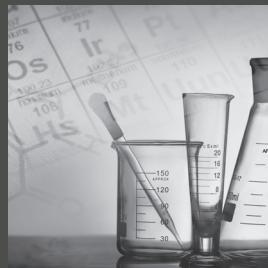
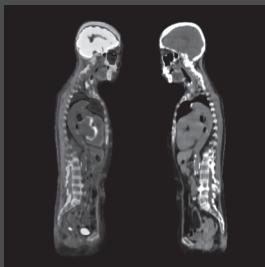




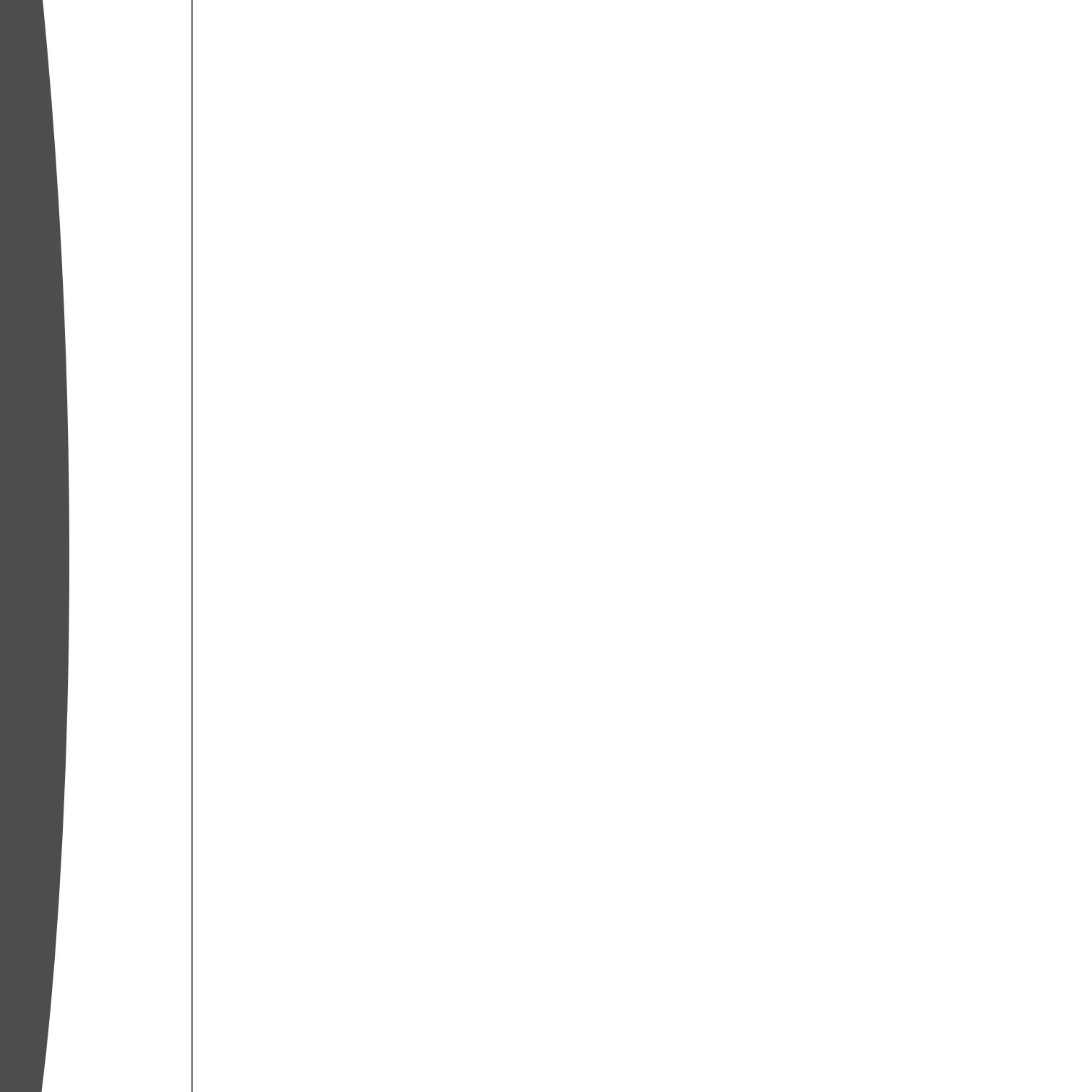
**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO



# RADIOFARMÁCIA

---

2<sup>a</sup> Edição  
2023



CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO  
CRF-SP

RADIOFARMÁCIA

2ª Edição



DEPARTAMENTO DE APOIO TÉCNICO E EDUCAÇÃO PERMANENTE  
GRUPO TÉCNICO DE TRABALHO DE RADIOFARMÁCIA

SÃO PAULO  
2023



**CRF SP**  
CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

## Expediente

Publicação do Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo – 2ª edição –  
Setembro/2023

---

### ■ DIRETORIA

Marcelo Polacow Bisson

Presidente

Luciana Canetto Fernandes

Vice-Presidente

Adriano Falvo

Secretário-Geral

Danyelle Cristine Marini

Diretora-Tesoureira

### ■ REVISÃO ORTOGRÁFICA

Carlos Nascimento

### ■ DIAGRAMAÇÃO

Gustavo Barbosa Pereira

### ■ FOTOS DA CAPA

1: 621005314 - souvikonline2005@gmail.com - Depositphotos

2: 188291724 - Elnur\_ - Depositphotos

3: 5794839 - sierer61 - Depositphotos

4: 358682256 - shmeljov - Depositphotos

### ■ COLABORADORES

Adriano Radin

Ana Cláudia Camargo Miranda

Ana Claudia Ranucci Durante

Ana Lúcia Callegari Rensi

Caiubi Rodrigues de Paula Santos

Felipe de Freitas Menezes

Danielle Bachiega Lessa

Ulisses Lacerda de Figueiredo Sá

Vania Pereira de Castro

---

C766c

Brasil. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo.  
Departamento de Apoio Técnico e Educação Permanente. Grupo Técnico de Trabalho de  
Radiofarmácia . / Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. – São Paulo: Conselho  
Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2023. 2ª edição

62 p.

ISBN 978-85-9533-043-6

1. Competência Profissional. 2. Compostos Radiofarmacêuticos. 3. Fontes de radiação. 4. Legislação.  
5. Radioatividade. 6. Relação dose-resposta à radiação. I. Conselho Regional de Farmácia do Estado de  
São Paulo. II. Radiofarmácia. III. Série.

---

CDD-615

## COLABORADORES DAS EDIÇÕES ANTERIORES

Adriano Radin

Ana Cláudia Camargo Miranda

Ana Claudia Ranucci Durante

Caiubi Rodrigues de Paula Santos

Cristian Antonio Wieczorek Villas Boas

Danielle Bachiega Lessa

Danilo Matos Carvalho

Jefferson de Jesus Silva

Jéssica Gonçalves Santana

Leonardo Lima Fuscaldi

Raquel Benedetto

Ulisses Lacerda de Figueiredo Sá

Vania Pereira de Castro



## PALAVRA DA DIRETORIA

A elaboração deste material representa a concretização de um projeto idealizado pela diretoria do Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo (CRF-SP) com o intuito de oferecer informações sobre as várias áreas de atuação do profissional farmacêutico em linguagem acessível e com diagramação moderna.

As cartilhas são desenvolvidas por profissionais que atuam nas respectivas áreas abrangidas pelos Grupos Técnicos de Trabalho (GTT) do CRF-SP.

Nessas cartilhas são apresentadas:

- As áreas de atuação;
- O papel e as atribuições dos farmacêuticos que nelas atuam;
- As atividades que podem ser desenvolvidas;
- As Boas Práticas;
- O histórico do respectivo GTT.

Cada exemplar traz relações das principais normas que regulamentam o segmento abordado e de sites úteis para o exercício profissional. Se as cartilhas forem colocadas juntas, podemos dizer que temos um roteiro geral e detalhado de praticamente todo o âmbito farmacêutico.

Por conta disso, tais publicações são ferramentas de orientação indispensáveis para toda a categoria farmacêutica, tanto para aqueles que estão iniciando sua vida profissional, como para quem decide mudar de área. Aqui lhes apresentamos a cartilha da área de Radiofarmácia.

Boa leitura!

Dr. Marcelo Polacow Bisson - Presidente

Dra. Luciana Canetto Fernandes - Vice-presidente

Dr. Adriano Falvo - Secretário-geral

Dra. Danyelle Cristine Marini - Diretora-tesoureira



# APRESENTAÇÃO

---

Essa cartilha foi construída com o objetivo de elucidar os conceitos básicos que envolvem a área da Radiofarmácia.

A Radiofarmácia é uma especialidade farmacêutica que possui como principais atividades o desenvolvimento, a produção e manipulação, o controle de qualidade, a garantia da qualidade e demais aspectos relacionados aos radiofármacos utilizados em Medicina Nuclear, que por sua vez, se caracteriza como uma especialidade médica responsável pelo diagnóstico por imagem funcional e/ou tratamento de doenças.

De forma geral, a Radiofarmácia é classificada em industrial, hospitalar e centralizada.

Todas as atividades relacionadas com a área radiofarmacêutica devem obedecer às normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e às exigências de proteção radiológica determinadas pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). O cumprimento destas normas garante a qualidade e eficácia necessárias para o radiofármaco, bem como a proteção do trabalhador.

Os radiofármacos são medicamentos administrados, em sua maioria, por via intravenosa e utilizados em Medicina Nuclear para fins de diagnóstico e/ou terapia de doenças. Sua produção, distribuição e utilização são consideradas peculiares em comparação aos medicamentos convencionais, por isso seguem uma regulamentação específica.

Atualmente, a Radiofarmácia, em conjunto à Medicina Nuclear, encontra-se em um processo gradual de expansão, fato impulsionado pela promulgação da Emenda Constitucional nº 49, de 8 de fevereiro de 2006, que excluiu do monopólio da União a produção, comercialização e utilização de radioisótopos de meia-vida curta para usos médicos, agrícolas e industriais e, mais

recentemente, a promulgação da Emenda Constitucional nº 118, de 26 de abril de 2022, que autoriza a produção, comercialização, e a utilização de radioisótopos para a pesquisa e uso médico, quebrando o monopólio estatal destas atividades.

Tendo em vista esse crescimento, a Comissão Assessora de Radiofarmácia do CRF-SP foi criada em junho de 2018, com o objetivo de promover discussões e ações em defesa do âmbito profissional. As competências inerentes ao farmacêutico atuante em Radiofarmácia foram descritas pelo CFF por meio da Resolução nº 486 de 23 de setembro de 2008 e modificada pela Resolução nº 656 de 24 de maio de 2018.

Em 2022, as Comissões Assessoras do CRF-SP passaram a ser denominadas "Grupos Técnicos de Trabalho", com a publicação da Deliberação nº 02, de 06 de fevereiro de 2020. Atualmente, os Grupos Técnicos de Trabalho são regulamentados pela Deliberação nº 08, de 13 de maio de 2022.

# Sumário

---

INTRODUÇÃO .....	11
CONCEITOS BÁSICOS EM RADIOFARMÁCIA.....	14
Radiação .....	14
Radiações não ionizantes.....	14
Radiações ionizantes.....	15
Radiações Alfa.....	15
Radiações Beta.....	16
Radiações Gama .....	17
Poder de penetração da radiação.....	17
Radionuclídeos e suas origens.....	18
Meia-vida física.....	19
Meia-vida biológica e efetiva .....	20
ATIVIDADE .....	21
Unidades da radioatividade .....	21
Equipamentos para detecção da radiação .....	21
PROTEÇÃO RADIOLÓGICA.....	24
Definição e objetivos.....	24
Princípios.....	24

Tipos de exposição e formas de proteção radiológica .....	25
Monitoramento .....	27
RADIOFÁRMACOS.....	29
APLICAÇÕES DOS RADIOFÁRMACOS EM MEDICINA NUCLEAR .....	31
Radiofármacos para diagnóstico .....	31
Radiofármacos para terapia .....	35
Radiofármacos teranósticos .....	36
GARANTIA DA QUALIDADE .....	40
Boas Práticas de Fabricação.....	40
Controle de Qualidade .....	41
Farmacovigilância.....	44
CLASSIFICAÇÃO DA RADIOFARMÁCIA.....	46
ÁREAS DE ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO EM RADIOFARMÁCIA.....	49
LEGISLAÇÃO .....	51
SITES INTERESSANTES .....	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	56

# INTRODUÇÃO

---

## História da Radiofarmácia

A Radiofarmácia tem seu contexto histórico com o início da utilização dos radiofármacos em 1905, após a descoberta dos raios X por Wilhelm Conrad Röntgen em seu laboratório em 1895. Além de Röntgen, outros pesquisadores contribuíram com destaque para o desenvolvimento da área, dentre eles Marie e Pierre Curie e Henri Becquerel.

Concomitante a essas descobertas, radionuclídeos (nuclídeos que possuem instabilidade no núcleo e que se desintegram espontaneamente emitindo radiação) foram inicialmente utilizados em humanos por Blumgart e Yens em 1927.

Em 14 de junho de 1945, o *Oak Ridge National Laboratories* anunciou na Revista Science a disponibilidade de radionuclídeos ao setor privado. Posteriormente, o *Brookhaven National Laboratories* também passou a produzir e comercializar radionuclídeos, porém esses produtos não possuíam nenhuma garantia de esterilidade e apirogenicidade. Somente mais tarde, os parâmetros de controle de qualidade foram incluídos, quando a *Abbot Laboratories* decidiu comprar os laboratórios de produção de radionuclídeos supracitados e transformá-los para a produção de radiofármacos, tornando-se o primeiro produtor no mundo. A comercialização do primeiro radiofármaco iodeto de sódio, cuja Denominação Comum Brasileira (DCB) é iodeto de sódio ( $^{131}\text{I}$ ), só começou em 1950.

Os radiofármacos são medicamentos radioativos utilizados no diagnóstico e tratamento de doenças.

Em 1957, foi anunciado o desenvolvimento do gerador de molibdênio-99m/tecnécio-99m ( $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Até os dias de hoje, o radionuclídeo  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , também denominado elemento número 43, é amplamente utilizado na marcação de reagentes liofilizados na rotina da Medicina Nuclear.

No Brasil, a partir de 1956, foi criado o IEA (Instituto de Energia Atômica) por um convênio entre o CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e a USP (Universidade de São Paulo). Em 1959, começa a produção do radiofármaco iodeto de sódio ( $^{131}\text{I}$ ) para diagnóstico e terapia de doenças da tireoide. Somente em 1963, o IEA, atualmente IPEN (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares), iniciou a produção rotineira de radionuclídeos e de radiofármacos, após a inclusão dos procedimentos farmacêuticos consolidando a Medicina Nuclear no país. De 1956 até 2006, o monopólio de produção de radionuclídeos e radiofármacos sempre pertenceu à CNEN (Comissão Nacional de Energia Nuclear), conforme promulgada na constituição brasileira. Contudo, a Emenda Constitucional nº 49, de 8 de fevereiro de 2006 excluiu desse monopólio a produção, comercialização e a utilização de radioisótopos de meia-vida curta, para usos médicos, agrícolas e industriais. Há pouco tempo, o monopólio estatal destas atividades foi totalmente quebrado pela Emenda Constitucional nº 118, de 26 de abril de 2022.

A CNEN possui quatro autarquias produtoras de radiofármacos: IPEN; IEN (Instituto de Engenharia Nuclear), no Rio de Janeiro; CDTN (Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear), em Belo Horizonte e CRCN- NE (Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste), em Recife. E o IPEN, em São Paulo, que é o principal fabricante juntamente com indústrias radiofarmacêuticas privadas.

# CONCEITOS BÁSICOS EM RADIOFARMÁCIA

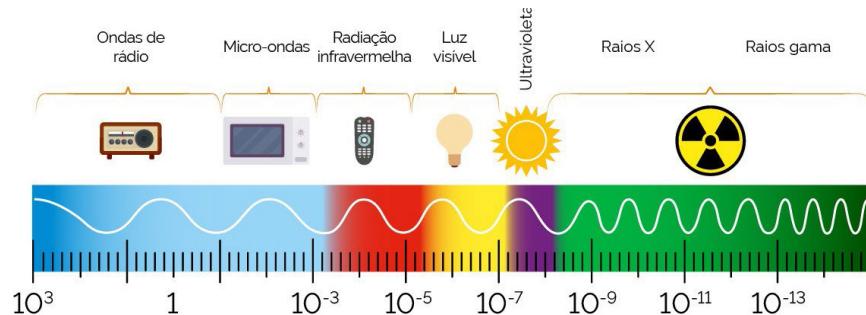
## RADIAÇÃO

A radiação é a propagação de energia sob várias formas. Dependendo da quantidade de energia, pode ser classificada em não ionizantes e ionizantes.

## RADIAÇÕES NÃO IONIZANTES

As radiações não ionizantes são caracterizadas por não possuírem energia suficiente para remover elétrons da eletrosfera do átomo, não ocasionando o processo de ionização da matéria. São classificadas de acordo com o comprimento de onda: ultravioleta, luz visível, infravermelho, micro-ondas e ondas de rádio (**Figura 1**). É importante ressaltar que quanto menor o comprimento de onda, maior é a energia da radiação.

**Figura 1** - Espectro das ondas eletromagnéticas.

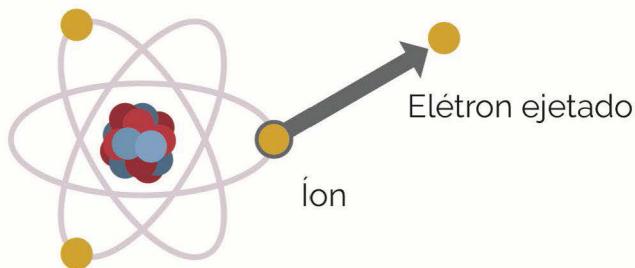


Fonte: Adaptado de *iStock by Getty Images*.

## RADIAÇÕES IONIZANTES

As radiações ionizantes possuem energia suficiente para provocar a ionização da matéria, ou seja, são capazes de promover a saída de elétrons da eletrosfera dos átomos, podendo causar modificações na estrutura de moléculas e do DNA (**Figura 2**). Estas radiações podem ser corpusculares (partículas alfa e beta) ou ondas eletromagnéticas (radiação gama).

**Figura 2** - Processo de ionização.



Fonte: Elaborado pelo autor.

## RADIAÇÃO ALFA

A partícula alfa ( $\alpha$ ) é composta por dois prótons e dois nêutrons (núcleo de hélio), é emitida com alta energia e possui baixo poder de

penetração e alto poder ionizante. São emissões típicas de átomos com alto peso atômico. Esse tipo de radiação tem grande importância na medicina para o tratamento de doenças, como o câncer. Exemplos de radionuclídeos emissores de alfa: rádio-223 ( $^{223}\text{Ra}$ ) e actínio-225 ( $^{225}\text{Ac}$ ).

## RADIAÇÃO BETA

A radiação beta é subdividida em dois tipos, beta menos ( $\beta^-$ ) e pósitron ( $\beta^+$ ). As emissões do tipo  $\beta^-$  possuem a mesma característica dos elétrons atômicos, com a diferença que sua origem se dá no núcleo que possui um número excessivo de nêutrons sendo, portanto, instável. Neste decaimento, o nêutron se "transforma" em um elétron (ejetado) e um próton (este permanece no núcleo). Assim como a radiação alfa, elementos emissores de beta menos ( $\beta^-$ ) podem ser usados no tratamento de doenças. Exemplos: iodo-131 ( $^{131}\text{I}$ ); lutécio-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) e ítrio-90 ( $^{90}\text{Y}$ ).

Outro tipo de emissão beta é o pósitron ( $\beta^+$ ), que consiste na transformação de um próton em nêutron e pósitron (antielétron), uma vez que o núcleo se encontra instável devido ao número elevado de prótons. Após sua emissão do núcleo, os pósitrons são quase que instantaneamente aniquilados, dando origem a dois fótons com mesma energia (511 keV) e direções opostas. Esse tipo de radiação é utilizado na medicina diagnóstica. Exemplo de radionuclídeos emissores de pósitrons: flúor-18 ( $^{18}\text{F}$ ); gálio-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ) e zircônio-89 ( $^{89}\text{Zr}$ ).

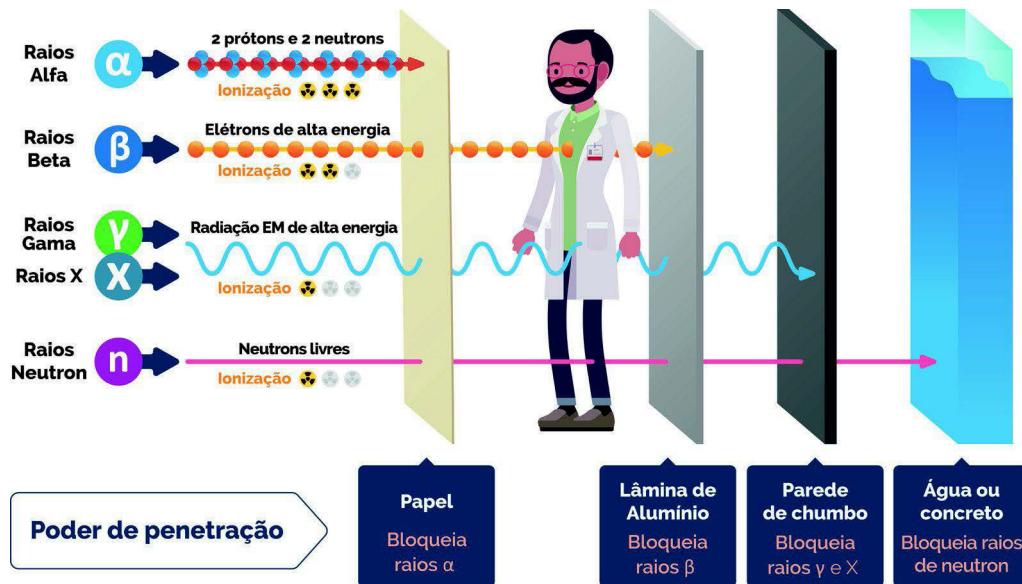
## RADIAÇÃO GAMA

A radiação gama ( $\gamma$ ) é conceituada como ondas eletromagnéticas emitidas do núcleo de um átomo. Apresenta energia superiores e alto poder de penetração, enquanto que os raios X são menos energéticos. Exemplo de radionuclídeos emissores de radiação gama: tecnécio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ), gálio-67 ( $^{67}\text{Ga}$ ) e tálio-201 ( $^{201}\text{Tl}$ ).

## PODER DE PENETRAÇÃO DA RADIAÇÃO

As diferentes formas de radiação são emitidas do núcleo com energia e poder de penetração específicos de cada radionuclídeo, assim são capazes de produzir diferentes efeitos nos seres vivos. A partícula alfa possui grande massa, por isso caminha pouco no meio e uma folha de papel é capaz de barrá-la. No caso de irradiar o ser vivo, é capaz de penetrar apenas a camada superficial da pele. Por outro lado, a radiação beta, dependendo da energia, pode penetrar milímetros até centímetros, ou seja, é mais penetrante do que a radiação alfa. Por último, a radiação gama que possui a velocidade da luz, pode atravessar blocos de chumbo ou concreto, por possuir alto poder de penetração (**Figura 3**). Com isso, os radionuclídeos emissores de alfa e beta podem ser utilizados na terapia de doenças e os emissores de gama, no diagnóstico.

Figura 3 - Poder de penetração das radiações.



Fonte: Adaptado de *iStock by Getty Images*.

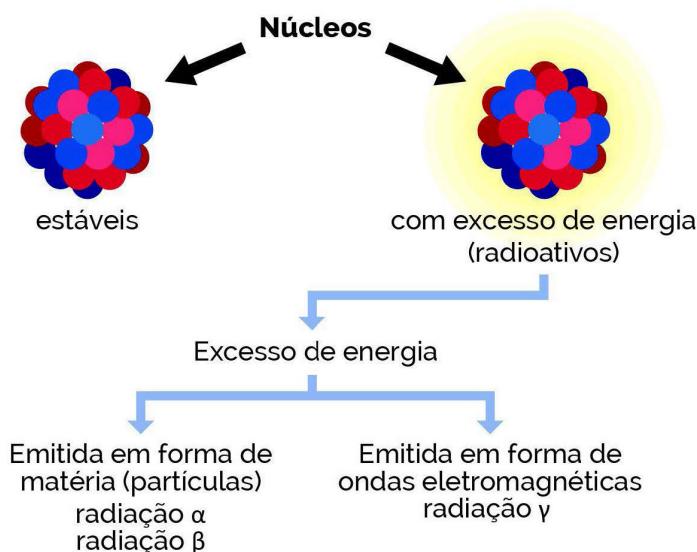
## RADIONUCLÍDEOS E SUAS ORIGENS

Os radionuclídeos podem ser encontrados na natureza, como o urânio-238 ( $^{238}\text{U}$ ) e o  $^{223}\text{Ra}$ , ou podem ser produzidos artificialmente, de forma direta, em reatores nucleares e ciclotrons, ou obtidos de forma indireta, por geradores.

O radionuclídeo é um átomo considerado instável em função de seu núcleo possuir energia "em excesso". Essa energia será naturalmente liberada pela emissão de radiação gama, alfa ou beta (processo de

desintegração ou decaimento radioativo – **Figura 4**), com o objetivo de assumir uma condição energética inferior e mais estável, dando origem a novos elementos que podem ser radioativos ou não.

**Figura 4** - Processo de desintegração do radionuclídeo.

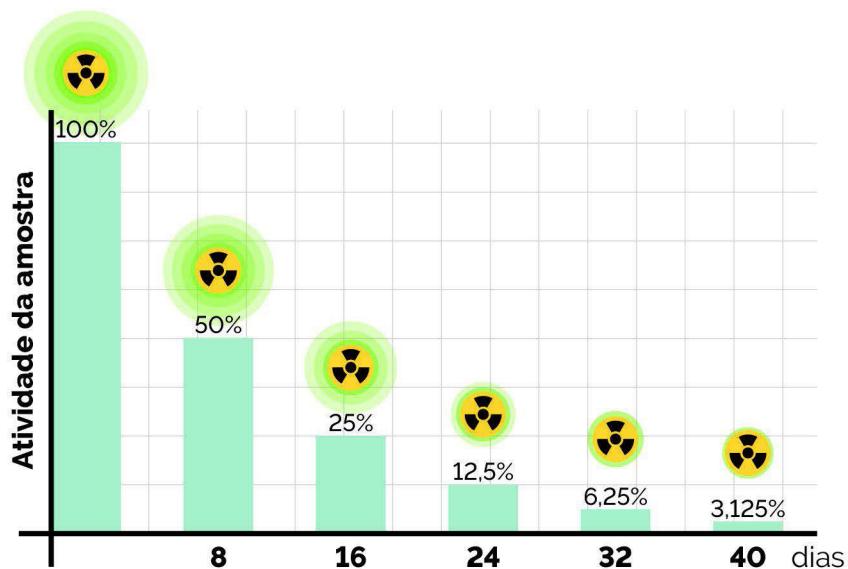


Fonte: Elaborado pelo autor.

## MEIA-VIDA FÍSICA

Meia-vida física ( $T_{1/2}$ ) corresponde ao tempo necessário para a atividade inicial de um elemento radioativo ser reduzida à metade por meio de seu decaimento e consequente emissão de radiação (**Figura 5**). A meia-vida de um radionuclídeo pode variar de poucos segundos a vários anos.

Figura 5 - Decaimento do iodo-131 ( $^{131}\text{I}$ ) pela sua meia-vida física de 8 dias.



Fonte: Elaborado pelo autor.

## MEIA-VIDA BIOLÓGICA E EFETIVA

A meia-vida biológica representa o tempo necessário para que o organismo excrete 50% do fármaco. Quando se trata de radiofármacos, é necessário levar em conta também a meia-vida efetiva, que é a soma da meia-vida física e a meia-vida biológica.

## ATIVIDADE

---

A atividade de uma amostra é definida pelo número de desintegrações por segundo do núcleo instável de um radionuclídeo. Dessa forma, é possível mensurar a radioatividade de uma amostra.

### UNIDADES DA RADIOATIVIDADE

As unidades de medição da radioatividade são o Curie (Ci) e o Bequerel (Bq) que é considerado como a unidade do Sistema Internacional, sendo que 1 Bq representa 1 desintegração por segundo. Correlacionando as duas unidades, 1 Ci representa  $3,7 \times 10^{10}$  Bq.

### EQUIPAMENTOS PARA DETECÇÃO DA RADIAÇÃO

Detectores de radiação são equipamentos constituídos de materiais sensíveis à radiação ionizante, capazes de produzir uma resposta ou sinal mensurável quando a energia da radiação é absorvida por esses materiais. A interação da radiação com o meio detector pode ocorrer por diversos processos, dependendo do tipo de material constituinte do detector, tais como os que envolvem a geração de luz e/ou cargas elétricas, e a sensibilização de películas fotográficas, dentre outros. Em Radiofarmácia são utilizados, basicamente, o detector Geiger-Müller, o calibrador de doses e os dosímetros pessoais (**Figura 6**).

**Figura 6** - Detectores de radiação comuns em Radiofarmácia:

a) Detector Geiger-Müller; b) Calibrador de doses; c) Dosímetro pessoal.



Fontes: (a) e (c): *iStock by Getty Images*; (b): acervo pessoal da Dra. Ana Cláudia Camargo Miranda.

O detector Geiger-Müller (a) é constituído de um sistema relativamente simples e robusto, composto de um tubo contendo gás inerte (argônio ou hélio) que, quando na presença de radiação ionizante, é ionizado e, por meio da aplicação de uma voltagem, os elétrons são direcionados para o ânodo (filamento no centro do tubo), gerando um sinal. Este equipamento é utilizado para verificar a presença de contaminações ambientais e superficiais. Apesar de ser excelente para o monitoramento, o detector Geiger-Müller não é adequado para quantificar a atividade radioativa.

O calibrador de dose (b), por sua vez, é um equipamento utilizado para a quantificação da atividade radioativa. Consiste, essencialmente, em uma câmara de ionização do tipo poço acoplada a um equipamento digital que fornece medidas diretas em unidades de radioatividade. Nesta câmara, são medidas as atividades dos radiofármacos a serem administrados nos pacientes em Medicina Nuclear.

Por fim, os dosímetros pessoais (c) são pequenos detectores de radiação, constituídos por um filme fotográfico ou termoluminescente, utilizados para o monitoramento individual da dose de radiação recebida pelo profissional durante o seu período de trabalho.

# PROTEÇÃO RADIOLÓGICA

## DEFINIÇÃO E OBJETIVOS

A radioproteção é um conjunto de medidas que visam proteger as pessoas e o meio ambiente dos possíveis efeitos indesejáveis causados pela radiação ionizante. Os radiofármacos são fontes de radiação ionizante e, portanto, o profissional deve trabalhar em Radiofarmácia levando em consideração as normas da proteção radiológica. No Brasil, a CNEN estabelece as normas que devem ser seguidas. Em se tratando de Radiofarmácia hospitalar ou centralizada, a norma CNEN NN 3.05 deve ser observada. Já para a Radiofarmácia industrial, deve ser levada em conta a norma CNEN NN 6.02.

## PRINCÍPIOS

A proteção radiológica tem por base três princípios fundamentais: justificação, otimização e limitação das doses. Esses devem ser considerados ao se trabalhar com uma fonte de radiação ionizante, mesmo para fins de aplicação em saúde, como é o caso da Radiofarmácia. Dose é definida como a quantidade absorvida por unidade de massa de material irradiado (por exemplo, tecido vivo).

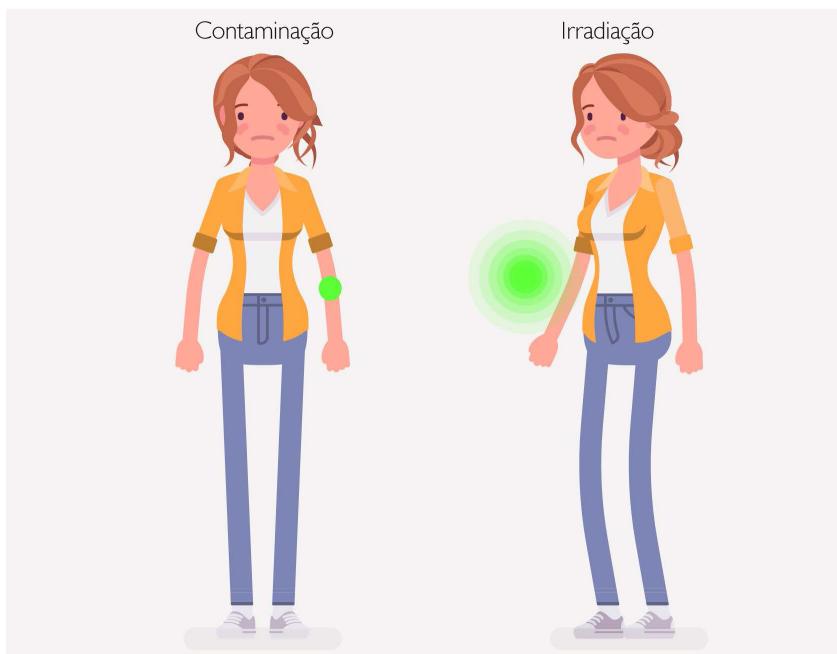
O princípio da justificação define que nenhuma prática com material radioativo deve ser autorizada, a menos que produza benefícios para as pessoas expostas ou para a sociedade em geral, compensando os ris-

cos. Já o princípio da otimização estabelece que a exposição à radiação ionizante deva ser mantida tão baixa quanto razoavelmente alcançável – ALARA (do inglês, *As Low As Reasonably Achievable*). Por fim, o princípio da limitação das doses estabelece que os limites de dose devam ser respeitados. No Brasil, o Ministério da Saúde adota os limites de dose recomendados pela Comissão Internacional de Proteção Radiológica. Para o trabalhador, este limite é de 20 mSv/ano, considerando o valor médio anual em qualquer período consecutivo de cinco anos, não podendo exceder 50 mSv em nenhum ano. Para os pacientes, não existe limite de dose, sendo estabelecido caso a caso, de acordo com os benefícios para a sua saúde.

## TIPOS DE EXPOSIÇÃO E FORMAS DE PROTEÇÃO RADIOLÓGICA

A exposição à radiação ionizante pode se dar de duas maneiras (**Figura 7**): por irradiação, que ocorre quando a fonte radioativa não entra em contato direto com a pessoa, mas há exposição à energia da radiação emitida pela mesma; por contaminação, quando há contato físico com o material radioativo, por inalação, ingestão ou contato com a pele. Neste sentido, são estabelecidos os fatores de proteção radiológica para se evitar ou minimizar a exposição à radiação ionizante.

**Figura 7** – Tipos de exposição à radiação.



Fonte: Elaborado pelo autor.

As formas de proteção radiológica contra a irradiação são: minimização do tempo, maximização da distância e uso de blindagem. Uma vez que a dose de radiação recebida por irradiação é diretamente proporcional ao tempo de exposição, deve-se planejar e executar uma atividade com material radioativo no menor tempo possível, sem prejudicar a qualidade do trabalho. Já a distância possui uma relação inversa e a exposição se reduz com o aumento da distância à fonte. Entretanto, nem sempre

é possível reduzir o tempo e aumentar a distância, assim a blindagem deverá ser utilizada. Esta consiste em um aparato colocado entre a fonte de radiação e o profissional, de forma a barrar a propagação da energia emitida pelo material radioativo. O uso de blindagem consiste no fator de proteção radiológica mais eficiente contra a exposição por irradiação.

Para se evitar a contaminação, é indispensável o uso de equipamentos de proteção individual, como luvas, avental de manga comprida com punho e óculos de proteção, além de realizar os trabalhos seguindo as normas de radioproteção estabelecidas.

## MONITORAMENTO

Outro ponto importante da radioproteção é o monitoramento do ambiente de trabalho e do profissional. Faz parte da rotina de trabalho da Radiofarmácia utilizar o detector Geiger-Müller (detector a gás) para o rastreamento de fontes radioativas, monitoramento de superfícies, como: bancadas, objetos, pisos e superfícies corporais, especialmente as mãos, com o intuito de mensurar possíveis contaminações. O profissional também precisa ser monitorado individualmente, para tanto, é obrigatório o uso de dosímetro pessoal e intransferível. Este é um pequeno detector do tipo filme ou tipo termoluminescente, utilizado para a avaliação da dose recebida pelo profissional por irradiação. Deve ser colocado em local representativo do corpo, como na altura do tórax, e utilizado durante todo o tempo de permanência em área controlada. Mensalmente, o dosímetro é recolhido para medida da dose de

exposição. Além disso, exames periódicos, como o hemograma, devem ser solicitados para avaliação médica de possíveis efeitos biológicos indesejáveis da exposição à radiação ionizante.

É importante lembrar que a radiação ionizante não interage com os sentidos humanos, ou seja, não possui cor, sabor e odor, portanto, deve-se trabalhar em Radiofarmácia seguindo as normas de radioproteção, de forma a se obter os benefícios sem prejuízo à saúde do profissional, do paciente e da sociedade em geral.

# RADIOFÁRMACOS

Os radiofármacos são preparações farmacêuticas (medicamentos) utilizadas em Medicina Nuclear para fins de diagnóstico e/ou terapia de doenças. Sua estrutura é composta de um elemento não radioativo (carregador ou ligante) e um elemento radioativo (radionuclídeo), conforme **Figura 8**. O carregador ou ligante possui o objetivo de direcionar o composto a um órgão de interesse pela função fisiológica ou fisiopatológica da doença e o radionuclídeo, dependendo do tipo de emissão, promoverá o diagnóstico ou terapia. A ligação do composto ao alvo pode ocorrer pela perfusão sanguínea ou por mecanismos específicos, como ligação a um receptor celular ou processo bioquímico.

**Figura 8** - Radiofármaco composto por um elemento não radioativo (por exemplo: hemácias, leucócitos, anticorpos, substâncias sintéticas, reagentes liofilizados ou peptídeos) acoplado por meio de um método de marcação específico a um elemento radioativo (radionuclídeo).



Fonte: Adaptado de *iStock by Getty Images*.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os radiofármacos podem ser classificados em quatro categorias:

1. produtos radioativos prontos para uso;
2. geradores de radionuclídeos;
3. componentes não radioativos (reagentes liofilizados) para preparação de compostos marcados com elementos radioativos (normalmente o eluato provindo de um gerador de radionuclídeos);
4. precursores utilizados para marcação de outras substâncias antes da administração, como por exemplo, amostras provenientes do paciente.

O prazo de validade de um radiofármaco tende a ser mais curto devido à presença do componente radioativo em sua composição e a possibilidade de ocorrer sua decomposição pelo processo da radiólise; o que o torna menos estável e com maior probabilidade de sofrer alterações em sua qualidade com o tempo. O decaimento radioativo impõe exigências rigorosas sobre a produção e uso de um radiofármaco.

Apesar das peculiaridades relacionadas à produção e controle de qualidade de radiofármacos em função da presença do elemento radioativo em sua composição, os mesmos são medicamentos administrados, na maioria das vezes, intravenosamente. Devem, portanto, ser produzidos de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF) e sua qualidade avaliada através da realização de testes de controle de qualidade. Por outro lado, nas Radiofarmácias hospitalares, apenas em 2008 com a publicação da Resolução da ANVISA - RDC nº 38/2008, a realização do controle de qualidade dos eluatos e radiofármacos de  $^{99m}\text{Tc}$  antes da administração no paciente se tornou obrigatório.

# APLICAÇÕES DOS RADIOFÁRMACOS EM MEDICINA NUCLEAR

---

## RADIOFÁRMACOS PARA DIAGNÓSTICO

Existe uma diversidade de radiofármacos no mercado destinados à realização do diagnóstico, de forma não invasiva, da fisiopatologia de uma dada doença. Esses radiofármacos devem possuir em sua constituição um radionuclídeo emissor de radiação gama ( $\gamma$ ) com energia entre 100 a 300 keV ou de pósitrons ( $\beta^+$ ), capazes de permitir a realização da imagem; devem decair por captura eletrônica ou transição isomérica; não devem emitir radiação corpuscular para minimizar a dose de radiação para o paciente. A meia-vida física deve ser adequada ao estudo fisiológico de interesse, não promovendo efeitos farmacológicos.

Os radionuclídeos emissores de raios gama comumente utilizados para este fim são: tecnécio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$  -  $T_{1/2}$  de 6,0 h); iodo-123 ( $^{123}\text{I}$  -  $T_{1/2}$  de 13,0 h); índio-111 ( $^{111}\text{In}$  -  $T_{1/2}$  de 67,3 h); tálio-201 ( $^{201}\text{Tl}$  -  $T_{1/2}$  de 73,0 h) e gálio-67 ( $^{67}\text{Ga}$  -  $T_{1/2}$  de 78,3 h).

O  $^{99m}\text{Tc}$  é o radionuclídeo de maior utilização, pois possui características favoráveis à prática clínica, como: meia-vida curta suficiente para realizar o estudo do paciente; decaimento por processo isomérico que envolve a emissão de raios gama de baixa energia (140 keV) e elétrons de baixa energia, sem emissão de partículas beta de alta energia; possui propriedades químicas que o tornam versátil, podendo ser utilizado na

marcação de diferentes reagentes liofilizados e, por último, pode ser facilmente obtido através de um sistema de gerador de  $^{99}\text{Mo} - ^{99\text{m}}\text{Tc}$  (**Figura 9**).

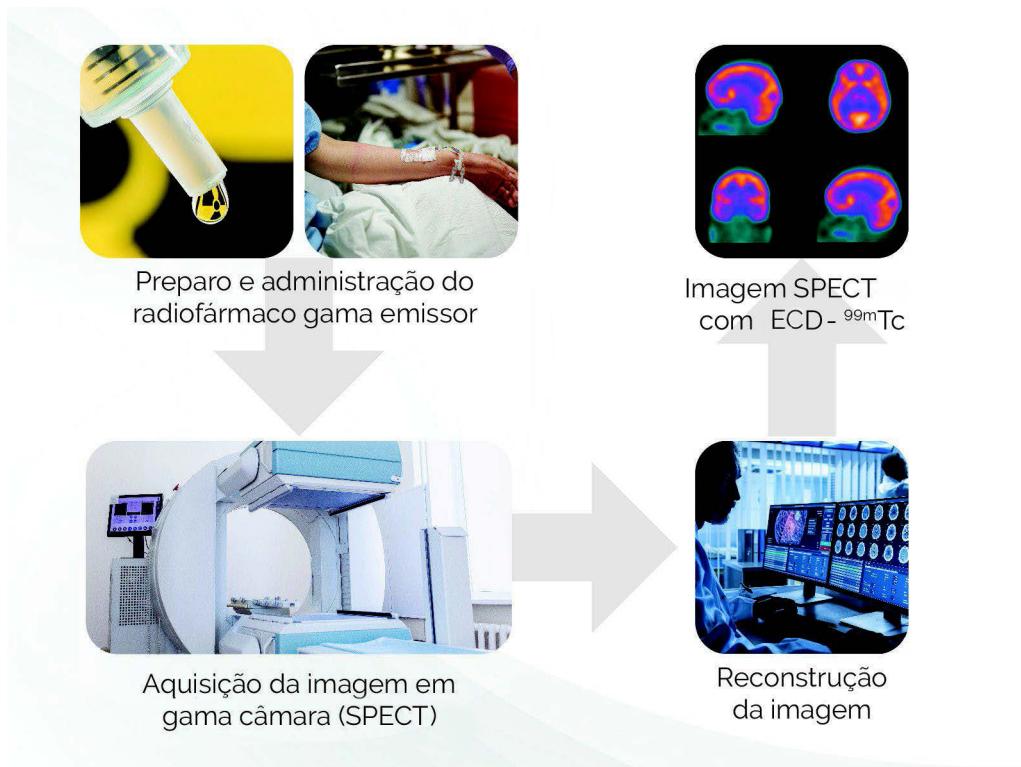
**Figura 9** - Gerador de  $^{99}\text{Mo} - ^{99\text{m}}\text{Tc}$  produzido pelo IPEN/SP.



Fonte: Acervo pessoal da Dra. Ana Cláudia Camargo Miranda.

Os radiofármacos gama emissores permitem o diagnóstico de doenças pela aquisição das imagens cintilográficas que são realizadas na gama câmara, podendo ser usada a técnica SPECT ou SPECT-CT, do inglês, *Single Photon Emission Tomography* ou *Single Photon Emission Tomography - Computed Tomography* (**Figura 10**).

**Figura 10** - Etapas do exame de SPECT cerebral em gama câmara com o radiofármaco ECD-<sup>99m</sup>Tc, cuja DCB é definida por bicisato (99m Tc).

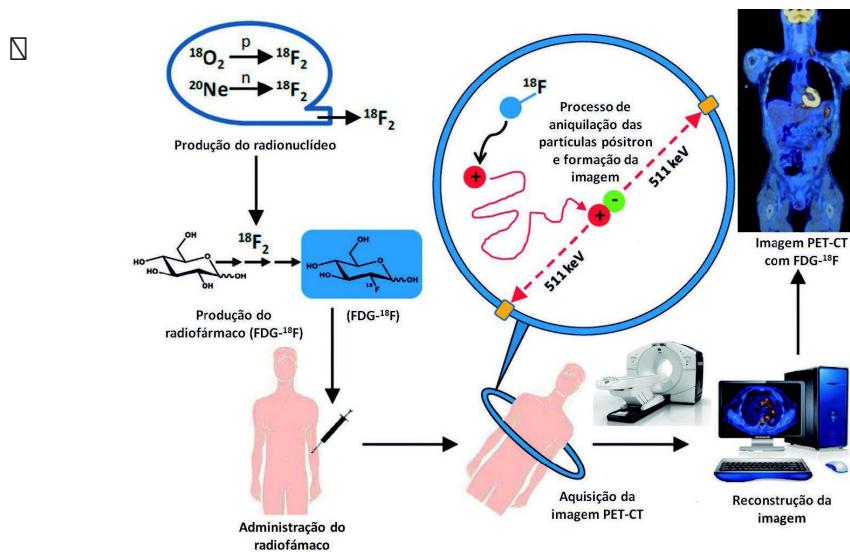


Fonte: Adaptado de *iStock by Getty Images*.

Os radionuclídeos emissores de pósitrons também são utilizados em procedimentos diagnósticos, são exemplos: oxigênio-15 (<sup>15</sup>O - T<sub>1/2</sub> de 2,0 min.); nitrogênio-13 (<sup>13</sup>N - T<sub>1/2</sub> de 9,9 min.); carbono-11 (<sup>11</sup>C - T<sub>1/2</sub> de 20,4 min.); gálio-68 (<sup>68</sup>Ga - T<sub>1/2</sub> de 67,7 min.); flúor-18 (<sup>18</sup>F - T<sub>1/2</sub> de 109,7 min.);

zircônio-89 ( $^{89}\text{Zr}$  -  $T_{1/2}$  de 78,4 horas) e o cobre-64 ( $^{64}\text{Cu}$  -  $T_{1/2}$  de 12,7 horas). Nesse caso, as imagens são realizadas no equipamento híbrido PET-CT, do inglês, *Positron Emission Tomography – Computed Tomography*, ou seja, em um mesmo equipamento são realizadas as imagens metabólicas (PET) e imagens anatômicas por Tomografia Computadorizada (CT). Por ferramentas de *software*, as imagens são fusionadas com o objetivo de se obter informações do metabolismo e da anatomia do paciente em um mesmo exame. Atualmente, o principal radiofármaco emissor de pósitron utilizado na rotina da Medicina Nuclear é a fludeoxiglicose ( $^{18}\text{F}$ ), que possui um mecanismo de ação análogo ao da glicose e que proporciona o mapeamento do metabolismo celular com inúmeras aplicações, principalmente, na área oncológica (**Figura 11**).

**Figura 11** - Etapas do exame de PET-CT com o radiofármaco FDG- $^{18}\text{F}$ , DCB, fludesoxiglicose ( $^{18}\text{F}$ ).



Fonte: Adaptado de *Patching (2015)*.

## RADIOFÁRMACOS PARA TERAPIA

Assim como ocorre com os radiofármacos usados no diagnóstico de doenças, na terapia, utiliza-se a propriedade de instabilidade nuclear do radionuclídeo e consequente emissão de radiação ionizante para tratar doenças de forma direcionada, atingindo alvos específicos tumorais, tais como: o câncer da tireoide, linfomas ou metástases ósseas. A terapia com radionuclídeos tem por objetivo curar, mitigar e/ou controlar um processo patológico, observando-se poucos eventos adversos e efeitos colaterais. O mecanismo da destruição consiste no poder de ionização das radiações corpusculares. Quando a célula tumoral absorve o radionuclídeo, seu DNA pode ser danificado pela ação direta da radiação, que resulta na quebra das fitas duplas contendo as bases nitrogenadas, ou indireta, por meio da formação de radicais livres após a interação da radiação com as moléculas de água presentes nas células.

Os radiofármacos utilizados com intuito de promover terapia de uma doença específica precisam possuir em sua estrutura um radionuclídeo que atenda as seguintes características: ser emissor de radiação particulada como, beta ( $\beta^-$ ), alfa ( $\alpha$ ) e elétrons Auger com energia maior que 500 keV; ter capacidade de se concentrar o mais especificamente possível no tecido alvo para transferir a ele uma alta taxa de dose de radiação para destruí-lo, não prejudicando os tecidos sadios adjacentes. Nesse caso, o radiofármaco pode também promover efeito farmacológico. Em relação à meia-vida do radionuclídeo, alguns fatores devem ser considerados, dentre eles, a cinética de concentração no tecido alvo. É importante que haja uma compatibilidade entre o tempo necessário para o radiofármaco se concentrar no tecido alvo e a meia-vida efetiva do radionuclídeo.

Os radionuclídeos podem ser administrados sozinhos ou associados a um fármaco direcionador, porém ambos são denominados radiofármacos. São exemplos de radionuclídeos emissores de partícula beta: lutécio-177 ( $^{177}\text{Lu}$  -  $T_{1/2}$  de 64,0 h); samário-153 ( $^{153}\text{Sm}$  -  $T_{1/2}$  de 48,0 h); ítrio-90 ( $^{90}\text{Y}$  -  $T_{1/2}$  de 67,9 h); rênio-186 ( $^{186}\text{Re}$  -  $T_{1/2}$  de 73,0 h) e o iodo-131 ( $^{131}\text{I}$  -  $T_{1/2}$  de 8,0 dias). O  $^{131}\text{I}$  é o mais antigo radionuclídeo utilizado na terapia de doenças benignas da tireoide como: Doença de Graves, Bócio multinodular tóxico e nódulos tireoidianos tóxicos de funcionamento autônomo; bem como no tratamento do carcinoma diferenciado de tireoide (CDT). No tratamento do CDT, a terapia com  $^{131}\text{I}$  tem sido usada para a ablação pós-operatória de fragmentos remanescentes tumorais e para o tratamento de possíveis metástases após a tireoidectomia parcial ou completa.

O rádio-223 ( $^{223}\text{Ra}$ ), emissor de partícula alfa com meia-vida de 11,4 dias, foi recentemente inserido na rotina clínica da Medicina Nuclear para tratamento de metástases avançadas promovidas por câncer de próstata resistente à castração.

## RADIOFÁRMACOS TERANÓSTICOS

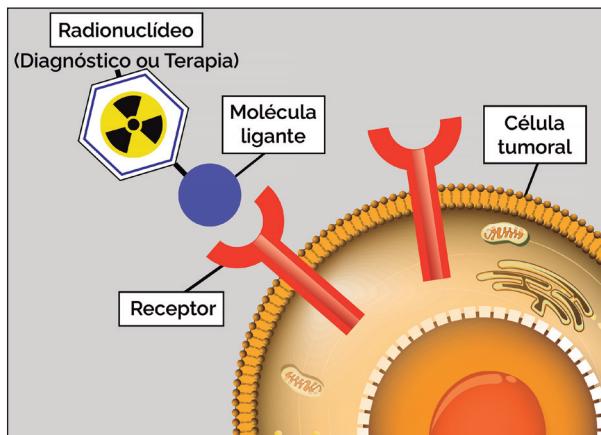
O termo teranóstico provém da união das palavras "terapia" e "diagnóstico". Também utilizado para classificar os radiofármacos, caracteriza-se pela combinação de um radiofármaco terapêutico com um radiofármaco diagnóstico, desta forma, são denominados um par teranóstico.

Um par teranóstico é desenvolvido a partir de uma mesma molécula precursora ou de moléculas semelhantes que tenham afinidade por

um alvo específico radiomarcadas com radionuclídeos de diferentes emissões, um emissor de radiação  $\beta^-$  ou  $\alpha$  (terapia) e o outro emissor de radiação  $\gamma$  ou  $\beta^+$  (diagnóstico). Adicionalmente, existem os radionuclídeos teranósticos que, por suas características físicas, possuem um espectro de emissões com radiações pareadas, ou seja, diagnóstica e terapêutica.

A propriedade teranóstica surgiu há mais de 50 anos e tem como principal objetivo realizar o diagnóstico e o estadiamento de uma doença com confirmação da expressão do alvo para posterior indicação da terapia específica, a partir de radiofármacos específicos. Esse conceito está alinhado a prática da Medicina Personalizada que se baseia nas características individuais, metabólicas e funcionais do paciente, proporcionando uma conduta médica mais assertiva e tratamentos com poucos efeitos colaterais associados e boa adesão ao esquema terapêutico (**Figura 12**).

**Figura 12** - Exemplo de interação do radiofármaco teranóstico com o alvo específico (receptor) na membrana da célula tumoral.



Fonte: Adaptado de Vahidfar, et al (2021).

Na rotina clínica da Medicina Nuclear, o primeiro radiofármaco a ser utilizado no conceito teranóstico foi o iodeto de sódio ( $^{131}\text{I}$ ), emissor de radiação  $\gamma$  e  $\beta^-$ , caracterizado como um radionuclídeo teranóstico, aplicado às doenças tireoidianas até os dias atuais. Porém, esse conceito se estende a outros compostos e moléculas como, por exemplo, PSMA (ligante do antígeno de membrana específico da próstata) e ao DOTATATO (análogo da somatostatina). Quando radiomarcados com emissores de  $\beta^+$ , tais como o  $^{68}\text{Ga}$  ou o  $^{18}\text{F}$ , se tornam excelentes agentes de investigação de focos tumorais. Por outro lado, quando radiomarcados com emissores particulados, tais como o  $^{177}\text{Lu}$  ( $\beta^-$ ) ou o  $^{225}\text{Ac}$  ( $\alpha$ ) permitem tratar tumores de modo seletivo, já que interagem em nível molecular com os tecidos tumorais que superexpressam receptores de membrana para estes ligantes.

Nos últimos anos houve um grande progresso no campo da teranóstica nuclear com a disponibilização de novos pares de radiofármacos, principalmente no que tange as aplicações em Oncologia voltadas para a expressão de alvos específicos de doenças, como receptores de superfície celular ou transportadores de membrana. A **Tabela 1** apresenta os principais pares em uso no âmbito brasileiro.

**Tabela 1** - Pares teranósticos em uso na rotina clínica da Medicina Nuclear brasileira.

<b>INDICAÇÃO CLÍNICA</b>	<b>RADIOFÁRMACO DIAGNÓSTICO</b>	<b>RADIOFÁRMACO TERAPÊUTICO</b>
Doenças tireoidianas	iodeto de sódio (123 I) iodeto de sódio (131 I)	iodeto de sódio (131 I)
Tumores adrenérgicos	iobenguano (123 I)	iobenguano (131 I)
Tumores hepáticos	macrosalbe (99m Tc)	microesferas de vidro (90 Y)
Tumores neuroendócrinos	octreotato tetraxetana (68 Ga)	octreotato tetraxetana (177 Lu)
Tumores de próstata	gozetotida (68 Ga) / amespro fluornicotinamida (18 F)	vipivotida tetraxetana (177 Lu)

Fonte: Adaptado de Ballinger (2018) e Marin (2020).

Apesar de existirem poucos pares teranósticos disponíveis para uso clínico, são inúmeros os estudos realizados nas duas últimas décadas evidenciando sua importância e potencial para a Medicina Nuclear.

# GARANTIA DA QUALIDADE

## BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

A resolução relacionada às Boas Práticas de Fabricação (BPF) de Radiofármacos (RDC Anvisa nº 63/2009), em sua primeira versão, foi publicada no Diário Oficial da União em 23 de dezembro de 2009 e suas exigências destinaram-se a suplementar àquelas estabelecidas pela RDC Anvisa nº 17/2010, que dispunha sobre as BPF de medicamentos. Essas resoluções foram revogadas em 21 de agosto de 2019 e substituídas pela RDC Anvisa nº 301/2019, seguidas das Instruções normativas IN nº 35 e IN nº 37. Atualmente, a RDC nº 301 também foi revogada e substituída pela RDC nº 658/2022, seguida da Instrução Normativa IN nº 128.

As unidades de Radiofarmácia que produzem radiofármacos devem cumprir com as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. O local de produção deve estar sob a supervisão de um farmacêutico com experiência em Radiofarmácia e Radioproteção e o pessoal que realiza o manuseio dos radiofármacos ou executa tarefas em áreas limpas ou assépticas deve ser cuidadosamente selecionado para que os princípios de BPF sejam assegurados. Um sistema da qualidade farmacêutica deve ser estritamente implementado e cumprido, já que os radiofármacos são, em geral, utilizados antes da obtenção dos resultados dos ensaios de controle de qualidade, como por exemplo, o teste de esterilidade.

Dentre os fatores que envolvem a garantia da qualidade dos radiofármacos também devem considerar as questões relacionadas

à radioproteção, conforme a norma CNEN NN 3.05 e a RDC Anvisa nº 38/2008. Estas normas descrevem os profissionais e os equipamentos que um serviço de Medicina Nuclear, incluindo o laboratório de Radiofarmácia, deve possuir, bem como a periodicidade de calibração e de realização dos testes dos instrumentos; um sistema de registros e um fluxo de materiais e pessoas que devem ser desenhados e implantados; as dependências (infraestrutura) necessárias e um plano de radioproteção que deve estar de acordo com a norma CNEN-NN-3.01 "Diretrizes Básicas de Radioproteção". As normas para manipulação e administração de radiofármacos e monitoração dos trabalhadores devem seguir as normas CNEN-NN-3.01 e CNEN-NE-3.02 "Serviços de Radioproteção".

Os rejeitos radioativos devem ser gerenciados conforme a norma CNEN-NN-8.01 "Gerência de Rejeitos Radioativos de baixo e médio níveis de Radiação"; inspeções e auditorias devem ser realizadas periodicamente pela CNEN e autoinspeções realizadas pelo próprio serviço de Medicina Nuclear.

## CONTROLE DE QUALIDADE

O controle de qualidade é parte das Boas Práticas de Fabricação referente à amostragem, especificações, ensaios, procedimentos de organização, documentação e procedimentos de liberação que asseguram que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que os materiais não sejam liberados para uso, nem os produtos

liberados para venda ou fornecimento até que a qualidade dos mesmos seja julgada satisfatória. O controle de qualidade não deve limitar-se às operações laboratoriais, deve estar envolvido em todas as decisões relacionadas à qualidade do produto.

Assim como ocorre para um medicamento não radioativo, para ser comercializado, um radiofármaco deve passar por testes de controle de qualidade para assegurar sua qualidade. Os radiofármacos são classificados como um tipo de medicamento, por isso, para serem administrados em seres humanos, também devem ser produzidos conforme as exigências das BPFs, além de passar por vários ensaios com o objetivo de comprovar sua qualidade.

Basicamente, o controle de qualidade envolve testes específicos e medidas que garantam sua pureza, potencialidade, identidade, segurança biológica e eficácia; ou seja, todos os procedimentos aplicados aos fármacos devem ser aplicados aos radiofármacos, porém, também devem ser realizados os testes para verificar sua pureza radionuclídica e radioquímica. O controle de qualidade se inicia nas matérias-primas, ou seja, do começo da produção até o produto final. No caso dos reagentes liofilizados (*kits*), que são produzidos na Radiofarmácia Industrial para serem marcados na Radiofarmácia Hospitalar com o radionuclídeo  $^{99m}\text{Tc}$ , também irão requerer testes de controle de qualidade antes de serem dispensados para administração em humanos.

Os testes de controle de qualidade se dividem em duas categorias: testes físico-químicos e testes microbiológicos. Os testes físico-químicos indicam o nível de pureza radionuclídica, definida como a fração total

de radioatividade na forma do radionuclídeo de interesse presente no radiofármaco; de pureza radioquímica, definida como a fração total de radioatividade na forma química desejada do radiofármaco e determinam o pH, força iônica, osmolaridade, estado físico da amostra (características organolépticas), particularmente se o radiofármaco for um coloide. Os testes microbiológicos determinam a esterilidade, apirogenicidade e toxicidade do produto.

As impurezas radionuclídicas podem provir do modo de produção do radionuclídeo, ou seja, das reações nucleares, devido às impurezas isotópicas do alvo ou da fissão de elementos pesados no reator. A preparação inadequada de um gerador pode gerar impureza e um exemplo prático é a presença do radionuclídeo  $^{99}\text{Mo}$  no eluato de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Na produção de radionuclídeos em ciclotron, nem sempre é possível eliminar as impurezas radionuclídicas, mesmo com o maior enriquecimento isotópico e a mais ampla seleção de energia. Esse tipo de impureza pode ser determinado pela medida das meias-vidas e características da radiação emitida pelos radionuclídeos.

As impurezas radioquímicas originam-se do processo de decomposição de um radiofármaco devido à ação de solventes, mudança de temperatura ou pH, luz, presença de agentes oxidantes ou redutores e radiólise. São exemplos de impureza radioquímica em complexos marcados com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ :  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  livre e formas hidrolisadas de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $^{99\text{m}}\text{TcO}_2$ ). Na prática, a técnica cromatográfica, em papel ou em camada delgada, é a mais utilizada para determinação desse tipo de impurezas em uma amostra.

## FARMACOVIGILÂNCIA

Segundo a OMS, a Farmacovigilância é a ciência que acompanha o comportamento de medicamentos comercializados, a fim de detectar, avaliar, compreender e prevenir efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados aos medicamentos. Dentre os conceitos relacionados a essa ciência estão o efeito colateral e o evento adverso. O efeito colateral é caracterizado pelo efeito indesejável devido à ação farmacológica principal do medicamento. Por outro lado, o evento adverso é qualquer ocorrência médica desfavorável apresentada por um paciente em uso de medicamento, sem relação causal obrigatória com este.

A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 406 de 22 de julho de 2020 dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano e classifica os eventos adversos como: suspeita de reações adversas a medicamentos (RAM); eventos adversos por desvios da qualidade de medicamentos; eventos adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos; interações medicamentosas; inefetividade terapêutica, total ou parcial; intoxicações relacionadas a medicamentos; uso abusivo de medicamentos e erros de medicação potenciais e reais. Qualquer evento adverso deve ser notificado ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária da Anvisa ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

As reações adversas aos radiofármacos são consideradas raras por suas características próprias como: conter em sua composição quantidades muito pequenas do princípio ativo (em nível de ng ou mcg) e serem administrados em dose única ou doses limitadas. Porém, assim

como para os fármacos, os eventos adversos provindos de radiofármacos também devem ser notificados conforme RDC Anvisa nº 38/2008, que descreve que: "O serviço de Medicina Nuclear deve realizar ações de farmacovigilância, tecnovigilância, hemovigilância e investigar qualquer evento adverso ocorrido no serviço, em especial se estiver relacionado ao tratamento administrado por equívoco a um paciente, reações adversas aos medicamentos, alterações neurológicas ou cardiovasculares graves e reações vaso-vagais".

## CLASSIFICAÇÃO DA RADIOFARMÁCIA

---

A Radiofarmácia (**Figura 13**) é classificada em industrial, hospitalar e centralizada, conforme definições a seguir:

- Radiofarmácia industrial: entidade produtora de insumos radiofarmacêuticos em lotes para distribuição às Radiofarmácias hospitalares e centralizadas, como: radionuclídeos e geradores de radionuclídeos; reagentes liofilizados para marcação com  $^{99m}\text{Tc}$ ; radiofármacos prontos para usos que possuem o radionuclídeo produzido em reator ou em ciclotron;
- Radiofarmácia hospitalar: unidade responsável pela preparação de radiofármacos que engloba a manipulação, o controle de qualidade, o fracionamento e a dispensação de "doses" individuais a serem administradas aos pacientes em um serviço de Medicina Nuclear, localizado em um estabelecimento de saúde, como hospitais, clínicas e laboratórios. Os insumos radiofarmacêuticos e os radiofármacos podem ser adquiridos da Radiofarmácia industrial e/ou centralizada;
- Radiofarmácia centralizada: unidade externa independente de um serviço de Medicina Nuclear; ou seja, os radiofármacos manipulados são fornecidos prontos para uso, na forma unitária ("monodoses") às unidades de Medicina Nuclear.

**Figura 13** - Classificação da Radiofarmácia: Industrial; Hospitalar e Centralizada.

### Radiofarmácia industrial



Fonte: Adaptado de *iStock by Getty Images*.

## Radiofarmácia hospitalar e centralizada



Fonte: Imagem cedida pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP.

Em todas as vertentes da Radiofarmácia devem estar presentes um programa de Garantia da Qualidade e de Gerenciamento de Rejeitos Radioativos.

# ÁREAS DE ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO EM RADIOFARMÁCIA

O farmacêutico especialista em Radiofarmácia, também denominado radiofarmacêutico, pode atuar em Radiofarmácia Industrial com atividades relacionadas à produção de radionuclídeos provindos de ciclotron ou reator e de moléculas marcadas em centros PET ou não e em produção de reagentes liofilizados. Na Radiofarmácia Hospitalar e Centralizada, pode atuar com atividades voltadas para o preparo, manipulação, controle de qualidade de radiofármacos que serão diretamente dispensados para serem utilizados na rotina do serviço de Medicina Nuclear. Em pesquisa, o radiofarmacêutico poderá desenvolver novos radiofármacos, passando pelas etapas de planejamento teórico e desenvolvimento de um novo alvo, realização dos estudos pré-clínicos, construção do dossiê para o registro do novo radiofármaco (assuntos regulatórios) e elaboração de protocolos clínicos de radiofármacos (**Figura 13**).

**Figura 13** - Áreas de atuação do radiofarmacêutico.



Fonte: Elaborado pelo autor.

As atribuições do farmacêutico na Radiofarmácia e os critérios para atuar nessa área estão descritos em detalhes pelo Conselho Federal de Farmácia por meio da Resolução nº 486/2008, modificada pela Resolução nº 656/2018.

## LEGISLAÇÃO

---

**Anexo 2 do anexo XXVII da Portaria MS/GM nº 02, de 28 de setembro de 2017** - Consolidação de normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde.

**Emenda Constitucional nº 49**, de 8 de fevereiro de 2006 - Altera a redação da alínea b e acrescenta alínea c ao inciso XXIII do caput do art. 21 e altera a redação do inciso V do caput do art. 177 da Constituição Federal para excluir do monopólio da União a produção, a comercialização e a utilização de radioisótopos de meia-vida curta, para usos médicos, agrícolas e industriais.

**Emenda Constitucional nº 118, de 26 de abril de 2022** - Dá nova redação às alíneas "b" e "c" do inciso XXIII do caput do art. 21 da Constituição Federal, para autorizar a produção, a comercialização e a utilização de radioisótopos para pesquisa e uso médicos.

**IN Anvisa nº 35, de 21 de agosto de 2019** - Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Estéreis.

**IN Anvisa nº 80, de 16 de dezembro de 2020** - Regulamenta a documentação necessária para o protocolo de registro de radiofármaco.

**IN Anvisa nº 81, de 16 de dezembro de 2020** - Regulamenta a lista de radiofármacos passíveis de apresentarem dados de literatura para comprovação da segurança e eficácia.

**IN Anvisa nº 128, de 30 de março de 2022** - Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Radiofármacos.

**RDC Anvisa nº 67, de 08 de outubro de 2007** - Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias.

**RDC Anvisa nº 38, de 4 de junho de 2008** - Dispõe sobre a instalação e o funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear "in vivo".

**RDC Anvisa nº 47, de 8 de setembro de 2009** - Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde.

**RDC Anvisa nº 40, de 1º de agosto de 2014** - Altera a Resolução da Diretoria Colegiada nº 16, de 1º de abril de 2014, que dispõe sobre os Critérios para Peticionamento de Autorização de Funcionamento (AFE) e Autorização Especial (AE) de Empresas.

**RDC Anvisa nº 58, de 10 de outubro de 2014** - Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência.

**RDC Anvisa nº 9, de 20 de fevereiro de 2015** - Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

**RDC Anvisa nº 406, de 22 de julho de 2020** - Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências.

**RDC Anvisa nº 658, de 30 de março de 2022** - Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

**RDC Anvisa nº 738, de 28 de julho de 2022** - Dispõe sobre o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos.

**RDC Anvisa nº 751, de 15 de setembro de 2022** - Dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de notificação e de registro, e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de dispositivos médicos.

**RDC Anvisa nº 768, de 12 de dezembro de 2022** - Estabelece as regras para a rotulagem de medicamentos.

**Resolução CFF nº 486, de 23 de setembro de 2008** - Dispõe sobre as atribuições do farmacêutico na área de radiofarmácia e dá outras providências.

**Resolução CFF nº 656, de 24 de maio de 2018** - Dispõe nova redação aos artigos 1º, 2º e 3º da Resolução CFF nº 486/04, estabelecendo critérios para a atuação do farmacêutico em radiofarmácia.

**Norma CNEN- NN -3.01** - Estabelece os requisitos básicos de proteção radiológica das pessoas em relação à exposição à radiação ionizante.

**Norma CNEN- NE -3.02** - Estabelece os requisitos relativos à implantação e ao funcionamento de Serviços de Radioproteção.

**Norma CNEN- NN -3.05** - Dispõe sobre os requisitos de segurança e proteção radiológica em Serviços de Medicina Nuclear in vivo.

**Norma CNEN- NN -5.01** - Estabelece requisitos de segurança e proteção radiológica para o transporte de materiais radioativos.

**Norma CNEN- NN -6.01** - Regula o processo de registro de profissionais de nível superior habilitados para o preparo, o uso e o manuseio de fontes radioativas.

**Norma CNEN- NN -6.02** - Dispõe sobre o licenciamento de instalações radiativas que utilizam fontes seladas, fontes não-seladas, equipamentos geradores de radiação ionizante e instalações radiativas para produção de radioisótopos.

**Norma CNEN- NN -6.05** - Gerência de Rejeitos Radioativos em Instalações Radiativas.

**Norma CNEN- NN -6.11** - Dispõe sobre os requisitos de segurança e proteção radiológica em instalações produtoras de radioisótopos com aceleradores ciclotrons.

**Norma CNEN- NN -8.01** - Estabelece os critérios gerais e requisitos básicos de segurança e proteção radiológica relativos à gerência de rejeitos radioativos de baixo e médio níveis de radiação, bem como de rejeitos radioativos de meia-vida muito curta.

## SITES INTERESSANTES

---

**Agência Internacional de Energia Atômica – (IAEA) -**

*<https://www.iaea.org/>*

**Agência de Vigilância Sanitária – (Anvisa) -** *<http://portal.anvisa.gov.br/>*

**Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear – (CDTN) -**

*<http://www.cdtm.br/>*

**Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste – (CRCN/ NE) -**

*<https://www.gov.br/crcnne/pt-br>*

**Comissão Nacional de Energia Nuclear – (CNEN) -**

*<http://www.cnen.gov.br/>*

**Farmacopeia Brasileira - Volume 1 e Volume 2 -**

*<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>*

**Farmacopeia Internacional -** *<https://apps.who.int/phint/en/p/docf/>*

**Instituto de Engenharia Nuclear – (IEN) -** *<http://www.ien.gov.br/>*

**Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – (IPEN) –**

*[https://www.ipen.br/portal\\_por/portal/default.php](https://www.ipen.br/portal_por/portal/default.php)*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

ARAÚJO, E.B. et al. **Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos.** Rev. Bras. Cienc. Farm., [s.l], v. 44, n. 1, p. 1-12, jan./mar. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322008000100002>. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-93322008000100002](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322008000100002). Acesso em: 02 jun. 2019.

ARAÚJO, E.B. **Atualização do elemento tecnécio-99m no diagnóstico de patologias e disfunções dos seres vivos.** Quim. Nova, [s.l], n. 6, p. 31-35, jul. 2005. Disponível em: <http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/06/a08.pdf>. Acesso em: 02 jun. 2019.

ARAÚJO, E.B. **Manual de Biossegurança.** Radiações. Salvador: Diretoria de Vigilância e Controle Sanitário (DIVISA), v. 22,2001. 401 p.

BALLINGER, J.R. **Theranostic radiopharmaceuticals: established agents in current use.** Br. J. Radiol., [s.l], v. 91, n. 1091, p. 20170969, Nov. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1259%2Fbjr.20170969>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6475961/>. Acesso em: 08 jul. 2023.

CARDOSO, E. M. **A energia nuclear e suas aplicações (apostila educativa).** 3. ed. Rio de Janeiro: CNEN, 2012. 52 p.

CNEN. Comissão Nacional de Energia Nuclear. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações. **RMB e a produção de radiofármacos.** Disponível em: <http://antigo.cnen.gov.br/radiofarmacos>. Acesso em: 02 jul. 2019.

EISENBUD, M.; GESELL, T. **Environmental Radioactivity: from natural, industrial and military sources**. 4. ed. New York: Academic Press, 1997. 665 p.

FUNARI, M.B.G. et al. **Princípios Básicos de Diagnóstico por Imagem. Coleção: Manuais de Especialização - Albert Einstein**, v. 5. 1. ed. São Paulo: Manole, 2012. 288 p.

IAEA. International Atomic Energy Agency. **Technetium-99m Radiopharmaceuticals: Manufacture of Kits**. Technical Reports Series, n. 466. Viena: IAEA, 2008. 189 p. Disponível em: [https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/trs466\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/trs466_web.pdf). Acesso em: 18 set. 2018.

MALLOL, J.; ZOLLE, I. **Preparation of Technetium 99mTc Pharmaceuticals**. In: Zolle, I. (ed) **Technetium-99m Pharmaceuticals**. Berlin - Heidelberg: Springer, 2007. p. 95-98. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-3-540-33990-8\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-540-33990-8_6). Acesso em: 03 abr. 2019.

MARIN, J.F.G. et al. **Theranostics in Nuclear Medicine: Emerging and Re-emerging Integrated Imaging and Therapies in the Era of Precision Oncology**. *RadioGraphics*, [s.l.], v. 40, n. 6, p. 1715-1740, Oct. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1148/rg.2020200021>. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.2020200021>. Acesso em: 26 jul. 2023.

MATHER, S.J. **Innovation in radiopharmacy: progress and constraints?** *Eur. J. Nucl. Med.*, [s.l.], v. 28, n. 4, p. 405-407, Apr. 2001. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002590000400>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11357489/>. Acesso em: 02 jun. 2019.

NOTNI J.; WESTER H.J. **Re-thinking the role of radiometal isotopes: Towards a future concept for the ranostric radiopharmaceuticals.** *J. Label. Comp. Radiopharm.*, [s.l.], v. 61, n. 3, p. 141-153, Nov. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/jlcr.3582>. Disponível em: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jlcr.3582>. Acesso em: 08 jul. 2023.

OKUNO, E.; YOSHIMURA, E.M. **Física das radiações.** 1. ed. São Paulo: Oficina de textos, 2010. 296 p.

PATCHING, S.G. **Roles of facilitative glucose transporter GLUT1 in [18F]FDG positron emission tomography (PET) imaging of human diseases.** *J. Diagn. Imaging Ther.*, [s.l.], v. 2, n.1, p. 30-102, Mar. 2015. DOI: <https://dx.doi.org/10.17229/jdit.2015-0301-014>. Disponível em: <https://openmedscience.com/roles-of-facilitative-glucose-transporter-glut1-in-18ffdg-positron-emission-tomography-pet-imaging-of-human-diseases/>. Acesso em: 02 jun. 2019.

PETRUCCI, R.H.; HARWOOD, W.; HERRING, F.G. **General Chemistry: principles and modern applications.** 8. ed. Upper Saddle River: Prentice-Hall, 2002. 1249 p.

SAHA, G. B. **Fundamentals of Nuclear Pharmacy.** 6. ed. New York: Springer-Varleg, 2010. 409 p.

SFDA. The Saudi Food & Drug Authority. **Guidelines for Good Manufacturing Practice of Radiopharmaceuticals.** [s.l.], Final Draft, Nov. 2006.

URBAIN, J.L. et al. **Theranostic Radiopharmaceuticals: A Universal Challenging Educational Paradigm in Nuclear Medicine.** J. Nucl. Med., [s.l], v. 64, n. 6, p. 986-991, June 2023. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.123.265603>. Disponível em: <https://jnm.snmjournals.org/content/64/6/986>. Acesso em: 08 jul. 2023.

VAHIDFAR N. et al. **Theranostic Advances in Breast Cancer in Nuclear Medicine.** Int. J. Mol. Sci., [s.l], v. 22, n. 9, p. 4597, Apr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22094597>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/9/4597>. Acesso em: 08 jul. 2023.

WHO. World Health Organization. **Guidelines on Good Manufacturing Practices for radiopharmaceuticals products.** Technical Report Series, n. 908, Annex 3, p. 26-35, 2003. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42613/WHO\\_TRS\\_908.pdf;sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42613/WHO_TRS_908.pdf;sequence=1). Acesso em: 02 jul. 2019.

ZOLLE, I. **Technetium-99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine.** 1. ed. New York: Springer-Verlag, 2007. 345 p.

\_\_\_\_\_. **Radioactive-decay Model.** Exploratorium. Disponível em: <https://www.exploratorium.edu/snacks/radioactive-decay-model>. Acesso em: 03 abr. 2019.

## ENDEREÇOS E TELEFONES

[www.crfsp.org.br](http://www.crfsp.org.br)

### SEDE

Rua Capote Valente, 487 -  
Jd. América - São Paulo - SP  
CEP 05409-001  
Tel.: (11) 3067.1450

### SECCIONAIS

**Araçatuba: Tel.:** (18) 3624.8143

**Araraquara: Tel.:** (16) 3336.2735

**Bauru: Tel.:** (14) 3224.1884

**Bragança Paulista: Tel.:** (11) 4032.8617

**Campinas: Tel.:** (19) 3252.4490

**Fernandópolis: Tel.:** (17) 3462.5856

**Franca: Tel.:** (16) 3721.7989

**Guarulhos: Tel.:** (11) 2468.1501

**Jundiaí: Tel.:** (11) 4586.6065

**Marília: Tel.:** (14) 3422.4398

**Mogi das Cruzes: Tel.:** (11) 2610-3066

**Osasco: Tel.:** (11) 3682.2850

**Piracicaba: Tel.:** (19) 3434.9591

**Presidente Prudente: Tel.:** (18) 3916-1192

**Ribeirão Preto: Tel.:** (16) 3911.9016

**Santo André: Tel.:** (11) 4437.1991

**Santos: Tel.:** (13) 3233.5566

**São João da Boa Vista: Tel.:** (19)  
3631.0441

**São José do Rio Preto: Tel.:** (17)  
3234.4043

**São José dos Campos: Tel.:** (12)  
3921.4644

**Sorocaba: Tel.:** (15) 3233.8130

**Zona Sul: Tel.:** (11) 2424-8132

**Zona Leste: Tel.:** (11) 2283.0300

### ESPAÇO CRF

**Dracena**  
**Avaré**  
**Barretos**  
**Lorena**  
**Itapeva**  
**Registro**

Saiba mais em: <http://www.crfsp.org.br/institucional/seccionais.html>



## **Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo**

Sede: Rua Capote Valente, 487 - Jardim América - São Paulo-SP - CEP 05409-001

Fone (11) 3067.1450 – [www.crfsp.org.br](http://www.crfsp.org.br)