



Constancia Pagano observa exames que comprovam o sucesso dos radiofármacos no tratamento de cânceres

Energia nuclear: o caminho certo

Constancia Pagano, que durante quatro décadas esteve à frente da produção de radiofármacos no Ipen, fala sobre o início das pesquisas no Brasil e do emprego desses compostos no tratamento do câncer

No fim da década de 1930, o físico norte-americano Ernest O. Lawrence ganhava o Prêmio Nobel de Física pelo desenvolvimento do ciclotron, aparelho utilizado para acelerar partículas nucleares subatômicas. Energizadas, essas partículas tendem a se chocar com os átomos, que se transformam em isótopos instáveis e, portanto, radioativos. Apesar do grande salto que Lawrence proporcionou à ciência, seu trabalho acabou sendo utilizado na concepção da poderosa e letal bomba atômica. Por outro lado, aproximadamente duas décadas depois, uma mulher brasileira empregaria o mesmo legado científico para salvar vidas.

Constancia Pagano, formada em Química pela USP, foi pioneira na produção de radiofármacos no Brasil. Sintetizados a partir dos isótopos instáveis radioativos de Lawrence e também de reatores nucleares, esses compostos (como o próprio nome diz: fármacos ou drogas radioativas) são utilizados no diagnóstico e, mais atualmente, no tratamento do câncer - uma das doenças que mais matam no planeta. Vantagens? O diagnóstico é precoce, e o tumor pode ser detectado em sua fase inicial. Quanto à terapia, ela ocorre de forma menos invasiva e mais eficaz, pois evita que células saudáveis sejam afetadas pelo tratamento.

Filha de pais italianos, Pagano nasceu em Cravinhos (SP) e foi com a família para a Velha Bota quando tinha apenas cinco anos. Mas não ficaram muito tempo por lá. Logo estavam de volta ao Brasil, desta vez na capital, morando na avenida Paulista e depois na rua Augusta. Foi assim que a menina ingressaria no então *Istituto Médio Italo-Brasileiro Dante Alighieri* (formada

com a turma de 1946), que depois passaria a se chamar apenas Colégio Dante Alighieri, onde teria início sua longa trajetória de conquistas.

Pequenina, sorridente, olhos vibrantes e atenta a tudo. Diante do gravador, voz mansa, calma, às vezes quase inaudível. Ao telefone, timbre firme, que se impõe, próprio de uma líder, de alguém que durante quase 50 anos esteve à frente da produção de radiofármacos no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (Ipen). Há um ano e meio, foi premiada pela “World Nuclear Association” por sua contribuição ao uso pacífico da energia nuclear. É claro que um prêmio não resume todo o sucesso de um profissional. Mas uma homenagem como essa, certamente, diz muito. E, solicitada a comentar o emprego dessa energia na produção de bombas e armamentos, a resposta vem simples e curta: “Sou totalmente contra, nem quero saber do lado bélico. Sempre me interessei pelos fins pacíficos”.

Em sua sala no Ipen, onde cedeu a entrevista, encontra-se pendurado ao lado da porta um retrato de Charles Chaplin, sentado junto ao famoso garoto pobre que o destino jogou em seu caminho. A poucos passos dali, uma vitrine de vidro guarda um gerador de tecnécio, importante sistema radioativo que ela ajudou a produzir. Sobre a vitrine, uma foto de crianças - netas de antigas colegas de profissão. São pequenas pistas sobre a personalidade, a vida e o trabalho da pesquisadora que impulsionou a medicina nuclear no Brasil, da mulher que sempre obteve o apoio da família na profissão que exigiu tanto do seu tempo e da sua dedicação, da doutora em Química que, um dia, sonhou em ser médica - e que, de uma forma ou de outra, acabou se transformando em uma “salvadora de vidas”.

Conte um pouco do início da carreira e das primeiras contribuições para a medicina nuclear.

Depois do Dante, estudei no Instituto de Química da USP, que ficava na alameda Gleite. Após me formar, dois professores alemães me fizeram um convite. Eles perguntaram se eu queria trabalhar na Faculdade de Medicina, no laboratório de isótopos. Resolvi aceitar, e fiquei alguns anos trabalhando com material radioativo importado. Naquele tempo, início dos anos 50, o material importado era o fósforo 32. Até recebemos um prêmio da Academia Nacional de Medicina. Nessa época, houve um curso latino-americano de metodologia de radioisótopos. No fim da década, pensei: 'Temos um reator nuclear instalado no Ipen, que ainda se chamava Instituto de Energia Atômica. Por que então não fazemos radioisótopos aqui no Brasil? Vamos começar!' Foi assim, como um estalo. A partir daí comecei a fazer parte dessa produção.

E aí a senhora viajou para o exterior...

Em 1961, o professor Marcelo de Souza Santos (um dos grandes nomes da Física no Brasil), diretor do Instituto, me disse: 'Constância, você vai fazer um estágio no exterior sobre produção de radioisótopos. Você quer ir para onde, Estados Unidos ou França?' Respondi que para a França! Fiquei no Centro de Estudos Nucleares de Saclay. Lá eles eram pioneiros nessa área. Fiquei cinco meses aprendendo, voltei para São Paulo e demos início às produções. Assim começava a medicina nuclear no Brasil. Começamos a aumentar as pesquisas e a criar novos produtos para a classe médica. Fiz isso até um ano atrás, quando chegou a hora de me aposentar. Pediram para eu ficar como assessora da superintendência, e eu disse: 'Tudo bem, dá para ficar mais um pouco...' (*risos*)

Fale mais da sua passagem pela França...

Naquela época, é lógico, tudo estava muito no começo, mesmo lá na França. Aprendi a fazer uma série de radioisótopos e a instalar as células estanques recobertas com chumbo para produzi-los. A manipulação delas é feita por controle remoto. Esses e outros equipamentos eu trouxe de

lá, como os visores de vidro plumbífero. Depois, sempre continuamos comparecendo a congressos no exterior e acompanhando os avanços da área. E é muito interessante, porque até hoje mantenho contato com o pessoal da França.

Depois de tanta contribuição, o que a senhora ainda pretende fazer pela área?

Estou sempre me atualizando, sempre em contato com os médicos, buscando saber da necessidade deles quanto a novos compostos. Procurando saber o que é possível produzir aqui, o que não é, e sempre tentando melhorar nossas técnicas para estar próximo dos países desenvolvidos na área. E também para entusiasmar os mais jovens que vêm aí.

Qual era o interesse de se trabalhar com isso? Já se tinha idéia dos benefícios dessa área?

Sim, claro, já era uma maravilha para a medicina nuclear. Toda essa parte do uso de radiofármacos, ou seja, o radioisótopo que é incorporado em diferentes substâncias químicas, mais simples ou mais complexas, e depois injetado no paciente. Após isso, é feita uma cintilografia - como se fosse uma detecção externa da radiação - e pode-se verificar como está o órgão estudado. A vantagem é que esses produtos mostram mais o metabolismo e a função do órgão, ao passo que a tomografia e a ressonância mostram mais a morfologia. Essa é a importância. Hoje, por exemplo, temos um produto muito bom, que não é produzido em reator, mas sim em ciclotron: a fluordeoxiglicose marcada com flúor 18. Esse é um dos últimos compostos que fizemos. É muito bom no diagnóstico de cânceres em seu estágio mais inicial.

Como funciona esse produto?

Os tumores são muito ávidos de glicose. Se você injeta glicose, ela vai diretamente para o tumor, e assim pode-se detectar em que situação está a doença. Antes fazíamos radiofármacos mais para a parte de diagnóstico, e agora já estamos fazendo para terapia. Temos um produto marcado com Lutécio-177 (que infelizmente nosso reator não tem fluxo suficiente para produzir, e temos que

Arquivo pessoal



Constancia Pagano na década de 1960, ao lado de um perito francês, durante a instalação da célula para produção de coloidal radioativo (198Au).

importá-lo). Incorporado a um peptídeo, é usado no tratamento de tumores neuroendócrinos. Em alguns casos, depois de quatro ou cinco doses, você vê que o tumor já desapareceu.

Quando a senhora ingressou nesses estudos, ainda era uma área incipiente. Quais eram as dificuldades?

Havia muitas. Primeiro porque não conhecíamos muito a área. E tinha também a parte da proteção radiológica... O pessoal tomava cuidado, mas o controle não era tão rígido, era tudo mais ameno. Bem, havia dificuldades como há em tudo o que se inicia, sobretudo em se tratando de algo novo em todo o país. Tínhamos um reator, claro, e fazíamos o possível com ele, como o iodo 131, para estudo da função tireoidiana. E fomos crescendo, buscando recursos...

Quanto a essa questão dos recursos... hoje é mais fácil?

Às vezes. Ainda há dificuldades, mas são superadas. É a Comissão Nacional de Energia Nuclear que nos gere, nos atende. Hoje, temos cerca de 300 clínicas no país inteiro. Dois milhões e meio de pessoas por ano são atendidas com a medicina nuclear. Logicamente, o número é mais

concentrado em São Paulo, e a produção nacional, concentrada aqui no Ipen.

Mas ocorre também em outras regiões?

A produção de radiofármacos é monopólio da União. Mas o governo já liberou a instalação de ciclotrons no país, com os quais se pode fazer radioisótopos de meia-vida curta. Essa 18F-fluorodeoxiglicose, por exemplo, tem uma meia-vida de duas horas. É humanamente impossível mandarmos isso para o Norte do país, por exemplo. Claro que essa produção não é fácil, precisa de especialistas para operar o ciclotron, para produzir os radiofármacos, cuidar da proteção radiológica... Mas a coisa está andando, como no Recife, em Belo Horizonte e outras regiões.

A formação desses especialistas ocorre onde?

No Brasil e no exterior. No Brasil, aqui no Ipen.

E as pesquisas mostram que o uso de radiofármacos tem mostrado resultados animadores no tratamento de tumores...

Agora é que a terapia está avançando mais. No início tínhamos o iodo 131, para tireóide. Hoje avançamos muito com outros radioelementos. As doses da terapia são altas, mas sempre se procura

que o radioisótopo, associado a um composto químico, fique localizado apenas na zona tumoral. A energia beta do radioelemento deve ser tal que atinja apenas a região da doença. A escolha tem que ser precisa, estudada. Tem que olhar bem que tipo de tumor é, onde está localizado e em que estágio está.

Em todos esses anos, qual seria o composto mais importante que a senhora produziu ou ajudou a produzir?

Hoje, acho importantíssimo o 18F-Fluorodeoxiglicose, fabuloso na detecção de tumores malignos em estado inicial, e muito importante para acompanhar o tratamento, a progressão ou a regressão da doença. As pesquisas vêm desde 1999. Os hospitais de São Paulo adquiriram equipamentos PET (tomógrafos por emissão de pósitrons) que utilizam a 18F-Fluorodeoxiglicose para diagnóstico de tumores. O Sírio Libanês e o Albert Einstein são os que mais adquirem o produto do Ipen. Existe outro produto que fazemos que é o gerador de tecnécio-99m, que tem meia-vida curta, de 6 horas, e vem do decaimento do molibdênio-99, cuja meia-vida é de 66 horas. Esse molibdênio-99 é fixado em uma coluna de alumina, e depois de 24 horas a atividade do tecnécio é máxima. O médico passa pela coluna uma solução de soro fisiológico, e retira apenas o tecnécio. Depois de outras 24 horas, o processo pode ser repetido, e assim sucessivamente. Esse elemento radioativo pode ser associado a diferentes substâncias químicas que são usadas para o diagnóstico de doenças em diferentes funções do organismo humano.

Mas, pelo que se percebe, a medicina nuclear ainda é pouco usada no país...

Comparativamente com o primeiro mundo, o Brasil ainda usa pouco. Somos um país muito grande. Veja, acabamos mandando medicamentos injetáveis, como a 18F-fluorodeoxiglicose, com o dobro da dose. Para Goiânia, por exemplo, enviamos com cinco meias-vidas pelo mesmo preço. Por isso outros centros estão sendo criados em diferentes estados do país. Eu apoiei instalações de ciclotrons para produção de radioisótopos de meia-vida curta, pois não podia

ser um monopólio da Comissão [Nacional de Energia Nuclear].

A senhora imaginou que, ao ingressar na Química, ajudaria a salvar vidas?

Meu pai era médico. E eu pensava: 'Também vou estudar medicina'. Mas ele me desencorajou, disse que era muito pesado, desgastante etc. 'Tudo bem, então vou fazer química'. Aí, anos depois, quando me convidaram para ir trabalhar na Faculdade de Medicina, fiquei muito entusiasmada. Enfim, de uma forma ou de outra, eu havia entrado na área, mexendo com material radioativo. Gosto de produzir uma coisa que tenha aplicação, que se possa ver o resultado, e que é um bem para os pacientes. Sempre trabalhei fazendo o meio de campo com os médicos, conversando com eles, vendo o que eles precisavam, o que era possível ser feito... Acho que estava escrito, né? Não me 'deixaram' fazer medicina, mas acabei contribuindo para ela.

Como fazia para conciliar a profissão e a família, já que as pesquisas exigiam tanto da senhora?

Tinha minha mãe, que morava no mesmo prédio e que me ajudou muito na educação do meu filho. Na época do meu doutorado, meu marido também deu uma grande ajuda. Eu ficava sábado e domingo estudando, e ele é que ficava e passeava com o nosso filho. Fui muito feliz no casamento, e ainda sou.

O que a senhora diria aos jovens que queiram seguir essa carreira?

É uma área que está crescendo. Há sempre novos produtos aparecendo, melhorias a serem feitas, sobretudo na terapia. Existe uma outra área, que não é a minha, que faz sementes de Iodo-125 para braquiterapia, utilizadas para detectar tumor de próstata em estágio inicial. Nesse caso são fontes radioativas seladas, envoltas em invólucros de titânio, e não abertas como aquelas com as quais eu trabalho. Para ingressar na carreira, o caminho é a química ou a farmácia. Afinal, nossos produtos são fármacos. Tanto que temos que registrá-los na Anvisa. Atualmente não temos esse registro, porque antes não era exigido. Mas agora as coisas

mudaram, e estamos nos preparando para esse trabalho.

Como ex-aluna do Dante, o que a senhora lembra da época em que a escola teve que mudar seu nome para Visconde de São Leopoldo [devido à II Guerra Mundial]?

Que tristeza! Meu pai falava: 'Mudou o nome de Dante Alighieri para Visconde de São Leopoldo. Quem é esse Visconde de São Leopoldo?' (risos). Nós, alunos, percebíamos que havia uma certa animosidade no ar. Não se podia falar a língua italiana. Eu morava na rua Augusta, e só para o meu pai (que era italiano) sair de casa para comprar pão, já era um problema. Lembro daquelas casas, que tinham um vidrinho na porta de entrada... Tinha que ficar tudo fechado.

E as boas lembranças?

Tenho muitas memórias do Colégio. Lembro bem daquele extenso gramado [onde hoje são as quadras poliesportivas]... havia umas palmeiras altas, íamos até lá comer os coquinhos (*risos*)... Recordo das amizades, da seriedade da escola... Lembro muito do professor de desenho, em cuja matéria sempre fui uma negação. Eu brincava com ele: 'Ah, professor Mecozzi, deixe alguém fazer o trabalho por mim, vou ser médica ou química!' Ele dava risada... Quanto à química, lembro do professor Faiguenboim, que me entusiasmou a seguir a profissão. Sempre admirei também o grande respeito dos alunos pelos professores, e vice-versa. Meu irmão também estudava lá, três anos na minha frente. Ele era levado, impossível. Mas eu era comportada. E meu filho também acabou estudando no Dante, onde se formou e entrou na Escola Politécnica da USP.

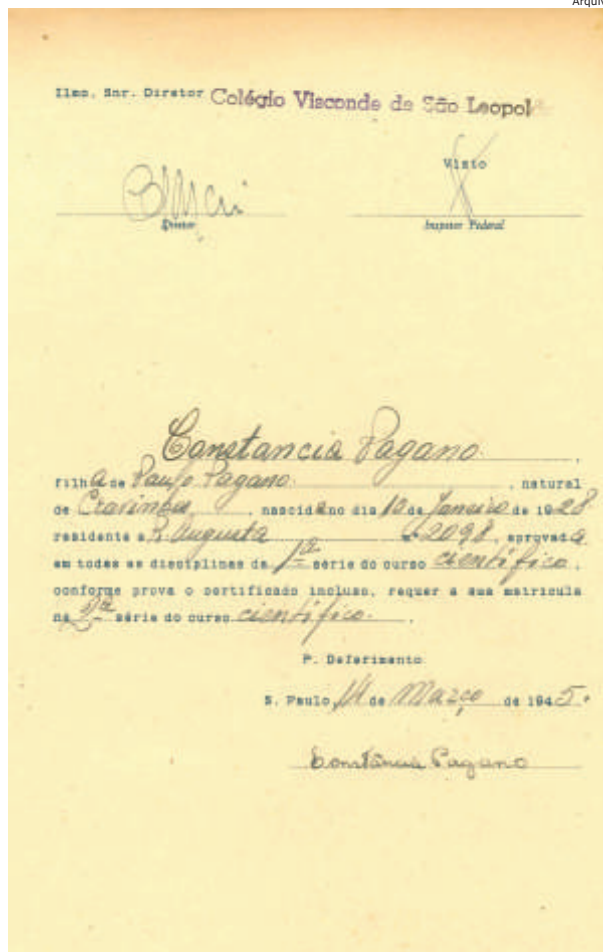
E depois disso a senhora ficou um bom tempo sem voltar ao Colégio?

Sim, mas me emocionei quando fui no ano passado [2006], para participar de um jantar de ex-alunos... Vi aquela grandiosidade, tudo bonito... deu uma saudade mesmo. Foram 12 anos maravilhosos que passei lá. A lembrança é muito boa. Inclusive me ajudou quando fui para a França. Aprendi o francês no Dante, com a professora Madame 'Perriê'. Foi maravilhoso. ☺

Arquivo pessoal



Arquivo



Memórias do Colégio Dante Alighieri: na foto de cima, Constancia Pagano no pátio central. Abaixo, requisição de matrícula para a 2ª série do curso científico da escola (na época, com o nome de Colégio Visconde de São Leopoldo, devido à II Guerra Mundial).