pelo paciente (após a administração do radiofármaco) deve chegar até um cristal, geralmente de iodeto de sódio, que gera brilho após interação com a radiação. Portanto, a radiação que é emitida pelo paciente, passa por um sistema de colimadores, que consistem em milhares de pequenos tubos de chumbo, que irão conduzir os fótons até o cristal de iodeto de sódio. O cristal de cintilação, isolado hermeticamente, transforma a energia de cada raio emitido em fótons de luz infravermelha, que são absorvidos por tubos fotomultiplicadores que liberam elétrons e posteriormente é enviada informação com as diferentes intensidades que foram medidas, para que um computador faça a análise e de o resultado em formato de imagem (CAMARGO, 2015).

CONCLUSÃO

Dessa forma, esse ramo médico, se tornou um mecanismo crucial para a constatação precoce de diversas doenças, como o câncer. A detecção externa da radiação emanada pelo radiofármaco permite diagnosticar antecipadamente muitas doenças, enquanto que as alterações anatômicas, muitas vezes, não são possíveis de ser percebidas senão em estágios avançados, como no caso de diversos tipos de câncer.

Assim, em Medicina Nuclear não possuem efeitos farmacológicos, sendo um procedimento não agressivo que permite avaliar a função e não apenas a estrutura do órgão. Em relação ao paciente, as técnicas são básicas e apenas necessitam de administração endovenosa, oral ou inalatória de um radiofármaco e as reações adversas são excepcionais (DILWORTH *et al.*, 1998; OLIVEIRA, 2006).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, Elaine Bortoleti de. A utilização do elemento tecnécio-99m no diagnóstico de patologias e disfunções dos seres vivos. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, v. 6, p. 31-35, 2005.

BARRA, Filipe Ramos; BARRA, Renato Ramos; SOBRINHO, Alaor Barra. Novos métodos funcionais na avaliação de lesões mamárias. **Radiologia Brasileira**, v. 45, n. 6, p. 340-344, 2012.

CAMARGO, Renato. **Radioterapia e medicina nuclear: conceitos, instrumentação, protocolos, tipos de exames e tratamentos**. 1. ed. São Paulo: Érica, 2015.

CARDOSO, Eliezer de Moura. Aplicações da energia nuclear. 2008.

FICHNA, Jakub; JANECKA, Anna. Synthesis of target-specific radiolabeled peptides for diagnostic imaging. **Bioconjugate chemistry**, v. 14, n. 1, p. 3-17, 2003.

HIRONAKA, Fausto Haruki. **Medicina Nuclear: princípios e aplicações**. 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.

JURISSON, S. et al. Coordination compounds in nuclear medicine. **Chemical Reviews**, v. 93, n. 3, p. 1137-1156, 1993.

JUNIOR, José Soares et al. Lista de recomendações do exame PET/CT com 18F-FDG em oncologia. Consenso entre a Sociedade Brasileira de Cancerologia e a Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular. **Radiologia Brasileira**, v. 43, n. 4, p. 255-259, 2010.

OKUNO, Emico. Efeitos biológicos das radiações ionizantes: acidente radiológico de Goiânia. **estudos avançados**, v. 27, n. 77, p. 185-200, 2013.

OLIVEIRA, Rita et al. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 2, p. 151-165, 2006

ROBILOTTA, Cecil Chow. A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 20, p. 134-142, 2006.

SAHA, Gopal B.. Radiopharmaceuticals and Methods of Radiolabeling. **Fundamentals Of Nuclear Pharmacy**, [s.l.], p.80-111, 1998. Springer New York.