ANA CAROLINA FERREIRA

CONTROLE DE QUALIDADE DOS RADIOFÁRMACOS

Niterói
2018

ANA CAROLINAFERREIRA

CONTROLE DE QUALIDADE DOS RADIOFÁRMACOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Instituição Centro universitário Anhanguera de Niterói. Como requisito parcial para a obtenção do título de graduado em Curso de bacharelado em farmácia.

Orientador: Ana Maciel

Niterói
2018

ANA CAROLINA FERREIRA

CONTROLE DE QUALIDADE DOS RADIOFÁRMACOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Instituição Centro universitário Anhanguera de Niterói. Como requisito parcial para a obtenção do título de graduado em Curso de bacharelado em farmácia.

BANCA EXAMINADORA

Prof.(a).MS. Adriane Martins Dias

Prof. (a). Esp. Valeria Pinto Cibreiros

Prof. (a). Dra. Vanessa Índio do Brasil da Costa

Niterói,03 de dezembro de 2018.

Dedico este trabalho ao meu tio Francisco de Arruda (in memoriam), com muito amor e saudade.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer em especial a Deus, por me conceder a oportunidade de estudar, tendo sabedoria e compreensão para concluir com êxito essa etapa da minha vida.

A minha família, pelo apoio e pelo amor e compreensão nesses anos de graduação, por sempre estarem ao meu lado nos momentos mais difíceis, me incentivando a nunca desistir de meus sonhos e sempre me mostrando o caminho certo a seguir.

Ao meu amigo Matheus Menezes Vianna pela paciência, carinho e companheirismo em todos os momentos em que estivemos juntos.

A todos meus amigos de faculdade, que direta ou indiretamente contribuíram para êxito desse trabalho, nas muitas vezes em que me incentivaram e inspiraram através de gestos e palavras a superar todas as dificuldades, pois juntos enfrentamos muitos obstáculos, apoiando sempre um ao outro.

Aos meus colegas do setor de Medicina Nuclear do Hospital Universitário Antônio Pedro, em especial Thalita Gonçalves do Nascimento Camilo, Suzane Garcia Ferreira e Fernando de Amorim Fernandes e Jackson Ribeiro, pelo apoio há mim dedicados durante meu estagio, tendo paciência e arrumando tempo para passar todo seu conhecimento e ética para êxito do mesmo.

A todos os Professores do Centro Universitário Anhanguera de Niterói, pela sabedoria e conhecimento a nós dedicados.

A todas as pessoas que de uma alguma forma me ajudaram a acreditar em mim eu quero deixar um agradecimento eterno, porque sem elas não teria sido possível.

Esse TCC é de todos vocês!

FERREIRA, Ana Carolina. **Título do trabalho**: Controle De Qualidade Dos Radiofármacos. 2018. 35. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação Farmácia) – Centro Universitário Anhanguera de Niterói - UNIAN, Niterói, 2018.

RESUMO

Os Radiofármacos são preparações farmacêuticas que possuem ao menos um nuclídeo radioativo em sua composição e são utilizados em serviços de medicina nuclear (SMN) para diagnóstico e/ou terapia. Podem ser preparados em radiofarmácias industriais, centralizadas e hospitalares devidamente regulamentadas por órgãos específicos como Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). De acordo com a RDC38/2008 cabe aos SMN realização do controle de qualidade dos geradores e radiofármacos conforme descrito pelos fabricantes, seja por bulas ou farmacopeias regulamentadas. O presente trabalho foi desenvolvido, por meio de uma revisão de literatura, cujo objetivo foi demonstrar como são realizados os controles de qualidade nos kits frios após a marcação com elemento radioativo. Tomando como referência o levantamento de informações realizadas em sites de pesquisa acadêmica, Scielo, Google acadêmico, ANVISA, Farmacopeias Brasileira, Europeia e Americana. Foram utilizados, ainda, os acervos de livros do setor de medicina nuclear do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP-UFF), trabalhos de conclusão de curso e dissertações de mestrado.

Palavras-chave: Radiofármacos; Controle de qualidade; Medicina nuclear; Boas práticas de fabricação.

FERREIRA, Ana Carolina. Title of the work: Radiopharmaceuticals Quality Control. 2018. 35. Course Completion Work (Pharmacy Graduation) - Centro Universitário Anhanguera de Niterói - UNIAN, Niterói, 2018.

ABSTRACT

Radiopharmaceuticals are pharmaceutical preparations which have at least one radioactive nuclide in their composition and are used in nuclear medicine (SMN) for diagnosis and / or therapy. They can be prepared in industrial, centralized and hospital radiopharmacies duly regulated by specific bodies such as the National Nuclear Energy Commission (CNEN) and the National Agency of Sanitary Surveillance (ANVISA). According to RDC38 / 2008, the SMN are responsible for the quality control of generators and radiopharmaceuticals as described by the manufacturers, either by regulated package inserts or pharmacopeias. The present work was developed, through a literature review, whose objective was to demonstrate how quality controls are performed in cold kits after marking with radioactive element. Taking as reference the survey of information carried out on academic research sites, Scielo, Google academic, ANVISA, Brazilian, European and American Pharmacopoeias. The collections of books of the nuclear medicine sector of the Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP-UFF), papers of conclusion of course and master's dissertations were also used.

***Key-words*:** Radiopharmaceuticals; Quality control; Nuclear medicine; Good manufacturing practices.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Henri Becquerel 15
Figura 2 – Gerador 99Mo 99mTc (Ultra Technekow DTE) 17
Figura 3 – Esquema de gerador 99Mo - 99mTc 18
Figura 4 – Atividades em Radiofarmácia Hospitalar 25
Figura 5 – Gerador De Tecnécio E Seus Componentes Para Eluição 28
Figura 6 – Kit - Liofilizado 29
Figura 7 – Curiometro 31
Figura 8 – Cromatografia Em Camada Delgada 31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIEA Agência Internacional de Energia Atômica

Al2 O3 Óxido de alumínio

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CDTN Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear

CNEN Comissão Nacional de Energia Nuclear

CNPq Conselho Nacional de Pesquisa

CT Tomografia Computadorizada

DMSA Ácido dimercaptossuccínico

DOTA Ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10-tetra-acético

DTPA Ácido etilenodiaminopenta-acético

eV Elétron-volt

FITATO Ácido fítico

Ga Gálio

Ge Germânio

GPBIO Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos

HMPAO Exametazima + Cloreto estanoso di-hidratado + Pirofosfato tetrasódico deca-hidratado + solução estabilizante Cloreto de cobalto (II) hexahidratado

HUAP Hospital universitário Antônio Pedro

I Iodo

IEA Instituto de Energia Atômica

IEN Instituto de Engenharia Nuclear

Ipen Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

Kev kilo-elétronvolts

MCT Ministério da Ciência e Tecnologia

MDP Ácido medrônico + Cloreto estanoso di-hidratado +Ácido paraminobenzóico

MeV mega-elétronvolts

MIBI Sestamibi

Mo Molibdênio

Na Sódio

OCTREO Hidrazinonicotinamida-Tyr3-octreotídeo

OMS Organização Mundial de Saúde

PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
PET-CT	Tomografia por Emissão de Pósitrons +Tomografia Computadorizada
RDC	Resolução Da Diretoria Colegiada
Rb	Rubídio
SPECT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único
Tc	Tecnécio
TcO4 –	Pertecnetato
Te	Telúrio
UFF	Universidade Federal Fluminense

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 13

2. RADIOFÁRMACOS: CARACTERÍSTICAS GERAIS E SUA IMPORTANCIA PARA MEDICINA NUCLEAR 15

3. NORMAS QUE REGULAMENTAM A PRODUÇÃO E MANIPULAÇÃO DOS RADIOFARMÁCOS 21

4. TECNICAS UTILIZADAS NA REALIZAÇÃO DO CONTROLE DE QUALIDADE DOS RADIOFÁRMACOS. 27

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS 33

REFERENCIAS 34

1. INTRODUÇÃO

Os radiofármacos são preparações que utilizam algum tipo de isótopo radioativo que venham atuar com finalidade diagnóstica ou terapêutica sendo agentes indispensáveis na prática da medicina nuclear. Além disso são preparações farmacêuticas que podem ser classificadas em quatro grupos, sendo eles: produtos radioativos prontos para uso; geradores de radionuclídeos; componentes não radioativos; precursores utilizados para marcação de outras substâncias antes da administração.

Possíveis erros cometidos durante a marcação dos kits (compostos liofilizados não radioativos), podem influenciar diretamente no diagnóstico, nas imagens e até mesmo na exposição desnecessária do paciente a radiação. Sendo assim, somente através do controle de qualidade ficará assegurado que não há impurezas indesejadas, que resultarão em distribuição alterada desses radiofármacos.

A necessidade do controle de qualidade se mostra indispensável, uma vez que preparados a partir de elementos radioativos, têm um tempo de meia-vida físico característico. Para que o radiofármaco apresente um desempenho ideal e permita a interpretação correta dos exames, e deverá ser feito um rigoroso controle de qualidade e manufaturados de acordo com a Boas Pratica de Fabricação (BPF).

Diante disso, emerge o questionamento: como são realizados os controles de qualidade em kits frios, após a marcação com isótopos radioativos em radiofarmácia hospitalar? Portanto esse trabalho teve como objetivo geral, demonstrar como são realizados os Controles de Qualidade nos kits frios após a marcação com elemento radioativo. Para tanto, foi necessário compreender o que são radiofármacos e a sua importância na medicina nuclear, explicitar as normas regulatórias aplicadas a fabricação e manipulação dos radiofármacos e apresentar técnicas utilizadas na realização do controle de qualidade dos radiofármacos.

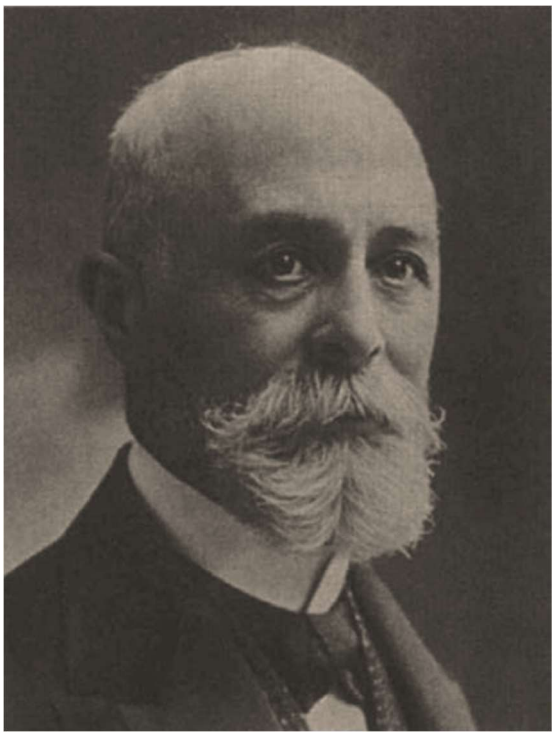
Foi realizada revisão de literatura sobre o que são radiofármacos, o que é medicina nuclear e suas aplicações e como são realizados os controles de qualidade em radiofármacos em sites de pesquisa acadêmica, Scielo, Google acadêmico, ANVISA, Farmacopeias Brasileira, Europeia e Americana. Foram utilizados, ainda, os acervos de livros do Setor de Medicina Nuclear do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP-UFF). Para a elaboração dessa revisão, foram selecionados artigos científicos, trabalhos de Conclusão de Curso e Dissertações de Mestrado, publicados

durante o período dos anos de 1995 a 2018, os principais autores foram, Farmacopeia Brasileira Volume 2, Fundamentos da Farmácia Nuclear por Gopal B. Saha , analisados conjuntamente e selecionados de acordo com o interesse da pesquisa e foram excluídos aqueles que não atenderam a temática, ou que não forneceram as respostas adequadas ao problema proposto. As palavras-chave utilizadas para pesquisa em sites acadêmicos em língua portuguesa foram: medicina nuclear terapêutica, radiofármacos, controle de qualidade de radiofármacos, radioisótopos e terapia radionuclídica, com suas respectivas traduções à língua inglesa para pesquisa.

2. RADIOFÁRMACOS: CARACTERÍSTICAS GERAIS E SUA IMPORTANCIA PARA MEDICINA NUCLEAR

Com a descoberta de Henri Becquerel, (Figura 1) em 1896 se deu início a descoberta dos radiofármacos, compostos utilizados nas mais diversas áreas, e que conhecemos até os dias de hoje. Becquerel guardou, em uma gaveta, um composto de urânio ao lado com uma chapa fotográfica, depois de revelado notou-se nessa mesma chapa os sinais da radiação (MARTINS,1990).

Figura 1 - Henri Becquerel



Fonte: Oliveira; Leão (2008, p.377)

A radioatividade é um fenômeno pelo qual os núcleos atômicos sofrem transformações e emitem radiações, podendo nesse processo, formar novos elementos químicos. Isótopos radioativos ou radionuclídeos, são isótopos instáveis os quais sofrem decaimento radioativo e transformam-se em novo elemento. Átomos que se desintegram por emissão de radiação corpuscular (partícula) ou eletromagnética (SAHA, 2010).

Todo radioisótopo é caracterizado pelo seu tempo de meia-vida, expresso em unidades de tempo (segundos, minutos, horas, dias e anos) e pela natureza e energia

de sua radiação, a sua energia pode ser expressa em diferentes unidades, eletronvolts (eV), kilo-elétronvolts (keV) ou mega-elétronvolts (MeV), eles são os agentes responsáveis pelas imagens geradas através das câmaras de cintilação. Já os radiofármacos são substâncias, produzidas empregando os radioisótopos que serão absorvidos e reconhecidos preferencialmente nos órgãos que se deseja estudar ou tratar, o radioisótopo será escolhido de acordo com as suas propriedades, tempo de meia-vida, tipo energia da emissão e facilidade de transporte (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; ARAÚJO, 2006).

Apresentaram duas divisões históricas, a primeira fase chamada de fase pré-tecnécio e a segunda fase denominada de fase pós-tecnécio, que acabou se tornando o isótopo mais utilizado até os dias de hoje e marcando assim o início da era moderna da medicina nuclear. A primeira fase denominada de pré-tecnécio ocorreu com a publicação da revista *Science,* em 14 de junho de 1945, informando que os radionuclídeos estavam disponíveis (LOPES, 2007).

Nesta fase os radionuclídeos eram disponibilizados sem garantias quanto à esterilidade, porém foram indicados como livres de pirogênio, sendo estes parâmetros de garantia introduzidos somente mais tarde quando a *Abbot Laboratories* decidiu comprar a produção de radionuclídeos desses laboratórios, transformando em radiofármacos preparados para uso médico, permitindo a disponibilização para o mercado comercial, e tornando-se assim a primeira produtora de radiofármacos no mundo (LOPES, 2007).

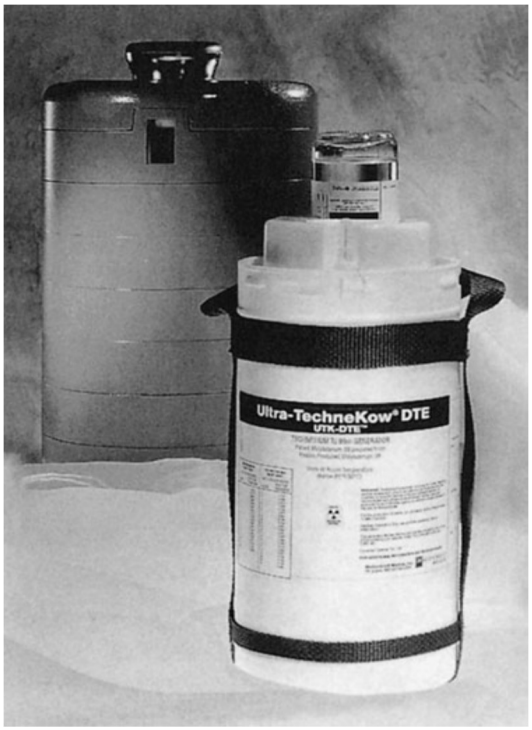
Sua segunda fase teve início na década de 1940 com a descoberta do Elemento Número 43, logo após sendo denominado tecnécio (Tc-99m) nome que foi derivado da palavra technetos do grego, que significa "artificial”, uma vez que não parecia ocorrer na natureza como um nuclídeo estável. Carlo Perrier e Emilio Segré, finalmente isolaram o Elemento Número 43 no laboratório de Fermi em Roma, como um isótopo radioativo (LOPES, 2007).

O tecnécio (Tc) é um metal da segunda série de transição da tabela periódica, pertencente à família 7B, e está localizado entre o molibdênio e o rutênio e entre o manganês e o rênio. O isótopo ^{99}Tcm (m significa metaestável) tem uma meia vida de 6,01 horas e é usado para fins clínicos devido à energia da radiação gama emitida e à possibilidade de ligação química com moléculas biologicamente ativas (TOLENTINO; ROCHA; CHAGAS, 1997).

O primeiro gerador comercial de radionuclídeos foi o sistema 132Te (t1 / 2 ¼ 78h) -132I (t1 / 2 ¼ 2,3h) desenvolvido no *Brookhaven National Laboratory* no início dos anos 60. Desde então, vários outros sistemas geradores foram desenvolvidos e testados para uso rotineiro em medicina nuclear. Apenas alguns desses geradores se tornaram importantes na medicina nuclear o os sistemas: 99Mo-99mTc, 82Sr-82Rb e 68Ge-68Ga (ARAÚJO,2006).

Uns dos principais geradores da atualidade e também o mais utilizado em medicina nuclear é o Gerador de 99Mo-99mTc,(Figura,2) por possuir características essenciais para o uso em medicina nuclear, a extrema utilidade deste gerador se deve às excelentes características de radiação do 99mTc, ou seja, sua meia vida de 6,01 horas, pouca emissão de elétrons e um alto rendimento de raios de 140 keV g (90%), que são quase ideais para a geração de imagens dos atuais aparelhos de imagem em medicina nuclear (MARQUES; OKAMOTO; BUCHPIGUEL, 2001).

Figura 2 - Gerador 99Mo 99mTc (Ultra Technekow DTE)

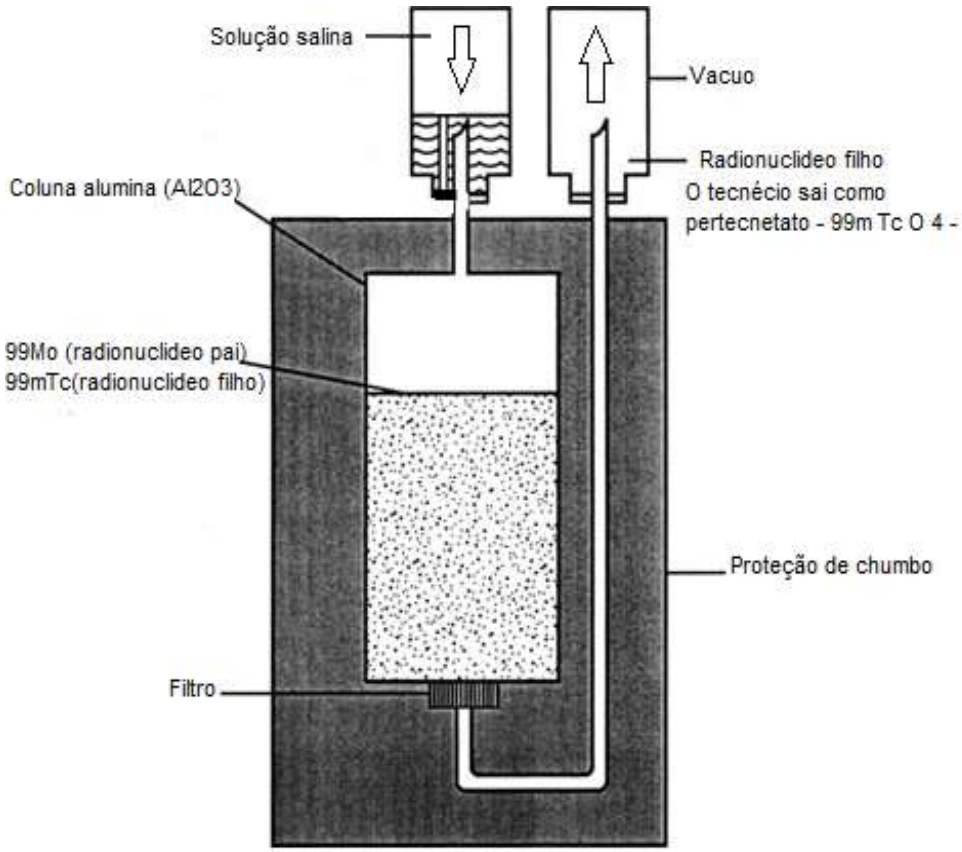


Fonte: Saha, (2010, p.72).

Por meio do sistema gerador de 99Mo-99mTc, o elemento tecnécio-99m pode ser facilmente disponibilizado em radiofarmácias de hospitais ou em clinicas especializadas em serviços de medicina nuclear. O gerador é um sistema fechado

(Figura 3) composto por uma coluna cromatográfica de óxido de alumínio (Al2 O3), na qual é depositada uma atividade conhecida de 99Mo (FERREIRA. et al., 2008).

Figura 3- Esquema de gerador 99Mo - 99mTc



Fonte: Saha; adaptada pelo autor (2010, p.68).

O Molibdênio desintegra-se na coluna e origina o 99mTc, fazendo-se passar através da coluna uma solução salina estéril (solução NaCl 0,9%), coleta-se no líquido eluente somente o tecnécio 99m na forma de pertecnetato de sódio (Na+TcO4 -), enquanto que o 99Mo permanece adsorvido à coluna de alumina. O tecnécio-99m se tornou um dos principais elementos radioativos aplicados na preparação de radiofármacos, sendo empregado na maioria dos procedimentos diagnósticos de medicina nuclear, podendo ele mesmo ser utilizado como um radiofármaco para exames em órgãos específicos (CONCEIÇÃO et al., 2011).

Paralelamente a criação do gerador de ^{99}Mo-^{99m}Tc, ocorreu a criação de vários reagentes liofilizados (kits frios) para marcação com tecnécio-99m e também outros tipos de radiofármacos prontos para o uso que foram desenvolvidos e disponibilizados para a medicina nuclear. Alguns desses radiofármacos, radionuclídeos e kits

liofilizados serão abordados no presente trabalho como o Fluor-18, Gálio- 67, Gálio-68, Iodo-123, Iodo-131, Índio-111, Itrio-90, Lutécio-177, Molibdênio-99, Rádio-223, Samário-153, Tecnécio-99m, Tálio-201, são exemplos de alguns radionuclídeos, HMPAO, MDP, MIBI, OCTREO, DMSA, DOTATOC, DTPA, FITATO, alguns kits liofilizados utilizados para marcação com radioisótopos (CARVALHO, 2014).

O início da história da radiofarmácia no Brasil deu-se partir de 1956, uma sociedade entre a Universidade de São Paulo (USP) e o Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) dando origem ao Instituto de Energia Atômica (IEA). Em 1957, Juscelino Kubitschek inaugurou o IEA-R1, primeiro reator nuclear da América Latina. O primeiro radioisótopo produzido pelo reator foi o iodo131, em 1959. Ao longo dos vinte anos, o IEA trocou de nome para Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (Ipen), o Centro de Radiofarmácia do Ipen produz Gálio 67, Tálio 201, Flúor 18, Samário 153 e Iodo131 (CARVALHO, 2014).

A medicina nuclear detém uma posição única devido à sua capacidade de estudar e visualizar alterações fisiológicas no corpo humano, tem suas origens na terapia e alcançou um status de especialidade por meio de usos diagnósticos, está em fase de crescimento com o reconhecimento de suas aplicações terapêuticas, embora o progresso da especialidade seja expressivo no país nos últimos anos, o Brasil ainda ocupa a 25ª posição de um ranking de quantidade de exames realizados por ano. A medicina nuclear pode ser definida como a especialidade médica que utiliza as características nucleares de compostos radioativos no sentido de realizar avaliações diagnósticas das condições anatômicas ou fisiológicas, tratamentos terapêuticos e pesquisas médicas. Um atributo imprescindível da medicina nuclear é a alta sensibilidade para identificar alterações na função ou morfologia de um determinado órgão, fazendo uso dos radiofármacos (SHUNG; SMITH; TSUI, 1992).

Em sua maioria os procedimentos em medicina nuclear terão características diagnóstica, no entanto, alguns procedimentos possuem finalidade terapêutica, nestes casos o objetivo não é mais a investigação de anomalias funcionais nas regiões onde esse radiofármaco é metabolizado, mas sim a ação da própria radiação ionizante emitida por esse radiofármaco em um órgão ou região de interesse. Um dos exemplos de tratamento que podemos destacar é o uso dos radioisótopos Iodo-131, em tratamentos de patologias da tireoide, e do Samário-153 em tratamentos de dores ósseas (FRIER; PERKINS, 2014).

Devido à sua natureza penetrante, os raios gama, (tipo de radiação mais utilizada em medicina nuclear) que são de energia semelhante aos raios X de diagnóstico, são adequados para procedimentos de imagem *in vivo*. O aparelho gama câmara é um sistema de localização de radioatividade utilizado para o estudo de diferentes radiofármacos. A radiação gama emitida pelo radiofármaco no organismo do paciente interage com o detector da gama câmara, produzindo emissão de luz (cintilação) que é convertida em sinal elétrico (RUBENS,2017).

Para localização precisa de lesões, as imagens PET ou SPECT são frequentemente fundidas com imagens de tomografia computadorizada ou ressonância magnética, resultando em imagens PET / CT ou SPECT / CT, que são particularmente úteis na avaliação da eficácia dos tratamentos tumorais. Neste método, as imagens funcionais de PET ou SPECT são co-registradas com imagens anatômicas de tomografia computadorizada ou ressonância magnética, alinhando-se as duas imagens (SAHA, 2010).

Além do equipamento de aquisição de imagens em medicina nuclear, outros equipamentos auxiliares serão necessários, tanto do ponto de vista médico, quanto do regulamentar. Esses equipamentos, visam garantir a segurança dos profissionais e pacientes. Os mesmos serão revistos mais adiante, incluindo o controle de qualidade e as normas que regulamentam a operação apropriada desses instrumentos utilizados nessa especialidade médica (ZIESSMAN; JANIS; JAMES, 2013).

3. NORMAS QUE REGULAMENTAM A PRODUÇÃO E MANIPULAÇÃO DOS RADIOFARMÁCOS

No Brasil, a manipulação e produção de radiofármacos está regulamentada por lei, emendas e resoluções, que surgiram a partir da Emenda Constitucional 49 de 8 de fevereiro de 2006, que retira o monopólio da União a produção a comercialização e a utilização de radioisótopos de meia-vida curta destinado ao uso médico, agrícola e industriais, essa emenda constitucional promoveu a criação de novos núcleos de medicina nuclear que ofereçam o serviço dessa especialidade à população. Ampla parte da aquisição de radiofármacos nacional é atendida através da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), autonomia do Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT) à qual o Centro de Desenvolvimento de Tecnologia Nuclear (CDTN) está submisso (PEREIRA, 2016).

Até poucos anos a Comissão Nacional de Energia Nuclear detinha o direito exclusivo da fabricação e também o uso de radioisótopos para marcar novas moléculas que viessem a ser descobertas no Brasil através do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), de São Paulo. Visando a prevenção e regulamentação desses radiofármacos, existem orientações da Organização Mundial de Saúde (OMS), bem como regulamentações de órgãos sanitários de vários países que já fazem a diferenciação dos radiofármacos nas legislações específicas. (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE RADIOFARMÁCIA, 2013).

As diretrizes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) são aplicadas à fabricação e controle de qualidade de radiofármacos no Brasil. Como tal, todo o arsenal de Farmacopeia Brasileira (geral e monografias específicas), diretivas e regulamentos da ANVISA, mas também as diretrizes e orientações são aplicáveis para controle e aplicação de radiofármacos em medicina nuclear, tendo em aspectos de proteção conta tanto radiação e aspectos farmacêuticos. A Comissão Nacional de Energia Nuclear a CNEN é a agência de segurança nuclear responsável pelos aspectos de segurança nuclear e proteção contra radiações ligados à fabricação de radiofármacos e ao gerenciamento de radiação, as diretrizes Básicas para Proteção Radiológica, estabelece os requisitos para a proteção contra radiação da exposição individual à radiação ionizante, licenciamento de instalações radioativas; fornece licença para instalações radioativas usando fontes seladas, fontes não seladas de equipamentos geradores de radiação ionizante e instalações radioativas para produzir

radioisótopos, seja por radionuclídeos produzidos por cíclotron ou produzidos por reatores. (PUJATTI, GONÇALVES, RAMIM, 2015).

Agência Nacional de Vigilância Sanitária Nacional (ANVISA), é responsável pelo controle e autorização para o uso e comercialização de radiofármacos, desempenha um papel fundamental na regulamentação do mercado de radiofármacos no Brasil, analisando todos os dossiês de Medicamentos de Pesquisa em Investigações. Este dossiê inclui informações relacionadas à qualidade química e farmacêutica (o radiofármaco e seus ensaios relacionados à preparação / controle de qualidade), bem como dados não clínicos relacionados à farmacologia, farmacocinética, dosimetria e toxicologia e, finalmente, a descrição do estudo clínico (IAEA, 2018).

A ANVISA também é responsável Registro de Radiofármacos, estabelecendo requisitos mínimos para o registro de radiofármacos no Brasil para garantir sua qualidade, segurança e eficácia. Aplicam-se a radiofármacos prontos a uso 117 componentes não radioativos para marcação com um radionuclídeo incluindo geradores de radionuclídeos. Existem três situações para registro radiofármaco:

- Radiofármaco novo ou inovador: é constituído por, pelo menos, um medicamento ativo, sendo o primeiro a descrever um novo mecanismo de ação ou o primeiro a ter provado eficácia, segurança e qualidade na ANVISA.
- Radiofármaco: contém os mesmos ingredientes ativos, tem a mesma concentração, forma de dosagem, via de administração, dosagem e terapêutica indicação do novo ou inovador radiofármaco, ou do uso estabelecido radiofármaco registrado na ANVISA, só pode diferir em características relacionadas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo; deve sempre ser identificado pelo comércio nome ou marca.
- Radiofármacos de uso estabelecido: radiofármacos novos ou inovadores que é comercializado há muito tempo no país, e tem vários estudos publicados que comprova sua eficácia e segurança.

Quanto as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Farmacêuticos, os fabricantes de medicamentos devem cumprir esta diretriz em todas as operações envolvidas na fabricação de produtos farmacêuticos, incluindo medicamentos para ensaios clínicos. As BPF de Produtos Radiofarmacêuticos, aplicam-se à preparação

de radiofármacos em radiofarmácias hospitalares, radiofarmácias centralizadas, fabricação radiofármacos pela indústria, preparação e produção de radiofármacos em centros de PET (ALVES, GIORGIS, ARAUJO, 2013).

Os principais marcos regulatórios da utilização de radiofármacos no Brasil, são a RDC 63/09 – Aprova as Boas Práticas de Fabricação relacionadas aos Radiofármacos, RDC 64/09 – Aprova os requisitos para Registro de Radiofármacos, RDC 38/08 – Dispõe sobre a instalação e o funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear “in vivo”. As BPF no Brasil são publicadas na Resolução, RDC 210/04, ANVISA. O Conselho Federal de Farmácia, Resolução 486/08 – Dispõe sobre as atribuições do farmacêutico na área de radiofarmácia e dá outras providências. Essas resoluções garantem ao farmacêutico especializado em radiofármacos a responsabilidade técnica e desempenho de funções especializadas em empresas de produção, comercialização, importação, exportação, distribuição ou em estabelecimentos de pesquisa que produzam radiofármacos (FERREIRA, 2011).

Essa classe de insumos apresentou o início da sua regulação sanitária pela ANVISA em 2009, com a publicação das Resoluções de Diretoria Colegiada RDC nº 63 e RDC nº 64, ambas de 18/12/2009. A RDC nº 63/2009 coordena sobre as Boas Práticas de Fabricação (BPF) de Radiofármacos e a segunda (RDC n° 64/2009) institui os requisitos mínimos para o registro de radiofármacos no país tendo em vista a garantia da qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos. Após a implementação dessas Resoluções foram concedidos o prazo de dois anos para que empresas, radiofarmácias, clínicas e institutos produtores realizassem as adequações necessárias para a implementação destas normas. Os limites de adequação a essas normativas, que expiravam em 23/12/2011, foram dilatados através da publicação da RDC nº 66/2011 no DOU de 13/12/2011 (ALVES, GIORGIS, ARAUJO, 2013).

O novo prazo para adaptação à norma de Boas Práticas de Fabricação encerrou-se em 23/12/2013 e prazo para adequação dos registros terminaria em 23/12/2014, como as empresas, radiofarmácias, clínicas e institutos produtores, ainda não haviam se adequado ao disposto na RDC nº 64/2009, mostrou-se necessária a suspensão do prazo de adequação, analisado o cenário que se desdobrava desde 2009, a ANVISA publicou a RDC n° 70, de 22/12/2014, com o intuito dar maior transparência e previsibilidade ao processo de permissão de registro de medicamentos radiofármacos submetidos na vigência das RDCs e ponderando a publicação da Lei 13.411/2016 (DOU 29/12/2016), que alterou a Lei 6.360/1976, a

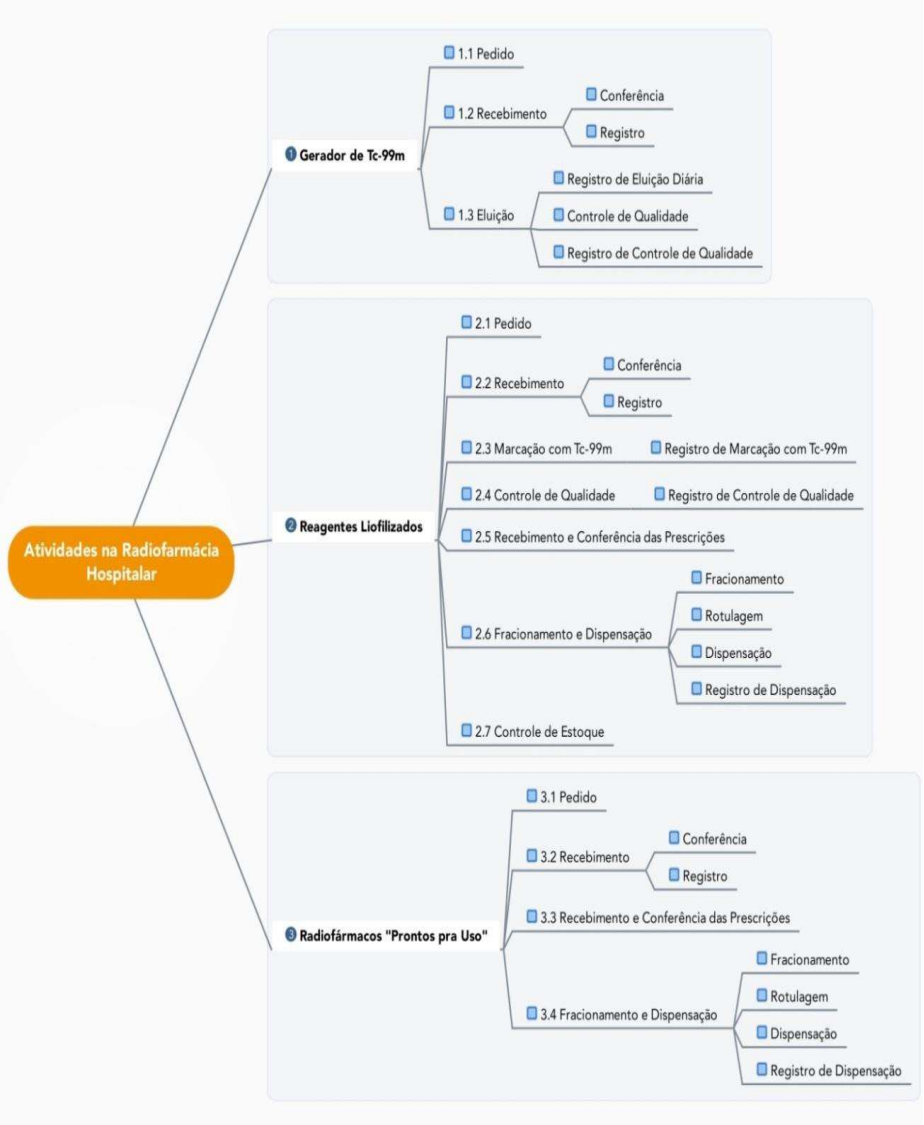
agencia priorizou a avaliação fundamentada no risco sanitário, além de agilizar o processo de análise técnica e reduzir a fila dessa análise, a Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO) organizou os processos de registro em quatro diferentes categorias: Radiofármacos produzidos via cíclotron, sejam eles de uso consagrado ou não; Radiofármacos de uso consagrado, exceto os produzidos via cíclotron; Radiofármacos novos, exceto os produzidos via cíclotron; Geradores de eluatos de radionuclídeos (ANVISA, 2017).

As Boas Práticas de Fabricação constituem um conjunto de regras para a fabricação correta de produtos farmacêuticos e estabelecem normas a serem observadas para a fabricação desses insumos, de modo que possam atender aos padrões de qualidade exigidos, a fim para proteger a saúde da população de usuários. As substâncias farmacêuticas são biologicamente ativas e também podem causar, em graus variados efeitos indesejáveis, o risco de reações graves e falha terapêutica é acentuado quando os produtos são de qualidade inferior ou são administrados incorretamente. Para evitar isso, a elaboração, embalagem e comercialização de produtos devem estar sujeitos a padrões internacionalmente aceitos, comumente conhecidos como Boas Práticas de Fabricação. A BPF é o fator que garante que os produtos são fabricados em modo uniforme e controlado de acordo com padrões de qualidade apropriados para dar produtos de uso pretendido, e de acordo com as exigências de regulação sanitária (ANVISA, 2010).

Diferentes modelos de radiofarmácia produzirão diferentes tipos de radiofármacos e exercerão diferentes complexidades de Controle de Qualidade, atualmente temos três tipos de radiofarmácias onde são produzidos ou manipulados esse insumos, são elas a Radiofarmácia Industrial, que produz e distribui radiofármacos para uma grande região, os reagente para marcação dos kits frios, geradores e radioisótopos grande escala de produção, produzem também os lotes de radiofármacos nas chamadas celas quentes, geradores de radionuclídeos, reagentes liofilizados, radioisótopos primários e radiofármacos prontos para uso; a Radiofarmácia centralizada é a que unidade que centraliza grande parte dos materiais radioativos de uma região geográfica em uma única instalação, distribuindo para os diversos Centro de Medicina Nuclear diariamente, produzem em dose unitária ou em larga escala com atendimento sob demanda de cada centro de medicina nuclear, já a Radiofarmácia hospitalar é modelo de radiofarmácia responsável pelo planejamento, fracionamento, preparo, e controle de qualidade dos radiofármacos (figura 4)

utilizados na rotina do serviço de medicina nuclear. De todos os modelos de radiofarmácia essa é única em contato direto com o paciente, utiliza os reagentes liofilizados, os geradores e os radiofármacos produzidos pela radiofarmácia industrial, marca os reagentes liofilizados e realiza o controle de qualidade e prepara os radiofármacos para administração ao paciente (PUJATTI, 2015).

Figura 4 - Atividades em Radiofarmácia Hospitalar



Fonte: Alves, Giorgis, Araújo, 2013 p. 7

Todo serviço de medicina nuclear instalado no Brasil deve ter uma autorização de operação emitida pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CENEN) e ser licenciada pela autoridade sanitária local, Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Nacional (ANVISA), que será responsável pela fiscalização de todas as diretrizes instituídas (PUJATTI, 2015).

4. TECNICAS UTILIZADAS NA REALIZAÇÃO DO CONTROLE DE QUALIDADE DOS RADIOFÁRMACOS.

O radiofármaco deve ser seguro e não tóxico para a administração humana. As radiações do radionuclídeo de escolha devem ser facilmente detectadas pelos equipamentos nucleares e a dose de radiação para o paciente deve ser mínima de forma que possibilite o diagnóstico, mas ao mesmo tempo exponha o paciente a uma dose de radiação segura, sabendo que os radiofármacos terapêuticos podem causar danos aos tecidos por radiação. Em geral, os radiofármacos são produtos farmacêuticos licenciados que podem ser preparados a partir de formulações de kits liofilizados (SAHA, 2010).

O controle de qualidade e a garantia de qualidade são importantes para todas as classes de produtos farmacêuticos, mas existem vários problemas específicos para os radiofármacos. Um radiofármaco de diagnóstico de má qualidade, embora não seja inseguro, poderia fornecer informações incorretas sobre a condição do paciente, levando a uma escolha inadequada de terapia. Um radiofármaco terapêutico de má qualidade poderia levar à exposição excessiva à radiação em tecidos não-alvo, juntamente com eficácia reduzida. Problemas durante a marcação de radiofármacos com tecnécio-99m pode ocasionar erros na qualidade da imagem. Quantidades aumentadas de pertecnetato livre (99mTcO4-), coloide (99mTcO2) e/ou impurezas particuladas de 99mTc alteram o comportamento esperado dos radiofármacos. A presença da impureza de pertecnetato livre resulta num aumento da atividade no estômago, trato intestinal, glândula tireoide e glândulas salivares. Os coloides são fagocitados pelas células do sistema retículo endotelial que estão localizados principalmente no fígado e baço (DANTAS, 2011).

As meias-vidas físicas curtas dos radiofármacos criam desafios logísticos para realizar o controle de qualidade no ambiente da radiofarmácia hospitalar antes da dispensação do produto para uso. Portanto, é essencial que os radiofármacos sejam preparados dentro de um sistema de qualidade em que haja excelente controle de materiais e pessoal, documentação adequada e revisão contínua dos resultados em andamento (PUJATTI ,2015).

O controle de qualidade adequado de radiofármacos envolve análises em nível físico e físico-químico, químico, biológico e de estabilidade (estéril, apirogênico, atóxico, isotônico, pH adequado, isento de impurezas químicas, radioquímicas e

radionuclídicas, isento de material particulado). Sempre que o tamanho da radiofarmácia permitir, a garantia da qualidade e o controle de qualidade deverá ser organizado e realizado separadamente, para que se assegure a eficácia desses radiofármacos, os órgãos competentes instituíram normas de controle de qualidade que deverão ser seguidas de acordo com a Farmacopeia Brasileira e compêndios oficiais autorizados pela legislação vigente (BRITO, 2004).

Em radiofarmácia hospitalar, as BPF devem ser consideradas na produção, controle de qualidade, fracionamento e dispensação de radiofármacos preparados a partir de reagentes liofilizados e de tecnécio-99m, obtido a partir de um gerador de radionuclídeo (gerador de 99Mo/99mTc ou gerador de Tc-99m), além de no recebimento, fracionamento e dispensação dos radiofármacos “prontos para uso” adquiridos de uma radiofarmácia industrial. Entretanto, o cumprimento diário de todos os aspectos das BPF envolve um conceito mais amplo, o de sistema da garantia da qualidade (SAID, 2016).

Figura 5 – Gerador De Tecnécio E Seus Componentes Para Eluição

Fonte: Carvalho, 2014 p.15

Para cada tipo de radiofármaco, é realizado a solicitação do material e registra-se a entrada do material, após sua conferência. Para o gerador de tecnécio-99m, após realizada a eluição, são realizados os controles de qualidade e feito o registro. Para os kits liofilizados, realiza-se à marcação e controle de qualidade, seguindo a prescrição para cada paciente, realizando o fracionamento e dispensação. (PUJATTI, GONÇALVES, RAMIM, 2015).

Para os radiofármacos que são entregues pelas indústrias, apenas essas duas últimas etapas são aplicadas, visto que não são produzidos na radiofarmácia hospitalar, sendo adquiridos de uma radiofarmácia industrial.

Figura 6 - Kit - Liofilizado

Fonte: Dantas ,2011 p.28

Como radiofármacos não são artigos de prateleira, mas sim são produzidos e recebidos segundo a demanda, o controle de estoque se dedica somente aos reagentes liofilizados para marcação com tecnécio-99m (PUJATTI, GONÇALVES, RAMIM, 2015).

Alguns controles de qualidade realizados em radiofarmácia hospitalar são a calibração de atividade, características organolépticas, medidas de pH, pureza radionuclídica e pureza radioquímica, e pureza química. Vários testes físico-químicos in vitro são essenciais para a determinação de a pureza e integridade de um radiofármaco. Alguns desses testes são únicos para produtos radiofarmacêuticos porque contêm radionuclídeos. A seguir serão descritos os controles de qualidade realizados nas radiofarmácias hospitalares, seguindo as normas estabelecidas pela agencia reguladora e o manual de boas pratica de fabricação (IAEA, 2018).

As características organolépticas; a aparência física de um radiofármaco é importante tanto na recepção como na dispensação do mesmo, o responsável deve-se estar familiarizado com a cor e o estado do determinado radiofármaco em questão. Uma solução verdadeira não deve conter nenhum material particulado, qualquer desvio da cor e clareza originais deve ser visto com preocupação, porque pode refletir mudanças no radiofármaco que alterariam seu comportamento biológico. Preparações coloidais ou macroagregadas devem ter uma faixa de tamanho adequada de

partículas para um determinado propósito. Em preparações macroagregadas tais como 99mTc-MAA, o tamanho de partícula deve variar entre 10 e 100 mm. O tamanho pode ser verificado com um hemocitômetro sob um microscópio de luz. Preparações contendo partículas maiores que 150 mm devem ser descartados devido à possibilidade de bloqueio por estas grandes partículas. O número de partículas em uma preparação é igualmente importante e pode ser determinado contando as partículas em um hemocitômetro sob um microscópio de luz (VIDAL, 2015).

Determinação do pH; todos os produtos radiofarmacêuticos devem ter uma concentração adequada de íons de hidrogênio ou pH para sua estabilidade e integridade. O pH ideal de um radiofármaco deve ser de 7,4 (pH do sangue), embora possa variar entre 2 e 9, devido à alta capacidade de tamponamento do sangue (SAHA, 2010).

O pH de uma solução é medido com precisão por um medidor de pH, enquanto a avaliação colorimétrica com papel de pH (papel de tornassol) é bastante imprecisa. Qualquer desvio do pH desejado deve ser tratado com cuidado e deve ser remediado. O pH é um dos muitos fatores importantes para a estabilidade de um radiofármaco a não conformidade do pH pode alterar o pH final de marcação dos kits e prejudicar a eficiência de marcação do radiofármaco e a sua biodistribuição. (SAHA, 2010).

Pureza Radionuclídica; a pureza radionuclídica é definida como a fração da radioatividade total do radionuclídeo desejado presente num radiofármaco. Impurezas surgem de reações nucleares extrínsecas devido a impurezas isotópicas no material alvo ou de fissão de elementos pesados no reator. Alguns exemplos são o 99Mo em preparações marcadas com 99mTc, e muitos isótopos de iodo em preparações marcadas com I131. Os radionuclídeos indesejáveis podem pertencer ao mesmo elemento que o radionuclídeo desejado ou a um elemento diferente (MARQUES; OKAMOTO; BUCHPIGUEL, 2001).

A presença desses radionuclídeos externos aumenta a dose de radiação indevida para o paciente e também podem degradar as imagens cintilográficas. Essas impurezas podem ser removidas por métodos químicos apropriados, desde que suas propriedades químicas sejam distintas daquelas do radionuclídeo desejado. A pureza radionuclídica é determinada medindo as meias-vidas e as características radiações emitidas por radionuclídeos individuais (ARAÚJO,2006).

Como uma determinada radiação pode pertencer a vários radionuclídeos, a determinação da energia de radiação isoladamente não estabelece a identidade de

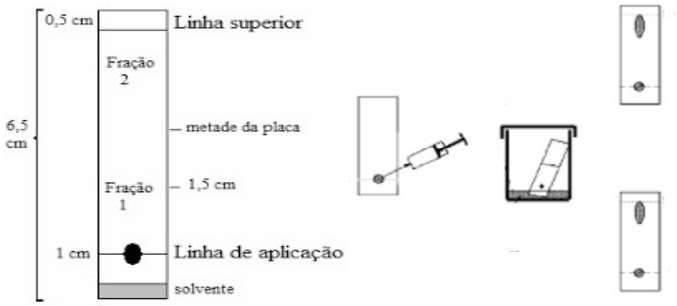
um radionuclídeo e sua meia-vida deve ser estabelecida pelos métodos de detectores cheios de gás e detectores de cintilação com componentes eletrônicos associados (SAHA, 2010).

Figura 7 - Curiometro

Fonte: Costa, 2013 p.29

Pureza química; é a razão expressa em porcentagem da massa da molécula do composto de interesse na forma química desejada, em relação à massa total da preparação. As impurezas químicas relevantes estão listadas com seus limites nas monografias individuais. As impurezas radioquímicas do eluato 99mTc são formas químicas diferentes. Essas impurezas devem ser verificadas por métodos analíticos adequados, métodos de análise como a cromatografia em camada delgada, cromatografia gasosa, HPLC, colorimétrico, espectrofotometria UV/Vis. A origem de impurezas químicas pode ser de solventes residuais do processo de síntese, não conformidade no processo de purificação do radiofármaco, um exemplo é a presença de Al+3 no eluato do gerador 99Mo/99mTc (PUJATTI ,2015).

Figura 8 - Cromatografia Em Camada Delgada



Fonte: PUJATTI ,2015 p.51

Pureza Radioquímica, é a razão, expressa em porcentagem, da radioatividade do radionuclídeo em questão presente na preparação radiofarmacêutica na forma

química declarada, relacionada ao total da radioatividade do radionuclídeo presente na fonte, os métodos de análise são a cromatografia em camada delgada, cromatografia em papel, HPLC, extração por solvente (FERREIRA. et al., 2008).

A origem das impurezas Radioquímicas podem surgir através de subprodutos da síntese de radiofármacos, inconformidade no processo de radiomarcação de reagentes liofilizados (FERREIRA. et al., 2008).

Instrumentos para Detecção de Radiação e medição na medicina nuclear, são necessários para determinar a presença, tipo, intensidade, e energia de radiações emitidas por radionuclídeos, e estas são realizadas por instrumentos de detecção de radiação. Normalmente um detector de radiação é constituído de um elemento ou material sensível à radiação e um sistema que transforma esses efeitos em um valor relacionado a uma grandeza de medição dessa radiação. A câmara de ionização tipo poço, é montada de forma que a fonte radioativa a ser medida possa ser introduzida no “poço” criando uma condição de eficiência de praticamente 100 %. É muito utilizada na medição de atividade de fontes radioativas, exemplo o curiômetro. Os detectores Geiger-Müller foram introduzidos em 1928 e em função de sua simplicidade, baixo custo, facilidade de operação e manutenção, são utilizados até hoje, o detector Geiger-Müller funciona como um contador, não sendo capaz de discriminar energias (COSTA, 2013).

É grande a movimentação que visa introduzir conceitos de qualidade nas organizações de saúde e em radiofarmácia não tem sido diferente, principalmente após a ação da ANVISA de regulamentar as Boas Práticas de Fabricação aplicadas a radiofármacos. Métodos, tecnologias e normas rigorosas, são utilizados para garantir esse controle, no entanto, é preciso saber que é um processo muito trabalhoso, sendo fundamental além de utilizar as ferramentas de qualidade, investir tempo, promover mudanças e estabelecer as rotinas documentadas (FRAGOSO. et al, 2010).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os radiofármacos são agentes farmacêuticos radioativos aplicados em procedimentos terapêuticos e analises em pacientes vivos, utilizados como substância marcada para observar alterações fisiológicas e/ou distribuição anormal desse determinado radiofármaco, são utilizados no diagnóstico e tratamento de doenças, são formados por compostos radioativos emissores de radiação alfa, beta e gama, sendo eles elementos imprescindíveis para aplicação da medicina nuclear.

A real necessidade de criação de normas particulares para produção, registro e utilização de radiofármacos no país, bem como o ingresso das monografias relativas aos radiofármacos na Farmacopeia Brasileira, são a representação da importância e do crescimento constante da utilização dos radiofármacos e da medicina nuclear no cenário de saúde pública nacional.

Os controles de qualidade realizados nos radiofármacos visam eliminar possíveis erros de marcação, evitando sempre a exposição desnecessária dos pacientes a radiação e possíveis erros na interpretação dos exames e garantindo a eficácia do tratamento a que se foi destinado. Dentre esses controles estão a calibração de atividade, características organolépticas, medidas de pH, pureza radionuclídica e pureza radioquímica, e pureza química. Esses testes físico-químicos in vitro são essenciais para a determinação da pureza e integridade desse radiofármaco, e devem ser realizados de acordo com as normas que regulamentam esse processo, alguns desses testes como já foi descrito no trabalho são únicos para produtos radiofarmacêuticos devido as suas peculiaridades.

Cabe lembrar que essa é uma área de atuação farmacêutica de grande importância, é importante destacar a falta de profissionais capacitados (radiofarmacêuticos) no mercado e a discussão da necessidade do farmacêutico no processo que envolve desde a produção ao controle de qualidade desses radiofármacos, colaborando para melhoria da qualidade de vida da população brasileira.

REFERENCIAS

ALVES, Flávia Neves Rocha; GIORGIS, Lucia S.; ARAÚJO, E. B. Registro e boas práticas de fabricação de radiofármacos. **A regulação de medicamentos no Brasil. Porto Alegre: Artmed**, p. 97-110, 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. **Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos.** Diário Oficial da União, 2010.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos – GPBIO Nota De Esclarecimento Nº 002/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA Objeto: **Ações de otimização de análise processual para medicamentos radiofármacos**. 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/4095801/Nota+de+esclarecimento+002+de+2017+-+Medicamentos+Biol%C3%B3gicos/afc2cf11-5511-4fd3-9f8d-3d3b631245f6 > Acesso em 15 de outubro de 2018.

ARAÚJO, Elaine Bortoleti. **A Utilização do Elemento Tecnécio-99m no Diagnóstico de Patologias e Disfunções dos Seres Vivos.** Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola, 6, p.31-35, 2005. Disponível em:<http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/06/a08.pdf> Acesso em: 20 abril. 2018.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE RADIOFARMÁCIA - ABRF, 2013. **Cartilha de Radiofarmácia**. Disponível em<http://abrf.com.br/date/Cartilha_de_Radiofarmacia.pdf> Acesso em: 23 de abril 2018.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira, Volume 2 / **Agência Nacional De Vigilância Sanitária**. Brasília: Anvisa, 2010. 546p., 1v/II. Pag. 374.

BRASIL. Presidência da República. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Emenda Constitucional nº 49**, de 8 de fevereiro de 2006. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 17**, de 16 de abril de 2010., 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 63**, de 18 de dezembro de 2009. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 64**, de 18 de dezembro de 2009., 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 66**, de 9 de dezembro de 2011., 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 70**, de 22 de dezembro de 2014., 2014.

BRITO, Lavínia de C. UERJ. **Controle de Qualidade de Radiofármacos**. Anais da 56ª Reunião Anual da SBPC - Cuiabá, MT – Disponível

em:<Julho/2004.http://www.sbpcnet.org.br/livro/56ra/banco_conf_simp/textos/LaviniaBrito.htm> -Acesso em: 23 de abril 2018.

CARVALHO, Érico Bennemann. (2014). **Revisão dos principais radiofármacos utilizados no Brasil e suas aplicações na detecção e terapia de patologias**.

CONCEIÇÃO, Luiz da et al. Os aceleradores de partículas e sua utilização na produção de radiofármacos. **Rev. Bras. Farm**, v. 92, n. 3, p. 90-95, 2011.

COSTA, Ana Cristina Silveira. **A física da radiação no ensino secundário**. 2013. Tese de Doutorado.

DANTAS, B. M. et al. Avaliação da exposição interna de pacientes de medicina 99 nuclear devido à incorporação de Mo como impureza. **Revista Latinoamericana de Protección Radiológica**, p. 28, 2011.

EARLY, Paul J. (1995). **Use of diagnostic radionuclides in medicine**. Health physics, v. 69, n. 5, p. 649-661.

FERREIRA, F. C. L. et al. Avaliação de 99Mo em amostra de 99mTc em clínica de medicina nuclear de Sergipe. **Scientia. Plena**, v. 4, n. 11, 2008.

FRAGOSO, Maria CF et al. Controle da qualidade dos calibradores de radionuclídeos nos serviços de medicina nuclear na região Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 4, n. 3, p. 43-46, 2010.

FRIER, M.; PERKINS, A. C. (Eds) (2014). **Nuclear medicine in pharmaceutical research**. CRC Press.

IAEA, International Atomic Energy Agency. **Quality control in the production of radiopharmaceuticals / International Atomic Energy Agency**. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2018. Series: IAEA TECDOC Series, ISSN 1011–4289; n. 1856. (2018).

LOPES, Maria do Carmo. Um século de terapia com Radiação. **Revista Gazeta da Física**, v. 30, 2007.

MARQUES, Fabio Luiz Navarro; OKAMOTO, Miriam Roseli Yoshie; BUCHPIGUEL, Carlos Alberto. **Alguns aspectos sobre geradores e radiofármacos de tecnécio-99m e seus controles de qualidade.** Radiol Bras, v. 34, n. 4, p. 233-239, 2001.

MARTINS, Roberto Vieira. Como Becquerel não descobriu a radioatividade. **Caderno Brasileiro de Ensino de Física**, v. 7, p. 27-45, 1990.

PEREIRA, Vitor da Silva. (2016) **Gestão de radiofármacos no Brasil: o caso da produção de fluordesoxiglicose.** 2016.

PUJATTI, Priscilla Brunelli. (2015). **Controle da qualidade de radiofármacos.**

PUJATTI, Priscilla Brunelli; GONÇALVES, Débora Silva; RAMIM, Jayda Eiras. **Construção de um conjunto de indicadores de desempenho aplicados a uma radiofarmácia hospitalar.** p. 130. (2015). Disponível em: < http://www.cff.org.br/userfiles/2015%20-%20Farmac%C3%AAutico%20-%20Priscilla%20Brunelli%20Pujatti.pdf > Acesso em:15 de outubro 2018.

RUBENS Thiago. (2017). **Cintilografia, saiba tudo sobre**. Disponível em: <http://radiologia.blog.br/medicina-nuclear/conheca-a-cintilografia-e-suas-aplicacoes-entenda-como-funciona-o-exame> Acesso em: 20 de abril 2018.

OLIVEIRA, Ralph Santos; LEÃO, Ana Maria Carneiro dos Anjos**. História da radiofarmácia e as implicações da Emenda Constitucional N. 49.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 44, n. 3, p. 377-382, 2008.

SAID, Daphne de Souza. **Estudo de metodologias de controle de qualidade do Mo-99 utilizado no preparo de geradores de Mo-99/Tc-99m**. 2016. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

SAHA, Gopal B. **Fundamentals of Nuclear Pharmacy**. New York: Springer-Verlag, 2010.

SHUNG, K. K., Smith, M., & Tsui, B. M. (2012). **Principles of medical imaging**. Academic Press.

TOLENTINO, Mario; ROCHA, Romeu Filho; CHAGAS, Aécio Pereira. **Alguns aspectos históricos da classificação periódica dos elementos químicos**. Química nova, v. 20, n. 1, p. 103-117, 1997.

VIDAL, Salus Cardoso. **Desenvolvimento de um método de obtenção do radiofármaco macro-agregado de albumina para marcação com 99mTC e aplicação em medicina nuclear**. 2015. Dissertação de Mestrado. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

ZIESSMAN, Harvey A.; O'MALLEY, Janis P.; THRALL, James H. **Nuclear Medicine: The Requisites E-Book**. Elsevier Health Sciences, 2013.