



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES

PROTEN-DEN/UFPE-CRCN-NE/CNEN

Nº 261
DISSERTAÇÃO
DE MESTRADO

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE RADIOFÁRMACOS EM SERVIÇOS DE MEDICINA NUCLEAR DE ESTADOS DA REGIÃO NORDESTE

AUTOR: WELLINGTON GOMES DE ANDRADE

RECIFE - PERNAMBUCO - BRASIL
AGOSTO - 2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE ENERGIA NUCLEAR

Av. Professor Luiz Freire, 1000 - Cidade Universitária
CEP 50740-540 - Recife - PE - Brasil

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE TECNOLOGIA E GEOCIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE ENERGIA NUCLEAR
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIAS ENERGÉTICAS E
NUCLEARES
PROTEN/UFPE - CRCN-NE/CNEN

WELLINGTON GOMES DE ANDRADE

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE RADIOFÁRMACOS EM SERVIÇOS DE
MEDICINA NUCLEAR DE ESTADOS DA REGIÃO NORDESTE

RECIFE
2012

WELLINGTON GOMES DE ANDRADE

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE RADIOFÁRMACOS EM SERVIÇOS DE
MEDICINA NUCLEAR DE ESTADOS DA REGIÃO NORDESTE**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Energéticas e Nucleares, do Departamento de Energia Nuclear da Universidade Federal de Pernambuco. Área de Concentração: Aplicações de Radioisótopos na Indústria e Medicina.

ORIENTADOR: PROF. DR. FERNANDO ROBERTO DE ANDRADE LIMA

CO-ORIENTADOR: PROF. DR^a. FABIANA FARIAS DE LIMA

RECIFE

2012

Catálogo na fonte
Bibliotecário Carlos Moura, CRB-4

A553a

Andrade, Wellington Gomes de.

Avaliação da qualidade de radiofármacos em serviços de medicina nuclear de estados da Região Nordeste / Wellington Gomes de Andrade. - Recife: O Autor, 2012.

70 folhas, il., gráfs., tabs.

Orientador: Profº Drº. Fernando Roberto de Andrade Lima.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CTG. Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Energéticas e Nucleares, 2012.

Inclui Referências e Apêndice.

1. Controle de qualidade. 2. Radiofármacos. 3. Medicina nuclear. I. Lima, Fernando Roberto de Andrade (Orientador). II. Título.

CDD 616.07575 (21. ed.)

UFPE
BDEN/2012-009

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE RADIOFÁRMACOS EM
SERVIÇOS DE MEDICINA NUCLEAR DE ESTADOS DA REGIÃO
NORDESTE**

Wellington Gomes de Andrade

APROVADA EM: 27.08.2012

ORIENTADOR: Prof. Dr. Fernando Roberto de Andrade Lima
CO-ORIENTADORA: Profa. Dra. Fabiana Farias de Lima Guimarães

COMISSÃO EXAMINADORA:


Prof. Dr. João Alberto Osso Júnior – CNEN-SP/IPEN

 Profa. Dra. Ana Maria Mendonça de Albuquerque Melo – CCB/UFPE


Prof. Dr. Clovis Abrahão Hazin – CRCN-NE/CNEN

Visto e permitida a impressão



Coordenador do PRÓTEN/DEN/UFPE

DEDICATÓRIA

A Deus, pela tua presença em minha vida.

Aos meus pais. Pelo incentivo, ajuda, compreensão e apoio constante em todos os momentos desta jornada.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo que aconteceu em minha vida e por aquilo que ainda vai acontecer;

Aos meus pais pelas palavras certas nos momentos certos;

Aos meus amigos que sempre estiveram por perto oferecendo muito mais que uma mão para ajudar, cujos nomes não caberiam nesta folha;

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Fernando Roberto de Andrade Lima e Prof. Dra. Fabiana Farias de Lima pela orientação que tanto contribuiu para a minha formação científica, além da confiança durante o desenvolvimento deste trabalho;

Aos amigos do CRCN-NE, pelos momentos de descontração, de trabalho e de apoio nos momentos mais difíceis durante esses anos;

Aos professores e amigos e colegas do programa de pós-graduação;

Ao CNPq, ao INCT e ao CRCN-NE / CNEN pelo apoio financeiro;

À Universidade Federal do Pernambuco;

Ao Departamento de Energia Nuclear.

RESUMO

AValiação DA QUALIDADE DE RADIOFÁRMACOS EM SERVIÇOS DE MEDICINA NUCLEAR DE ESTADOS DA REGIÃO NORDESTE.

Autor:

Wellington Gomes de Andrade

Orientador:

Prof Dr. Fernando Roberto de Andrade Lima

Prof. Dra. Fabiana Farias de Lima

O uso de radiofármacos em serviços de medicina nuclear (SMN) tem aumentado significativamente, devido a crescente demanda por diagnósticos e tratamento. Os radiofármacos utilizados em medicina nuclear e normalmente possuem um mínimo de efeito farmacológico. Os procedimentos de marcação dos radiofármacos devem ser observados afim de minimizar os riscos aos pacientes, trabalhadores e indivíduos do público; e por serem administrados em humanos, devem ser estéreis e livres de elementos pirógenos e possuir todas as medidas de controles de qualidade requerida a uma droga convencional. Em 2008, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em sua Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 38 de 4 de Junho, dispôs que o serviço de medicina nuclear deve realizar controle de qualidade do eluato dos geradores e radiofármacos conforme recomendações dos fabricantes e evidências científicas aceitas pela ANVISA. Diante disso, este trabalho propõe avaliar a qualidade do eluato de gerador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ e dos radiofármacos marcados com ^{99m}Tc mais utilizados nos SMN de alguns Estados da Região Nordeste, em relação às purezas radionuclídica, químicas, radioquímicas e pH e promover a inserção do procedimento de controle de qualidade dos radiofármacos na rotina dos SMN, conforme exigido pela ANVISA. Os resultados mostram que 90% de pureza radionuclídica, 98,2% de pureza química e 46% de pureza radioquímica e 100% dos eluatos estão de acordo com as farmacopeias internacionais; já os radiofármacos apresentaram 82,6% de pureza radioquímica e todos os valores de pH também estão de acordo com as farmacopeias internacionais. Mesmo com tantos resultados positivos, o corpo técnico da maioria do SMN não estava apto para realização do controle de qualidade dos eluatos e radiofármacos. Mostrando a necessidade de se implantar programas de controle de qualidade dos eluatos e radiofármacos nos serviços de medicina nuclear.

Palavras-chave: Controle de Qualidade; Radiofármacos; Medicina Nuclear.

ABSTRACT

QUALITY ASSESSMENT OF RADIOPHARMACEUTICALS IN NUCLEAR MEDICINE SERVICES AT NORTHEAST STATES.

Author:

Wellington Gomes de Andrade

Adviser:

Prof Dr. Fernando Roberto de Andrade Lima

Prof. Dra. Fabiana Farias de Lima

The radiopharmaceuticals are used in the field nuclear medicine services (NMS) as tracer in the has diagnoses and treatment of many diseases. Radiopharmaceuticals used in nuclear medicine and usually have a minimum of pharmacological effect. The procedures for marking Radiopharmaceuticals should be observed in order to minimize risks to patients, employees and individuals from the public, and to be administered in humans, must be sterile and free of pyrogens and possess elements all measures of quality controls required a conventional drug. The “Agência Nacional de Vigilância Sanitária” (ANVISA) in its “Resolução de Diretoria Colegiada” (RDC) No. 38 of June 4th 2008, decided that the NMS must perform quality control in the generators eluate and radiopharmaceuticals according to recommendations of manufacturers and scientific evidence accepted by ANVISA. Thus, this study proposes to evaluate the quality of the generator ^{99}Mo - ^{99m}Tc eluate and radiopharmaceuticals labeled with ^{99m}Tc used in most NMS of some states in the Northeast, in relation to radionuclide, chemical, radiochemical purity and pH and promote the inclusion of procedure for quality control of radiopharmaceuticals in routine NMS. The results show that 90% radionuclidic purity, 98.2% purity chemical and radiochemical purity of 46% and 100% of the eluates are in agreement with international pharmacopoeias; already radiopharmaceuticals showed 82.6% purity and all radiochemical pH values are also in accordance with international pharmacopoeias. Even with so many positive results, staff the majority of MNS was not able to perform the quality control of the eluates and radiopharmaceuticals. Showing the importance of implementing of quality control programs of the eluates and radiopharmaceuticals in nuclear medicine.

Key-words: Quality control; Radiopharmaceuticals; Nuclear Medicine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Imagem de cintilografia óssea realizada com um fármaco difosfonado marcado com ^{99m}Tc	16
Figura 2 -	Esquema do decaimento do ^{99}Mo para o ^{99m}Tc	17
Figura 3 -	Sistema típico de um gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. O eluente em frasco A passa através da coluna e é coletado no frasco B sob vácuo.	18
Figura 4 -	Modelo dos frascos de kit liofilizado de radiofármacos fornecidos aos SMN.	19
Figura 5 -	Biodistribuição alterada de uma cintilografia óssea causada por impurezas radioquímicas e químicas. (A) A captação da tireoide é causada por pertecnetato livre. (B) A Captação hepática difusa causada por colóides.	23
Figura 6 -	Ilustração do cilindro de chumbo com 6 mm de espessura utilizado na realização das medidas.	26
Figura 7 -	Esquema do teste de teor de alumínio. Da esquerda para a direita: cor da amostra, cor do padrão de alumínio 5 ppm, cor do padrão de alumínio 10 ppm e cor do padrão de alumínio 20 ppm.	27
Figura 8 -	Representação da determinação da pureza radioquímica por cromatografia em camada delgada (TLC-SG) utilizando como solvente a acetona PA.	28
Figura 9 -	Amostras das fitas cromatográficas marcadas nas dimensões de 1 cm x 10 cm.	28
Figura 10 -	Papel indicador de pH - Merck®.	30
Figura 11 -	Valores de pureza radionuclídica do eluato de geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, com seus respectivos limites.	35
Figura 12 -	Valores de pureza química do eluato de geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$	36
Figura 13 -	Valores de pureza radioquímica do eluato de geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$	37
Figura 14 -	Distribuição de pureza radioquímica do eluato de geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$	38

Figura 15 - Valores do pH do eluato de geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$	38
Figura 16 - Valores da pureza radioquímica de radiofármacos.	39
Figura 17 - Valores do pH dos radiofármacos DMSA, DTPA, MDP e MIBI	41
Figura 18 - Valores dos percentuais de eficiência de marcação vs tempo.	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Radiofármacos para diagnóstico clínico produzidos no Brasil	20
Tabela 2 -	Testes de controle de qualidade do eluato de gerador de $^{99}\text{Mo} / ^{99m}\text{Tc}$. .	21
Tabela 3 -	Informações sobre a cromatografia em camada delgada para controle de qualidade de radiofármacos fornecido em bula pelos fabricantes com valores de Rf e Pureza Radioquímica	32
Tabela 4 -	Informações sobre a faixa de pH para controle de qualidade de radiofármacos fornecido em bula pelos fabricantes e farmacopeias	33
Tabela 5 -	Relação de produtos, custos e número de análises possíveis necessários para o controle de qualidade em clínicas de medicina nuclear	44

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 Histórico	13
2.2 Radionuclídeo	14
2.2.1 Tecnécio, “o elemento 43”	15
2.3 Sistema de Geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$	17
2.4 Radiofármacos marcados com ^{99m}Tc	18
2.5 Controle de Qualidade de Radionuclídeo e Radiofármacos	21
2.5.1 Testes Físico-químicos	21
3 MATERIAIS E MÉTODOS	25
3.1 Controle de Qualidade do Eluato do Gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$	25
3.1.1 Avaliação da Pureza Radionuclídica (Teor de ^{99}Mo)	26
3.1.2 Avaliação da Pureza Química	27
3.1.3 Avaliação da Pureza Radioquímica	28
3.1.4 Avaliação do Potencial Hidrogeniônico (pH)	30
3.2 Controle de Qualidade dos Radiofármacos	30
3.2.1 Avaliação da Pureza Radioquímica (PRQ)	31
3.2.2 Estudo da Estabilidade	33
3.2.3 Capacitação do Corpo Técnico	34
4 RESULTADOS	35
4.1 Eluato do Gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$	35

4.1.1 Avaliação da Pureza Radionuclídica (Teor de Molibdênio)	35
4.1.2 Avaliação da Pureza Química	36
4.1.3 Avaliação da Pureza Radioquímica	37
4.1.4 Avaliação do Potencial Hidrogeniônico (pH)	38
4.2 Radiofármacos	39
4.2.1 Avaliação da Pureza Radioquímica	39
4.2.2 Avaliação do Potencial Hidrogeniônico (pH)	40
4.2.3 Estudo da Estabilidade	41
4.3 Implementação dos testes nos SMN	43
4.3.1 Avaliação dos custos	43
4.3.2 Capacitação do Corpo Técnico	44
5 CONCLUSÕES	45
6 PERSPECTIVAS FUTURAS	46
REFERÊNCIAS	47
Apêndice A – FICHA DE CONTROLE DE QUALIDADE DO ELUATO DE TECNÉCIO-99M E FÁRMACOS MARCADOS COM TECNÉCIO-99M	51
Anexo A – RESOLUÇÃO Nº 38, DE 4 DE JUNHO DE 2008	55

1 INTRODUÇÃO

Um radiofármaco é uma substância que, por sua forma farmacêutica, quantidade e qualidade de radiação, pode ser utilizada no diagnóstico e tratamento de seres vivos, qualquer que seja a via de administração utilizada. Para isso, deve-se selecionar o radionuclídeo e o fármaco de modo que atendam às necessidades do diagnóstico e que permitam obter imagens com qualidade e com menor dose ao paciente. Dessa forma, otimizando procedimentos afim de minimizar os riscos aos pacientes, trabalhadores e indivíduos do público.

Em medicina nuclear, cerca de 95% dos radiofármacos são usados para fins diagnósticos, enquanto o restante é utilizado para terapia. Normalmente possuem efeito farmacológico mínimo, pois são usados em pequenas quantidades. Entretanto, por serem administrados em humanos, devem ser estéreis, livres de elementos pirógenos e sofrer todas as medidas de controles de qualidade requerida a uma droga convencional (SAHA, 2010).

No Brasil, não havia normas que regulamentassem o controle de qualidade em SMN até o ano de 2008. Provavelmente, devido a isso, os SMN não realizam os testes para verificação da qualidade dos radiofármacos utilizados e, como consequência, não há informações das reais condições da qualidade dos radiofármacos no momento da administração ao paciente.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em sua Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 38 de 4 de Junho de 2008, dispôs que o serviço de medicina nuclear deve realizar o controle de qualidade do eluato dos geradores e radiofármacos conforme recomendações dos fabricantes, evidências científicas ou compêndios oficiais aceitos pela ANVISA (Anexo A) (ANVISA, 2008).

Portanto, este trabalho visou avaliar a qualidade do eluato de gerador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ e dos radiofármacos marcados com ^{99m}Tc mais utilizados nos SMN de alguns Estados da Região Nordeste com relação às purezas radionuclídicas, químicas e radioquímica e pH. Também objetivou inserir os procedimentos de controle de qualidade dos eluatos e radiofármacos na rotina dos respectivos serviços, conforme atualmente exigido pela ANVISA.

Sendo assim:

- Realizar o controle de qualidade do eluato de gerador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$;
- Realizar o controle de qualidade dos radiofármacos mais utilizados (DMSA, DTPA, MDP,

MIBI) marcados com ^{99m}Tc ;

- Avaliar a estabilidade dos referidos radiofármacos estudados;
- Promover o treinamento do corpo técnico do SMN para a realização do controle de qualidade de radiofármacos baseados em ^{99m}Tc como exigido pela RDC nº 38 da ANVISA.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Histórico

Historicamente, os radiofármacos começaram a ser utilizados em 1910, após o uso de injeções de rádio em lesões cutâneas de lúpus por Wickman e Degrais. Mais tarde, em 1913, Frederick Proeschler publicou sobre a injeção intravenosa de rádio para tratamento de várias doenças (TUBIS; WOLF, 1976). Vários cientistas se destacaram no desenvolvimento da medicina nuclear durante o início do século XX, dentre eles: Marie Sklodowska, mais tarde Marie Curie, Henri Becquerel, Pierre Curie, Irène Curie e Frèdrèric Joliot (EARLY; LANDA, 1995; OLIVEIRA; LEÃO, 2008).

Em 1927, Blumgart e Yens fizeram o uso do primeiro radionuclídeo em humanos, injetando em corrente sanguínea uma solução salina com radônio. Mais tarde, em 1938, estudos como o de Hertz, Roberts e Evan sobre a função da tireoide com o uso de iodo-121, marcaram o início do uso sistemático dos radionuclídeos na clínica médica (WAGNER, 2006; IAEA, 2007; OLIVERA; LEÃO 2008).

Os radiofármacos tiveram duas divisões históricas bem marcantes, geralmente 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 proveniente do Oak Ridge National Laboratories anunciando a disponibilidade de radionuclídeos ao setor privado. Pouco tempo depois, o Brookhaven National Laboratories também disponibilizou ao setor privado os radionuclídeo por eles produzidos (EARLY, 1995; EARLY; LANDA, 1995; OLIVEIRA; LEÃO, 2008).

Nesta época, os radionuclídeos eram disponibilizados sem nenhuma garantia de esterilidade e apirogenicidade, sendo incluídos estes parâmetros somente no final da década de 40, quando a Abbot Laboratories decidiu comprar a produção de radionuclídeo e transformá-los em radiofármacos para uso médico, tornando-se, assim, a primeira produtora de radiofármacos do mundo. Somente após cinco anos, outras empresas como a Squibb Co. e a Nuclear Consultants Corporation começaram a se interessar pelo setor (EARLY, 1995; OLIVEIRA; LEÃO, 2008). Em 1950, o primeiro radiofármaco comercialmente disponível foi o Iodo-131 (WAGNER, 2006).

A Fase II foi deflagrada com a descoberta do tecnécio (Tc-99m), naquela época denominado

de “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 de radiação gama ideal para a formação de imagens (140 keV) e se enquadrou de forma perfeita no projeto de desenvolvimento de uma metodologia para a produção de radionuclídeo de meia-vida curta, liderada pelo Brookhaven National Laboratories. Em 1957, foi então anunciado o desenvolvimento do gerador de tecnécio, pelo sistema $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ (EARLY, 1995; EARLY; LANDA, 1995; OLIVEIRA; LEÃO, 2008).

No Brasil, os primeiros passos nesse sentido foram dados a partir de 1956 quando, pelo convênio entre o Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) e Universidade de São Paulo (USP), foi criado o Instituto de Energia Atômica (IEA). Em 1959, começaram os trabalhos pioneiros do IEA no campo dos radionuclídeo com a produção de I-131 para aplicação médica. Somente quatro anos mais tarde, em 1963, o IEA, atualmente o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), começou a produção rotineira de radioisótopos e, depois, a inclusão de boas práticas de fabricação de radiodifármacos (SILVA, 2002; OLIVEIRA; LEÃO, 2008).

2.2 Radionuclídeo

A escolha de um radiofármaco para aplicação em diagnóstico ou terapia em MN depende das características tanto dos radionuclídeos como dos fármacos. A seleção é efetuada com base nas características dos equipamentos de detecção disponíveis e na necessidade da redução da dose ao paciente (THRALL; ZIESSMAN, 2003; SAHA, 2010).

Do ponto de vista do radionuclídeo para aplicação diagnóstica, esse deve possuir como características principais (THRALL; ZIESSMAN, 2003):

- Emissão gama com energia bem definida para detecção externa em tomografia computadorizada por emissão de fóton único;
- Tempo de meia-vida efetiva ¹ compatível para aplicação desejada;
- Atividade específica alta;
- Disponibilidade rápida e custo baixo;
- Possuir pureza radionuclídica, radioquímica e química adequadas;

¹ O tempo de meia-vida é tempo necessário para que um certo nuclídeo radioativo tenha o seu número de desintegrações ou atividade por unidade de tempo reduzida a metade. A meia-vida biológica é o tempo necessário para que metade de uma substância seja removida do organismo por um processo químico ou físico. A meia-vida efetiva é a combinação de meia vida física e biológica que corresponde ao tempo em que a dose de radiação do órgão exposto à radiação fica reduzida a metade.

- Capacidade de ser ligado ao composto desejado em reações estáveis.

Para minimizar doses e administrar a atividade capaz de produzir adequadamente imagens, o radionuclídeo deve possuir meia-vida suficientemente longa para permitir a preparação, administração do fármaco e realização dos exames, porém suficientemente curta para uma eliminação efetiva mais rápida. Dentre os vários radionuclídeos disponíveis aquele que possui essas características é o ^{99m}Tc (THRALL; ZIESSMAN, 2003; ZOLLE, 2007; SAHA, 2010).

2.2.1 Tecnécio, “o elemento 43”

O elemento ^{99}Mo é obtido por bombardeando uma tira de molibdênio com núcleos de deutérios de 8 MeV a distância de 93,98 cm do alvo do ciclotron. O ^{99}Mo tem uma meia-vida de 66 horas e decai por emissão β^- para um isótopo de meia-vida curta, que possui propriedades químicas diferentes do molibdênio e uma meia-vida de 6 horas, sendo identificado como elemento 43 (SCHWOCHAU, 1997; ZOLLE, 2007).

O elemento 43 foi descoberto em 1937 por Carlos Pierre e Emilio Segrè em uma amostra obtida pelo Berkeley Radiation Laboratory (hoje, Lawrence Berkeley Radiation Laboratory) na Califórnia e denominado de tecnécio apenas 10 anos após sua descoberta (SCHWOCHAU, 1997; ZOLLE, 2007).

O elemento tecnécio pertence ao grupo VIIB da tabela periódica, entre o manganês e o rênio. O raio atômico do tecnécio é semelhante ao do rênio, portanto, muitas semelhanças são encontradas entre os dois elementos. A configuração eletrônica do átomo do tecnécio é descrita por $[\text{Kr}]4d^65s^1$, indicando o 4d e o 5s como orbitais contribuintes para o estados oxidativos do elemento. O tecnécio existe em 8 estados oxidativos, variando de (VII) a (-I) (SCHWOCHAU, 1997; DILWORTH; PARROT, 1998; JURISSON; LYDON, 1999; ZOLLE, 2007).

O maior estado de oxidação é ocupado pelo ânion pertecnetato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), que é eluído do gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. Entretanto, a produção de fármacos marcados com tecnécio exige a presença de estados oxidativos mais baixos, que são obtidos na presença de agentes redutor (Sn^{2+}) adequados. Assim, durante a reação, os ligantes estabilizam o baixo estado oxidativo, caso contrário, o TcO_2 coloidal é formado em meio aquoso (NOWOTNIK, 1994; LEVER, 1995; NOSCO; BEATY-NOSCO, 1999).

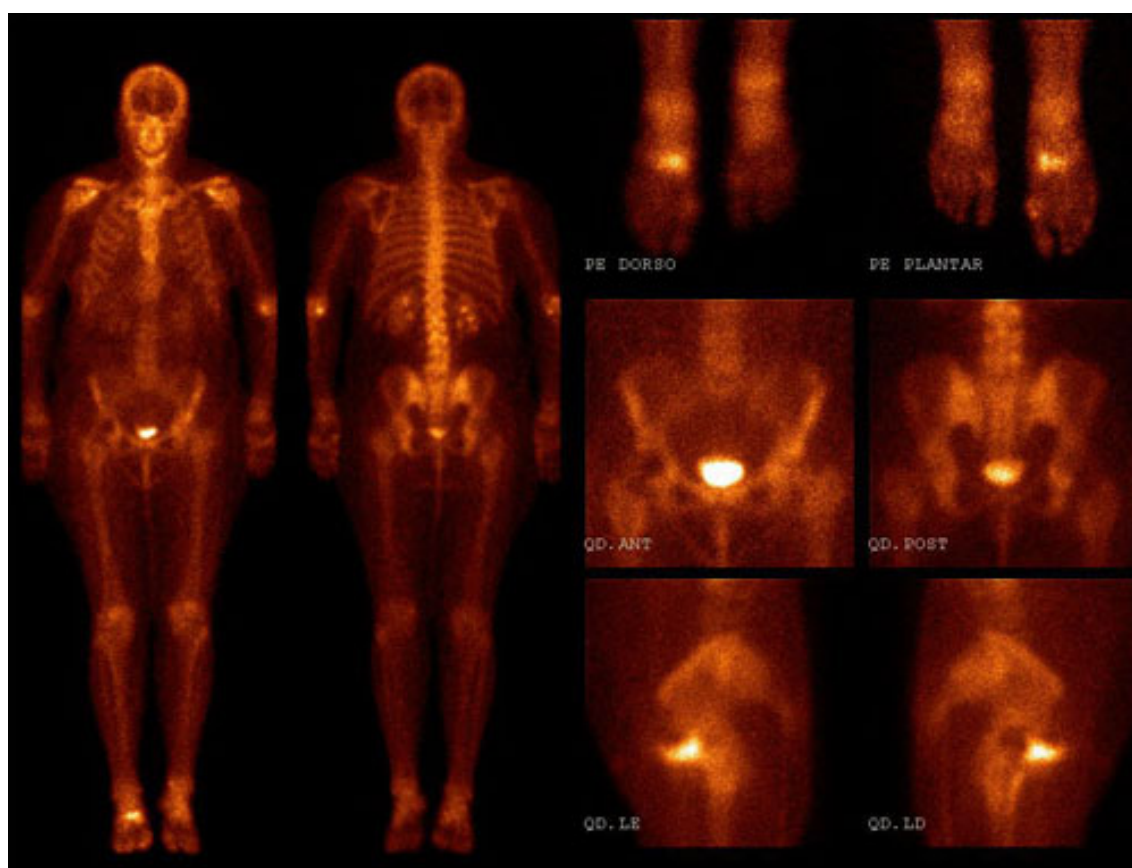
A partir de então, os diagnósticos de medicina nuclear baseados em fármacos marcados com ^{99m}Tc cresceram cerca de 85%. A razão para esse crescimento tão rápido pode ser atribuído as propriedades nucleares do ^{99m}Tc serem ideais para os procedimentos, disponibilidade

de distribuição mundial do gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ e o desenvolvimento de novas técnicas de marcação (MARQUES *et al.*, 2001; OLIVEIRA *et al.*, 2006; ZOLLE, 2007).

Assim, a partir da introdução de kits liofilizados tornou-se muito fácil obter produtos marcados. Os kits estéreis para marcação contêm substâncias na forma liofilizada, são distribuídos comercialmente e utilizados para preparar rapidamente fármacos marcados com ^{99m}Tc antes da administração em pacientes (SCHWOCHAU, 1997; ZOLLE, 2007; SAHA, 2010).

O pertecnetato de sódio e os radiofármacos marcados com ^{99m}Tc têm afinidade com órgãos ou sistemas específicos e avaliam: a delineação do fluxo sanguíneo em órgãos como o pulmão (embolismo), coração (isquemia / infarto), e cérebro (má perfusão); o estado funcional da tireoide, fígado (função hepatocítica), rins, ou sistema hepatobiliar (colecistite aguda); e para detectar tumores e crescimento metastáticos em estruturas ósseas e mais especificamente, tumores somatotróficos (Figura 1) (ZOLLE, 2007).

Figura 1 – Imagem de cintilografia óssea realizada com um fármaco difosfonado marcado com ^{99m}Tc .



Fonte: NUCLEAR, 2012

O desempenho da estrutura química e biológica para os radiofármacos marcados com ^{99m}Tc varia consideravelmente com o órgão em estudo. Sendo assim, para a sua produção necessitam de estudos aprimorados que possuem como fonte a pesquisa de novas moléculas estimulada

pela demanda por novas aplicações médicas (ZOLLE, 2007; SAHA, 2010).

2.3 Sistema de Geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$

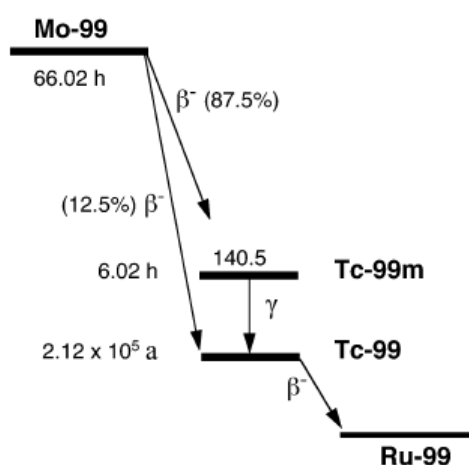
A importância dos geradores de radionuclídeos reside no fato de que eles são facilmente transportáveis e servem como fontes de radionuclídeos de vida curta em instituições distantes do local de instalações de ciclotron ou reator (SCHWOCHAU, 1997; ZOLLE, 2007; SAHA, 2010).

Um gerador de radionuclídeos é construído através do princípio de equilíbrio transiente entre o radionuclídeo pai de meia-vida longa e o radionuclídeo filho de meia-vida curta. As propriedades químicas do nuclídeo filho devem ser diferentes daquelas do nuclídeo pai de modo que o primeiro possa ser facilmente separado do segundo (ZOLLE, 2007; SAHA, 2010).

O radionuclídeo ^{99}Mo tem meia-vida de 66 h e decai por emissão β^- ; 87% deste decaimento gera um estado metaestável (^{99m}Tc), e os 13% restantes o estado fundamental, ^{99}Tc . O ^{99}Mo possui fótons de transição de 740 e 780 keV (MARQUES *et al.*, 2001; MORAES *et al.*, 2005; SAHA, 2010).

O radionuclídeo ^{99m}Tc tem um tempo de meia-vida de 6 h e decai para o tecnécio-99 por transição isomérica de 140 keV. Aproximadamente 10% dessa transição é via conversão interna. O estado fundamental (^{99}Tc) tem um tempo de meia-vida de $2,1 \times 10^5$ anos e este decai para o ^{99}Ru estável por emissão β^- (Figura 2) (MARQUES *et al.*, 2001; MORAES *et al.*, 2005; SAHA, 2010).

Figura 2 – Esquema do decaimento do ^{99}Mo para o ^{99}Ru



Fonte: Autoria própria.

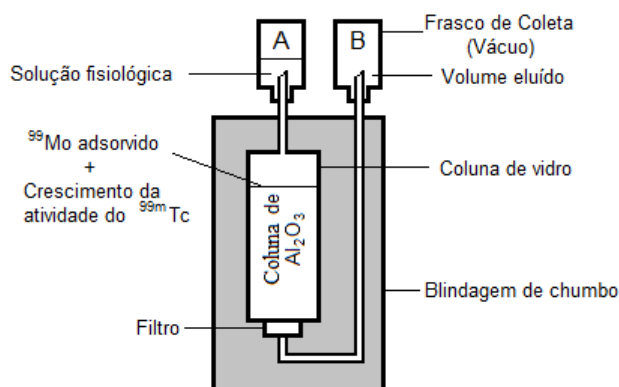
Devido aos tempos de meia-vida do ^{99}Mo e ^{99m}Tc diferirem por um fator de 11, esses

dois radionuclídeos foram empregados para a construção de um gerador. O uso do gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ é devido às características físicas do ^{99m}Tc , isto é, meia-vida curta (apenas 6h), cerca de 90% e fótons de 140 keV (THRALL; ZIESSMAN, 2003; ZOLLE, 2007; SAHA, 2010); além das características químicas do tecnécio.

O gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ consiste de uma coluna de vidro ou plástico equipado com um disco poroso no fundo. A coluna é preenchida com material adsorvente, como resina de troca catiônica ou aniônica, alumina e zircônia, no qual o ^{99}Mo é adsorvido. A concentração da atividade do ^{99m}Tc aumenta com o decaimento do ^{99}Mo até que o equilíbrio transiente é atingido. Como há diferenças nas propriedades químicas, a concentração da atividade do ^{99m}Tc é eluída em um estado de livre de carreador com um solvente apropriado, deixando o ^{99}Mo na coluna (ZOLLE, 2007; ANDRADE; LIMA, 2010; SAHA, 2010).

Um esquema do gerador é apresentado na Figura 3 (SAHA, 2010).

Figura 3 – Sistema típico de um gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. O eluente em frasco A passa através da coluna e é coletado no frasco B sob vácuo.



Fonte: Autoria própria.

Um gerador de radionuclídeo deve ser estéril e livre de elementos pirógenos, simples e fornecer um alto rendimento do nuclídeo filho de forma reprodutível e repetitiva. Deve ser devidamente blindado, a fim de minimizar a exposição à radiação e robusto e compacto para o transporte (THRALL; ZIESSMAN, 2003; ARAÚJO, 2005).

2.4 Radiofármacos marcados com ^{99m}Tc

O princípio básico da marcação do ^{99m}Tc envolve a redução de $^{99m}\text{Tc}^+$ a um estado de oxidação em que se liga à molécula quelante de interesse. Na maioria dos casos, kits de radiofármacos para serem marcados com ^{99m}Tc estão disponíveis comercialmente para uso clínico de rotina (Figura 4). Esses kits contêm o agente quelante de interesse e um agente redutor em

quantidades apropriadas; em alguns kits, são adicionados estabilizadores adequados (NOSCO; BEATY-NOSCO, 1999).

Figura 4 – Modelo dos frascos de kit liofilizado de radiofármacos fornecidos aos SMN.



Fonte: Autoria própria.

Os Limites de volume e de atividade de ^{99m}Tc que podem ser adicionados aos frascos, além do tempo de validade são fornecidos na bula fornecida dos fabricantes. Para a maioria dos radiofármacos marcados com tecnécio, o tempo de estabilidade é de 6h após marcado (MARQUES *et al.*, 2001; ARAÚJO, 2005).

Os primeiros radiofármacos de ^{99m}Tc foram desenvolvidos aproveitando propriedades fisiológicas, tais como adsorção, distribuição, metabolismo e excreção de vários complexos de ^{99m}Tc , e até hoje têm sido usados conforme listado na Tabela 1 (JURISSON; LYDON, 1999).

O uso de radiofármacos em medicina diagnóstica é menos difundida que o uso de raios X e há uma larga variação de práticas de país para país. Na Espanha, no período de 1999 a 2000, o percentual de cintilografias ósseas foi de quase 45%, com 15% para exames de tireoide e pouco mais de 10% para cintilografias do miocárdio (MARTIN-COMIN *et al.*, 2005). Na Alemanha, de 1996 a 2002, 36,7% do total de exames são da tireoide, seguido de 27,1% para cintilografias ósseas e de 11,1% para exames do miocárdio (STAMM-MEYER *et al.*, 2006). No Japão, em 2002, estudos de cintilografia óssea corresponderam a 35%, seguido por perfusão do miocárdio com 24% e da perfusão do cérebro com 12% (UNSCEAR, 2008).

Já no Brasil no período de 2000 a 2005, estudos realizados na Região Nordeste apontaram que, em Pernambuco, o percentual é de 50,6% para exames do miocárdio, 22,7% para cintilografias ósseas, 6,0% para estudos renais e a 3,9% para a tireoide (ARAÚJO *et al.*, 2010); no estado da Paraíba, exames de cintilografias do miocárdio somam 43,0%, cintilografias ósseas, 31,0%, exames de tireoide, 10% e renal 6% (YANO *et al.*, 2007); já em Alagoas, 53,0% correspondem às cintilografias do miocárdio, 19,0% para as ósseas, 12,0% para os exames de tireoide e 3,0% para os renais (YANO; LIMA, 2010).

Tabela 1 – Radiofármacos para diagnóstico clínico produzidos no Brasil

Fármacos	Radioisótopo	Aplicações
ECD	Tecnécio-99m	Cérebro
Pertecnetato	Tecnécio-99m	Glândulas Salivares, Estômago
NaI	Iodo-123 e Iodo-131	Tiróide
Estanho Colóidal	Tecnécio-99m	Fígado
Fitato	Tecnécio-99m	Fígado
MIAA	Tecnécio-99m	Fígado
MAA	Tecnécio-99m e Iodo-131	Pulmão
MIBG	Iodo-123 e Iodo-131	Coração, Tumores
Cloreto de Tálío	Tálío-201	Coração, Tumores
SAH	Crono-51	Intestino
Citrato de Gálio	Gálio-67	Tecidos moles, Tumores, Infecções
EDTPM	Samário-153	Ossos
MDP	Tecnécio-99m	Ossos
PIRO	Tecnécio-99m	Ossos, Coração
Dextran 500	Tecnécio-99m	Sistema Linfático
DMSA	Tecnécio-99m	Rins
GHA	Tecnécio-99m	Rins
DTPA	Tecnécio-99m	Rins
Hippuran	Iodo-123 e Iodo-131	Rins
FDG	Flúor-18	Coração, Cérebro, Tumores, Infecção
In-DTPA-octreotídeo	Índio-111	Oncologia
Lu-octreotato	Lutécio-177	Oncologia
Y-Citrato	Ítrio-90	Radiosinoviotese
Y-Hidroxiapatita	Ítrio-90	Radiosinoviotese

Fonte: UAMS, 2012

Para a manutenção da sensibilidade e qualidade desses radiofármacos, farmacopeias internacionais, como as farmacopeias americana (USP) e europeia (EP), recomendam a realização de testes (Tabela 2) a nível de fabricantes e usuários finais, ou seja, SMN. Tais testes são responsáveis por garantir que os radiofármacos possam ser administrados em humanos. Há, porém, uma limitação devido ao tempo de execução de todos os testes propostos (EP, 2008 (a), 2008 (b), 2008 (c), 2008 (d), 2008 (e), 2008 (f); USP, 2009).

Tabela 2 – Testes de controle de qualidade do eluato de gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$

Teste	Farmacopeia Americana (USP)	Farmacopeia Europeia (EP)
Pureza Radionuclídica	0,15kBq de ^{99}Mo /1MBq de ^{99m}Tc	1kBq de ^{99}Mo /1MBq de ^{99m}Tc
Pureza Química do eluato (Al)	10 $\mu\text{g/ml}$ (10ppm)	10 $\mu\text{g/ml}$ (10ppm)
Pureza Radioquímica	95%	95%
Determinação do pH	4,5 - 7,5	4,0 - 8,0

2.5 Controle de Qualidade de Radionuclídeo e Radiofármacos

Os radionuclídeos e radiofármacos são destinados para a administração em seres humanos e, por isso, é imprescindível que passem por medidas rigorosas de controle de qualidade. Basicamente os controles de qualidade envolvem vários testes específicos e medidas a fim de que seja garantidas a pureza, a identidade do produto, a segurança biológica e a eficácia dos radiofármacos segundo farmacopeias internacionais como a americana (USP) e a europeia (EP) (ZOLLE, 2007; SAHA, 2010).

Os testes de controle de qualidade estão divididos em duas categorias: físico-químicos e biológicos. Os testes físico-químicos indicam o nível de impurezas radionuclídicas e radioquímicas e determinação do pH, força iônica, osmolalidade, e estado físico da amostra. Os testes biológicos estabelecem a esterilidade, apirogenicidade e toxicidade do material (SAHA, 2010).

2.5.1 Testes Físico-químicos

Vários testes físico-químicos in vitro são essenciais para determinação da pureza e integridade do eluato e radiofármacos. Alguns desses testes são exclusivos para os radiofármacos porque eles contêm radionuclídeos (SAHA, 2010).

2.5.1.1 Pureza Radionuclídica

A pureza radionuclídica é definida como a fração total da radioatividade pela forma radionuclídica desejada presente no radiofármaco. As impurezas surgem de reações nucleares externas devido a isótopos impuros no material do alvo ou a partir subprodutos da fissão de elementos pesados no reator (IAEA, 2006; VALABHAJOSULA *et al.*, 2010).

A pureza radionuclídica é determinada pela medição das meia-vidas e características das radiações emitidas individualmente de cada radionuclídeo. Os radionuclídeos que radioação eletromagnética são distinguidos uns dos outros pela energia de sua radiação nos espectros obtidos por meio de detectores como NaI(Tl) e o HPGe (IAEA, 2006; SAHA, 2010; VALABHAJOSULA *et al.*, 2010).

Em geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, a contaminação por ^{99}Mo , além de detector de NaI(Tl) e o detector HPGe, pode ser avaliada utilizando-se do calibrador de doses. Nesse caso, utiliza-se uma blindagem de chumbo na realização de uma das medidas, sendo, então, conhecido como “o método de atenuação” (IAEA, 2006; VALABHAJOSULA *et al.*, 2010).

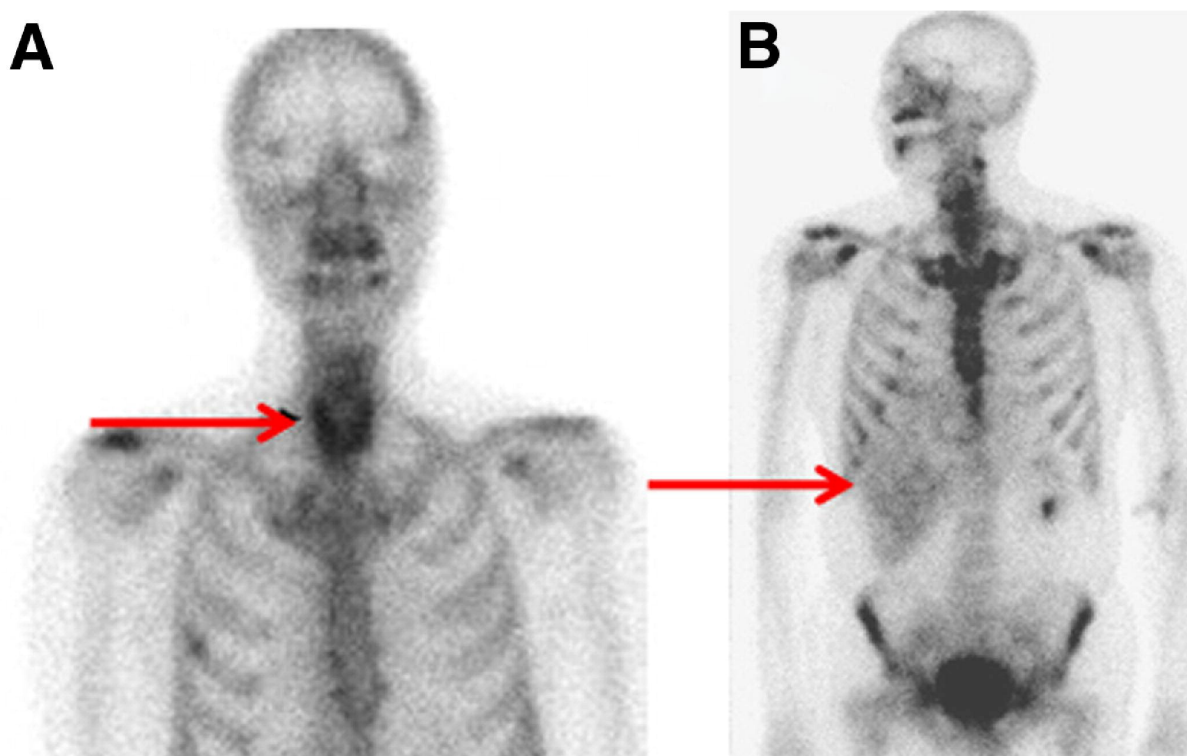
2.5.1.2 Pureza Química

A pureza química de um radiofármaco é a fração do material na forma química desejada ou todas as formas marcadas. Impurezas químicas surgem a partir de uma decomposição do material antes ou depois da marcação e suas adições inadvertidamente durante a marcação prejudica na qualidade do composto. A presença de impurezas químicas pode resultar em moléculas marcadas indesejáveis que interferem na biodistribuição e no diagnóstico (IAEA, 2006; SAHA, 2010; VALABHAJOSULA *et al.*, 2010).

A interação do Al^{3+} com vários radiofármacos é conhecida por alterar biodistribuição deles. As amostras de Al^{3+} são oriundas da coluna de alumina utilizada no gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ e interferem no pH de vários radiofármacos (IAEA, 2006; SAHA, 2010; VALABHAJOSULA *et al.*, 2010). Em altas concentrações, o Al^{3+} pode reagir com o ^{99m}Tc -MDP formando partículas insolúveis, que são incorporadas pelas células no fígado (Figura 5) e baço. Também foram observadas alterações da biodistribuição do pertecnetato livre e do ^{99m}Tc -DTPA (SAHA, 2010; VALABHAJOSULA *et al.*, 2010).

Além desses Marques *et al.* (2001) ressaltava ainda alterações como floculação do ^{99m}Tc -Enxofre Coloidal, levando à retenção do produto nos capilares pulmonares; aglutinação dos ^{99m}Tc -eritrócitos; e aumentando no tamanho das partículas do ^{99m}Tc -Microagregado de albumina, com consequente aumento da concentração do produto nos pulmões.

Figura 5 – Biodistribuição alterada de uma cintilografia óssea causada por impurezas radioquímicas e químicas. (A) A captação da tireoide é causada por pertecnetato livre. (B) A Captação hepática difusa causada por colóides.



Fonte: VALABHAJOSULA *et al.*, 2010

2.5.1.3 Pureza Radioquímica

A pureza radioquímica é definida como a fração da radioatividade total na forma química do radiofármaco. Impurezas radioquímicas surgem da decomposição através da ação de solventes, mudança de temperatura ou pH, luz, presença de agentes oxidantes ou redutores, reações incompletas e radiólise (IAEA, 2006; VALABHAJOSULA *et al.*, 2010).

A decomposição de compostos marcados por radiólise depende da atividade específica do material radioativo, o tipo e a energia da radiação emitida, e o tempo de meia-vida do radionuclídeo. A radiólise é a absorção da radiação por moléculas marcadas resultando na formação de radicais livres com elétrons desemparelhados, que por sua vez leva à decomposição de outras moléculas (ZOLLE, 2007; SAHA, 2010).

Um composto químico quando é exposto à luz, variações de temperatura e pH poderá a sofrer alterações. Por este motivo, todos os radiofármacos são atribuídos um prazo de validade que após expirado não oferece garantia para o uso pretendido (SAHA, 2010; VALABHAJOSULA *et al.*, 2010).

Vários métodos analíticos são usados para detectar e determinar as impurezas radioquímica em um dado radiofármaco. Particularmente importantes, são utilizados métodos de cromatografia em papel, cromatografia em camada fina, eletroforese em gel de poliacrilamida, cromatografia líquida de alta eficiência e destilação (IAEA, 2006; ZOLLE, 2007; SAHA, 2010).

A cromatografia em camada delgada ou em papel é um teste bastante utilizado para determinação da pureza radioquímica do eluato e de radiofármacos de um modo geral, variando os componentes empregados na fase móvel e estacionária (ZOLLE, 2007; SAHA, 2010; VALABHAJOSULA *et al.*, 2010).

2.5.1.4 pH

Todos radiofármacos deve ter uma concentração hidrogeniônica (pH) apropriada para sua estabilidade e integridade. O pH ideal do eluato e do radiofármaco é 7,4, pois é igual ao pH sanguíneo, embora possa variar entre 2 e 9, visto que o sangue possui alta capacidade de tamponamento. O pH da solução pode ser medida utilizando-se um pHmetro ou tiras indicadoras de pH (IAEA, 2006; ZOLLE, 2007; SAHA, 2010; VALABHAJOSULA *et al.*, 2010).

A concentração de íons de hidrogênio tem um papel fundamental no equilíbrio iônico, solubilidade e reações de oxi-redução. Portanto, não é surpresa que o pH afeta diretamente a estabilidade e a pureza radioquímica de vários radiofármacos (HUNG, 1996; VALABHAJOSULA *et al.*, 2010).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado em SMN atuantes na Região Nordeste; sendo 4 serviços instalados em Alagoas, 1 no estado da Paraíba, 5 no estado de Pernambuco, 1 no estado de Sergipe e 2 no estado do Rio Grande do Norte.

Foi adotado como tempo de análise um período de 2 semanas em cada serviço. Durante esse período foram coletados 20 amostras em cada SMN, das quais 10 eram para o eluato de gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ e 10 para os radiofármacos marcados com ^{99m}Tc .

Os radiofármacos foram selecionados de acordo com a frequência de cada exame realizado na rotina dos SMN, sendo os mais utilizados: ácido dimercaptosuccínico (DMSA), ácido dietilenotriamino pentacético (DTPA), metilenodifosfonado (MDP) e 2-metoxi-2-isobutil isonitrila (MIBI).

Os procedimentos experimentais foram realizados em etapas: na primeira foram realizadas os controles de qualidade para o eluato de gerador de $^{99}\text{Mo}-^{99m}\text{Tc}$; na segunda, para os radiofármacos selecionados; na terceira foi realizada o estudo da estabilidade de marcação.

Para a análise estatística foi realizado o teste T de student por meio do software Origin versão 8.0.

3.1 Controle de Qualidade do Eluato do Gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$

Os testes realizados para o controle de qualidade do eluato de ^{99m}Tc foram:

1. Avaliação da Pureza Radionuclídica (Teor de ^{99}Mo);
2. Avaliação da Pureza Radioquímica;
3. Avaliação da Pureza Química;
4. Avaliação do Potencial Hidrogeniônico.

3.1.1 Avaliação da Pureza Radionuclídica (Teor de ^{99}Mo)

O método utilizado para realizar as medidas foi o método da atenuação, que utilizou um cilindro de chumbo de 6 mm de espessura (Figura 6), que serve para atenuar quase 100% da radiação de ^{99m}Tc e em torno de 50% da radiação do ^{99}Mo .

Figura 6 – Ilustração do cilindro de chumbo com 6 mm de espessura utilizado na realização das medidas.



As medidas foram adquiridas nos activímetros de cada SMN da seguinte forma:

1. Medida da radiação de fundo (*background*) no canal denominado ^{99m}Tc sem o cilindro de chumbo (Figura 6);
2. Medida do eluato no canal para ^{99m}Tc sem o cilindro de chumbo;
3. Medida do *background* com o cilindro de chumbo no canal ^{99}Mo ;
4. Medida do eluato dentro do cilindro de chumbo no canal para ^{99}Mo .

Foram realizadas 5 medidas de 30 segundos para todas as medições realizadas como descrito anteriormente. Todos os dados foram registrados em uma planilha específica para registro e identificação das amostras de cada gerador (Apêndice - A).

A partir dessas medidas, tornou-se possível avaliar a pureza da solução, que teve seu resultado expresso por meio da determinação do valor de *MBT* (*Molibdenum BreakThrough*) apresentado na equação 3.1 (ANDRADE; LIMA, 2008).

$$MBT = \frac{2 \times \text{Ativ. liq. do } ^{99}\text{Mo medida com blindagem}}{\text{Ativ. liq. do } ^{99m}\text{Tc sem blindagem}} \quad (3.1)$$

onde:

- Atividade líquida do ^{99}Mo medida com blindagem = Atividade do frasco no cilindro de chumbo - Atividade do background com o cilindro de chumbo vazio;
- Atividade líquida do ^{99m}Tc sem blindagem = Atividade do frasco - Atividade do background.

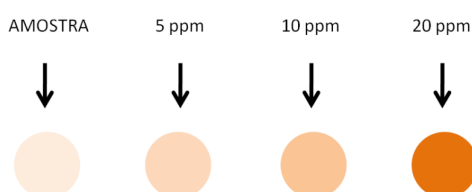
Os resultados foram comparados com o limite de referência de 0,15kBq de ^{99}Mo / 1MBq de ^{99m}Tc como descrito pela farmacopeia americana (USP) e de 1kBq de ^{99}Mo / 1MBq de ^{99m}Tc pela farmacopeia europeia (EP) (EP, 2008 (a), 2008 (b); USP, 2009).

3.1.2 Avaliação da Pureza Química

Para avaliar a presença de alumínio nos eluatos de ^{99m}Tc foi utilizado o teste colorimétrico. A realização do teste procedeu da seguinte forma:

1. Gotejou-se 50 μl da amostra de pertecnetato de sódio e as soluções de aluminato de sódio nas concentrações de 5, 10 e 20 ppm em poços distintos da placa de kline;
2. Gotejou-se 50 μl de solução de alizarina S 0,1% em cada poço contendo as soluções padrão de alumínio e a amostra;
3. Gotejou-se 50 μl de solução de hidróxido de sódio a 1N em cada poço contendo as soluções padrão de alumínio e a amostra;
4. Gotejou-se 100 μl de solução de ácido acético a 1N em cada poço contendo as soluções padrão de alumínio e a amostra;
5. Agitou-se levemente a placa para homogeneizar as soluções;
6. Comparou-se as variações das tonalidades presentes na amostra (Figura 7).

Figura 7 – Esquema do teste de teor de alumínio. Da esquerda para a direita: cor da amostra, cor do padrão de alumínio 5 ppm, cor do padrão de alumínio 10 ppm e cor do padrão de alumínio 20 ppm.

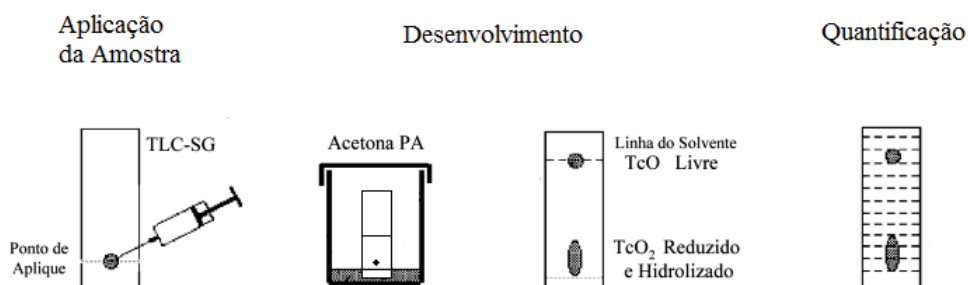


Os resultados foram comparados com o limite de referência de 10 $\mu\text{g/ml}$ (10 ppm) de solução eluída como descrito pelas farmacopeias americanas e europeia (EP, 2008 (a), 2008 (b); USP, 2009).

3.1.3 Avaliação da Pureza Radioquímica

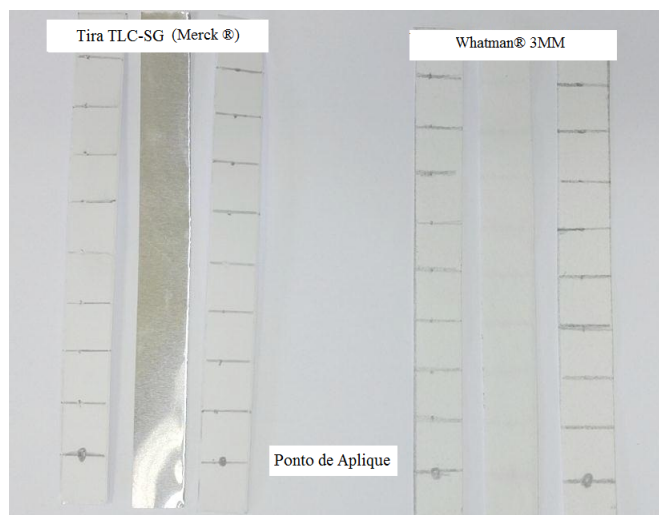
A avaliação da pureza radioquímica do eluato do gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ foi realizada por meio da cromatografia em camada delgada (Figura 8):

Figura 8 – Representação da determinação da pureza radioquímica por cromatografia em camada delgada (TLC–SG) utilizando como solvente a acetona PA.



1. Em uma estante de tubos de ensaio, contendo 3 tubos de ensaio do tipo falcon, inseriu-se 1 ml de acetona PA a cada tubo;
2. Em 3 tiras cromatográficas de dimensões 1 cm x 10 cm, devidamente marcada a cada 1 cm (Figura 9), adicionou-se 50 μl de pertecnetato de sódio no ponto de aplique e esperar secar;

Figura 9 – Amostras das fitas cromatográficas marcadas nas dimensões de 1 cm x 10 cm.



3. Inseriu-se as tiras cromatográficas nos tubos de ensaio;
4. Retirou-se as tiras cromatográficas após, aproximadamente, 10 minutos da realização da corrida;
5. Cortou-se as tiras cromatográficas nas marcações (a cada centímetro);
6. Mensurou-se cada centímetro de tira cortada no activímetro;
7. Anotou-se os valores obtidos em planilha.

As frações químicas do eluato foram identificadas por meio do cálculo do Fator de Referência (R_f) (do inglês *Reference Factor*) apresentado na equação 3.2.

$$R_f = \frac{\text{Dist. percorrida pelo soluto}}{\text{Dist. percorrida pelo solvente}} \quad (3.2)$$

onde:

- Distância percorrida pelo soluto é a altura máxima alcançada pelo soluto;
- Distância percorrida pelo solvente é a altura máxima alcançada pelo solvente.

Os valores obtidos foram comparados ao valor de referência descrito nas farmacopeias americanas e europeia de igual a 0,95 (EP, 2008 (a), 2008 (b); USP, 2009).

Com os valores das atividades obtidas pelo activímetro, foram realizados os cálculos da pureza radioquímica (PRQ) por meio da equação 3.3.

$$PRQ = \frac{\text{Ativ. da parte superior}}{\text{Ativ. total da fita}} \quad (3.3)$$

onde:

- Atividade da parte superior é a atividade mensurada da metade superior da fita;
- Atividade total da fita é a soma das atividades da parte superior e inferior da fita.

A referência determinada pelas farmacopeias americana e europeia é de 95% de pertecnetato de sódio livre (EP, 2008 (a), 2008 (b); USP, 2009).

3.1.4 Avaliação do Potencial Hidrogeniônico (pH)

Para a avaliação do pH foi utilizado o papel indicador de pH com escala de 0 a 14 do fabricante Merck® (Figura 10).

Figura 10 – Papel indicador de pH - Merck®.



O procedimento adotado foi:

1. Em duas tiras distintas, gotejou-se 50 μ l do cloreto de sódio 0,9%, em uma tira, e pertecnetato de sódio, em outra tira;
2. Retirou-se o excesso, se houvesse;
3. Aguardou-se de 1 a 30 segundos para realizar a leitura.

Após efetuadas as leituras, os resultados obtidos com o cloreto de sódio 0,9% e pertecnetato de sódio foram comparados à escala de cores fornecida pelo fabricante das tiras indicadoras de pH. O resultado do cloreto de sódio 0,9% foi utilizado como padrão.

O resultado do pertecnetato de sódio deve estar contido entre os valores de 4,0 a 8,0 como indicado pelas farmacopeias internacionais (EP, 2008 (a), 2008 (b); USP, 2009).

3.2 Controle de Qualidade dos Radiofármacos

Para os radiofármacos selecionados neste trabalho, foram realizados testes para avaliar a pureza radioquímica e o potencial hidrogeniônico (pH).

1. Avaliação da Pureza Radioquímica;

2. Avaliação do Potencial Hidrogeniônico;
3. Estudo da Estabilidade.

3.2.1 Avaliação da Pureza Radioquímica (PRQ)

As especificações para esse teste, bem como os valores de referência com relação a cada radiofármaco, estão mostrados na Tabela 3. Foi utilizado para o MIBI a metodologia de um fabricante e adotada para os demais fornecedores desse fármaco que não disponibilizaram essa informação em suas bulas. Os mesmos foram subdivididos em: MIBI-I (PRQ fornecido pelo fabricante) e MIBI-II (PRQ utilizado do outro fabricante).

A avaliação da pureza radioquímica dos radiofármacos DMSA, DTPA, MDP e MIBI foi realizada por meio da cromatografia em camada delgada, fornecidas em bulas pelos fabricantes. A metodologia geral do procedimento está descrita a seguir:

1. Em uma estante de tubos de ensaio, contendo 6 tubos de ensaio do tipo falcon, foi depositado 1 ml do solvente indicado pelo fabricante, a cada tubo;
2. Em seis placas cromatográficas de dimensões 1cm x 10 cm, devidamente marcada a cada 1 cm (Figura 9, página 28) de material indicado pelo fabricante na Tabela 3, adicionou-se 50 μ l de amostra do radiofármaco em estudo no ponto de aplicação e esperar secar;
3. Inseriu-se as tiras cromatográficas nos tubos de ensaio;
4. Retirou-se as tiras cromatográficas após 10 minutos da realização da corrida cromatográfica;
5. Cortou-se as tiras cromatográficas nas marcações (a cada centímetro);
6. Mensurou-se cada centímetro de tira cortada no calibrador de doses;
7. Anotou-se os valores obtidos em planilha.

Os valores de referência para R_f e % PRQ dos radiofármacos estudados estão descritos na Tabela 3. Para a obtenção dos valores da % PRQ se fez uso da equação 3.4:

Tabela 3 – Informações sobre a cromatografia em camada delgada para controle de qualidade de radiofármacos fornecido em bula pelos fabricantes com valores de Rf e Pureza Radioquímica

Radiofármacos	Fase Estacionária	Fase Móvel	Rf		% PRQ
			$^{99m}\text{TcO}_4^-$	Complexo Marcado	
DMSA	Whatman 3MM	Acetona	1,0	0,0	0,0
	TLC-SG	NaCl 0,9%	1,0	1,0	0,0
DTPA	Whatman 3MM	Acetona	0,9-1,0	0,0	0,0
	Whatman 3MM	NaCl 0,9%	0,9-1,0	0,9-1,0	0,0
MDP	Whatman 3MM	Acetona	0,9-1,0	0,0	0,0
	Whatman 3MM	NaCl 0,9%	0,9-1,0	0,9-1,0	0,0
MIBI	Whatman 3MM	Metanol	0,9-1,0	0,9-1,0	0,0
	TLC-SG	NaCl 0,9%	0,9-1,0	0,0	0,0

$$\%PRQ = 100 - (\%[^{99m}\text{TcO}_4^-] + \%[^{99}\text{TcO}_2]) \quad (3.4)$$

onde:

- % PRQ = Pureza Radioquímica;
- % $[^{99m}\text{TcO}_4^-]$ é a fração do pertecnetato de sódio livre presente na amostra do radiofármaco;
- % $[^{99}\text{TcO}_2]$ é a fração do tecnécio reduzido-hidrolisado presente na amostra do radiofármaco.

3.2.1.1 Avaliação do Potencial Hidrogeniônico (pH)

Na avaliação do pH foi utilizado o papel indicador de pH de escala de 0 a 14 fabricado pela Merck®. O procedimento adotado foi semelhante ao utilizado para a avaliação da determinação de pH do eluato.

Os resultados do pH das amostras de radiofármacos foram descritos na Tabela 4, como indicado em bulas de fabricantes.

Tabela 4 – Informações sobre a faixa de pH para controle de qualidade de radiofármacos fornecido em bula pelos fabricantes e farmacopeias

Radiofármacos	Faixa de pH
DMSA	2,0 - 4,0
DTPA	3,5 - 4,5
MDP	5,5 - 7,0
MIBI	5,0 - 6,0

Fonte: EP, 2008 (c), 2008 (d), 2008 (e), 2008 (f); USP, 2009

3.2.2 Estudo da Estabilidade

Posteriormente à realização da avaliação da qualidade dos eluatos e radiofármacos, foi realizado o estudo da estabilidade dos radiofármacos no Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste (CRCN-NE).

Neste estudo, foram avaliados 25 amostras provenientes de 3 dos SMN participantes, sendo 8 do radiofármacos MDP e 17 do MIBI (5 amostras do MIBI-I e 12 do MIBI-II). Vale ressaltar que, nos SMN, não foram disponibilizados amostras com essa atividade dos radiofármacos DMSA e DTPA para a realização deste estudo.

A avaliação da estabilidade dos radiofármacos foi realizada por meio do percentual de marcação do radiofármaco e pH nos tempos 0 h, 2 h, 4 h e 6 h após a marcação.

Cada teste foi realizado com uma atividade inicial de 370 MBq (10 mCi) e em triplicata do mesmo frasco. E o período de estabilidade indicados nas bulas dos fabricantes são de 4 h para o MDP e de 12 h e 6 h para o MIBI-I e MIBI-II respectivamente

O procedimento utilizado foi o mesmo aplicado para a avaliação da pureza radioquímica e avaliação do potencial hidrogeniônico (pH) dos radiofármacos.

3.2.3 Capacitação do Corpo Técnico

Foram capacitados, ao todo, 14 técnicos que realizam o procedimento de marcação dos kits de radiofármacos em 12 SMN dos 14 participantes.

O corpo técnico foi qualificado a realizar os seguintes procedimentos:

1. Avaliação da pureza radionuclídica, radioquímica e química do eluato;
2. Avaliação da pureza radioquímica dos radiofármacos e
3. Avaliação do potencial hidrogeniônico (pH) do eluato e radiofármacos.

4 RESULTADOS

As respostas obtidas pelo estudo para controle de qualidade de eluato e radiofármacos são apresentadas, comparadas e discutidas com outros trabalhos nas próximas seções. Os resultados apresentam uma confiabilidade de 95%, avaliados mediante o teste T de student.

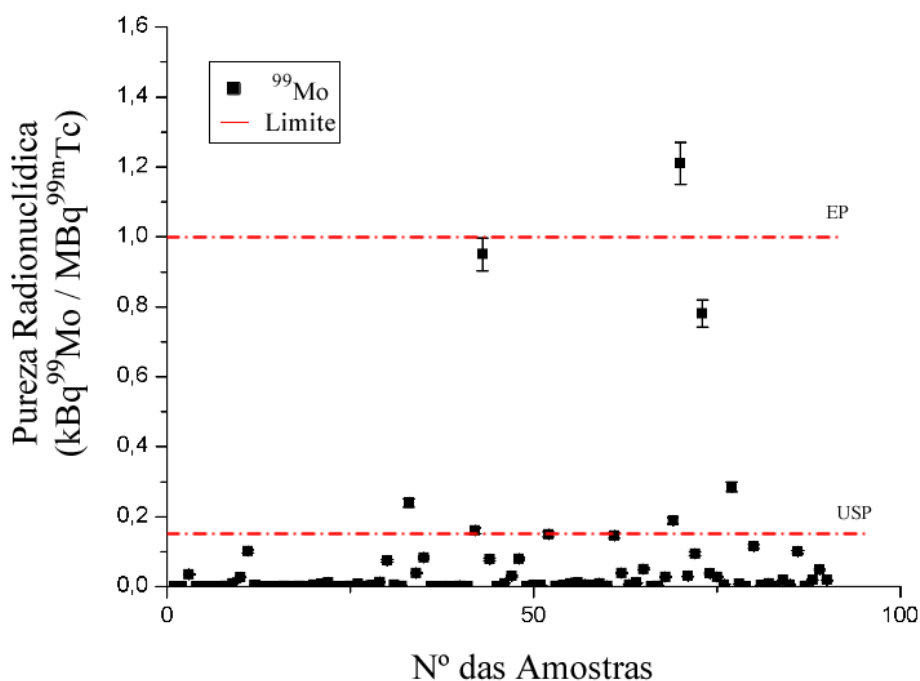
4.1 Eluato do Gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$

Foram analisadas 110 amostras do eluato do pertecnetato de sódio, obtidas de eluições de 28 geradores dos SMN participantes da Região Nordeste.

4.1.1 Avaliação da Pureza Radionuclídica (Teor de Molibdênio)

A Figura 11 mostra os valores de Pureza Radionuclídica das amostras, sendo encontrado apenas 8% das amostras acima do limite da farmacopeia americana.

Figura 11 – Valores de pureza radionuclídica do eluato de geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, com seus respectivos limites.



Nogueira (2001), em um estudo realizado a partir de 5 geradores, encontrou que 12% das amostras apresentaram valores de impureza radionuclídica (^{99}Mo) acima do limite preconizado por farmacopeias internacionais. Tal fato, pode ter sido ocasionado pela disponibilidade de um número maior de geradores estudados e como consequência aumentando o número de amostras.

A técnica utilizada apresentou-se confiável, rápida e segura para a obtenção de valores de MBT em acordo com as farmacopeias USP e EP (EP, 2008 (a), 2008 (b); USP, 2009). Apesar disso, cerca de 20 amostras não puderam ser analisadas devido a falhas de equipamentos e impossibilidades técnicas, como por exemplo: calibrador de doses quebrado, inviabilizando a troca de canal do mesmo.

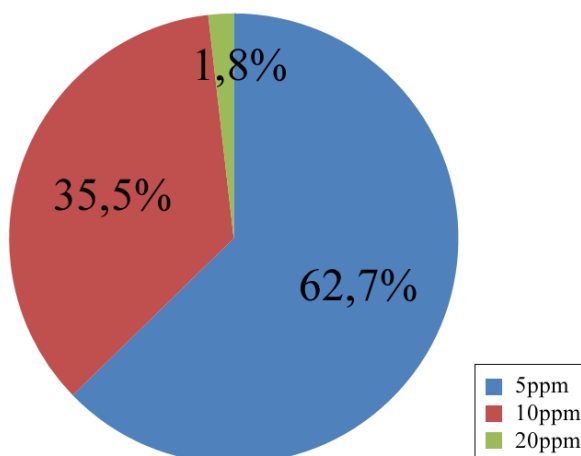
As impurezas radionuclídicas podem ser encontradas nas primeiras eluições e devem ser explicados pelo tempo de espera da chegada do gerador ao SMN. Mesmo assim, segundo Caldas (2008), o valor do MBT não deve exceder o limite determinado pela EP (1kBq de ^{99}Mo / 1MBq de ^{99m}Tc). Foi observado a persistência de níveis altos de molibdênio em eluatos de uma das amostras, que pode ter como causa primária a acomodação da alumina na coluna de vidro contida no gerador (MARQUES *et al.*, 2001; CALDAS, 2008). Uma outra causa seria o tempo que o gerador ficou parado entre eluições, que não se aplica neste caso, muito pelo contrário.

Entretanto não foi encontrado em literatura artigos que mencionem a relação entre eluições sucessivas e o aumento da concentração do molibdênio, havendo a necessidade de realizar estudos futuros para esclarecer essa questão.

4.1.2 Avaliação da Pureza Química

Os resultados estão apresentados na Figura 12.

Figura 12 – Valores de pureza química do eluato de geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.



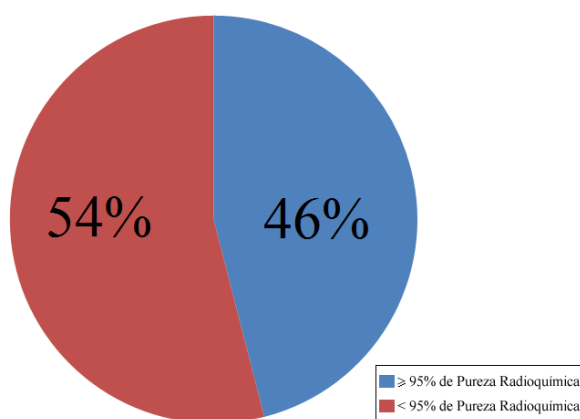
Observa-se que 1,8% das amostras apresentaram valores de teor de Al^{3+} iguais a 20 ppm. Apesar de não deverem ser utilizados, não foi relatado nenhuma alteração nos exames realizados com os radiofármacos marcados com esses eluatos. Elas não deveriam ser utilizadas e não foi relatado nenhuma alteração nos exames. Porém, o uso dessas amostras podem produzir: floculação do ^{99m}Tc -enxofre coloidal, levando à retenção do produto nos capilares pulmonares; aglutinação dos ^{99m}Tc -eritrócitos; formação de colóide pela interação do íon Al^{3+} com os ^{99m}Tc -difosfonatos, permitindo a visibilidade da atividade hepática e esplênica; aumento no tamanho das partículas do ^{99m}Tc -microagregado de albumina, com consequente aumento da concentração do produto nos pulmões e dissociação do complexo ^{99m}Tc -DTPA, aumentando a concentração de tecnécio livre (MARQUES *et al.*, 2001). Nogueira (2001) não encontrou resultados superiores a 10 ppm em seu estudo.

Por ser um teste colorimétrico semi-quantitativo, algumas amostras, por exemplo, com valores acima de 10 ppm podem ser enquadradas no grupo de 10 ppm, devido a avaliação do operador. Mesmo assim é um teste de fácil manipulação e de baixo custo quando comparado a outros métodos, justificando seu uso neste trabalho, que teve contribuição de dois avaliadores.

4.1.3 Avaliação da Pureza Radioquímica

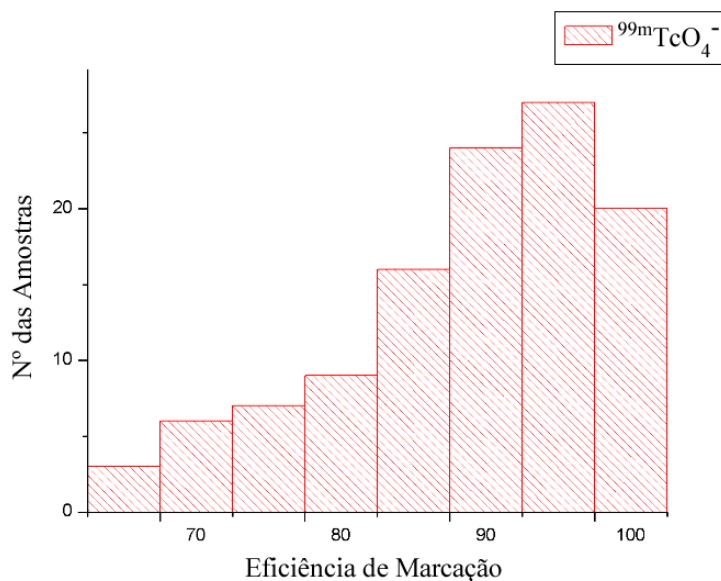
Com relação ao teste que procura avaliar o teor de pertecnetato de sódio livre presente no eluato do gerador, o resultado foi mostrado nas Figuras 13 e 14.

Figura 13 – Valores de pureza radioquímica do eluato de geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.



Os valores de pertecnetato de sódio livre devem ser superiores a 95%, conforme preconizado pelas farmacopeias internacionais (USP e EP) (EP, 2008 (a), 2008 (b); USP, 2009). Valores inferiores a 95% não apresentam valores adequados de pertecnetato de sódio livre suficiente para realizar uma marcação adequada dos radiofármacos e como consequência apresentam uma imagem de qualidade inferior.

Figura 14 – Distribuição de pureza radioquímica do eluato de geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.

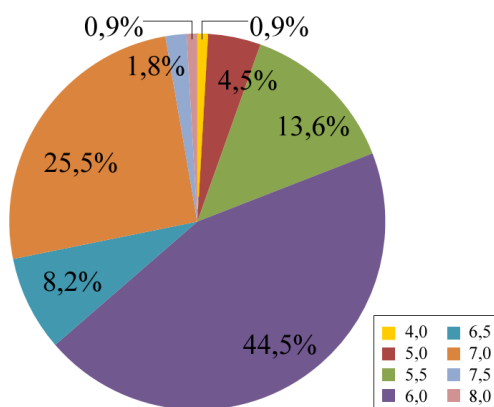


O resultado expresso na Figura 13, demonstrou que cerca de 46% das amostras estão em acordo aos valores preconizados pelas farmacopeias internacionais (USP e EP).

4.1.4 Avaliação do Potencial Hidrogeniônico (pH)

Com 110 amostras analisadas, obteve-se os valores de pH para o eluato apresentados na Figura 15.

Figura 15 – Valores do pH do eluato de geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.



Apesar de haver uma enorme variação do pH das amostras estudadas, todas apresentaram valores na faixa indicada por farmacopeias internacionais, que é entre 4,0 e 8,0 (EP, 2008 (a), 2008 (b)). Em grandes concentrações, valores muito distantes do pH humano que varia entre 7,35 e 7,45 podem causar algumas reações adversas, tais como: cefaléia, sonolência, tontura, confusão mental, enjoos, náuseas, tremores, espasmos musculares e inchaço no rosto, quando

administradas nos pacientes, caso o sistema tamponante do sangue humano não funcione adequadamente (GUYTON; HALL, 2006).

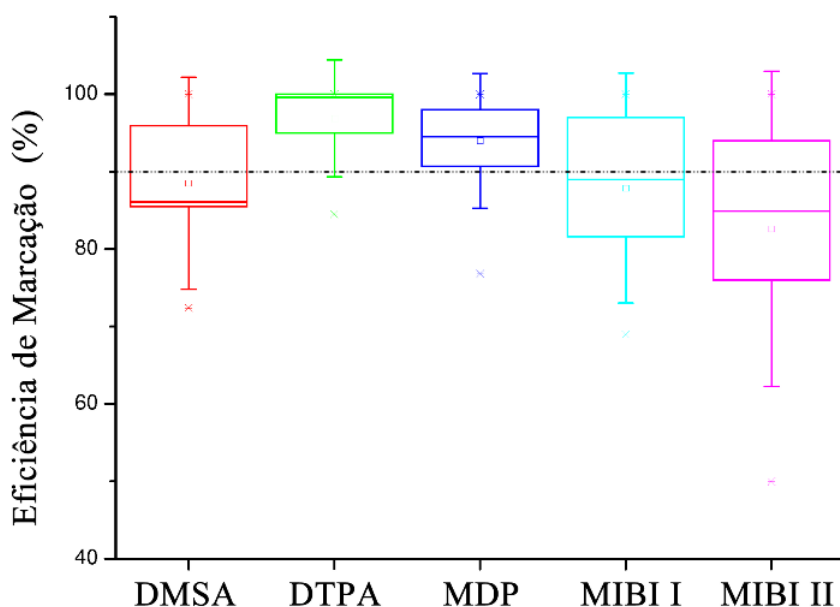
4.2 Radiofármacos

No caso dos radiofármacos marcados com tecnécio, também foram analisados 110 amostras, sendo 9 de DMSA, 11 de DTPA, 40 de MDP e 50 de MIBI.

4.2.1 Avaliação da Pureza Radioquímica

Em relação a pureza radioquímica, os resultados são apresentados na Figura 16.

Figura 16 – Valores da pureza radioquímica de radiofármacos.



Observa-se que as amostras de DMSA e MIBI I apresentaram médias do percentual de marcação um pouco abaixo de 90%. Vale ressaltar que são aceitos em condições especiais (rotina com uma demanda intensa de pacientes ou ausência de obter eluato para realizar uma nova marcação), valores abaixo de 80% para exclusão de um radiofármaco (FARIA, 2011; BENCKE, 2011). Diante disso, apenas algumas amostras do MIBI II deveriam ter sido descartadas. Entretanto, os valores encontrados pode ser consequências da falta de informações contidas em bula para a realização do teste, tendo sido dificultada pelo uso do método de outro fabricante.

Em estudo com MIBI e MDP, Nogueira (2001) avaliou 6 amostras do radiofármaco sestamibi e 1 amostra do MDP, encontrando que 66.7% das amostras de MIBI apresentaram re-

sultado inferior a 90% de pureza radioquímica; e o MDP avaliado estava acima de 90%. Este estudo comprova que o método de cromatografia em camada delgada é eficaz para tal avaliação e apresenta resultados expressivos capazes de determinar o descarte ou não da amostra em estudo.

O uso de radiofármacos com especificações em desacordo ao que é recomendado por farmacopeias internacionais (EP, 2008 (c), 2008 (d), 2008 (e), 2008 (f); USP, 2009) pode acarretar em formações de imagens inadequadas e repetições de exames diagnósticos, gerando custos materiais (FARIA et al., 2011) e nova exposição à radiação tanto do paciente quanto do trabalhador (ANDRADE et al., 2011).

Foi observado durante este estudo o uso inadvertido de radiofármacos fora do prazo de validade e marcação com atividade fora da especificação dos fabricantes. Esse tipo de atividade, além de não condizer com as boas práticas laboratoriais, provoca alterações na marcação do radiofármaco e em sua estabilidade, prejudicando os exames a serem realizados. Sendo assim, os requisitos de marcação exigidos pelos fabricantes devem ser respeitados.

Outra série de fatores, como efeitos de diluição, temperatura, origem da solução fisiológica, falha no processo de marcação devido a erro humano, interações com outros medicamentos interferem na estabilidade e podem levar a marcações inadequadas ou alteração na biodistribuição do produto (MARQUES *et al.*, 2001).

Caso seja respeitados todas as recomendações do fabricante e, ainda assim, a pureza radioquímica esteja abaixo do esperado, além de discutir a amostra o fabricante deve ser informado para ciência e averiguação do caso.

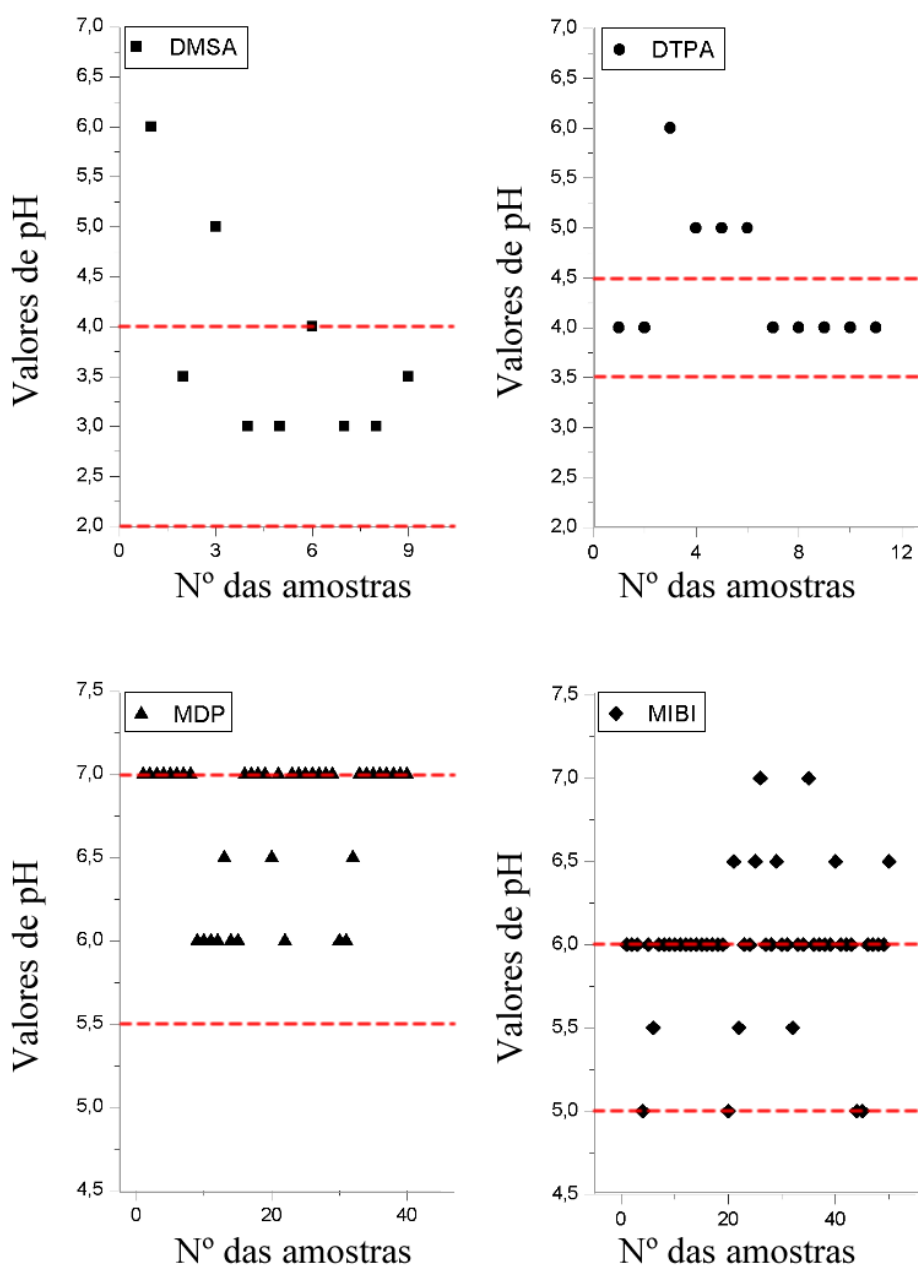
4.2.2 Avaliação do Potencial Hidrogeniônico (pH)

Nas Figuras 17 mostram os valores de pH dos radiofármacos.

Os resultados foram dispostos em gráficos com os limites propostos nas bulas dos fabricantes e farmacopeias internacionais (EP, 2008 (c), 2008 (d), 2008 (e), 2008 (f); USP, 2009).

Observa-se que 2 amostras de DMSA e 4 de DTPA apresentaram valores de pH bastante elevados. Por se tratarem de moléculas com características ácidas, o DMSA e o DTPA apresentam pH predominantemente ácidos, e faixas de pH muito próximas (DMSA, entre 2,0 e 4,0; DTPA, entre 3,5 e 4,5) (EP, 2008 (d), 2008 (f); USP, 2009). Essa faixa de pH é exigida para sua função histológica no organismo, sendo assim, alterações desses valores tanto para mais como para menos são desaconselháveis, pois sua função poderá ser comprometida.

Figura 17 – Valores do pH dos radiofármacos DMSA, DTPA, MDP e MIBI

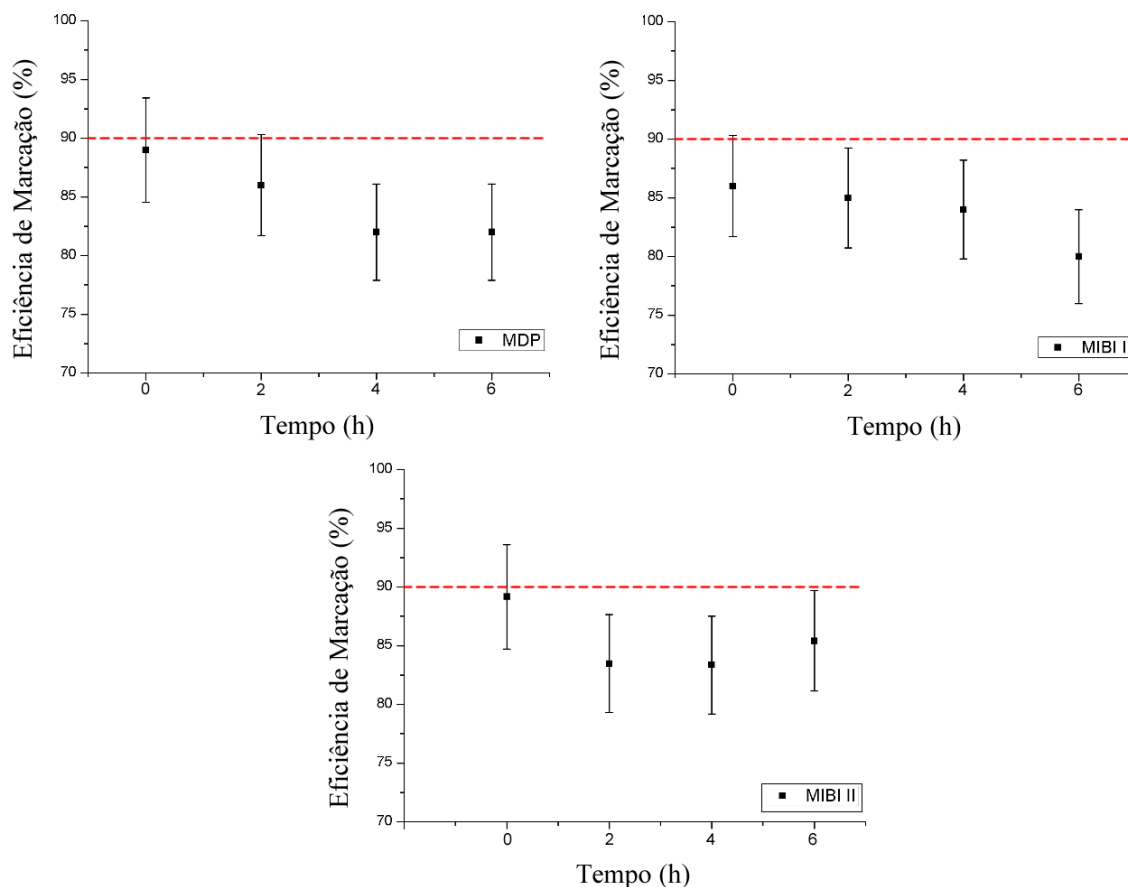


As amostras do MDP apresentaram valores condizentes às faixas de pH determinadas em bulas e farmacopeias internacionais; já para as de MIBI, alguns valores de pH se apresentaram acima do limite máximo, que é 6,0 ao contrário do que foi encontrado por Nogueira (2001) onde estavam todas as amostras de acordo com o preconizado em bulas e farmacopeias internacionais.

4.2.3 Estudo da Estabilidade

A Figura 18 apresenta os resultados para as eficiências de marcação em função do tempo.

Figura 18 – Valores dos percentuais de eficiência de marcação vs tempo.



Tais representações demonstram que as médias não atingiram o valor adequado (>90%), porém estão acima do limite de 80% proposto por Bencke (2011) e Faria (2011).

Marques *et al.* (2001) alertam que reações químicas bastante complexas ocorrem entre as espécies reativas, existindo inúmeros fatores que podem interferir no desenvolvimento adequado dessas reações apesar da aparente simplicidade que os radiofármacos são obtidos, ou seja, mediante simples adição de solução de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ao kit liofilizado. Os efeitos que podem causar interferências nas marcações são: o baixo índice de pertecnetato de sódio livre, o alto grau de concentração de Al^{3+} , entre outros.

As reações de complexação do radioisótopo pelo fármaco podem não ser tão eficientes em consequência da qualidade do eluato, dos componentes dos kits ou dos procedimentos utilizados para as marcações (MARQUES *et al.*, 2001).

O percentual de eficiência de marcação médio apresentado na Figura 18 foi abaixo do desejado. Tendo como causa primária o comportamento de utilizar atividades superiores às especificadas pelo fabricante para marcação dos kits, dependendo da quantidade de pacientes marcados em agenda.

As amostras de MDP não apresentaram a estabilidade esperada (4h após marcação), ficando com uma média de 83% de eficiência de marcação. Já as amostras de MIBI-I e de MIBI-II, como foram denominados neste estudo, não obtiveram estabilidade em acordo aos valores preconizados tanto pelos fabricantes como pelas farmacopeias internacionais (USP, 2009). Isso sugere que um estudo mais detalhado com um número maior de amostras seja realizado, visto que foram analisadas apenas 25 amostras de radiofármacos.

4.3 Implementação dos testes nos SMN

4.3.1 Avaliação dos custos

Segundo Faria *et al.* (2011), o custo de implantação do controle de qualidade em um SMN é oneroso. O investimento inicial, ainda segundo Faria, é de aproximadamente R\$ 33.000,00 para materiais permanentes, sendo que o maior investimento está relacionado com a aquisição do calibrador de doses, representando 85% do valor total, seguido da blindagem para determinação de ^{99}Mo presente no eluato do gerador, representando 10%. Embora o investimento inicial seja aparentemente alto, esse valor representa, aproximadamente, 9% do valor de uma câmara de cintilação tomográfica com um detector, e a taxa mensal de depreciação para os materiais permanentes, de R\$ 273,01, equivale a aproximadamente o valor recebido por um exame de cintilografia óssea (R\$ 190,99 – Tabela SUS ou R\$ 259,12 – Tabela AMB).

No estudo de Faria *et al.* (2011) foi utilizado método de extração para a avaliação da pureza radioquímica do etilenodicisteína dietil éster (ECD) e do MIBI acarretando em um aumento significativo do custo final dos testes de controle de qualidade de radiofármaco.

Para a implantação de um programa de controle de qualidade nos SMN em funcionamento, como no caso dos serviços visitados durante esse estudo, foi considerado que cada SMN deveria adquirir os materiais listados na Tabela 5 para a execução dos testes. Vale ressaltar que a seleção dos materiais foi baseada em procedimentos descritos em bulas dos radiofármacos ou indicados pelas farmacopeias internacionais (EP, 2008 (a), 2008 (b), 2008 (c), 2008 (d), 2008 (e), 2008 (f); USP, 2009).

Diante da avaliação dos custos, que representa uma pequena fração do custo de implantação de um SMN, sugere-se que eles sejam considerados na instalação de novos serviços. No caso de um serviço já em funcionamento, o valor inicial equivale a, aproximadamente, 14 cintilografias ósseas (valor SUS), mostrando que, diante do ganho de qualidade e segurança dos

Tabela 5 – Relação de produtos, custos e número de análises possíveis necessários para o controle de qualidade em clínicas de medicina nuclear

Material	Quantidade	Valor de aquisição (R\$)	Nº de análises possíveis
Acetato de etila	1 l	142,00	1000
Acetona	1 l	105,00	1000
Ácido acético	1 l	133,00	1000
Alizarina S	0,025 kg	40,00	-
Alumínio (Padrão)	0,001 kg	-	-
Blindagem de chumbo	1 un	250,00	Ind
Cuba de vidro	2 un	3,58	Ind
Hidróxido de sódio	1 kg	157,00	-
Metanol	1 l	79,00	1000
Metiletilcetona	1 l	476,00	1000
Papel Whatman 3MM	1 cx	336,00	4800
Papel indicador de pH	1 cx	35,00	100
Placa TLC-SG	1 cx	959,00	800
Placa de Kline	1 un	17,90	Ind
Total (inicial)		2.737,06	
Ind, Indeterminado			

pacientes, os custos da implantação do programa de controle de qualidade podem ser absorvidos no planejamento financeiro dos SMN.

O tempo médio de execução dos testes para o eluato é de 5 minutos para os testes de pureza radionuclídica e pureza química, de 10 minutos para a pureza radioquímica e de 1 minuto para a determinação do pH. No caso dos radiofármacos, a pureza radioquímica possui tempo médio de 10 minutos e a determinação de pH é de 1 min. Diante disso, percebe-se que o tempo total gasto para a realização diária de controles de qualidade não prejudica a rotina do serviço.

4.3.2 Capacitação do Corpo Técnico

Foram treinados 14 profissionais nos SMN visitados, sendo 8 no Estado de Alagoas, 2 no Estado de Paraíba, 2 em Pernambuco, 1 no Rio Grande do Norte e 1 em Sergipe.

Apesar de uma resistência inicial ao treinamento, pois demandava mais uma função atribuída aos técnicos, o corpo técnico de 9 SMN aderiram à capacitação, porém com muitos relatos de que não iriam realizar os testes de controle de qualidade diariamente devido ao acúmulo de tarefas.

5 CONCLUSÕES

- O estudo revelou que a maioria dos SMN não realiza os testes mínimos de controle de qualidade de radiofármacos na rotina, não atendendo a RDC nº 38/2008.
- Os resultados demonstraram a possibilidade de se obter amostras de soluções eluídas de geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ com especificações da garantia de qualidade não conformes com os valores de referência estabelecidos por normas internacionais, o que reforça a necessidade da implantação de programas de controle de qualidade dos eluatos nos SMN.
- Mesmo os eluatos estando em conformidade, observa-se que faz necessário realizar controles de qualidade nos radiofármacos já marcados antes da administração nos pacientes, uma vez que outros fatores podem levar a marcações inadequadas ou alterações na biodistribuição do produto.
- Como as amostras avaliadas quanto à estabilidade não apresentaram os períodos de estabilidade informados em bula dos fabricantes, sugere-se avaliar um número maior de amostras e procedimentos de marcação, afim de tentar associar a instabilidade com problemas de fabricação ou de marcação / manipulação.
- O custo inicial para a implementação do controle de qualidade de radiofármacos é mínimo, visto que todos os equipamentos necessários para a sua realização já estão presentes na radiofarmácia. Sendo assim, o investimento resume-se a compra de produtos químicos, insumos para cromatografia e medidores de pH.

6 *PERSPECTIVAS FUTURAS*

- Elaborar um manual de procedimentos para a realização do controle de qualidade de radiofármacos;
- Realizar acompanhamento e treinamento dos SMN não participantes;
- Estudar a interferência da qualidade do radiofármacos nos exames.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, W. G.; LIMA, F. F. **Avaliação de ^{99}Mo em amostras de eluatos de geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ em clínica do Recife.** In: I SIMPÓSIO DE DOSIMETRIA INTERNA APLICADA À MEDICINA NUCLEAR. [S.l.]: DOSIMN, 2008.
- ANDRADE, W. G.; LIMA, F. F. Avaliação da qualidade dos eluatos de geradores de $^{99}\text{Mo}-^{99m}\text{Tc}$. **Revista Scientia Plena**, v. 6, p. 1–9, 2010.
- ANDRADE, W. G.; SANTOS, P. A. de L.; LIMA, F. R. de A.; LIMA, F. F. **Utilização do Método CCD para Determinação da Pureza Radioquímica de Radiofármacos em Serviços de Medicina Nuclear da Paraíba e Rio Grande do Norte.** In: II SIMPÓSIO DE DOSIMETRIA INTERNA APLICADA À MEDICINA NUCLEAR. [S.l.]: DOSIMN, 2011.
- ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução de Diretoria Colegiada nº 38 de 04 de julho de 2008.** [S.l.], 2008.
- ARAÚJO, A. R.; KHOURY, H. J.; LIMA, F. F. Dose efetiva coletiva na população pernambucana devido a procedimentos diagnósticos em medicina nuclear. **Scientia Plena**, v. 6, n. 4, 2010.
- ARAÚJO, E. B. A Utilização do Elemento Tecnécio-99m no Diagnóstico de Patologias e Disfunções dos Seres Vivos. **Cadernos Temáticos de Química Nova**, n. 6, p. 31–35, 2005.
- BENCKE, M. do R. **Conversa Pessoal.** [S.l.]: International Joint Conference - RADIO 2011, Maio 2011.
- CALDAS, L. V. **Conversa Pessoal.** [S.l.]: I Simpósio de Dosimetria Interna Aplicada à Medicina Nuclear, Abril 2008.
- DILWORTH, J. R.; PARROT, S. J. The Biomedical Chemistry of Technetium and Rhenium. **Chemical Society Reviews**, v. 27, p. 43–55, 1998.
- EARLY, P. J. Use of diagnostic radionuclides in medicine. **Health Physics Journal**, v. 69, p. 649–661, 1995.
- EARLY, P. J.; LANDA, E. R. Use of therapeutic radionuclides in medicine. **Health Physics Journal**, v. 69, p. 677–694, 1995.
- EP, European Pharmacopoeia. **Sodium Pertechnetate (^{99m}Tc) Injection (Fission) Monograph No. 124.** 6. ed. [S.l.], 2008 (a).
- EP, European Pharmacopoeia. **Sodium Pertechnetate (^{99m}Tc) Injection (Non-fission) Monograph No. 283.** 6. ed. [S.l.], 2008 (b).
- EP, European Pharmacopoeia. **Technetium (^{99m}Tc) medronate injection. Monograph No. 641.** 6. ed. [S.l.], 2008 (c).

EP, European Pharmacopoeia. **Technetium (99mTc) Pentetate Injection Monograph No. 642**. 6. ed. [S.l.], 2008 (d).

EP, European Pharmacopoeia. **Technetium (99mTc) Sestamibi Injection Monograph No. 1926**. 6. ed. [S.l.], 2008 (e).

EP, European Pharmacopoeia. **Technetium (99mTc) Succimer Injection. Monograph No. 643**. 6. ed. [S.l.], 2008 (f).

FARIA, D. P. **Conversa Pessoal**. [S.l.]: International Joint Conference - RADIO 2011, Maio 2011.

FARIA, D. P.; MARQUES, F. L. N.; YAMADA, A. S.; MIQUELIN, C. A. Avaliação dos custos para realização de controles de qualidade de radiofármacos marcados com [^{99m}Tc]tecnécio em serviços de medicina nuclear no Brasil. **Radiologia Brasileira**, p. 47–51, 2011.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. [S.l.]: Elsevier, 2006.

HUNG, J.; PRONTO, J.; HAMMERS, R. Radiopharmaceutical - Related Pitfalls and Artifacts. **Seminars in Nuclear Medicine**, v. 26, p. 208–255, 1996.

IAEA, International Atomic Energy Agency. **Nuclear Medicine Resources Manual**. [S.l.], 2006.

IAEA, International Atomic Energy Agency. **Radiopharmaceuticals: Production and Availability**. [S.l.], 2007.

JURISSON, S. S.; LYDON, J. D. Potential technetium small molecule, radiopharmaceuticals. **American Chemical Society**, v. 99, p. 2205–2218, 1999.

LEVER, S. Z. **Principles of nuclear medicine**. In: _____. [S.l.]: Saunders, 1995. cap. Technetium and rhenium compounds., p. 213–220.

MARQUES, F. L. N.; OKAMOTO, M. R. Y.; BUCHPIGUEL, C. A. Alguns Aspectos Sobre Geradores e Radiofármacos de Tecnécio-99m e seus Controles de Qualidade. **Radiologia Brasileira**, p. 233–239, 2001.

MARTIN-COMIN, J.; ALARCÓ, R.; BANZO, J.; CAMPOS, L.; FREIRE, J.; GARCIA-SOLIS, D.; LAFUENTE, C.; LOMEÑA, F.; PEÑAFIEL, A.; RAYO, I.; SOPENA, R.; SORIANO, A. Practice of nuclear medicine in Spain. **European Journal of Nuclear Medicine**, v. 28, p. 407–422, jan. 2005.

MORAES, V.; MARCZEWSKI, B.; DIAS, C. R.; JUNIOR, J. A. O. Study of Gels of Molybdenum with Cerium in the Preparation of Generators of 99Mo - 99mTc. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 48, p. 51–56, 2005.

NOGUEIRA, F. M. D. C. **Estudo da Qualidade dos Radiofármacos e dos Activímetros Utilizados nos Serviços de Medicina Nuclear do Recife**. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de Pernambuco, 2001.

NOSCO, D. L.; BEATY-NOSCO, J. A. Chemistry of technetium radiopharmaceuticals 1: Chemistry behind the development of technetium-99m compounds to determine kidney function. **Coordination Chemistry Reviews**, ELSEVIER, v. 184, p. 91–123, 1999.

NOWOTNIK, D. P. **Textbook of radiopharmacy: theory and practice**. In: _____. [S.l.]: Gordon and Breach, 1994. cap. Physico-chemical concepts in the preparation of radiopharmaceuticals.

NUCLEAR, C. M. **Cintilografia óssea marcada com MDP-^{99m}Tc**. 2012. Disponível em: <http://www.cdmcdm.com.br/img/exame_cinti-ossea-cb.jpg>. Acesso em: 12 jun. 2012.

OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; FERREIRA, D.; COELHO, P.; VEIGA, F. Preparações Radiofarmacêuticas e suas aplicações. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, n. 42, p. 151–165, 2006.

OLIVEIRA, R. S.; LEÃO, A. M. dos A. C. História da radiofarmácia e as implicações da Emenda Constitucional N. 49. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 3, 2008.

SAHA, G. **Fundamental of Nuclear Pharmacy**. New York: Springer, 2010.

SCHWOCHAU, K. **Technetium: Chemistry and Radiopharmaceuticals Applications**. [S.l.]: Wiley-VCH, 1997.

SILVA, N. C. Histórico das biociências nucleares: evolução das biociências nucleares do Brasil - de 1942 a 2001. **Alasbim Journal**, v. 4, p. 1–5, 2002.

STAMM-MEYER, A.; NOSSKE, D.; SCHNELL-INDERST, P.; HACKER, M.; HAHN, K. Diagnostic nuclear medicine procedures in Germany between 1996 and 2002 - Application frequencies and collective effective doses. **Nuklearmedizin - Nuclear Medicine**, v. 45, p. 1–9, 2006. ISSN 0029-5566.

THRALL, J. H.; ZIESSMAN, H. A. **Medicina Nuclear**. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2003.

TUBIS, M.; WOLF, W. **Radiopharmacy**. [S.l.]: John Wiley & Sons Ltda, 1976.

UAMS, University of Arkansas for Medical Sciences. **Radiopharmaceutical List and Package Inserts**. Novembro 2012. Disponível em: <<http://nuclearpharmacy.uams.edu/resources/PackageInserts.asp>>. Acesso em: 07 nov. 2012.

UNSCEAR, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. **SOURCES AND EFFECTS OF IONIZING RADIATION - Report to the General Assembly with Scientific Annex A: Medical Radiation Exposure**. NY, 2008. I.

USP, United States Pharmacopeial Convention. **U.S. Pharmacopeia 32 & National Formulary 27**. [S.l.], 2009.

VALLABHAJOSULA, S.; KILLEEN, R.; OSBORNE, J. Altered Biodistribution of Radiopharmaceuticals: Role of Radiochemical/Pharmaceutical Purity, Physiological, and Pharmacologic Factors. **ELSEVIER**, p. 22, 2010.

WAGNER, H. N. **A Personal History of Nuclear Medicine**. [S.l.]: Springer, 2006.

YANO, V. F.; LIMA, F. F. Radiation exposure from diagnostic nuclear medicine in Alagoas (Brazil) in 2002-2005. **Cellular and Molecular Biology**, v. 56, p. 25–30, 2010.

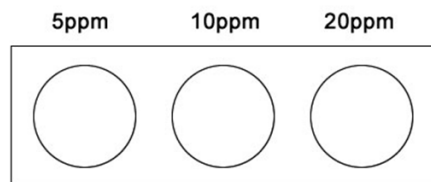
YANO, V. F.; LIMA, F. F.; KHOURY, H. J. Assesment of population dose from nuclear medicine procedures in Paraíba (Brazil) during the period 2000 to 2005. In: INTERNATIONAL NUCLEAR ATLANTIC CONFERENCE. [S.l.]: INAC, 2007.

ZOLLE, I. Technetium-99m Pharmaceuticals - Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine. [S.l.]: Springer, 2007.

**APÊNDICE A – FICHA DE CONTROLE DE QUALIDADE DO ELUATO DE
TECNÉCIO-99M E FÁRMACOS MARCADOS COM
TECNÉCIO-99M**

Controle Químico Eluato Tecnécio-99m (padrões de Alumínio)

- Em uma placa de vidro com poços gotear o seguinte sistema em sequencia:
 - 1 gota de Padrão de Alumínio em sequencia;
 - 1 gota de Alizarina S 0,1%;
 - 2 gotas de Ácido Acético 1N;
 - 1 gota de NaOH 1N;
- Homogeneizar;
- Comparar os padrões com a amostra e avaliar o resultado:



Controle Radioquímico Eluato Tecnécio-99m (corrida cromatográfica)

- Marcar na fita 1 cm a partir da base e tornar esse ponto como aplique;
- Aplicar uma atividade mensurável;
- Preparar o sistema de cromatografia adequado para cada Eluato ou radiofármaco;
- Medir ponto máximo de subida do solvente;
- Cortar a cada 1 cm a placa;
- Mensurar cada centímetro e anotar os valores.
- Calcular a eficiência:

Atividade	Atividade	Atividade	Atividade	Atividade	Atividade
12	12	12	12	12	12
11	11	11	11	11	11
10	10	10	10	10	10
9	9	9	9	9	9
8	8	8	8	8	8
7	7	7	7	7	7
6	6	6	6	6	6
5	5	5	5	5	5
4	4	4	4	4	4
3	3	3	3	3	3
2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1
Aplique	Aplique	Aplique	Aplique	Aplique	Aplique
Fita 1	Fita 2	Fita 1	Fita 2	Fita 1	Fita 2

GULA CONTROLE RADIOFÁRMACO

Instituição:	Data:
Kit-farmacológico:	Lote:
Fabricante:	Validade:
Atividade para marcação	

Controle pH Radiofármaco (fita de pH)

- Gotejar sobre a fita de pH e avaliar a medida.

Medida	1
pH	

Controle Radioquímico Eluato Tecnécio-99m (corrida cromatográfica)

- Marcar na fita 1 cm a partir da base e tornar esse ponto como aplique;
- Aplicar uma atividade mensurável;
- Preparar o sistema de cromatografia adequado para cada Eluato ou radiofármaco;
- Medir ponto máximo de subida do solvente;
- Cortar a cada 1 cm a placa;
- Mensurar cada centímetro e anotar os valores.
- Calcular a eficiência:

Atividade	Atividade	Atividade	Atividade	Atividade	Atividade
12		12		12	
11		11		11	
10		10		10	
9		9		9	
8		8		8	
7		7		7	
6		6		6	
5		5		5	
4		4		4	
3		3		3	
2		2		2	
1		1		1	
					
Aplique	Aplique	Aplique	Aplique	Aplique	Aplique
Fita 1	Fita 2	Fita 1	Fita 2	Fita 1	Fita 2

ANEXO A – RESOLUÇÃO Nº 38, DE 4 DE JUNHO DE 2008



Ministério da Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RESOLUÇÃO Nº 38, DE 4 DE JUNHO DE 2008

Dispõe sobre a instalação e o funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear "in vivo".

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 29 de maio de 2008, e

Considerando que a Lei nº. 6.437, de 20 de agosto de 1977, configura como infração à legislação sanitária instalar ou manter em funcionamento serviços que utilizem aparelhos e equipamentos geradores de raios-X, substâncias radioativas ou radiações ionizantes sem licença do órgão sanitário competente, ou contrariando o disposto nos demais dispositivos legais e regulamentares pertinentes;

Considerando a necessidade de regulamentar a participação do SUS - Sistema Único de Saúde - no controle da utilização de materiais radioativos e da radiação ionizante no país, prevista no Artigo 200 da Constituição Federal e na Lei nº. 8080, de 18 de fevereiro de 1990;

Considerando que a Lei nº. 9.605, de 12 de fevereiro de 1998 configura como crime produzir, processar, embalar, importar, exportar, comercializar, fornecer, transportar, armazenar, guardar, ter em depósito ou usar substância radioativa, em desacordo com as exigências estabelecidas em leis ou nos seus regulamentos;

Considerando a Emenda Constitucional nº. 49, de 08 de fevereiro de 2006, que exclui do monopólio da União a produção, a comercialização e a utilização de radioisótopos de meia-vida curta, para usos médicos, agrícolas e industriais;

Considerando a necessidade de se estabelecer uma padronização nacional das regras e parâmetros sanitários para a instalação e o funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear das instituições públicas e privadas, possibilitando uma maior segurança e proteção para os trabalhadores, pacientes e público, assim como uma maior eficiência na diagnose e terapia;

Considerando Consulta Pública nº. 35, de 09 de abril de 2007 que disponibilizou, por um prazo de 60 (sessenta) dias, para sugestões da sociedade, a proposta de Resolução de Diretoria Colegiada que aprova Regulamento Técnico contendo requisitos para a instalação e o funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear "in vivo".

Considerando a complexidade das atividades envolvidas em Medicina Nuclear e a necessidade de redução dos riscos de efeitos adversos decorrentes desta prática, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico para a instalação e funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear "in vivo", que estabelece os requisitos e parâmetros de controle sanitário para o funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear, visando à defesa da saúde dos pacientes, dos profissionais envolvidos e do público em geral, conforme anexo.

Art. 2º Estabelecer que a construção, reforma ou adaptação na estrutura física dos Serviços de Medicina Nuclear deve ser precedida de aprovação do projeto junto à autoridade sanitária local, e à CNEN, quando aplicável, em conformidade com a RDC Anvisa nº. 50, de 21 de fevereiro de 2002, RDC Anvisa nº. 189, de 18 de julho de 2003 e normas da CNEN.

Art. 3º Revogar os requisitos de lava-olhos e chuveiro de emergência no laboratório de manipulação e estoque de fontes em uso, previstos na RDC Anvisa nº. 50, de 21 de fevereiro de 2002.

Art. 4º Estabelecer que todo Serviço de Medicina Nuclear deve possuir a Autorização de Operação emitida pela Comissão Nacional de Energia Nuclear - CNEN e estar licenciado pela autoridade sanitária local do Estado, Distrito Federal ou Município, atendendo aos requisitos deste Regulamento Técnico e demais legislações vigentes.

Art. 5º Estabelecer que a documentação de que trata este Regulamento Técnico deve ser arquivada, de forma a garantir a sua rastreabilidade, em conformidade com o estabelecido em legislação específica vigente ou na ausência desta por um prazo mínimo de 5 (cinco) anos para efeitos de inspeção sanitária.

Art. 6º A inobservância dos requisitos desta Resolução constitui infração de natureza sanitária, sujeitando o infrator ao processo e penalidades previstas na Lei nº 6.437 de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades penal e civil cabíveis.

Art. 7º Todos os atos normativos mencionados neste Regulamento, quando substituídos ou atualizados por novos atos, terão suas referências automaticamente atualizadas.

Art. 8º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO

REGULAMENTO TÉCNICO PARA INSTALAÇÃO E FUNCIONAMENTO DE SERVIÇOS DE MEDICINA NUCLEAR "IN VIVO".

1. OBJETIVO

Estabelecer os requisitos e parâmetros de controle sanitário para a instalação e o funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear "in vivo", visando à defesa da saúde dos pacientes, dos profissionais envolvidos e do público em geral.

2. ABRANGÊNCIA

O disposto nesta Resolução aplica-se a serviços de saúde de direito público e privado, civis ou militares, envolvidas direta e indiretamente na atenção a pessoas submetidas a procedimentos de Medicina Nuclear "in vivo". Excetuam-se de sua abrangência os estabelecimentos que utilizam exclusivamente radionuclídeos para análise por técnicas "in vitro".

3. DEFINIÇÕES E SIGLÁRIO

3.1 Acidente: Qualquer evento não intencional, incluindo erros de operação e falhas de equipamento, cujas consequências reais ou potenciais são relevantes sob o ponto de vista de proteção radiológica.

3.2 Área controlada: área sujeita a regras especiais de proteção e segurança, com a finalidade de controlar as exposições normais, prevenir a disseminação de contaminação radioativa e prevenir ou limitar a amplitude das exposições potenciais.

3.3 Área livre: qualquer área que não seja classificada como área controlada ou área supervisionada.

3.4 Área supervisionada: área para a qual as condições de exposição ocupacional são mantidas sob supervisão, mesmo que medidas de proteção e segurança específicas não sejam normalmente necessárias.

3.5 CBR: Colégio Brasileiro de Radiologia

3.6 CFM: Conselho Federal de Medicina

3.7 CID: Classificação Internacional de Doenças

3.8 CNEN: Comissão Nacional de Energia Nuclear

3.9 CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

3.10 Contra-Referência: Ato formal de encaminhamento de um paciente ao estabelecimento de origem (que o referiu) após resolução da causa responsável pela referência.

3.11 Ensaio de aceitação do equipamento de saúde: conjunto de testes de segurança e desempenho realizados para demonstrar que o equipamento adquirido atende a requisitos estabelecidos pelo fabricante e pelo usuário ou seu representante.

3.12 Especialista em Medicina Nuclear ou Médico Nuclear: Médico com título de Especialista em Medicina Nuclear concedido por órgão credenciado para tal, na forma da lei, registrado no CFM.

3.13 Eventos adversos graves: Quaisquer ocorrências clínicas desfavoráveis que resultem em morte, risco de morte, hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização preexistente, incapacidade significante, persistente ou permanente, anomalia congênita ou ocorrência clínica significativa.

3.14 Exposição normal: exposição esperada em decorrência de uma prática autorizada, em condições normais de operação de uma fonte ou de uma instalação, incluindo os casos de pequenos imprevistos que possam ser mantidos sob controle.

3.15 Exposição ocupacional: exposição normal ou potencial de um indivíduo em decorrência de seu trabalho ou treinamento em práticas autorizadas ou intervenções, excluindo-se a radiação natural do local.

3.16 Exposição potencial: exposição cuja ocorrência não pode ser prevista com certeza, mas que pode resultar de um acidente envolvendo diretamente uma fonte de radiação ou em consequência de um evento ou de uma série de eventos de natureza probabilística.

3.17 Exposição: Ato ou condição de estar submetido à radiação ionizante.

3.18 Fonte de radiação ou fonte: Equipamento ou substância que emite ou é capaz de emitir radiação ionizante.

3.19 Fonte não selada: Aquela cuja forma física e condições normais de uso não permitem prevenir todas as formas de dispersão do material radioativo para o ambiente. É usada para fins diagnósticos e terapêuticos, bem como na pesquisa básica.

3.20 Licença de funcionamento, Licença sanitária ou Alvará sanitário: Documento expedido pelo órgão sanitário competente Estadual, Municipal ou do Distrito Federal, que libera o funcionamento dos estabelecimentos que exerçam atividades sob regime de Vigilância Sanitária.

3.21 Manipulação: conjunto de operações farmacotécnicas, com a finalidade de elaborar preparações magistrais e oficinais e fracionar especialidades farmacêuticas para uso humano.

3.22 Medicina Nuclear: É a especialidade médica que utiliza substâncias radioativas, também chamadas radiofármacos, na forma de fontes não seladas, para administração a pacientes ou uso por técnicas "in vitro" com as finalidades diagnóstica e terapêutica.

3.23 Preparação magistral: é aquela preparada na farmácia, a partir de uma prescrição de profissional habilitado, destinada a um paciente individualizado, e que estabeleça em detalhes sua composição, forma farmacêutica, posologia e modo de usar.

3.24 Preparação oficial: é aquela preparada na farmácia, cuja fórmula esteja inscrita no Formulário Nacional ou em Formulários Internacionais reconhecidos pela Anvisa.

3.25 Preparação: procedimento farmacotécnico para obtenção do produto manipulado, compreendendo a avaliação farmacêutica da prescrição, a manipulação, fracionamento de substâncias ou produtos industrializados, envase, rotulagem e conservação das preparações.

3.26 Prescrição em medicina nuclear: Ordem escrita relacionada com o tratamento de um paciente, datada e assinada por um médico nuclear antes da administração do radiofármaco.

3.27 Produto médico: produto para a saúde, tal como equipamento, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado à prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meio farmacológico, imunológico ou metabólico para realizar sua principal função em seres humanos, podendo, entretanto, ser auxiliado em suas funções por tais meios.

3.28 Produto para Diagnóstico de Uso in vitro: reagentes, padrões, calibradores, controles, materiais, artigos e instrumentos, junto com as instruções para seu uso, que contribuem para realizar uma determinação qualitativa, quantitativa ou semi-quantitativa de uma amostra proveniente do corpo humano e que não estejam destinados a cumprir alguma função anatômica, física ou terapêutica, que não sejam ingeridos, injetados ou inoculados em seres humanos e que são utilizados unicamente para prover informação sobre amostras obtidas do organismo humano.

3.29 Produtos para Saúde: são aqueles enquadrados como produto médico ou produto para diagnóstico de uso in vitro.

3.30 Radiação ionizante: Qualquer partícula ou radiação eletromagnética que, ao interagir com a matéria, ioniza direta ou indiretamente seus átomos ou moléculas.

3.31 Radiofármaco: medicamento com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando pronto para o uso, contém um ou mais radionuclídeos.

3.32 Rastreamento: Capacidade de recuperação do histórico, da aplicação ou da localização daquilo que está sendo considerado, por meio de identificações registradas.

3.33 Reprocessamento de produto médico ou Reprocessamento: Processo de limpeza e desinfecção ou esterilização a ser aplicado a produtos médicos, que garanta o desempenho e a segurança.

3.34 Responsável Legal ou Titular: Proprietário ou representante legal que responde administrativa e juridicamente pelo cumprimento da legislação vigente.

3.35 Responsável Técnico: Profissional legalmente habilitado que assume perante a Vigilância Sanitária responsabilidade técnica pelo serviço.

3.36 Serviço de Medicina Nuclear: Serviço de saúde especializado, isolado ou integrante de uma unidade hospitalar, onde são realizadas práticas de medicina nuclear.

3.37 Supervisor de Proteção Radiológica ou Supervisor de Radioproteção: indivíduo com habilitação de qualificação emitida pela CNEN, no âmbito de sua atuação, formalmente designado pelo titular da instalação para assumir a condução das tarefas relativas às ações de proteção radiológica na instalação relacionada àquela prática.

4. CONDIÇÕES GERAIS

4.1 Organização

4.1.1 A liberação e renovação do alvará de licenciamento do Serviço de Medicina Nuclear estão condicionadas à comprovação dos requisitos especificados neste Regulamento Técnico e nas legislações vigentes, além dos requisitos estabelecidos pelo órgão de vigilância sanitária local.

4.1.2. O Serviço de Medicina Nuclear deve contar com Responsável Técnico, Supervisor de Proteção Radiológica certificado pela CNEN, e seus respectivos substitutos.

4.1.3. Na solicitação do alvará de licenciamento inicial, devem ser apresentados os seguintes documentos:

- a) Projeto básico de arquitetura aprovado pela autoridade sanitária local;
- b) Autorização para Operação da CNEN;
- c) Registro de pessoa física, atualizado, em aplicações médicas "in vivo" para o uso, preparo e manuseio de fontes radioativas emitido pela CNEN, de acordo com a CNEN-NN-6.01;
- d) Certificado do Supervisor de Proteção Radiológica, atualizado, emitido pela CNEN, de acordo com a CNEN-NN-3.03;
- e) Termo de Responsabilidade Técnica, assinado pelo Responsável Técnico do serviço junto à Vigilância Sanitária;
- f) Relação de equipamentos e instrumentos disponíveis no serviço;
- g) Plano de Gerenciamento de medicamentos, insumos farmacêuticos, produtos para saúde, produtos de higiene, saneantes, sangue e hemocomponentes do serviço, assinado pelo Responsável Técnico e pelo Responsável Legal.

4.1.4 O alvará de licenciamento do Serviço de Medicina Nuclear expedido pela Vigilância Sanitária local está condicionado à apresentação da Autorização para Operação emitida pela CNEN.

4.1.5 O Serviço de Saúde é o responsável por Serviços de Medicina Nuclear dos quais não seja proprietário e estejam instalados em suas dependências, devendo nestes casos ser formalizado um contrato entre as partes.

4.1.6 O Serviço de Medicina Nuclear deve estar inscrito no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde do Ministério da Saúde - CNES/MS.

4.2 Recursos Humanos

4.2.1 O Serviço de Medicina Nuclear deve contar com profissionais com formação e capacitação para desempenhar as seguintes funções:

- a) Atenção direta ao paciente;
- b) Preparação e administração de radiofármacos;
- c) Aquisição, processamento e documentação de exames;
- d) Interpretação dos exames e emissão de laudos;
- e) Planejamento, realização e seguimento de procedimentos de diagnóstico ou de terapia;
- f) Execução das atividades previstas no Plano de Radioproteção;

g) Execução das atividades previstas no Plano de Gerenciamento de medicamentos, insumos farmacêuticos, produtos para saúde, produtos de higiene, saneantes, sangue e hemocomponentes;

h) Procedimentos de limpeza e desinfecção;

i) Notificação e investigação de eventos adversos;

j) Gerenciamento de resíduos.

4.2.2 O Serviço de Medicina Nuclear deve possuir equipe dimensionada, quantitativa e qualitativamente, de acordo com perfil assistencial e de demanda.

4.2.3 O Serviço de Medicina Nuclear deve ter como Responsável Técnico 1 (um) médico nuclear conforme definido no item 3.12 desta RDC, que responda pelo Serviço de Medicina Nuclear junto à Vigilância Sanitária local.

4.2.4 O Responsável Técnico, ou seu substituto, deve estar disponível durante todo o período de funcionamento do serviço.

4.2.5 O Serviço de Medicina Nuclear deve garantir que o substituto do Responsável Técnico seja qualificado conforme disposto no item 3.12 desta RDC.

4.2.6 O Responsável Técnico pode assumir responsabilidade por até 2 (dois) Serviços de Medicina Nuclear concomitantemente.

4.2.7 O Serviço de Medicina Nuclear deve contar com médico durante seu período de funcionamento.

4.2.8 O Supervisor de Proteção Radiológica, ou seu substituto, deve estar disponível durante o período de funcionamento do serviço.

4.2.9 O serviço que realiza exames de estresse cardíaco deve contar com médico cardiologista para a realização desses exames.

4.2.10 O serviço que administra doses terapêuticas de radiofármacos com internação deve possuir equipe de enfermagem com capacitação específica.

4.2.11 O serviço que produzir radiofármacos para uso próprio deve possuir farmacêutico capacitado.

4.2.12 O Serviço de Medicina Nuclear deve garantir educação continuada, priorizando o controle, prevenção e eliminação de riscos sanitários para usuários, profissionais e meio ambiente, em conformidade com as atividades desenvolvidas.

4.2.12.1 As ações de educação continuada devem ser registradas contendo nome do responsável, especificação de conteúdo, lista de participantes assinada, data e tempo de duração das atividades.

4.3 Responsabilidades e Atribuições.

4.3.1 O Responsável Legal pelo Serviço de Medicina Nuclear deve designar formalmente um Responsável Técnico e garantir:

a) o cumprimento das normas relativas ao licenciamento sanitário e inscrição no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde - CNES/MS;

b) os recursos humanos e materiais necessários ao funcionamento do serviço e à continuidade da atenção;

c) a segurança e a proteção de pacientes, profissionais e público;

d) a implementação do Plano de Radioproteção;

e) a implementação do Plano de Gerenciamento de medicamentos, insumos farmacêuticos, produtos para saúde, produtos de higiene, saneantes, sangue e hemocomponentes;

f) os recursos necessários para educação continuada;

g) os recursos para a manutenção dos registros;

h) os equipamentos de proteção individual e coletiva;

i) que as exposições de seres humanos para pesquisa clínica obedeçam aos requisitos estabelecidos pelo sistema CEP/CONEP e o estabelecido na RDC Anvisa nº. 219/04.

4.3.2 O Responsável Técnico pelo Serviço de Medicina Nuclear tem a atribuição de:

- a) definir a equipe de profissionais, em número, qualificação e habilitação necessários, para conduzir os procedimentos de Medicina Nuclear, de acordo com a legislação vigente;
- b) estabelecer e assegurar o cumprimento dos protocolos clínicos utilizados na rotina do serviço, bem como as alterações necessárias;
- c) garantir que os procedimentos do serviço sejam realizados em conformidade com o Plano de Radioproteção;
- d) orientar e supervisionar as atividades da equipe no que se refere às técnicas e procedimentos de trabalho em situações normais e de emergência clínica;
- e) assegurar o registro dos procedimentos requeridos nesta RDC;
- f) assegurar que o paciente receba informações sobre o procedimento a que será submetido e sobre os cuidados médicos e de radioproteção requeridos pelo procedimento;
- g) garantir a educação continuada dos profissionais, registrand^o as conforme o item 4.2.12.1;
- h) monitorar eventos que possam indicar a má qualidade da assistência e estabelecer medidas de prevenção e controle ou redução dos mesmos;
- i) notificar à Vigilância Sanitária local a ocorrência de eventos adversos relacionados com o uso de medicamentos, sangue e hemoderivados, e produtos para a saúde;
- j) notificar à Vigilância Sanitária local a ocorrência de eventos adversos graves relacionados com os processos de trabalho no Serviço de Medicina Nuclear;
- k) coordenar o processo de investigação dos eventos adversos ocorridos no Serviço de Medicina Nuclear.

4.3.3 O Supervisor de Proteção Radiológica tem suas atribuições definidas nas normas CNEN-NN-3.01, 3.02 e 3.05.

4.4 Infra-Estrutura Física

4.4.1 A infra-estrutura física dos Serviços de Medicina Nuclear deve atender à RDC Anvisa nº. 50/02, normas CNEN-NE-3.05 e CNEN-NE-6.02 e legislação sanitária local.

4.4.2 A construção, reforma ou adaptação na estrutura física dos Serviços de Medicina Nuclear deve atender o disposto no Art. 2º desta RDC.

4.4.2.1 Na ocorrência de reformas ou alterações de estrutura física ou de fluxo no serviço, o projeto deve ser encaminhado à vigilância sanitária para análise e aprovação.

4.4.3 Para aprovação de projeto pela Vigilância Sanitária, os ambientes de apoio do Serviço de Medicina Nuclear classificados como áreas livres, conforme a CNEN-NN-3.01, podem ser compartilhados com os demais serviços do estabelecimento.

4.4.4 Na elaboração dos projetos de instalação elétrica e do sistema de climatização devem ser observadas as especificações fornecidas pelo fabricante dos equipamentos.

4.4.5 Os serviços que realizam administração de doses terapêuticas de radiofármacos com atividade acima daquela especificada para administração ambulatorial de acordo com a CNEN-NE-3.05, devem providenciar internação do paciente em quarto específico, de acordo com as normas vigentes.

4.4.6 Quando houver quarto específico para internação de pacientes com doses terapêuticas, devem ser previstos os ambientes de apoio de acordo com a RDC Anvisa nº. 50/02.

4.4.7 Os seguintes ambientes ou serviços, quando localizados fora do Serviço de Medicina Nuclear, podem ser compartilhados não simultaneamente com outros serviços do estabelecimento:

- a) Quartos para pacientes com doses terapêuticas;
- b) Sala para realização de estresse cardiológico;
- c) Sala de vídeo eletroencefalograma;
- d) Sala de cirurgia em Centro cirúrgico;

- e) Imagenologia;
- f) Núcleo de hemoterapia;
- g) Boxe com maca para administração de radiofármacos, com dimensão mínima 3,60 m2.

4.4.7.1 Quando esses ambientes estiverem localizados em áreas controladas do Serviço de Medicina Nuclear, não podem ser compartilhados com outros serviços do estabelecimento.

4.4.7.2 Quando esses ambientes estiverem sendo usados para procedimentos de Medicina Nuclear, as portas de acesso devem estar identificadas e sinalizadas com o símbolo internacional da radiação ionizante.

4.4.8 No caso específico dos ambientes para procedimentos com tomógrafos por emissão de pósitrons conjugados com tomógrafos por raios X, é permitida a realização apenas da tomografia por raios X, desde que atendidas as condições preconizadas pela Portaria SVS/MS nº. 453/98, pela RDC Anvisa nº. 50/02, e que os ambientes sejam monitorados e descontaminados, quando necessário.

4.4.8.1 A sala de espera e sanitários dos pacientes que realizarão apenas a tomografia por raios X devem estar localizados em área livre do Serviço de Medicina Nuclear.

4.4.9 A disposição física dos ambientes e a blindagem das salas de exames devem levar em conta o tipo de ocupação das salas contíguas, inclusive a presença de fontes radioativas ou de pacientes com radiofármacos incorporados, que possam interferir nos resultados dos exames e no controle de qualidade dos equipamentos.

4.4.10 Os pisos e paredes dos ambientes do Serviço de Medicina Nuclear devem ser revestidos de material liso, impermeável e de fácil limpeza e desinfecção.

4.4.11 Os ambientes devem ser dotados de lavatórios em número suficiente, com provisão de sabão, anti-séptico e recursos para secagem das mãos.

4.4.12 Para preparação de radiofármacos, o Serviço de Medicina Nuclear deve contar com:

- a) sala para preparação de radiofármacos;
- b) área destinada a paramentação com lavatório ou pia para higienização das mãos;
- c) área de armazenamento para estocagem de radiofármacos. 4.4.12.1 A sala para preparação de radiofármacos deve possuir pia de lavagem com no mínimo 0,40 m de profundidade e torneiras sem controle manual para seu acionamento.

4.4.13 Nos ambientes em que houver manipulação de radiofármacos voláteis ou realização de estudos de inalação pulmonar, é necessária a instalação de um sistema de exaustão de ar.

4.5 Equipamentos e Produtos

4.5.1 O Serviço de Medicina Nuclear deve prover os equipamentos e materiais necessários à operacionalização do serviço de acordo com a demanda e modalidade de assistência prestada.

4.5.2 A gestão de equipamentos e produtos deve atender os requisitos estabelecidos na legislação sanitária vigente.

4.5.3 O Serviço de Medicina Nuclear deve possuir no local, em plenas condições de funcionamento, no mínimo os seguintes equipamentos e materiais:

- a) Um sistema de aquisição de imagem, para serviços que realizem procedimentos diagnósticos;
- b) Um calibrador de dose;
- c) Um monitor de contaminação de superfície;
- d) Um monitor de taxa de exposição;
- e) Dosímetros individuais para todos os profissionais ocupacionalmente expostos;
- f) Fontes radioativas de referência para testes periódicos. 4.5.3.1 O Responsável Legal deve garantir o acesso a um monitor de contaminação de superfície e a um de taxa de exposição reservas em plenas condições de funcionamento.

4.5.4 O Serviço de Medicina Nuclear deve possuir os seguintes equipamentos e materiais para proteção individual dos profissionais:

- a) Luvas de procedimento;
- b) Aventais ou guarda-pós com mangas compridas;
- c) Pinças.

4.5.5 O serviço que realiza procedimento terapêutico com internação deve garantir que o quarto terapêutico seja dotado de biombo móvel, para blindagem da radiação ionizante e proteção dos profissionais.

4.5.6 O Serviço de Medicina Nuclear que realiza exames de estresse cardíaco deve dispor para atendimento de emergência, no próprio local ou em área contígua e de fácil acesso, e em plenas condições de funcionamento, no mínimo, de:

- a) Eletrocardiógrafo;
- b) Ponto de oxigênio ou cilindro com carrinho;
- c) Aspirador portátil;
- d) Esfigmomanômetro;
- e) Estetoscópio;
- f) Equipamentos de monitoração e desfibrilação cardíaca;
- g) Materiais e medicamentos para atendimento de emergências.

4.5.6.1 Todos os produtos para saúde e medicamentos relacionados no item 4.5.6 devem ser adequados para o atendimento adulto e pediátrico, quando aplicável.

4.5.6.2 Esses produtos para saúde e medicamentos, quando compartilhados com outras unidades assistenciais do serviço de saúde, devem ser monitorados e descontaminados, se necessário.

4.5.7 O Serviço de Saúde que realiza cirurgias radioguiadas deve ter acesso a um sistema de aquisição de imagem e a um detector portátil de radiação gama com sonda cirúrgica.

5. PROCEDIMENTOS CLÍNICOS

5.1 O Serviço de Medicina Nuclear deve possuir protocolos clínicos e normas e rotinas técnicas de procedimentos que orientem a realização dos procedimentos clínicos.

5.1.1 Os protocolos e as normas e rotinas técnicas de procedimentos devem estar disponíveis, datados e assinados pelo Responsável Técnico.

5.1.2 Os protocolos e as normas e rotinas técnicas devem ser revisados anualmente e sempre que necessário.

5.2 Os procedimentos com pacientes devem ser realizados de acordo com os protocolos clínicos e as normas e rotinas técnicas do serviço, os quais devem contemplar, no mínimo:

5.2.1 Protocolos diagnósticos:

- a) Equipamentos utilizados;
- b) Radiofármacos e atividades a serem empregadas;
- c) Indicações e contra-indicações;
- d) Preparo do paciente;
- e) Vias de administração;
- f) Parâmetros de aquisição e processamento da imagem.

5.2.2 Protocolos terapêuticos:

- a) Classificação conforme o CID;
- b) Diagnóstico;
- c) Critério de Inclusão;

- d) Tratamento, radiofármacos e esquema de administração;
- e) Seguimento de condutas terapêuticas;
- f) Monitoração da evolução.

5.2.3 Os protocolos clínicos e as normas e rotinas técnicas de procedimentos do serviço devem prever a verificação quanto à possibilidade de gravidez e amamentação, antes da administração do radiofármaco.

5.3 O Serviço de Medicina Nuclear deve garantir orientação aos pacientes ou responsáveis, na forma de instruções escritas e ou verbais, em linguagem acessível que atendam os seguintes requisitos:

- a) Na realização de exames: informações sobre o preparo, administração dos radiofármacos e aquisição de imagens;
- b) Na realização de terapia com radiofármacos: informações sobre o preparo, pré-administração, cuidados de radioproteção, resultado esperado e seguimento pós-tratamento.

5.4 Os serviços que realizam procedimentos diagnósticos devem implementar os seguintes processos:

- a) No agendamento é necessária a verificação das seguintes informações: pedido médico, identificação do paciente contendo nome, idade e peso, possíveis contra-indicações e outras informações desejáveis ou necessárias;
- b) As orientações sobre o preparo do paciente para a realização do exame devem ser fornecidas durante o agendamento;
- c) A realização do exame deve ser precedida de anamnese, na qual deve ser verificada a compatibilidade entre o pedido médico e o exame agendado e o preparo prévio do paciente;
- d) Antes da administração do radiofármaco, devem ser verificados a identidade do paciente e o exame a ser realizado;
- e) Após a realização do exame e antes da liberação do paciente, devem ser verificadas a qualidade das imagens e a ocorrência de eventuais eventos adversos;
- f) Após a realização do exame deve ser emitido um laudo legível, sem rasuras, assinado e datado contendo as seguintes informações: identificação, endereço e telefone do serviço; Responsável Técnico; profissional que liberou o exame; nome e registro de identificação do paciente; data da realização do exame; nome do exame, técnica utilizada, descrição dos achados e dados para interpretação; conclusão e observações ou limitações pertinentes;
- g) Devem ser avaliados e registrados os motivos de repetição de exames e a ocorrência de eventuais erros, devendo ser adotadas as medidas corretivas necessárias.

5.5 Os serviços que realizam procedimentos terapêuticos devem implementar os seguintes processos:

- a) No agendamento é necessária a verificação das seguintes informações: encaminhamento médico, identificação do paciente contendo nome, idade e peso, possíveis contra-indicações e outras informações desejáveis ou necessárias;
- b) A terapia deve ser precedida de consulta com médico nuclear para confirmação da indicação terapêutica, avaliação clínica, solicitação dos exames pertinentes, orientação dos preparos, orientação do procedimento, cuidados após o tratamento, resultados esperados e possíveis eventos adversos;
- c) Avaliação dos resultados dos exames anteriores solicitados para planejamento e prescrição da atividade da dose terapêutica;
- d) Após o procedimento terapêutico deve ser elaborado um laudo legível, sem rasuras, assinado e datado contendo as seguintes informações: identificação, endereço e telefone do serviço; Responsável Técnico; nome e registro de identificação do paciente, descrição do tratamento realizado, a data e a atividade administrada e quando pertinente, acrescentar as imagens efetuadas pós-terapia;
- e) O serviço que realiza procedimentos terapêuticos com internação deve garantir a assistência ao paciente em caso de intercorrências.

5.5.1 Os serviços que realizam procedimentos terapêuticos com internação devem contar com recursos assistenciais necessários à continuidade da atenção ao paciente.

5.6 O Serviço de Medicina Nuclear deve possuir documento formalizado estabelecendo os serviços de referência, visando ao atendimento às ocorrências e à continuidade da atenção ao paciente.

5.6.1 As ocorrências relacionadas à referência e contra-referência devem ser registradas no prontuário de origem.

5.6.2 Os procedimentos de referência e contra-referência devem ser acompanhados por relatório completo, legível e assinado por profissional legalmente habilitado, que passará a integrar o prontuário no destino.

6. PREPARAÇÃO E ADMINISTRAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS EM SERVIÇOS DE MEDICINA NUCLEAR

6.1 A seleção, programação, aquisição, recebimento, armazenamento, distribuição, dispensação e uso de medicamentos, produtos para saúde, de higiene e saneantes utilizados na preparação dos radiofármacos deve seguir as disposições da legislação sanitária vigente.

6.2 Os radiofármacos devem ser armazenados separadamente, em local exclusivo, de modo a preservar a identidade, integridade, segurança, qualidade e atender os requisitos de radioproteção.

6.3 Os produtos empregados na preparação dos radiofármacos devem ser utilizados conforme as recomendações do fabricante, bem como inspecionados quanto à sua integridade física, coloração, presença de corpos estranhos e prazo de validade.

6.3.1 Toda e qualquer alteração observada impede a utilização do produto, devendo o fato ser comunicado, por escrito, aos responsáveis pelo setor e notificado à autoridade sanitária competente, quando pertinente.

6.4 Devem existir procedimentos escritos e disponíveis que orientem a preparação e a administração dos radiofármacos nos Serviços de Medicina Nuclear.

6.4.1 Os procedimentos escritos devem estar atualizados, disponíveis, datados e assinados.

6.5 Os radiofármacos preparados para utilização parenteral em até 48 (quarenta e oito) horas, do início da preparação até o término de sua administração, devem atender as disposições estabelecidas neste regulamento, de maneira a assegurar a identidade, integridade, qualidade e efetividade do radiofármaco.

6.6 Os radiofármacos preparados para utilização parenteral em período que ultrapasse 48 (quarenta e oito) horas, do início da preparação até o término de sua administração, além das disposições contidas neste Regulamento Técnico, devem atender às exigências da RDC Anvisa nº. 67/07.

6.7 A responsabilidade técnica pela preparação e administração de radiofármacos é de responsabilidade de profissionais com formação superior na área da saúde, com registro no respectivo conselho de classe, de acordo com competências profissionais definidas na legislação vigente.

6.8 Todos os produtos farmacêuticos e recipientes devem ser limpos e desinfetados antes da entrada na área de preparação, de forma a garantir sua assepsia externa.

6.9 Antes do processo de desinfecção para a preparação, os produtos devem ser inspecionados visualmente para verificar a sua integridade física, ausência de corpos estranhos e as informações dos rótulos de cada unidade do lote.

6.10 Durante o processo de preparação, devem ser usados avental de manga longa e luvas de procedimento que devem ser trocadas a cada procedimento e sempre que sua integridade estiver comprometida.

6.11 Deve ser efetuado o registro do número seqüencial de controle de cada um dos produtos utilizados na preparação dos radiofármacos, indicando inclusive os seus fabricantes, lote, nome do paciente, atividade do radiofármaco, data e responsáveis pela preparação e pela administração.

6.12 Deve ser feita a inspeção visual do produto final, observando a existência de perfurações, vazamentos, corpos estranhos, partículas, alteração na coloração ou precipitações na solução, bem como deve ser verificada a clareza e a exatidão das informações do rótulo.

6.13 Os frascos preparados para unitarização das doses e suas respectivas blindagens devem apresentar rótulos com as seguintes informações: nome do radiofármaco, data e hora da preparação, atividade radioativa, volume e profissional responsável pela preparação.

6.13.1 A unitarização de doses além das disposições contidas neste regulamento técnico deve atender às exigências da RDC ANVISA nº. 67/07.

6.14 Após a preparação do radiofármaco deve ser controlado o prazo de validade segundo as determinações do fabricante.

6.15 O transporte do radiofármaco deve ser feito em recipientes blindados, atendendo o estabelecido no Plano de Radioproteção.

6.16 O Serviço de Medicina Nuclear deve realizar controle de qualidade do eluato dos geradores e radiofármacos conforme recomendações dos fabricantes, evidências científicas ou compêndios oficiais aceitos pela Anvisa.

6.17 A marcação de leucócitos para reinjeção deve ser feita em Câmara de Segurança Biológica Classe II tipo A e atender os requisitos de radioproteção descritos no Plano de Radioproteção.

6.18 Antes da administração do radiofármaco devem ser conferidos: a identificação do paciente, o radiofármaco a ser administrado e sua atividade.

7. PROTEÇÃO RADIOLÓGICA

7.1 Durante a realização de procedimentos com radiofármacos em ambientes compartilhados, estes devem ser considerados áreas controladas.

7.1.1 Após o uso, os ambientes devem ser monitorados, descontaminados, quando necessário, e liberados como área livre.

7.2 O Plano de Radioproteção deve estar de acordo com as normas CNEN-NE-3.05, CNEN-NN-3.01, CNEN-NE-3.02, CNEN-NE-6.02 e CNEN-NE-6.05, respeitando os princípios da justificação, da otimização e da limitação de dose para indivíduos ocupacionalmente expostos e indivíduos do público.

7.3 Os registros de controles administrativos relacionados com a proteção radiológica do indivíduo ocupacionalmente exposto devem ser mantidos por 30 (trinta) anos, contados a partir do afastamento do profissional da atividade com radionuclídeos, ou por período mínimo de 5 (cinco) anos, contados após a morte do trabalhador.

7.4 O transporte de material radioativo deve atender o estabelecido no Plano de Transporte e na norma CNEN-NE-5.01.

8. REGISTROS

8.1 O Serviço de Medicina Nuclear deve manter registro dos seguintes dados:

- a) Prontuário dos pacientes ou Cadastro de pacientes e fichas de exame;
- b) Inventário de fontes radioativas existentes no serviço;
- c) Inventário de equipamentos existentes no serviço;
- d) Controle de qualidade dos instrumentos de medida;
- e) Controle de qualidade das câmaras de cintilação;
- f) Eventuais contaminações radioativas dos profissionais;
- g) Levantamento radiométrico das áreas controladas e compartilhadas;
- h) Acidentes;
- i) Monitoração individual dos profissionais;
- j) Avaliações médicas periódicas dos trabalhadores ocupacionalmente expostos;
- k) Demais registros exigidos pela legislação sanitária vigente.

8.2 O Serviço de Medicina Nuclear deve garantir a existência de cadastro de paciente relativo aos atendimentos prestados e procedimentos realizados, que seja legível e assinado por todos os profissionais envolvidos diretamente na assistência do paciente.

8.3 O Serviço de Medicina Nuclear que realiza procedimentos terapêuticos com internação deve possuir prontuário do paciente com registros relativos à identificação do paciente, anamnese, exame físico, medicamentos em uso, requisição médica anexada, exames complementares solicitados e seus respectivos resultados, atividade administrada, radiofármaco utilizado, hipóteses diagnósticas, diagnóstico definitivo, procedimento realizado, laudo e imagens realizadas, eventos adversos, atendimentos de urgência e emergência.

8.3.1 Em casos de quarto terapêutico em serviço de saúde, a guarda e acesso ao prontuário do paciente devem ser de responsabilidade do setor de prontuários do próprio serviço de saúde, devendo o Serviço de Medicina Nuclear assumir a responsabilidade pelas informações.

8.4 O Serviço de Medicina Nuclear deve garantir mecanismos de revisão de prontuários, a fim de verificar o

preenchimento correto de todos os dados do prontuário do paciente.

8.5 O Serviço de Medicina Nuclear que realiza procedimento terapêutico com internação deve manter uma Comissão de Revisão de Prontuários formalmente constituída ou estar inserido na Comissão do serviço de saúde.

8.6 O Serviço de Medicina Nuclear deve garantir o acesso e o fornecimento de cópias das informações contidas no prontuário ou no cadastro do paciente, quando solicitadas por este ou seu representante formalmente constituído.

8.7 O serviço de saúde que utilizar prontuário eletrônico deve garantir a realização de cópia de segurança, pelo menos a cada 24 horas, sistema de sigilo e dispositivo que impeça a alteração posterior dos dados registrados.

9. NOTIFICAÇÃO, INVESTIGAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS.

9.1 O Serviço de Medicina Nuclear deve realizar ações de farmacovigilância, tecnovigilância, hemovigilância e investigar qualquer evento adverso ocorrido no serviço, em especial se esse se relacionar a:

- a) tratamento administrado por equívoco a um paciente;
- b) reações adversas a medicamentos;
- c) alterações neurológicas ou cardiovasculares graves.

9.2 O Serviço de Medicina Nuclear deve Notificar à Vigilância Sanitária a ocorrência de:

- a) eventos adversos relacionados com o uso de medicamento, sangue, equipamentos e produtos para a saúde por meio de formulário eletrônico do sistema NOTIVISA (<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>);
- b) eventos adversos graves relacionados com os processos de trabalho no Serviço de Medicina Nuclear.

9.3 O Serviço de Medicina Nuclear deve adotar as medidas corretivas e mecanismos para prevenção de novos eventos adversos.

10. PROCEDIMENTOS DE LIMPEZA E DESCONTAMINAÇÃO DE ARTIGOS E SUPERFÍCIES.

10.1 As superfícies e objetos de trabalho devem ser mantidos rigorosamente limpos.

10.1.1 A descontaminação radioativa, sempre que necessária, deve preceder a limpeza de artigos e superfícies e deve ser realizada sob orientação do Supervisor de Proteção Radiológica.

10.2 O Serviço de Medicina Nuclear que realiza reprocessamento de produtos médicos deve atender à legislação sanitária vigente.

11. GERENCIAMENTO DE RESÍDUOS

11.1 A gerência de rejeitos radioativos é de responsabilidade do Serviço de Medicina Nuclear que os gera.

11.2 O Serviço de Medicina Nuclear deve elaborar Programa de Gerenciamento de Resíduos em conformidade com a RDC ANVISA nº. 306/04, que dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde.

12. GARANTIA DA QUALIDADE EM MEDICINA NUCLEAR

12.1 O Plano de Gerenciamento de produtos para a saúde deve incluir o seguinte conjunto mínimo de testes, com a seguinte frequência mínima:

12.1.1 Para o calibrador de dose:

12.1.1.1 Testes diários:

- a) Repetitividade, devendo as medidas ser reprodutíveis em $\pm 5\%$ (cinco por cento);
- b) Zero ajuste;
- c) Radiação de fundo, devendo as medidas ser reprodutíveis em $\pm 20\%$ (vinte por cento);
- d) Alta voltagem, devendo as medidas ser reprodutíveis em $\pm 1\%$ (um por cento).

12.1.1.2 Testes semestrais:

- a) Exatidão, devendo as medidas ser reprodutíveis em $\pm 10\%$ (dez por cento);
- b) Reprodutibilidade, devendo as medidas ser reprodutíveis em $\pm 5\%$ (cinco por cento);
- c) Linearidade, devendo as medidas ser reprodutíveis em $\pm 10\%$ (dez por cento).

12.1.1.3 O teste de geometria do calibrador de dose deve ser realizado anualmente.

12.1.1.4 Todos os testes citados nos itens 12.1.1.1, 12.1.1.2 e

12.1.1.3, e a inspeção física do calibrador de dose devem fazer parte dos ensaios de aceitação do equipamento.

12.1.2 Para a câmara de cintilação:

12.1.2.1 Testes diários:

- a) Inspeção visual da integridade física do sistema;
- b) Uniformidade intrínseca ou extrínseca, ou ambas, de campo integral e diferencial, se o equipamento dispuser dessa função, para baixa densidade de contagem;
- c) Radiação de fundo da sala de exame;
- d) Centralização e largura da janela energética para cada radionuclídeo.

12.1.2.2 Testes mensais:

- a) Uniformidade intrínseca de campo integral e diferencial, se o equipamento dispuser dessa função, para alta densidade de contagem;
- b) Resolução e linearidade espacial planas;
- c) Centro de rotação da câmara SPECT.

12.1.2.3 Testes semestrais:

- a) Resolução energética;
- b) Resolução espacial para fontes multi-energéticas, quando aplicável;
- c) Co registro espacial de imagens para fontes multi-energéticas, quando aplicável;
- d) Sensibilidade;
- e) Taxa máxima de contagem;
- f) Verificação de defeitos na angulação dos furos de todos os colimadores;
- g) Velocidade da mesa de exame do equipamento na varredura de corpo total;
- h) Uniformidade de campo integral e diferencial, se o equipamento dispuser dessa função, do sistema para todos os colimadores em uso;
- i) Desempenho geral da câmara SPECT.

12.1.2.4 Todos os testes citados nos itens 12.1.2.1, 12.1.2.2 e

12.1.2.3, o teste de tamanho do pixel e a verificação do funcionamento do sistema computacional e dos periféricos devem fazer parte dos ensaios de aceitação do equipamento.

12.1.3 Para os tomógrafos por emissão de pósitrons:

12.1.3.1 Testes diários:

- a) Inspeção visual da integridade física do sistema;
- b) Verificação da sensibilidade relativa por linha de resposta e adequação da normalização dos detectores, também conhecido como blank scan.

12.1.3.2 A verificação da calibração do sistema deve ser realizada mensalmente.

12.1.3.3 O teste de sensibilidade e a calibração do sistema devem ser realizados trimestralmente.

12.1.3.4 Testes semestrais:

- a) Resolução energética;
- b) Resolução espacial nas direções transversal e axial;
- c) Variação da sensibilidade de detecção com o volume.

12.1.3.5 Testes anuais:

- a) Uniformidade;
- b) Largura da janela de coincidência temporal;
- c) Espessura de corte;
- d) Taxa de contagem, também conhecido como Noise Equivalent Countrate;
- e) Desempenho geral com simulador específico;
- f) Partes mecânicas do equipamento.

12.1.3.6 Os ensaios de aceitação dos tomógrafos por emissão de pósitrons devem conter além dos testes estabelecidos nos itens

12.1.3.1, 12.1.3.2, 12.1.3.3, 12.1.3.4 e 12.1.3.5, os seguintes testes:

- a) Taxa de eventos aleatórios;
- b) Taxa de eventos verdadeiros;
- c) Fração de espalhamento;
- d) Acurácia nas correções de eventos aleatórios;
- e) Acurácia nas correções de perda de contagem;
- f) Acurácia nas correções de espalhamento;
- g) Acurácia nas correções de atenuação;
- h) Tamanho do pixel.

12.1.3.7 Os testes de normalização e de ganho dos fotomultiplicadores devem ser realizados com a frequência recomendada pelo fabricante do equipamento.

12.1.3.8 Nos tomógrafos por emissão de pósitrons conjugados com tomógrafos por raios X, deve ser realizado teste de precisão de fusão de imagens nos ensaios de aceitação do equipamento e com a frequência recomendada pelo fabricante.

12.1.3.9 No caso da utilização das imagens produzidas por tomógrafos por emissão de pósitrons conjugados com tomógrafos por raios X para planejamento radioterápico, devem ser observados os requisitos para simuladores estabelecidos na RDC Anvisa nº. 20/06.

12.2 O Plano de Gerenciamento de produtos para a saúde deve contemplar os procedimentos previstos pelo Programa de Garantia da Qualidade estabelecidos na Portaria SVS/MS nº. 453/98, quando aplicáveis.

12.3 O Serviço de Medicina Nuclear deve realizar avaliação interna de desempenho anualmente.

12.3.1 A avaliação interna deve ser realizada levando se em conta, no mínimo, os indicadores de:

- a) Taxa de repetição de exames estratificada por motivo - erros de dose, técnica utilizada, protocolos de aquisição de imagem;
- b) Taxa de intercorrências, estratificada em intercorrências clínicas, técnicas e de radioproteção, com registro das medidas corretivas adotadas.

13. ESATIVAÇÃO DE SERVIÇOS DE MEDICINA NUCLEAR

13.1 Para encerrar as atividades do Serviço de Medicina Nuclear, o Responsável legal deve adotar os seguintes procedimentos:

- a) Solicitar o cancelamento do alvará de licenciamento e a baixa da Responsabilidade Técnica;
- b) Informar à Vigilância Sanitária local o destino dado aos prontuários e controles administrativos relacionados com a proteção radiológica, incluindo controle de trabalhadores, contendo controle médico, dosimétrico e relatórios de acidentes radiológicos;
- c) Alterar ou cancelar o cadastro no CNES;
- d) Demais exigências da legislação vigente.

13.2 Para encerrar as atividades do Serviço de Medicina Nuclear, a Vigilância Sanitária deve realizar inspeção e verificar o comprovante da retirada de operação emitida pela CNEN.

14. DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS

14.1 A partir da publicação desta RDC, os novos serviços e aqueles que pretendam reiniciar suas atividades devem atender na íntegra as exigências nele contidas previamente ao seu funcionamento.

14.2 Os Serviços de Medicina Nuclear em funcionamento têm prazo de até 180 (cento e oitenta) dias após a data de sua publicação para se adequarem ao estabelecido neste Regulamento Técnico, com exceção ao item 6.16 cujo prazo se estenderá até o limite máximo de 36 (trinta e seis) meses.

14.3 O Serviço de Medicina Nuclear cujos equipamentos estejam instalados até a data de publicação desta RDC está dispensado de apresentar à autoridade sanitária os resultados dos ensaios de aceitação realizados antes do primeiro uso desses equipamentos.