

História da radiofarmácia e as implicações da Emenda Constitucional N. 49

Ralph Santos-Oliveira*¹, Ana Maria dos Anjos Carneiro-Leão²

¹Comissão Nacional de Energia Nuclear, ²Universidade Federal Rural de Pernambuco

*Correspondência:

R. S. Oliveira
Comissão Nacional de Energia
Nuclear
Av. Prof. Luiz Freire, 200, CDU
50.740-540 – Recife – PE, Brasil
Email: roliveira@cnen.gov.br.

O objetivo deste artigo é descrever a história dos radiofármacos e as implicações da Emenda Constitucional N. 49 sobre a produção de radiofármacos no Brasil.

Unitermos

- Radiofarmácia
- Radiofármacos/produção/aspectos legislativos
- Emenda 49/implicações

INTRODUÇÃO

Historicamente, os radiofármacos começaram a ser utilizados em 1905, após a descoberta em 8 de novembro de 1895 do Raio-X por Wilhelm Conrad Roentgen em seu laboratório, com apresentação pública de sua descoberta em 6 de janeiro de 1896 (Early, Landa, 1995; Early, 1995;

Landa, 1987). Neste cenário, diversos personagens importantes foram destaque, dentre eles Marie Sklodowska (mais tarde Marie Curie), Henri Becquerel e Pierre Curie (Early, Landa, 1995).

A evolução da medicina nuclear e conseqüentemente da radiofarmácia, foi marcada de grandes descobertas e grandes fracassos, além de engenhosos equipamentos e métodos (Simpson, 1922; Taussig, 1923; Saubermann, 1914).

O primeiro uso de radionuclídeos em humanos ocorreu em 1927, quando Blumgart e Yens mediram a circulação humana após injeção de um solução salina exposta ao radônio (Blumgart, Yens, 1926). Mais tarde, em 1938, estudos como de Hertz, Roberts, Evan sobre a função da tiróide com o uso de iodo-121 marcaram o início do uso sistemático dos radionuclídeos na clínica médica (Hertz, Roberts, Evans, 1938).

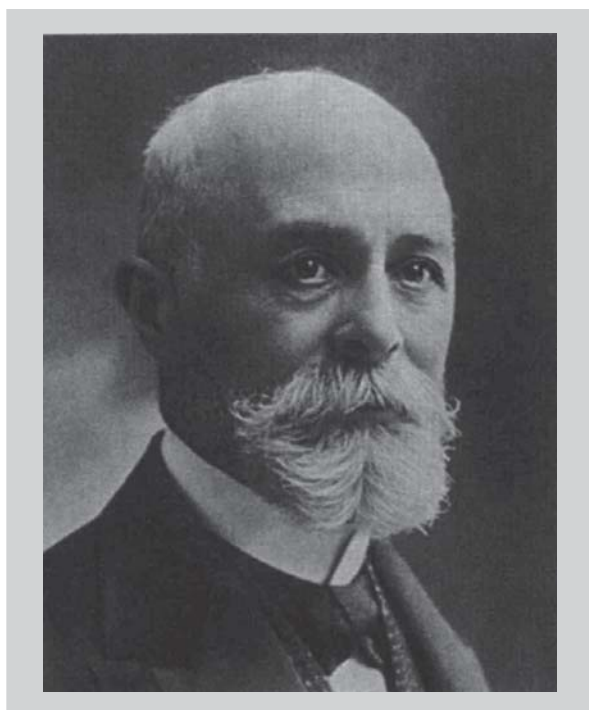


FIGURA 1 – Henri Becquerel. Fonte: Early, Landa (1995).

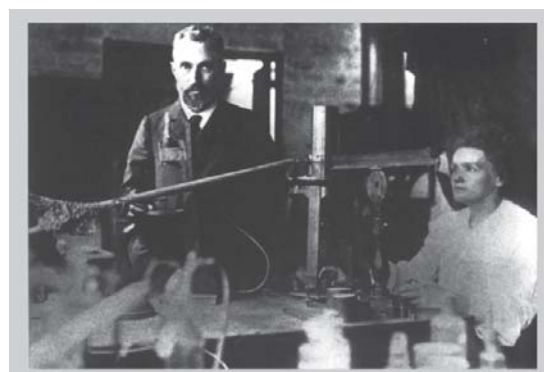


FIGURA 2 – Marie e Pierre Curie. Fonte Early, Landa (1995).

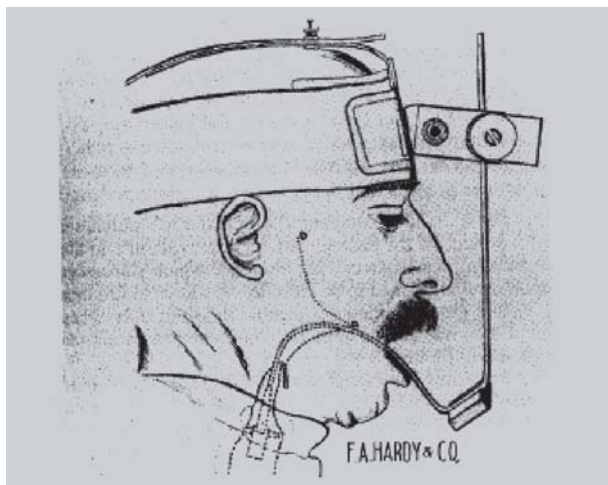


FIGURA 3 – Equipamento para tratamento de tumor de laringe. Fonte: Simpson, (1922).

Os radiofármacos tiveram duas divisões históricas bem marcantes, comumente denominadas de Fase I ou Fase Pré-Tecnécio e Fase II ou Fase Pós-Tecnécio. A Fase I foi marcada pela publicação na Revista *Science*, em 14 de junho de 1945, de um artigo do *Oak Ridge National Laboratories* anunciando a disponibilidade de radionuclídeos ao setor privado. Pouco tempo depois ao anúncio do *Oak Ridge National Laboratories*, o *Brookhaven National Laboratories* também disponibilizou ao setor privado os radionuclídeos por eles produzidos (*Oak Ridge National Laboratories* 1945). Nesta época, os radionuclídeos eram disponibilizados sem nenhuma garantia de esterilidade e apirogenicidade, sendo incluídos estes parâmetros somente mais tarde, quando a *Abbot Laboratories* decidiu comprar a produção de radionuclídeos desses laboratórios e transformá-los em radiofármacos (radionuclídeo devidamente preparado) para uso médico, tornando-se a primeira produtora de radiofármacos no mundo. Somente após cinco anos, outras empresas começaram a se interessar pelo setor, a *Squibb Co.* e a *Nuclear Consultants Corporation* (Early, 1995). O primeiro radiofármaco comercialmente disponível foi o Iodo-131 e sua comercialização só começou em 1950.

Em relação à Fase II, esta foi deflagrada com a descoberta do tecnécio ($Tc-99m$), naquela época denominado Elemento Número 43. No início, o tecnécio não se mostrou um bom candidato para uso na medicina nuclear, pela meia-vida de 6 horas. Contudo, este possuía uma energia gama ideal para formação de imagens (140 keV) e este se enquadrava de forma perfeita no projeto de desenvolvimento de metodologia para a formação de radionuclídeos de meia-vida curta, liderado pelo *Brookhaven National Laboratories*. Em 1957, foi então anunciado o desenvolvimento do gerador de tecnécio,

pelo sistema $Mo-99/Tc-99m$ (Early, 1995).

No Brasil, os primeiros passos nesse sentido foram, dados a partir de 1956, quando pelo convênio entre o CNPq (Conselho Nacional de Pesquisa) e USP (Universidade de São Paulo) foi criado o IEA (Instituto de Energia Atômica) (Silva, 2002). Em 1959, começam os trabalhos pioneiros do IEA no campo dos radionuclídeos com a produção de



FIGURA 4 – Método de implantação de sementes de rádio na língua. Fonte: Taussig, 1923. “Observar a falta de equipamento de proteção do paciente e do médico que aplica”.



FIGURA 5 – Medicamento à base de produto radioativo vendido na época. Fonte: Saubermann, 1914. “Atentar para o desconhecimento dos feitos maléficos destas substâncias”.

Iodo-131 para aplicação médica. Somente quatro anos mais tarde, em 1963, o IEA, atualmente IPEN (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares), começou a produção rotineira de radioisótopos e depois com a inclusão dos procedimentos farmacêuticos de radiofármacos. Desde 1956 até 2006, o monopólio de produção de radioisótopos e radiofármacos sempre pertenceu à Comissão Nacional de Energia Nuclear, pela promulgação na Constituição do Brasil.

O desenvolvimento de uma nova ciência pode ser dividido em três fases: a) descoberta; b) os problemas relacionados à descoberta e c) o alcance da maturidade no novo campo descoberto (Wolf, Tubis, 1967). Os radiofármacos passaram por todas essas fases e encontram-se hoje na terceira fase.

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 radio-marcação de uma substância, antes da administração (The International Pharmacopoeia, 2004).

EMENDA CONSTITUCIONAL N. 49

A Emenda Constitucional n. 49, de 8 de fevereiro de 2006 (Brasil, 2006) excluiu do monopólio da União a produção, a comercialização e a utilização de radioisótopos de meia-vida curta, para usos médicos, agrícolas e industriais. A mais recente modificação da Constituição brasileira de 1988 se deu pela alteração da redação da alínea b, acréscimo de uma alínea c ao inciso XXIII do *caput* do artigo 21 e pela nova redação dada ao inciso V do *caput* do artigo 177.

Nascida da PEC (Proposta de Emenda Constitucional) 199/03, que retira da União o monopólio da produção, comercialização e da utilização de radioisótopos de meia-vida curta, a EC n. 49 facilitou a criação de novos centros de medicina nuclear que ofereçam o serviço de tomografia à população. Os radioisótopos de meia-vida curta são produzidos por institutos da CNEN (Comissão Nacional de Energia Nuclear) como o IEN (Instituto de Engenharia Nuclear), o IPEN (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares) e futuramente no CRCN-NE (Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste).

IMPLICAÇÕES

Artigo 60, §3º da Constituição Federal

As mesas da Câmara dos Deputados e do Senado Federal, nos termos do artigo 60 da Constituição Federal, promulgam a seguinte Emenda ao texto constitucional. O Artigo 60 da Constituição da República prevê e disciplina como devem ser realizadas as emendas constitucionais. As emendas à Constituição são previstas no artigo 59 como parte do processo legislativo brasileiro.

As emendas constitucionais promulgadas no Brasil a partir de 1992 explicitavam todas elas que haviam sido promulgadas nos termos do artigo 60, §3º da Constituição da República. Entretanto, a partir da Emenda Constitucional n. 48, de 10 de agosto de 2005, não foi mais feita referência ao parágrafo terceiro do referido artigo. O parágrafo em questão determina que a emenda à Constituição deva ser promulgada pelas mesas da Câmara dos Deputados e do Senado Federal, com o respectivo número de ordem (Mafra-Filho, 2006; Oliveira, Carneiro-Leão, 2007).

Artigo 1º

O artigo 1º da EC N. 49 altera o inciso XXIII, do artigo 21 da Constituição Federal. O artigo 21 trata das competências da União. O *caput* do inciso XXIII determina que à União compete “explorar os serviços e instalações nucleares de qualquer natureza e exercer monopólio estatal sobre a pesquisa, a lavra, o enriquecimento e reprocessamento, a industrialização e o comércio de minérios nucleares e seus derivados, atendidos os princípios e condições” que se estabelecem nas alíneas a seguir.

A primeira alínea do inciso XXIII estabelece o princípio por meio do qual “toda atividade nuclear em território nacional somente será admitida para fins pacíficos e mediante aprovação do Congresso Nacional”. A alínea b, modificada pela Emenda Constitucional n. 49, estabelecia que “sob regime de concessão ou permissão, era autorizada a utilização de radioisótopos para a pesquisa e usos médicos, agrícolas, industriais e atividades análogas”.

Deve ser notada a modificação da alínea b, do inciso XXIII, do artigo 21 da Constituição Federal pela EC n.49 que retirou a antiga previsão de que, por meio de concessão ou de permissão, era autorizada a utilização de radioisótopos para a pesquisa e usos médicos, agrícolas, industriais e atividades análogas.

A partir da promulgação da Emenda n. 49, a alínea b estabelece que apenas “sob regime de permissão, são autorizadas a comercialização e a utilização de radioisótopos para a pesquisa e usos médicos, agrícolas e industriais”. A retirada da

concessão tem seus significados relevantes. Em sede de direito administrativo, é de se notar que a concessão de um serviço público ou de algo de competência do Estado é o instrumento utilizado pelo Poder Público para que empresas públicas ou particulares realizem aquele serviço ou aquela prestação.

O mesmo acontece com a permissão. As diferenças que há, entretanto, entre concessões e permissões são relevantes. A concessão é realizada para empreendimentos maiores, mais duradouros e, principalmente, de valores econômicos e financeiros mais relevantes. As permissões são feitas para serviços não tão caros, não tão longos no tempo e, principalmente, podem ser desfeitas (Mafra-Filho, 2006; Oliveira, Carneiro-Leão, 2007).

Artigo 2º

O artigo 2º da EC n. 49 altera a redação do inciso V do *caput* do artigo 177 da Constituição Federal. O artigo 177 estabelece os monopólios da União. O inciso V declarava que eram monopólios da União a pesquisa, a lavra, o enriquecimento, o reprocessamento, a industrialização e o comércio de minérios e minerais nucleares e seus derivados. Doravante, o inciso V determina que, dentro dos monopólios da União, “a pesquisa, a lavra, o enriquecimento, o reprocessamento, a industrialização e o comércio de minérios e minerais nucleares e seus derivados, são monopólios da União”, com exceção agora dos radioisótopos de meia-vida curta, cuja produção, comercialização e utilização poderão ser autorizadas sob regime de permissão, conforme as alíneas *b* e *c* do inciso XXIII do *caput* do artigo 21 da Constituição Federal”, que passam a vigorar após a EC n. 49/06.

O que deve ser observado é que a alteração na competência da União gerou uma modificação no seu artigo que prevê o monopólio do governo federal sobre algumas atividades. Doravante, a produção, comercialização e utilização de radioisótopos poderão ser realizadas sob regime de permissão.

Artigo 3º

Segundo Mafra-Filho (2006), o último artigo da EC n. 49 estabelece a sua imediata produção de efeitos assim que for publicada. Isto quer dizer que a partir do dia 9 de fevereiro de 2006, data de sua publicação no Diário Oficial da União, as determinações da Emenda Constitucional n. 49 já estão em vigor no ordenamento jurídico brasileiro.

CONCESSÕES E PERMISSÕES DE SERVIÇOS PÚBLICOS

O significado da palavra permissão é amplo e pode expressar o significado de ato administrativo unilateral,

sem a natureza contratual, discricionário e precário, gratuito ou oneroso, pelo qual a administração pública faculta ao particular a execução de serviço público ou a utilização privativa de bens públicos por terceiros. O objeto da permissão é a execução de serviço público ou a utilização privativa de bens públicos, chamados, respectivamente, permissão de serviço público e permissão de uso.

O artigo 175 da Constituição Federal reza que “incumbe ao poder público, na forma da lei, diretamente ou sob o regime de concessão ou permissão, sempre através de licitação, a exploração de serviços públicos”.

A principal forma de distinção de concessão e permissão é justamente a de que a concessão tem natureza contratual e a permissão é ato unilateral, discricionário e precário, sendo, portanto, despida de qualquer caráter contratual.

Mello (2001) define a permissão de serviço público como “o ato unilateral e precário”, *intuitu personae*, através do qual o Poder Público transfere a alguém o desempenho de um serviço e sua alçada, proporcionando, à moda do que faz na concessão, a possibilidade de cobrança de tarifas dos usuários” e ainda “o Estado, em princípio, valer-se-ia da permissão justamente quando não desejasse constituir o particular em direitos contra ele, mas apenas em face de terceiros”.

De acordo com Mafra-Filho (2006) “pelo seu caráter precário, caberia utilizá-la normalmente, quando o permissionário não necessitasse alocar grandes capitais para o desempenho do serviço ou quando poderia mobilizar, para diversa destinação e sem maiores transtornos, o equipamento utilizado ou, ainda, quando o serviço não envolvesse implantação física de aparelhamento que adere ao solo, ou, finalmente, quando os riscos da precariedade a serem assumidos pelo permissionário fossem compensáveis seja pela extrema rentabilidade do serviço, seja pelo curtíssimo prazo em que se realizaria a satisfação econômica almejada”.

Continuando a distinção entre concessão e permissão, devem ser ressaltados os seguintes aspectos decorrentes da precariedade desta última. Precariedade significa que tanto o ato é revogável a qualquer tempo pela iniciativa da administração pública, quanto outorga sem estabelecimento de prazo e revogável, a qualquer tempo pela administração, sem direito a indenização. Vistas estas características iniciais da permissão, ainda há outras também presentes, como:

- a) precariedade no ato e delegação;
- b) natureza contratual adesiva (contrato de adesão);
- c) revogabilidade unilateral pelo poder concedente;
- d) possibilidade de a permissão ser feita a pessoa física, o que não está previsto para a concessão;
- e) a possibilidade de que o serviço público seja prece-

dido de obra pública está prevista somente para os casos de concessão haja vista a incompatibilidade do instituto da permissão para obras públicas.

Em se tratando de autorização de serviço público, a atual Constituição Federal, em seu artigo 175 vem incompleta ao referir-se tão somente a concessões e permissões. Entretanto, no artigo 21 inciso XII, encontram-se arrolados os serviços que a União pode executar diretamente ou mediante autorização, concessão ou permissão. Também na legislação ordinária, isto é, nas leis ordinárias, a autorização vem mencionada, ao lado da permissão e da concessão como forma de delegação de serviços públicos. É ela ato unilateral e discricionário pelo qual a administração pública faculta ao particular o desempenho de atividade material ou a prática de ato que necessite deste consentimento para ser legítimo, ou seja, trata-se da autorização como ato praticado no exercício do poder de polícia.

Em resumo, pode-se dizer que classicamente mediante a permissão e a autorização, também a Administração transfere a execução de serviços públicos a particulares. Proceder à distinção substancial entre concessão e permissão de serviço público, é uma tarefa difícil, posto que ambas implicam prestação de serviços públicos por particulares, por remuneração assegurada pela tarifa que os usuários pagam para a utilização do serviço. Tanto a permissão quanto a concessão admitem alto grau de exigência e complexidade. O critério da maior ou menor relevância do serviço não oferece, igualmente, critério diferenciador. No ordenamento jurídico brasileiro, um ponto de diferença entre concessão e permissão situa-se na possibilidade conferida aos concessionários de promover desapropriações, desde que existente prévia autorização expressa, constante de lei ou contrato. Tal possibilidade decorre do artigo 3º do Decreto Lei 3.365, de 21/06/41 (Lei de Desapropriações por utilidade pública), não extensiva, ressalte-se, aos que ganham uma permissão de serviço público.

Ainda outros critérios diferenciadores extraídos do modo de expressão das duas figuras é que a concessão se dará por meio de contrato e a permissão por meio de ato administrativo, discricionário, precário e revogável, em princípio, a qualquer tempo. Entretanto, a Constituição Federal de 1988 ao exigir o procedimento da licitação para ambas as figuras, aproximou a permissão da forma contratual. Finalmente, a Lei nº 8.987/95, em seu artigo 40 determinou que a sua formalização se dará através de contrato e adesão, observadas a precariedade e a revogabilidade unilateral do contrato pelo poder concedente.

Em respeito à autorização, podemos concluir que permanece a sua formalização através de ato administrativo precário e discricionário, recomendando-se a sua utili-

zação para os serviços que apresentem menor complexidade, nem sempre remunerados por meio tarifário. Exemplificando-se temos o caso da autorização para conservação de praças, jardins ou canteiros de avenidas, em troca da afixação de placas com propaganda da empresa. Ainda, a autorização não é objeto de regulamentação legal pela Lei nº 8.987/95 (Oliveira, Carneiro-Leão, 2007).

RESPONSABILIDADE CIVIL OBJETIVA

A anterior alínea *c* previa que a responsabilidade civil por danos nucleares não era dependente da existência de culpa, ou seja, era objetiva. A partir da Emenda Constitucional n. 49, a alínea *c* passou a determinar que, sob regime de permissão, são autorizadas a produção, comercialização e utilização de radioisótopos de meia-vida igual ou inferior a duas horas. A alínea *d*, incluída pela EC n. 49, herdou a previsão de responsabilidade civil objetiva por danos nucleares, ou seja, a responsabilidade civil independente da existência de culpa.

A competência da União para explorar os serviços e as instalações nucleares de qualquer natureza e exercer o monopólio estatal sobre pesquisa, lavra, enriquecimento, a industrialização e o comércio de minérios nucleares e seus derivados decorre da importância e do perigo que representam os assuntos relacionados à energia nuclear. O primeiro princípio que deve ser observado é aquele por meio do qual toda atividade nuclear em território nacional somente será admitida para fins pacíficos e mediante aprovação do Congresso Nacional. Esta é uma questão de suma importância para a paz mundial posto que se conforme assiste, nações obstinadas a produzir energia nuclear são impedidas de fazê-lo por pressão da Sociedade das Nações. O poder de destruição e de contaminação da energia atômica mal utilizada justifica tais previsões normativas. A flexibilização do monopólio federal da produção, comercialização e utilização de radioisótopos autorizadas sob regime de permissão deve ser realizada sob critérios de segurança em face da relevância do material nuclear (Mafra-Filho, 2006).

CONCLUSÃO

O presente estudo discutiu de forma resumida o início da ciência radiofarmácia no mundo e no Brasil e, desta forma norteia os primeiros passos dados no sentido de viabilizar uma ciência, que hoje é indispensável à medicina nuclear. Não obstante, ressalta a importância e os desafios atribuídos a Emenda Constitucional N. 49, que coloca o Brasil, hoje, frente a uma série de questionamento quanto à produção privada de radiofármacos, dentre eles: *legislação sanitária específica, formação de pessoal capacitado e responsabilidade civil.*

ABSTRACT**Radiopharmacy history and implications of amendment 49**

The purpose of this paper is to describe the history of radiopharmaceutical and the implications of amendment 49 upon the radiopharmaceuticals production in Brazil.

UNITERMS: Radiopharmacy. Radiopharmaceuticals/ production/ legislative aspects. Amendment 49/ implications.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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, Constituição da República Federativa do Brasil. *Diário Oficial da União*, Brasília, 5 out. 1988. Seção 1, p.1.
- BRASIL, Emenda Constitucional no.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, CASA CIVIL. Lei no. 8.987, Dispõe sobre o regime de concessão e permissão da prestação de serviços públicos previstos no artigo 175 da Constituição Federal e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 13 fev 1995. Seção 1, p.1917.
- BRASIL. Decreto Lei 3.365, Lei Geral de Desapropriações, dispõe sobre desapropriações por utilidade pública. *Diário Oficial da União*, 21 jun. 1941. Seção 1, p.14427.
- EARLY, P. J. Use of diagnostic radionuclides in medicine. *Health Phys.*, v.69, n.5, p.649-661 1995.
- EARLY, J. P; LANDA, E. R. Use of therapeutic radionuclides in medicine. *Health Phys.*, v.69, n.5, p.677-694, 1995.
- MAFRA-FILHO, F.S.A. A Emenda Constitucional n. 49-comentários e análise da EC 49/06. Disponível em: <<http://www.direitonet.com.br/artigos/x/25/31/2531/>>. Acesso em: 24 nov.2006.
- 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.
- LANDA, E.R. Buried treasure to buried waste: the rise and fall of the radium industry. *CMS Quarterly*, v. 82, n.2, 1987. 77 p.
- MELLO, C. A. B. *Curso de Direito Administrativo*. 11. ed. Rio de Janeiro: Malheiros, 2001. p.611.
- OAK RIDGE NATIONAL LABORATORIES. Availability of radioactive isotopes. *Science*, v.10, p.391, 1945.
- 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.
- SAUBERMANN, S. *The curative action of radium*. New York: Radium Limited, 1914. 113p.
- 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.
- SIMPSON, F.E. *Radium therapy*. St. Louis: C.V. Mosby, 1922. p.391.
- TAUSSIG, L. Carcinoma of the tongue and its treatment with radium. *Radium*, v.2, p.9-17, 1923.
- THE INTERNATIONAL PHARMACOPOEIA. Radiopharmaceutical. 3.ed. Geneve: World Health Organization, 2004. 88p.
- 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.
- WOLF, W.; TUBIS, M. Radiopharmaceuticals. *J. Pharm. Sci.*, v.56, n.1, p.1-17, 1967.

Recebido para publicação em 07 de fevereiro de 2007
Aceito para publicação em 13 de dezembro de 2007