



INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES

Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde

**Diagnóstico para implantação de sistema de qualidade em radiofarmácia
hospitalar: avaliação comparativa de requisitos da AIEA, PIC/S e
requisitos legais do Brasil**

Versão original

GISLANNE DE SOUZA BRAZ RODRIGUES

**Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Mestre Profissional em Tecnologia das
Radiações em Ciências da Saúde na Área
de Concentração Medicina Nuclear e
Radiofarmácia**

**Orientadora:
Profa. Dra. Elaine Bortoleti de Araújo.**

São Paulo

2022

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES

Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde

**Diagnóstico para implantação de sistema de qualidade em radiofarmácia
hospitalar: avaliação comparativa de requisitos da AIEA, PIC/S e
requisitos legais do Brasil**

GISLANNE DE SOUZA BRAZ RODRIGUES

**Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de Mestre
Profissional em Tecnologia das Radiações
em Ciências da Saúde na Área de
Concentração Medicina Nuclear e
Radiofarmácia.**

Orientadora:

Profa. Dra. Elaine Bortoleti de Araújo.

São Paulo

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Como citar:

RODRIGUES, G. S. B. ***Diagnóstico para implantação de sistema de qualidade em radiofarmácia hospitalar***. avaliação comparativa de requisitos da AIEA, PIC/S e requisitos legais do Brasil . 2022. 79

f. Dissertação (Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN, São Paulo.

Disponível em:

<<http://repositorio.ipen.br/>> (data de consulta no formato: dd/mm/aaaa)

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de geração automática da
Biblioteca IPEN, com os dados fornecidos pelo(a)
autor(a).

Rodrigues, Gislanne S. B.

Diagnóstico para implantação de sistema de qualidade em radiofarmácia hospitalar: avaliação comparativa de requisitos da AIEA, PIC/S e requisitos legais do Brasil / Gislanne S. B. Rodrigues; orientadora Elaine Bortoleti de Araújo. -- São Paulo, 2022.
79 f.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Programa de Pós-Graduação em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde (Medicina Nuclear e Radiofarmácia) -- Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2022.

1. Sistema de qualidade . 2. radiofarmacia hospitalar . 3. preparação extemporânea. 4. radiofarmácia . I. Bortoleti de Araújo, Elaine , orient. II. Título.

Autor: Gislanne de Souza Braz Rodrigues

Título: Diagnóstico para implantação de sistema de qualidade em radiofarmácia hospitalar: avaliação comparativa de requisitos da AIEA, PIC/S e requisitos legais do Brasil

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde na Área de Concentração Medicina Nuclear e Radiofarmácia

Dados: 24/11/2022

Banca Examinadora

Profa. Dra.: Elaine Bortoleti de Araújo

Instituição: Orientadora – IPEN

Julgamento: Aprovada

Profa. Dra.: Priscila Brunelli Pujatti

Instituição: INCA

Julgamento: Aprovada

Prof. Dr.: Emerson Soares Bernardes

Instituição: IPEN

Julgamento: Aprovada

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu esposo Mauro Lucio e aos meus filhos Laura e André que sempre me impulsionaram e me incentivaram todos os dias com muita compreensão e amor.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer de forma muito especial a minha orientadora, a Dra. Elaine Bortoleti de Araújo por todo direcionamento e inspiração para concretização deste trabalho, pois ela sempre esteve ao meu lado contribuindo para que eu não desistisse de tudo, mesmo quando as coisas não foram nada bem na minha vida pessoal e profissional, ela segurou a minha mão e me inspirou de muitas formas me ensinando com paciência, conhecimento, sabedoria e humildade para que eu evoluísse.

Ao Instituto de pesquisas energéticas e nucleares-IPEN que me proporcionou a oportunidade da aquisição de conhecimento e titulação, abrindo meus horizontes e oferecendo um ambiente propício e estimulante.

Aos colegas da turma II do programa de mestrado profissional do IPEN que foram parceiros e unidos na busca do aprendizado, foi uma honra ter conhecido e trabalhado com vocês, em toda minha vida profissional e acadêmica eu jamais encontrei pessoas tão dispostas a ajudar e partilhar conhecimento.

Aos docentes, diretores, coordenadores e administração que dedicaram seu tempo para ciência nos proporcionando grandes lições e desenvolvimento.

Às secretárias Andrea Malavazi e Sabrina Lopes que sempre com muita paciência e disponibilidade esclareceram todas as minhas dúvidas e ajudaram a me situar, seja no cumprimento das regras do programa ou na minha localização e idas à São Paulo.

Ao meu pai José do Carmo que me ensinou que a base para enfrentar a vida é a busca do conhecimento e estudos, a minha mãe Maria de Souza por me incentivar e ser a minha base. As minhas irmãs Gizelle e Geisianne que sempre torceram por mim.

À Dra Andrea Laura Prates Rodrigues e a professora Gerdilane Martins grandes mulheres inspiradoras sinônimos de força, competência e inspiração para minha vida.

Ao Dr. Adelanir Barroso e a Dra. Terezinha Noemides Pires Alves pela ajuda e por serem grandes incentivadores na minha vida acadêmica e profissional.

Ao meu grande amigo Pepe Alvarez que sempre garantiu minha estadia segura e tranquila em São Paulo para que eu pudesse estar presente no IPEN sempre que precisasse, a minha amiga e prima Erica Saldanha, minha consultora de normas e maior incentivadora e aos amigos da velha guarda.

De modo geral a todos que de alguma forma contribuíram para que eu chegasse até aqui, mas que não conseguir citar a minha gratidão pela ajuda.

“A Humanidade certamente necessita de homens práticos, que obtêm o máximo de seu trabalho e, sem esquecer o bem geral, resguardam seus próprios interesses. Contudo, a humanidade necessita também dos sonhadores, para quem o desenvolvimento desinteressado de um empreendimento é tão cativante que lhes torna impossível cuidar dos seus próprios interesses materiais.”

- Marie Curie

RESUMO

A Medicina Nuclear (MN) é uma especialidade médica que utiliza fontes radioativas não seladas (radiofármacos) para fins diagnósticos e terapêuticos. São métodos seguros, indolores e principalmente não invasivos, fornecendo informações que outros exames diagnósticos não disponibilizam. Por ser um campo de atuação multidisciplinar, a MN envolve diversos processos, portanto, o controle efetivo dos parâmetros que garantem a qualidade do atendimento à população em aplicações diagnósticas e terapêuticas deve ser realizado periodicamente, visando manter um nível de qualidade satisfatório e seguro em seus resultados. Este trabalho teve como objetivo realizar um diagnóstico para implantação de sistema de qualidade em Radiofarmácia Hospitalar, levando-se em consideração os requisitos de qualidade e legais no Brasil, além de recomendações preconizadas em guias internacionais, como as normativas do *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S) e da Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA). A partir da avaliação comparativa e discussão dos aspectos relacionados à qualidade na preparação de radiofármacos em radiofarmácia hospitalar, incluindo a capacitação profissional, requisitos de infraestrutura e aspectos operacionais e controle de qualidade das preparações, este trabalho buscou contribuir para as discussões necessárias à revisão da regulamentação nacional voltada para a preparação de radiofármacos em Radiofarmácia Hospitalar.

Palavras-chave: Radiofarmácia hospitalar. Radiofarmácia. Sistema de qualidade. Preparação extemporânea.

ABSTRACT

Nuclear Medicine (MN) is a medical specialty that uses unsealed radioactive sources (radiopharmaceuticals) for diagnostic and therapeutic purposes. They are safe, painless and mainly non-invasive methods, providing information that other diagnostic tests do not provide. As it is a multidisciplinary field of action, MN involves several processes, therefore, the effective control of the parameters that guarantee the quality of service to the population in diagnostic and therapeutic applications must be carried out periodically, aiming to maintain a satisfactory and safe level of quality in its results. This study aimed to carry out a diagnosis for the implementation of a quality system in Hospital Radiopharmacy, considering the quality and legal requirements in Brazil, as well as recommendations from international regulatory guides as the Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) and International Atomic Energy Agency (IAEA). From the comparative assessment and discussion of aspects related to quality in the preparation of radiopharmaceuticals in hospital radiopharmacy, including professional training, infrastructure requirements and operational aspects and quality control of the preparations, this work sought to contribute to the discussions necessary for the review of the regulation focused on the preparation of radiopharmaceuticals in Hospital Radiopharmacy.

Keywords: Hospital radiopharmacy. Radiopharmacy. Quality system. House preparation.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Níveis Operacionais da Radiofarmácia Hospitalar.	21
Tabela 2 - Quadro resumo do escopo, objetivo e abrangência das normativas nacionais relacionadas aos radiofármacos	26
Tabela 3 - Resumo dos requisitos estabelecidos pelo OGHR da AIEA para a infraestrutura e aspectos operacionais relacionados à preparação de radiofármacos para os diferentes níveis de complexidade (continua)..	35
Tabela 4 - Padrões mínimos de qualidade do ar da área circundante de acordo com o tipo de atividade a ser desenvolvida	45
Tabela 5 - Requisitos de controle de qualidade descritos no OGHR da AIEA para os diferentes níveis de radiofarmácia hospitalar	48
Tabela 6 - Quadro regulamentar para preparação de radiofármacos na Europa: documentos legais (mandatórios) e guias (recomendações)	58
Tabela 7 - Resumo das exigências da capacitação profissional e responsabilidades considerando documentos de referência analisados	61
Tabela 8 - Requisitos de infraestrutura e classificação ambiental de acordo com as referências consultadas.	64
Tabela 9 - Descrição dos tipos de preparação do capítulo geral da USP <825> (continua)	65
Tabela 10 - Descrição dos tipos de composição do capítulo geral da USP <825>	67
Tabela 11 - Condições de preparação de radiofármacos estéreis segundo USP <825> (continua)	68
Tabela 12 - Requisitos de controle de qualidade de acordo com as referências pesquisadas	71

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Número de serviços de medicina nuclear por estado brasileiro.....	15
Figura 2 - Concentração da distribuição dos serviços de medicina nuclear por região brasileira.....	16

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIEA	Agência Internacional de Energia Atômica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de fabricação
BSC	<i>Biological Safety Cabinet</i>
BUD	Beyond-use date - (“prazo de validade”)
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
CPHD	Concentrado Polieletrólítico para Hemodiálise.
CQ	Controle de qualidade
CRF-SP	Conselho Regional de Farmácia de São Paulo
EANM	<i>European Association of Nuclear Medicine</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GQ	Garantia de qualidade
IN	Instrução Normativa
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
LAF	Cabine de fluxo de ar laminar
MN	Medicina Nuclear
NN	<i>Nomen nescio</i>
OGHR	<i>Operational Guidance on Hospital Radiopharmacy</i>
PEC	<i>Primary Engeneering Controls</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PIC	<i>Pharmaceutical Inspection Convention</i>
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>
RDC	Resolução de diretoria colegiada
QUANUM	<i>Quality Management Audits in Nuclear Medicine Practices</i>
SEC	<i>Secondary Engeneering Controls</i>
SMN	Serviço Medicina nuclear
SPECT	<i>Single photon emission computed tomography</i>
SPR	Supervisor de radioproteção
SRPA	<i>Segregated Radiopharmaceutical Processing</i>
TAP	Termo de Abertura de Processo
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVO	18
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
3.1 Radiofarmácia – Conceito e classificação	19
3.2 Legislação Nacional	24
4. METODOLOGIA	28
5. RESULTDO	29
5.1 Capacitação profissional e responsabilidades	30
5.1.1 Requisitos de pessoal estabelecidos no guia OGHR da AIEA	30
5.1.2 Requisitos de pessoal estabelecidos nas legislações brasileiras	31
5.1.3 Requisitos de pessoal estabelecidos no guia PIC/S	33
5.2 Infraestrutura e aspectos de operação	35
5.2.1 Requisitos de infraestrutura e operação estabelecidos no guia OGHR da AIEA	35
5.2.2 Requisitos de infraestrutura e operação estabelecidos na legislação brasileira	37
5.2.3 Requisitos de infraestrutura e operação estabelecidos no guia do PIC/S	43
5.3 Requisitos de controle de qualidade	48
5.3.1 Requisitos de controle de qualidade estabelecidos no guia OGHR da AIEA	48
5.3.2 Requisitos de controle de qualidade estabelecidos nas legislações brasileiras	49
5.3.3 Requisitos de controle de qualidade estabelecidos no guia do PIC/S	49
6. DISCUSSÃO	53
7. CONCLUSÃO	74
8. REFERÊNCIAS	76

1 INTRODUÇÃO

A Medicina Nuclear (MN) é uma especialidade médica que utiliza fontes radioativas não seladas para fins diagnósticos e terapêuticos. São métodos seguros, indolores e principalmente não invasivos, fornecendo informações que outros exames diagnósticos não disponibilizam. Embora grande número dos procedimentos em Medicina Nuclear tenha finalidade diagnóstica, procedimentos terapêuticos também são realizados há muitos anos, e vêm aumentando acentuadamente, principalmente na área de oncologia. Por ser um campo multidisciplinar, a MN envolve diversos processos, o que exige controle efetivo dos parâmetros que garantem a qualidade do atendimento à população, tanto nos procedimentos diagnósticos quanto terapêuticos, o que deve ser realizado periodicamente, visando manter um nível de qualidade satisfatório e seguro [28].

Segundo a Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA), há heterogeneidade nos Serviços de Medicina Nuclear (SMN) entre os países, especialmente relacionada à garantia e controles de qualidade nestes serviços, podendo variar muito de um país para outro [26].

Existe o risco de que a falta de qualidade aumente ainda mais essa heterogeneidade, acarretando prejuízo aos pacientes e/ou à especialidade. Em face desta situação, a Seção de Medicina Nuclear da AIEA tomou a decisão estratégica de desenvolver um programa de promoção da qualidade nos seus Estados Membros, denominado *Quality Management Audits in Nuclear Medicine Practices* (QUANUM), e considera a sua utilização como uma abordagem para lidar eficazmente com esta heterogeneidade [26].

O principal objetivo de desenvolver, promover e implementar o QUANUM é introduzir uma rotina de condução de um processo de auditoria sistemática anual na área clínica, garantindo o cumprimento de requisitos mínimos de qualidade, relacionados aos fatores que afetam a qualidade da preparação radiofarmacêutica, validando e atestando a segurança e eficácia do radiofármaco a ser empregado nos procedimentos diagnósticos ou terapêuticos no SMN. A metodologia da auditoria QUANUM é projetada para ser aplicada a uma variedade de circunstâncias econômicas e aborda requisitos de qualidade para a radiofarmácia hospitalar, considerando os diferentes níveis de complexidade das preparações

radiofarmacêuticas. O programa QUANUM é abrangente e engloba além da radiofarmácia hospitalar, outros aspectos da prática cotidiana da medicina nuclear [25].

De acordo com a publicação *Trends in Radiopharmaceuticals* da AIEA (2019), a homogeneidade e padronização em Radiofarmácias Hospitalares são difíceis de se observar, devido à diversidade das práticas relacionadas, quando se consideram serviços de radiofarmácia hospitalar de diferentes países, além das particularidades socioeconômicas de cada país [28].

Com base nesta afirmação, a mesma publicação recomenda que sejam seguidas orientações, padronizações e conceitos de garantia de qualidade, descritos na publicação da AIEA, *The operational guidance on hospital radiopharmacy* (2008) [25].

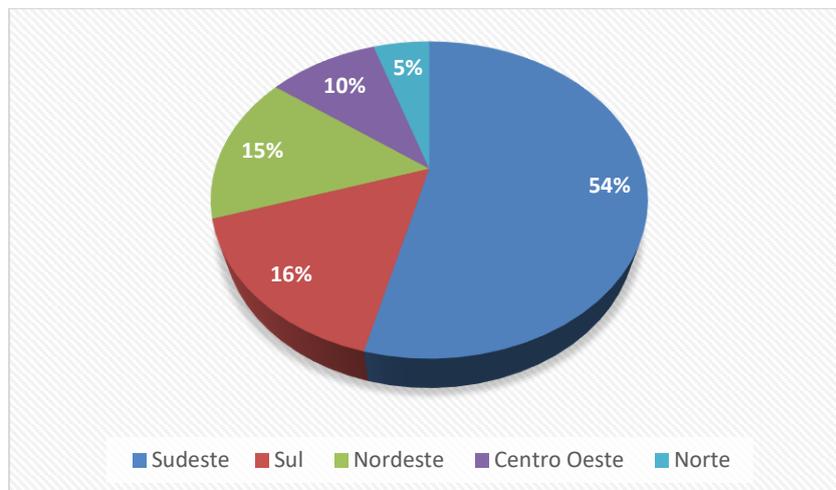
Conforme dados obtidos no site da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), existem 480 serviços de medicina nuclear no Brasil, devidamente registrados, cuja distribuição encontra-se apresentada na Figura 1. Como pode ser observado, existe uma concentração maior evidente de SMN na região sudeste, que também apresenta maior número de hospitais e clínicas, refletindo a situação econômica da região e do país (Figura 2). Se considerarmos que cada SMN teria uma radiofarmácia hospitalar, podemos inferir que devam existir, atualmente, cerca de 480 radiofarmácias hospitalares no Brasil [11].

Figura 1 - Número de serviços de medicina nuclear por estado brasileiro



Fonte: adaptado de CNEN - Comissão Nacional de Energia Nuclear, consultado em 20/05/2022

Figura 2 - Concentração da distribuição dos serviços de medicina nuclear por região brasileira



Fonte: adaptado de CNEN - Comissão Nacional de Energia Nuclear, consultado em 20/05/2022

Considerando-se as diferenças no desenvolvimento regionalizado no Brasil, estima-se que exista heterogeneidade no porte e na diversidade de práticas das radiofarmácias hospitalares do país, tal qual se observa quando se comparam aquelas de diferentes países, elevando o risco de que a falta de qualidade aumente ainda mais a heterogeneidade dentre os SMN o que, potencialmente, pode reduzir os benefícios para os pacientes e causar prejuízos para a especialidade de medicina nuclear [16].

Neste sentido, considerou-se importante avaliar os critérios de qualidade aplicados aos diferentes níveis de complexidade das práticas da radiofarmácia hospitalar, conforme proposto pela AIEA [26], confrontando-os com os requisitos estabelecidos nas legislações sanitárias brasileiras aplicáveis e das referências normativas internacionais, contribuindo para o estabelecimento de critérios nacionais que favoreçam a diminuição da heterogeneidade regional e diminuam os riscos associados à preparação de radiofármacos nas unidades de radiofarmácias hospitalares no Brasil.

Adicionalmente, foram avaliados os requisitos de qualidade apontados no capítulo geral da farmacopeia americana, *USP General Chapter <825> - Radiopharmaceuticals – preparation, compounding, dispensing, and repackaging* [33], bem como o Guia da Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM), que apresenta os requisitos em boas práticas para preparação de radiofármacos em pequena escala [19], considerando que ambos representam importante e atual

contribuição para a discussão, estabelecendo requisitos para o preparo de radiofármacos a partir de componentes registrados, não registrados, e para a radiomarcagem de células.

Um artigo publicado recentemente descreve a posição da Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM) com relação à preparação de radiofármacos “*in house*”, apresentando o cenário atual deste tipo de preparação na Europa, estabelecendo diferentes tipos de preparação e as respectivas referências de qualidade. Este artigo também foi inserido na discussão, de modo a avaliar as semelhanças e diferenças em relação ao cenário brasileiro [1].

2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi realizar um diagnóstico para implantação de sistema de qualidade em Radiofarmácia Hospitalar, levando-se em consideração os requisitos legais no Brasil, as normativas internacionais e os requisitos de qualidade preconizados pelo Programa QUANUM (AIEA) e, com isso, contribuir para a construção do novo arcabouço para regulamentação da Radiofarmácia Hospitalar no Brasil, abrindo portas para um possível modelo de certificação nacional em Radiofarmácia Hospitalar.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Radiofarmácia – conceito e classificação

De acordo com o Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo (CRF-SP), 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 meio de imagens metabólico-funcionais e/ou tratamento de doenças. O CRF-SP reconhece diferentes tipos de Radiofarmácia, classificando-as, em Industrial, Hospitalar, Centralizada e de Cíclotron. Os procedimentos regulatórios e a complexidade dos produtos que ela produz é o que, de forma geral, determina esta classificação [20].

Na prática, entende-se que a Radiofarmácia Industrial é responsável pela fabricação dos diferentes tipos de radiofármacos, dentre eles, eluatos de geradores de radionuclídeos, radionuclídeos para radiomarcção, componentes não radioativos para marcação com um componente radioativo (kits) e radiofármacos prontos para uso, empregando procedimentos de radiomarcção de maior complexidade. A Radiofarmácia Centralizada engloba a preparação de radiofármacos, tais como a marcação de kits com eluatos de geradores, ambos registrados junto à ANVISA, bem como sob a forma de monodoses distribuídos aos serviços de Medicina Nuclear. A Radiofarmácia Hospitalar realiza as mesmas preparações da Radiofarmácia Centralizada, sendo a única que possui contato diretamente com o paciente. A Radiofarmácia Cíclotron é a unidade produtora de moléculas marcadas com radionuclídeos de meia-vida curta, produzidos em cíclotron. Essas moléculas podem ser comercializadas e ou utilizadas no local da produção, denominado Centro-PET, que é caracterizado por possuir a cadeia completa, englobando desde a produção do radionuclídeo, marcação de molécula específicas, dispensação e administração ao paciente, além da realização das imagens diagnósticas [20].

Nos últimos anos, seguindo uma tendência mundial, a prática de preparação extemporânea de radiofármacos, em um modelo denominado *in house preparation*, vem sendo adotada no Brasil nas Radiofarmácias Hospitalares e Radiofarmácias

Centralizadas, apesar da legislação sanitária atual (RDC 67 de 2007 da Anvisa) não estabelecer requisitos específicos para preparação de radiofármacos [6].

Conforme descrito anteriormente, acredita-se que a maioria das instalações de medicina nuclear do Brasil possuem e operam suas próprias radiofarmácias, denominadas de Radiofarmácias Hospitalares, também conhecidas como “laboratórios quentes”, em alusão à manipulação de produtos radioativos, onde atuam profissionais como tecnólogos, farmacêuticos, biomédicos, radiologistas, entre outros. A logística e tipos de instalações variam muito, dependendo da categoria operacional da Radiofarmácia Hospitalar, da complexidade das operações realizadas, mas também do porte do próprio serviço de Medicina Nuclear, neste caso, considerando as diferenças de infraestrutura regionais.

As publicações da AIEA, *Operational Guidance on Hospital Radiopharmacy* (OGHR), e posteriormente *QUANUM 3.0: An updated tool for nuclear medicine audits, third edition*, categorizam as operações da Radiofarmácia Hospitalar (*hot laboratory*) em três níveis, conforme descritos na Tabela 1. O documento provê detalhes essenciais (escopo das operações, equipamentos, qualificação do pessoal, manutenção de registros, nível de gestão de qualidade e de controle de qualidade), em cada nível operacional [17]:

Tabela 1 - Níveis Operacionais da Radiofarmácia Hospitalar.

Nível operacional	Escopo	Exemplo
1a	Todos os radiofármacos são adquiridos em sua forma final de um fabricante reconhecido/autorizado ou de uma radiofarmácia centralizada. Isso pode incluir doses unitárias ou radiofármacos em frasco de dose múltipla. Em qualquer caso, nenhuma preparação adicional é necessária.	Somente doses unitárias de radiofármacos prontos para uso, preparados por fabricante ou radiofarmácia centralizada (QUANUM 3.0, AIEA, 2021, pag. 50,51 e 52 tradução livre do autor)
1b	As preparações de radioiodo, tanto na forma líquida como em cápsulas, são adquiridas de fabricantes autorizados reconhecidos. Normalmente, nenhuma composição adicional é necessária. Qualquer diluição do produto deve ser realizada dentro das especificações do produto.	Solução ou cápsulas de iodo-131
2a	Este nível operacional refere-se à preparação de radiofármacos a partir de kits de reagentes preparados e aprovados, geradores e radionuclídeos para fins diagnósticos ou terapêuticos (procedimento fechado). Essa é a atividade principal na maioria dos departamentos de medicina nuclear, com o uso rotineiro de um gerador de tecnécio e a reconstituição de kits esterilizados.	São utilizados Geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ e kits para marcação comercialmente disponíveis.
2b	Este nível operacional descreve as práticas laboratoriais e as condições ambientais necessárias para a manipulação segura e radiomarcção de células sanguíneas autólogas e componentes para reinjeção no paciente doador original.	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ ou ^{111}In são utilizados e células, como as células brancas do sangue, são marcadas.
3a	Este nível operacional se refere à composição de radiofármacos a partir de radionuclídeos para aplicação diagnóstica, modificação de kits comerciais existentes e produção interna de kits de reagentes a partir de ingredientes (incluindo liofilização). Pesquisa e desenvolvimento se enquadram frequentemente no nível operacional 3a.	Kits são modificados ou preparados "in house" e liofilizados para marcação.
3b	Este nível operacional se refere à composição de radiofármacos a partir de ingredientes básicos ou intermediários não registrados e radionuclídeos para aplicação terapêutica (procedimento aberto) e / ou pesquisa relacionada.	Radiofármacos terapêuticos são sintetizados, baseados em radionuclídeos precursores comercialmente disponíveis, como cloreto de lutécio-177
3c	Este nível operacional se refere à síntese de radiofármacos de tomografia por emissão de pósitrons; composição de radiofármacos produzidos a partir de geradores de longa duração não autorizados ou não registrados, como (Ga) gálio ou (Re) rênio e pesquisa e desenvolvimento relacionados.	Radiofármacos PET são sintetizados a partir de radionuclídeos produzidos em ciclotron ou gerador. Uso de geradores PET (ex. ^{68}Ga)

Fonte: QUANUM 3.0, AIEA, 2021, tradução livre do autor.

Outro documento da AIEA, intitulado *Competency Based Hospital Radiopharmacy Training*, abordou o tema de forma segura e eficaz, padronizando níveis elevados de garantia da qualidade de acordo com a divisão dos níveis operacionais de Radiofarmácia Hospitalar supracitados. Neste documento, evidenciou-se pesquisa internacional indicativa de que o nível de treinamento dos profissionais que trabalham em radiofarmácia hospitalar era extremamente variável e que a maioria deles apresentava pouco ou nenhum treinamento. A pesquisa também indicou o mau estado dos laboratórios quentes em muitos países. O documento concluiu que os sistemas básicos de qualidade poderiam ser melhorados significativamente com melhor treinamento dos operadores, fato que motivou a AIEA a elaborar o manual de educação e boas práticas para os profissionais de radiofarmácia [24].

A *Pharmaceutical Inspection Convention (PIC)* e o *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)* é uma organização intergovernamental com sede em Genebra, com propósitos de cooperação farmacêutica entre os países participantes, que funciona como ferramenta para aprimorar as instruções de boas práticas de fabricação entre as autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica [33].

Em janeiro de 2021, a ANVISA passou a ser a 54^a Autoridade Participante da PIC/S, a partir do pedido de adesão realizado em outubro de 2014. Como signatária do PIC/S, a ANVISA passa a incorporar diretrizes estabelecidas por este organismo, tais como as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos e de radiofármacos [33].

A partir desta tendência, considerou-se importante incluir na avaliação comparativa deste trabalho, a análise do documento do PIC/S intitulado *PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments*, considerando, inclusive, que tal guia contempla, de forma complementar em seu Anexo 3, as Boas Práticas de preparação de radiofármacos em estabelecimentos de saúde [31].

De acordo com o guia do PIC/S, há vários tipos de radiofármacos que podem ser preparados em estabelecimentos de saúde:

- Produtos estéreis com registro que são preparados assepticamente, tipicamente utilizados para diagnóstico em medicina nuclear, incluindo

- radiofármacos de tecnécio-99m, obtidos a partir da combinação de componentes não radioativos (kits) com o eluato do gerador de radionuclídeo;
- Precursores radioativos com registro, por exemplo, ítrio-90, empregado como material de partida para sínteses;
 - Produtos estéreis sem registro que são sintetizados, radiomarcados, purificados e formulados para uso diagnóstico e terapêutico, sendo que os radionuclídeos, especialmente os de meia vida curta, podem ser produzidos em ciclotrons locais (ex. flúor-18, carbono-11, oxigênio-15), ou podem ser fornecidos como insumo radioquímico (ex. iodo-123, iodo-124, lutécio-177). Da mesma forma, geradores de germânio-68/galio-68, podem suprir a demanda local do radionuclídeo galio-68, emissor de pósitrons. Atenção também deve ser dada ao produto químico frio, não radioativo, precursor que deriva, na maioria dos casos, de substância química de fornecedores externos. Como este precursor químico designa em primeira mão o comportamento farmacocinético da substância ativa radiomarcada, deve ser dada especial atenção à identidade e pureza. As impurezas também podem mascarar os radionuclídeos em detrimento dos precursores químicos.
 - Produtos orais com ou sem registro, preparados como cápsulas ou soluções que o paciente ingere para fins diagnósticos ou terapêuticos (por exemplo, iodo-131, para tratamento da tireóide).
 - Produtos para inalação com ou sem registro, como gases, aerossóis ou partículas, (por exemplo [81m]Kriptônio, DTPA-99mTc).

Estabelecendo uma correspondência, para efeito da comparação desejada, a primeira categoria listada corresponde à prática mais usual e rotineira da Radiofarmácia Hospitalar no Brasil, qual seja, a de preparação de radiofármacos a partir de insumos registrados enquanto as categorias de produtos estéreis ou orais sem registro correspondem à prática descrita como *in house preparation* ou preparação extemporânea de radiofármacos para uso próprio.

Neste sentido, o Guia do PIC/S é de extrema utilidade, pois estabelece os requisitos de qualidade para os diferentes tipos de preparação de radiofármacos em estabelecimentos de saúde.

3.2 Legislação nacional

O Brasil possui dois órgãos reguladores para as atividades da Medicina Nuclear (MN), bem como produção e preparação de radiofármacos: (a) Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), por meio de suas diversas normas reguladoras, e (b) Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Todas as atividades relacionadas com a área radiofarmacêutica e Medicina Nuclear devem obedecer às normas da ANVISA e às exigências de proteção radiológica determinadas pela CNEN. O cumprimento destas normas garante a qualidade e eficácia necessárias ao radiofármaco, bem como a proteção do trabalhador e aos pacientes [8].

A CNEN estabelece as diretrizes básicas de proteção radiológica na norma CNEN-NN-3.01, para todas as plantas que utilizam radiação ionizante [10], enquanto a norma CNEN-NN-3.05 especifica os requisitos de segurança e proteção radiológica para serviços de Medicina Nuclear [10]. A norma CNEN-NN-3.02 estabelece os requisitos relativos à implantação e ao funcionamento de serviços de radioproteção [14], enquanto que, para fins de licenciamento de instalações radiativas, aplicam-se os requisitos da norma CNEN-NN 6.02 [12]. Supervisores de Proteção Radiológica (SPR) que atuam nas instalações de produção de radiofármacos, bem como nos serviços de Medicina Nuclear, devem possuir certificação de qualificação conforme previsto na norma CNEN-NN 7.01 [9].

A ANVISA estabelece requisitos sanitários por meio das Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) e Instruções Normativas (IN), voltadas para o funcionamento de estabelecimentos de saúde, como no caso dos serviços de Medicina Nuclear e para preparação de medicamentos. Para controle e regulamentação de SMN, a ANVISA publicou a RDC 38, de 4 de junho de 2008, fornecendo condições de projeto e operação para tais serviços *in vivo* [5].

Nesta RDC 38/2008, alguns critérios são estabelecidos para a instalação e prática da Radiofarmácia Hospitalar, porém, ela se restringe à preparação de radiofármacos a partir de componentes previamente registrados (como kits para marcação com eluato de geradores de radionuclídeos), além da restrição na utilização das preparações radiofarmacêuticas a um período não superior a 48 horas após a preparação. Além das disposições contidas na RDC 38/2008, os radiofármacos

preparados para utilização parenteral, em período que ultrapasse 48 horas do início da preparação até o término de sua administração, devem atender às exigências da RDC 67/2007, da ANVISA, que trata de preparações magistrais [6].

A RDC 38/2008 também não estabelece requisitos para preparações mais complexas, como as que empregam componentes não registrados e sínteses mais elaboradas, que envolvam processos de purificação e esterilização terminal, como no caso das preparações “in house” [5].

Mais recentemente, a publicação da Instrução Normativa (IN) Nº 128/2022 da ANVISA, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a medicamentos radiofármacos, determina que toda preparação de radiofármacos utilizando geradores e componentes não radioativos para marcação com um componente radiativo registrado deve atender à RDC 67/2007, ou outra que vier a lhe suceder [4].

A Tabela 2 resume o escopo, objetivo e abrangência das normativas nacionais atuais, incluindo também a definição de preparação. Importante ressaltar que a IN Nº 128/2022 trata da fabricação de radiofármacos e não da preparação de radiofármacos, porém, apresenta a definição de preparação de medicamentos radiofármacos utilizando geradores e componentes não radioativos para marcação com componente radioativo registrado.

Desta forma, fica evidente a necessidade de revisão da Resolução RDC 38/2008, bem como de estabelecer, por meio da revisão da RDC 67/2007 ou mesmo da elaboração de uma resolução específica para preparações radiofarmacêuticas, as boas práticas para preparação de radiofármacos em estabelecimentos de saúde (Radiofarmácia Hospitalar) e instalações radiofarmacêuticas destinadas à preparação e dispensação de doses de radiofármacos não registrados, para uso próprio, para um único ou poucos pacientes (preparações “in house”).

Tabela 2 - Quadro resumo do escopo, objetivo e abrangência das normativas nacionais relacionadas aos radiofármacos

ITEM	RDC 38/2008 / ANVISA	RDC 67/2007/ ANVISA	IN 128 / 2022 / ANVISA
Escopo	Dispõe sobre a instalação e o funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear "in vivo".	Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias.	Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Radiofármacos.
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.	Fixar os requisitos mínimos exigidos para o exercício das atividades de manipulação de preparações magistrais e oficiais das farmácias, desde suas instalações, equipamentos e recursos humanos, aquisição e controle da qualidade da matéria-prima, armazenamento, avaliação farmacêutica da prescrição, manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação das preparações.	Adotar as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Radiofármacos do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S), como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de medicamentos radiofármacos em adição às Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.
Abrangência	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".	As disposições deste Regulamento Técnico se aplicam a todas as Farmácias que realizam qualquer das atividades nele previstas, excluídas as farmácias que manipulam Soluções para Nutrição Parenteral, Enteral e Concentrado Polieletrólítico para Hemodiálise (CPHD).	Se aplica aos fabricantes dos seguintes tipos de produtos: radiofármacos; radiofármacos emissores de pósitrons (PET); precursores radioativos para produção de radiofármacos; e geradores de radionuclídeos. Os radiofármacos utilizados em ensaios clínicos são abrangidos por esta Instrução Normativa.
Definição de 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.	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.	Manipulação e radiomarcagem de componentes não radioativos para marcação com um componente radioativo com radionuclídeos eluídos de geradores ou precursores radioativos.

Fonte: Adaptado pela autora baseado em dados obtidos da ANVISA.

As unidades industriais ou Centros PET que fabricam radiofármacos para comercialização mediante registro, notificação, conforme previsto na atual RDC 738 de 2022 [7], devem seguir os requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF), previstos na atual RDC 658, de 2022 [8], complementados pela Instrução Normativa IN N° 128, que dispõe sobre as BPF para medicamentos radiofármacos [4]. A RDC 738 de 2022 também estabelece os requisitos para importação de radiofármacos [7].

A RDC 738, de 2022, não se aplica à preparação extemporânea de um radiofármaco realizada exclusivamente a partir de componentes não radioativos para marcação e precursores radiofarmacêuticos, registrados na ANVISA, para uso em SMN legalmente autorizado, por profissional capacitado para preparar e manipular estes medicamentos, de acordo com as instruções do fabricante [7].

4 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa, com a utilização do descritor “Radiofarmácia” e das palavras-chave “Radiofarmácia hospitalar”, “sistema de qualidade” e “preparação extemporânea” utilizados no portal da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), no período de outubro a novembro de 2020, buscando preferencialmente por artigos relacionados ao sistema de qualidade da QUANUM, e possível aplicação do programa QUANUM no Brasil e artigos relacionados aos aspectos regulatórios da produção e preparação de radiofármacos no Brasil e em outros países.

O site da Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA) foi utilizado para a busca dos documentos técnicos/artigos e publicações referente aos sistemas de garantia da qualidade em Radiofarmácia Hospitalar da QUANUM e outros guias de qualidade relacionados à prática da radiofarmácia.

O site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi utilizado para o levantamento das Resoluções de Diretoria Colegiada (RDC) e Instruções Normativas (IN) relacionadas ao referido assunto.

O site da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) foi consultado para levantamento das normativas que orientam as regras que direcionam as instalações de radiofarmácias hospitalares nos SMN no Brasil.

Em suma, para este trabalho foram consultados os seguintes tipos de documentos:

- artigos e publicações científicas;
- guias de boas práticas da AIEA;
- guias de boas práticas do PIC/S;
- guias de boas práticas de sociedades de medicina nuclear;
- capítulos gerais de farmacopeias internacionais;
- legislação nacional vigente preconizada pela ANVISA;
- normas da CNEN.

Os requisitos de qualidade para Radiofarmácia Hospitalar descritos nestes documentos foram avaliados de forma comparativa, buscando estabelecer critérios mínimos e harmonizados para cada requisito e destacando os critérios particulares de cada referência.

5 RESULTADOS

O levantamento dos principais requisitos de qualidade relacionados à preparação de radiofármacos, do guia OGHR da AIEA são apresentados a seguir, assim como os requisitos regulamentares estabelecidos na legislação nacional e no guia do PIC/S, considerando, principalmente, os níveis 1a, 1b, 2a e 2b do guia OGHR da AIEA.

Segundo a última revisão do Guia QUANUM, os Sistemas de Gestão da Qualidade são parte integrante para obtenção de eficácia, segurança e eficiência nos serviços de Medicina Nuclear, permitindo que os profissionais de medicina nuclear prestem um serviço de alta qualidade que satisfaça seus usuários e melhore o profissionalismo na especialidade. Auditorias regulares de gestão da qualidade são ferramentas vitais para auxiliar na melhoria contínua dos serviços de MN [27].

Neste contexto de qualidade, a radiofarmácia hospitalar, independentemente do nível de complexidade das preparações, deve estar integrada ao Sistema de Gestão da Qualidade do serviço de MN, no tocante à definição dos requisitos e critérios de qualidade, que deverão ser implementados, controlados e, idealmente, auditados [27].

Os requisitos de qualidade para radiofarmácia hospitalar estão relacionados aos fatores que influenciam na qualidade final das preparações radiofarmacêuticas e na segurança da aplicação aos pacientes, dentre eles destacados, a capacitação dos profissionais e designação de responsabilidades, a infraestrutura e aspectos da operação e o controle de qualidade a que são submetidas as preparações. Tais fatores foram considerados nos guias de qualidade da AIEA, assim como na legislação nacional e no documento do PIC/S, sendo apresentados a seguir, em seus principais aspectos, e formarão a base para avaliação comparativa e discussões. Sendo importante salientar que as literaturas internacionais consultadas apresentam denominações diferentes de termos técnicos utilizados no exercício da medicina nuclear para definições das mesmas práticas realizadas aqui no Brasil, cientes disso optamos pela não padronização de tais termos, também a fim de estabelecer comparações destes.

5.1 Capacitação profissional e responsabilidades

5.1.1 Requisitos de pessoal estabelecidos no guia OGHR da AIEA

De acordo com o OGHR da AIEA, a legislação local para serviços de Radiofarmácia Hospitalar deve ser aplicada. Se tais regulamentos não estiverem disponíveis, todas as operações devem ser realizadas sob a autoridade e supervisão do médico nuclear responsável e/ou de um radiofarmacêutico qualificado [25].

Muitas Radiofarmácias Hospitalares operam nos níveis 1 e 2 e, nem sempre, possuem radiofarmacêutico treinado. Nestes mesmos níveis operacionais, os produtos radiofarmacêuticos preparados não podem ser distribuídos além dos limites do hospital e, na maioria dos casos, a supervisão é feita pelo médico nuclear responsável. No nível operacional 3, um radiofarmacêutico especialista, um radioquímico ou uma “pessoa qualificada” é necessária considerando-se a complexidade das operações envolvidas nas preparações [26].

De acordo com o OGHR da AIEA, e revalidadas na *QUANUN 3.0: An Updated Tool for Nuclear Medicine Audits* em 2021, as atividades exigidas para o nível operacional 1a podem ser realizadas por qualquer membro da equipe que recebeu treinamento nas áreas de dispensação de doses, calibração, rotulagem de dose, procedimentos de controle de qualidade (CQ), segurança contra radiação, procedimentos assépticos e manutenção de registros. Os procedimentos para o nível operacional 1b podem ser realizados por funcionário designado, que tenha passado por treinamento adicional nas seguintes áreas: uso e manutenção de sistemas de exaustão, para evitar contaminação do ambiente; manuseio de radioisótopos emissores beta, com ênfase especial para os materiais de blindagem para radiação beta; contaminação cruzada, inalação e importância de radioproteção para radioisótopos voláteis como iodo-131; além de treinamentos específicos de proteção contra radiação, como monitoramento ambiental e pessoal, incluindo medição da captação tireoideana, devem ser considerados [25;27].

Para operar uma radiofarmácia, realizando os procedimentos descritos para nível operacional 2a, são necessários pelo menos dois colaboradores, sendo que pelo menos um deles tenha recebido treinamento adicional em procedimentos relacionados à manutenção e operação de geradores de tecnécio-99m,

radiomarcção de kits comercialmente disponíveis usando eluatos de gerador, controle de qualidade e desempenho do gerador, testes de controle de qualidade para radiofármacos, monitoramento da radiação e regulamentos de segurança e documentação relacionada. Além destes, treinamentos relacionados à procedimento asséptico para eluição do gerador, transferência de soluções estéreis de um frasco lacrado para outro, o uso de dispositivos de contenção biológica (cabine biológica de segurança, isoladores) e o uso de banhos-maria blindados também são necessários [25].

Operar uma radiofarmácia executando os procedimentos descritos para o nível operacional 2b requer pelo menos dois colaboradores. Em particular, um membro da equipe designado deve ter recebido, adicionalmente, treinamento para segurança na manipulação asséptica de células, marcação radioativa de células sanguíneas, transferência de soluções estéreis de um recipiente aberto para outro, manuseio de materiais biológicos, métodos de proteção do operador contra materiais de risco biológico, operação e manutenção de centrífugas, microscópio e uso de hemocítômetro, além de procedimentos abrangentes de limpeza do equipamento e facilidades entre pacientes sucessivos para evitar quaisquer contaminações cruzadas [25].

Para o nível 3a, o guia OGHR sugere que os colaboradores recebam treinamento adicional em aplicação de boas práticas laboratoriais em ambiente hospitalar, e em manipulação asséptica de reagentes sintéticos e produtos biológicos. Uma atenção especial deve ser dada para garantir que o produto é adequado para administração em seres humanos e que os riscos associados aos procedimentos foram eliminados. No nível 3b os colaboradores devem ser treinados em todos os aspectos, com ênfase particular em proteção radiológica relacionada à composição, dispensação, dose interna e uso de radionuclídeos em procedimentos clínicos e, de forma análoga, para o nível 3c, onde estes devem ser treinados para os mesmos requisitos, porém considerando radionuclídeos emissores de pósitrons e competência em radioquímica em PET [25].

5.1.2 Requisitos de pessoal estabelecidos nas legislações brasileiras

No Brasil, a Resolução Nº 730, de 2022, do Conselho Federal de Farmácia (CFF) regulamenta o exercício profissional nas farmácias das unidades de saúde em quaisquer níveis de atenção e em outros serviços de saúde de natureza pública ou privada. Em seu Art. 2º, a Resolução do CFF descreve [15]:

“Na farmácia hospitalar e demais serviços de saúde, a provisão de produtos e serviços deve ser compreendida como meio, sendo a finalidade máxima do exercício de sua prática o resultado da assistência prestada aos pacientes, tendo como principal objetivo contribuir no processo de cuidado à saúde, visando à melhoria da qualidade da assistência prestada ao paciente, promovendo o uso seguro e racional de medicamentos - incluindo os radiofármacos e os gases medicinais, e outras tecnologias em saúde, nos planos assistencial, administrativo, tecnológico e científico (CRF, art. 2º p. 05).”

Dentre as funções do farmacêutico, previstas no Art. 3º da Resolução do CFF, está o preparo e manipulação de medicamentos [20].

A RDC 38 de 2008 da ANVISA estabelece que os Serviços de Medicina Nuclear devem contar com profissional com formação e capacitação para desempenhar as funções de preparação e administração de radiofármacos, e determina que apenas os serviços que produzam radiofármacos devem possuir farmacêutico capacitado. Adicionalmente, estabelece que todo Serviço de Medicina Nuclear deve contar com médico nuclear Responsável Técnico (RT) e Supervisor de Proteção Radiológica (SPR), ambos certificados pela CNEN, além de seus respectivos substitutos. O Responsável Legal pelo Serviço de Medicina Nuclear (Titular) deve designar formalmente o RT e o SPR [5].

Quanto aos aspectos de capacitação, a RDC 38 de 2008 estabelece que 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, sendo que as ações de educação continuada devem ser devidamente registradas [5].

Entretanto, se for considerada a obsolescência da RDC 38 de 2008 e, considerando o que a IN Nº 128/2022 determina para a preparação de radiofármacos em Radiofarmácia Hospitalar, seria aceitável a discussão de que a preparação dos radiofármacos pudesse ser realizada com base na RDC 67 de 2007.

Ainda, de acordo com a RDC 67 de 2007, o responsável pela supervisão da manipulação e pela aplicação das normas de Boas Práticas, deve possuir conhecimentos científicos sobre as atividades desenvolvidas pelo estabelecimento. Compete ao responsável, o estabelecimento de critérios e a supervisão do processo

de aquisição, além de avaliar os resultados dos ensaios realizados, aprovando ou não a preparação para dispensação [6].

Quanto à unitarização de doses de medicamentos, prática adotada em radiofarmácias centralizadas, a RDC 67 de 2007 estabelece atribuição de responsabilidade e orientação ao farmacêutico, incluindo, fracionamento em serviços de saúde, subdivisão de forma farmacêutica ou transformação/derivação em doses previamente selecionadas, desde que se destinem à elaboração de doses unitarizadas e estáveis por período e condições definidas, visando atender às necessidades terapêuticas exclusivas de pacientes em atendimento nos serviços de saúde [6].

De acordo com a RDC 67 de 2007, todo o pessoal envolvido nas atividades da farmácia deve estar incluído em um programa de treinamento, elaborado com base em um levantamento de necessidades. Todo o pessoal, inclusive de limpeza e manutenção, deve ser motivado e receber treinamento inicial e continuado, incluindo instruções de higiene, saúde, conduta e elementos básicos em microbiologia, relevantes para a manutenção dos padrões de limpeza ambiental e qualidade dos produtos [6].

No Anexo IV da RDC 67 de 2007, que trata das Boas Práticas de manipulação de produtos estéreis em farmácias, aspectos de treinamento, saúde, higiene e conduta e vestuário são abordados, assim como restrições de acesso às áreas de preparação de formulações estéreis. Com relação ao treinamento, o anexo estabelece que todo o pessoal deve conhecer os princípios das Boas Práticas. Os operadores que fazem a inspeção visual devem ser submetidos a exames oftalmológicos periódicos e ter intervalos de descanso frequentes no período de trabalho [6].

Deve ser ressaltado, que os requisitos estabelecidos na RDC 67 de 2007 no Anexo IV – Boas Práticas de manipulação de produtos estéreis em farmácias – destinam-se à reconstituição, transferência, incorporação e fracionamento de qualquer medicamento estéril destinado à utilização em serviços de saúde, sendo, portanto, aplicáveis à preparação de radiofármacos em estabelecimentos de saúde, apesar de não haver referência específica a este tipo de preparação nesta RDC [6].

5.1.3 Requisitos de pessoal estabelecidos no guia PIC/S

De acordo com o guia do PIC/S de Boas Práticas de preparação de medicamentos em estabelecimentos de saúde, deve haver pessoal suficiente e competente para realizar todas as tarefas. As responsabilidades individuais devem ser documentadas e claramente compreendidas pelos indivíduos. Todos devem estar cientes dos princípios de Boas Práticas de Preparação e do sistema de garantia de qualidade. O pessoal envolvido deve receber treinamento inicial e contínuo, que também deve incluir as instruções de higiene necessárias [31].

O guia faz referência a uma “Pessoa Responsável” pela qualidade dos medicamentos preparados e pelo cumprimento das orientações e deve ser nomeado um suplente para a ausência do Responsável [31].

O estabelecimento de preparação deve ter um número adequado de pessoas competentes para executarem ações de compra, armazenamento, produção, controle e liberação de produtos farmacêuticos para que tais ações sejam total e adequadamente controladas. As pessoas entrantes devem receber treinamento em todas as áreas necessárias para o cumprimento das suas funções, desde o momento do recrutamento e de forma contínua. A educação continuada do pessoal deve ser ministrada e documentada, podendo ocorrer interna ou externamente e, bem como, devem estar disponíveis as instruções para o comportamento higiênico e para vestuário. O risco de contaminação do produto pelo pessoal deve ser minimizado por métodos adequados [31].

O anexo 3, do guia do PIC/S, trata especificamente das Boas Práticas de preparação de radiofármacos em estabelecimentos de saúde. Neste anexo, com relação às responsabilidades e capacitação profissional, o guia determina que [31]:

- O pessoal, incluindo contratados, deve ter conhecimento detalhado dos riscos de trabalhar com radiações ionizantes e ter conhecimento de radioproteção, devendo ser monitorado regularmente e sua exposição à radiação ionizante minimizada.
- A preparação e liberação do produto devem ser realizadas por pessoal qualificado e treinado, com conhecimento detalhado das Boas Práticas para a Preparação, processamento asséptico e radioquímica.
- Devido ao pequeno número de colaboradores que trabalham nos estabelecimentos de saúde, deve haver uma separação clara de responsabilidades para as atividades de controle de qualidade e produção. Seria inaceitável que uma mesma pessoa realizasse ambas as tarefas para o mesmo produto. Também deve haver

procedimentos de liberação específicos para o trabalho fora do horário da jornada de trabalho. Para produtos preparados, a partir de kits e geradores licenciados de acordo com as instruções do fabricante, onde o teste de controle de qualidade não é necessário, um profissional poderia elaborar o produto, mas a liberação para o paciente deve ser realizada por outro profissional independente.

- Deve haver pessoal suficiente para operar a unidade de produção sem comprometer a qualidade. Fatores como o número de colaboradores disponíveis e o tempo de produção disponível devem ser usados para desenvolver um plano de capacidade com a finalidade de garantir que o sistema de qualidade não seja estressado.
- Algumas unidades ligadas a universidades ou grandes centros clínicos podem preparar doses para administração de pacientes e também para pesquisa. É importante que o pessoal de investigação não prepare doses de rotina ao paciente, a menos que seja especificamente treinado em BPF.

5.2 Infraestrutura e aspectos de operação

5.2.1 Requisitos de infraestrutura e operação estabelecidos no guia OGHR da AIEA

A tabela 03 a seguir, relaciona os requisitos estabelecidos pelo OGHR da AIEA para a infraestrutura e aspectos operacionais relacionados à preparação de radiofármacos.

Tabela 3 - Resumo dos requisitos estabelecidos pelo OGHR da AIEA para a infraestrutura e aspectos operacionais relacionados à preparação de radiofármacos para os diferentes níveis de complexidade (continua).

NÍVEL	Características de infraestrutura e operação
1a	<p>Infraestrutura: Deve haver um calibrador de radionuclídeos (câmara de ionização) com blindagem de chumbo apropriada. Uma estação de distribuição blindada deve estar disponível para uso.</p> <p>Operação: Três ou menos produtos radiofarmacêuticos aprovados podem ser preparados (dentro da especificação da aprovação do produto) em fluxo de ar ISO 5, em uma área limpa e higiênica designada, com contagem de partículas e qualidade microbiológica do ar. Além disso, não deve haver outra fonte de contaminação direta. Tal preparação deve idealmente ser para uso em um único paciente e para uso imediato após a reconstituição ou dispensação. Um exame visual, por trás da blindagem apropriada, deve ser realizado antes da administração ao paciente. Quaisquer discrepâncias devem ser relatadas.</p>

Tabela 3 - Resumo dos requisitos estabelecidos pelo OGHR da AIEA para a infraestrutura e aspectos operacionais relacionados à preparação de radiofármacos para os diferentes níveis de complexidade (continuação).

Nível	Características de infraestrutura e operação
1b	<p>Infraestrutura: Além das instalações descritas no nível operacional 1a, uma capela de exaustão com filtros apropriados para manipulação de materiais radioativos voláteis é requerida para soluções de iodo-131. Deve haver um sistema seguro para entrega e armazenamento de doses de terapia de iodo-131 e espaço para realizar procedimentos de controle de qualidade. Deve haver blindagem adequada para prover proteção contra radiação gama de alta energia, incluindo estoque seguro de resíduos. Um coletor de radioiodo dedicado pode ser usado para disposição de resíduos líquidos radioativos. A drenagem da pia deve ir diretamente para o dreno de saída principal e/ou para um tanque de armazenamento de acordo com os regulamentos nacionais.</p> <p>Operação: os requisitos de recebimento e preparo de doses unitárias são os mesmos do nível 1a. A embalagem em que o produto iodo-131 chega do fornecedor deve ser verificada quanto a quaisquer sinais de danos ou derramamento. A embalagem externa deve ser eliminada após o monitoramento. Deixe sempre a embalagem de iodo-131 aberta na capela de exaustão para permitir a liberação de xenônio radioativo. Devido à meia vida física e biológica longa do iodo-131, o operador deve tomar precauções especiais para minimizar a exposição, contaminação da pele e inalação. A atividade da glândula tireoide do operador também deve ser monitorada frequentemente ou de acordo com as orientações do hospital. Devem existir procedimentos para o manuseio de derramamentos e contaminação.</p>
2a	<p>Infraestrutura: A marcação/preparação do radiofármaco deve ser realizada em cabine de fluxo laminar (LAF) classe II ou isolador. O gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ deve estar bem blindado e armazenado em ambiente semelhante ao utilizado para a marcação/preparação. Os LAF ou isoladores devem ser equipados com blindagem de chumbo apropriada para proteger o operador. Idealmente, os LAF Classe II devem estar localizados em ambiente de grau C (ISO 7). Se a cabine não puder ser colocada em um Ambiente grau C, controles avançados de processo e monitoramento microbiológico rigoroso da área são essenciais. Em uma situação em que um ambiente de grau C existe, o monitoramento microbiológico da área deve ser realizado pelo menos uma vez por semana para verificar os procedimentos operacionais aceitáveis. Quando a tecnologia de isoladores for utilizada, um ambiente grau D (ISO 8) é suficiente. A zona de dispensação (zona crítica) deve apresentar grau A (ISO 5). Procedimentos abertos não devem ser realizados neste nível operacional.</p> <p>Operação: Recebimento e uso do gerador de $^{99}\text{Mo}-^{99\text{m}}\text{Tc}$: o gerador deverá ser verificado no recebimento para observar presença de danos físicos e instalado no local designado; a eluição deve ser realizada de acordo com instruções do fabricante; o rendimento de eluição deve ser calculado e comparado com o informado pelo fabricante; o pH, aparência, pureza radioquímica e esterilidade devem ser verificadas pelo menos no primeiro e último eluato. Se o gerador for utilizado por mais de duas semanas, a esterilidade do eluato deverá ser verificada pelo menos uma vez por semana.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recebimento de kits: deve ser realizada verificação física no recebimento e seguir instruções de armazenamento do fabricante. Qualquer alteração no método de radiomarcção descrito pelo fabricante requer consideração especial e recai no nível operacional 3a. - Marcação de kits: a marcação deve ser realizada de acordo com instruções do fabricante; realizar duplo check do procedimento e materiais empregados e data de validade; realizar identificação do frasco após marcação; se a dose unitária preparada não for para uso imediato, é essencial realizar estudos de estabilidade para verificar a adequabilidade da seringa utilizada para o radiofármaco e condições de estocagem. -Radiofármacos prontos para uso: verificação no recebimento; verificar instruções do fabricante para conservação e dispensação;

Tabela 3 - Resumo dos requisitos estabelecidos pelo OGHR da AIEA para a infraestrutura e aspectos operacionais relacionados à preparação de radiofármacos para os diferentes níveis de complexidade (conclusão).

Nível	Características de infraestrutura e operação
2b	<p>Infraestrutura: a manipulação de células requer o uso de LAF classe II/isolador localizado em ambiente grau C (ISO 7); empregar centrífuga blindada para segurança do operador, apropriadamente sanitizada; implementar programa de sanitização do ambiente e equipamentos entre procedimentos.</p> <p>Operação: Durante a manipulação de células e procedimentos de radiomarcagem, é necessário manter a viabilidade celular e esterilidade, além de proteger o operador da exposição a riscos biológico e radiação. É essencial a aderência a práticas de segurança laboratorial.</p>
3a	<p>Infraestrutura: a área empregada na composição de radiofármacos deve ser dedicada. Além dos requisitos estabelecidos para o nível 2a, os procedimentos devem ser realizados em cabine/isolador de fluxo laminar Classe II, instalado em área no mínimo grau C (ISO 7). A composição de radiofármacos deve ser realizada em área com pressão negativa, rodeada por área com pressão positiva.</p> <p>Operação: cuidados adicionais na aquisição, recebimento e aceitação de matérias primas e kits reagentes. Medidas para prevenir contaminação cruzada devem ser adotadas.</p>
3b	<p>Infraestrutura: Um exaustor separado para radioiodação e/ou uma cabine/isolador de fluxo laminar Classe II, com sistemas de segurança apropriados localizados em um ambiente separado no mínimo Grau C (ISO 7) com blindagem (para radiação gama e beta). Se grandes quantidades de radioatividade são manipulados, instalações de células quentes devidamente blindadas são essenciais. É necessária uma instalação adequada para realizar microfiltração terminal, testes de esterilidade e testes de endotoxina de radiofármacos terapêuticos.</p> <p>Operação: um programa completo de Garantia da Qualidade deve ser aplicado para preparação de radiofármacos terapêuticos. Cuidado adicional é essencial para prevenir contaminação cruzada com manipulação e emissores alfa ou beta.</p>
3c	<p>Infraestrutura: células quentes (<i>hot cells</i>) com ambiente grau C (ISO 7) e módulos de síntese são essenciais para PET, sendo instalados próximos de uma cabine de fluxo laminar grau A (ISO 5) utilizada para dispensa. Todo o sistema pode ser localizado em uma sala grau D. Geradores de radionuclídeos de meia vida longa podem ser instalados separadamente em fluxos laminares Tipo II/isoladores grau A (ISO 5), em área grau D (ISO 8).</p> <p>Operação: um programa completo de Garantia da Qualidade deve ser aplicado para preparação de radiofármacos PET. Cuidado adicional é essencial para prevenir contaminação cruzada.</p>

Fonte: IAEA, 2008, tradução livre da autora.

5.2.2 Requisitos de infraestrutura e operação estabelecidos na legislação brasileira

Foram analisados os requisitos, constantes do anexo IV da RDC 67, de 2007, de Boas Práticas de manipulação de produtos estéreis em farmácias considerando que, não havendo requisitos específicos para preparação de radiofármacos em estabelecimentos de saúde ou radiofarmácias hospitalares, com exceção dos poucos aspectos descritos na RDC 38/2008, tal anexo representa a melhor aproximação desta prática, já que além de fixar os requisitos mínimos relativos à manipulação de

preparações estéreis em farmácias, destina-se ainda à “reconstituição, transferência, incorporação e fracionamento de qualquer medicamento estéril destinado à utilização em serviços de saúde”, sendo tais atividades comparáveis aos processamentos envolvidos na eluição de sistemas geradores e marcação de componentes não radioativos (kits) com eluato de geradores, envolvendo a manipulação a partir de produtos registrados e com transferência fechada de um recipiente para outro [6].

Com relação à infraestrutura, de acordo com a RDC 67/2007, a farmácia destinada à manipulação de preparações estéreis deve ser adequada às operações desenvolvidas, para assegurar a qualidade das preparações. A farmácia deve possuir, no mínimo, as seguintes áreas/salas: a) sala de limpeza, higienização e esterilização; b) sala ou local de pesagem; c) sala de manipulação e envase exclusiva; d) área para revisão; e) área para quarentena, rotulagem e embalagem; f) sala de paramentação específica (antecâmara). Entretanto, as farmácias que somente realizam reconstituição, transferência, incorporação ou fracionamento de especialidades farmacêuticas, devem atender a tais disposições, no que couber [6].

No Anexo IV da RDC 67/2007 são estabelecidos os requisitos mínimos para cada uma das áreas. Assim, a sala de paramentação deve possuir câmaras fechadas, preferencialmente com dois ambientes (barreira sujo/limpo) para troca de roupa. A limpeza e higienização de medicamentos, produtos farmacêuticos e produtos para saúde utilizados na manipulação de produtos estéreis deve ser realizada em área classe ISO 8. A sala onde é realizada a pesagem deve possuir Classe ISO 7 para garantir baixa contagem microbiana e de partículas. A sala destinada à manipulação e envase de preparações estéreis deve ser independente e exclusiva, dotada de filtros de ar para retenção de partículas e microrganismos garantindo os níveis recomendados - Classe ISO 5 ou sob fluxo laminar, Classe ISO 5 em área Classe ISO 7 e possuir pressão positiva em relação às salas adjacentes [6].

Os critérios para a manipulação e envase de preparações estéreis, descritos na RDC 67/2007 contemplam, inclusive, processos abertos, podendo empregar técnicas assépticas, com risco maior para a qualidade final do produto em relação aos processos que empregam transferências fechadas, realizadas a partir de produtos estéreis registrados, como ocorre nas preparações do nível 2a do OGHR da AIEA. Correspondem às exigências de classificação de área para o preparo de

radiofármacos a partir de matérias-primas, como os descritos no nível 3a e 3b do OGHR, da AIEA.

Com relação aos materiais empregados, as especialidades farmacêuticas e produtos para a saúde utilizados no preparo de estéreis devem seguir especificação técnica detalhada pelo farmacêutico e estar regularizados junto à ANVISA/MS, conforme legislação vigente. Cada lote deve estar acompanhado do Certificado de Análise emitido pelo fabricante, garantindo a sua pureza físico-química e microbiológica, bem como o atendimento às especificações estabelecidas [6].

Quanto aos controles em processo, destacam-se, na RDC 67/2007, aspectos que podem ser aplicáveis à preparação de radiofármacos no nível 2a e 2b, tais como:

- tomar precauções no sentido de minimizar a contaminação durante todos os estágios da manipulação;
- realizar a manipulação com técnica asséptica, seguindo procedimentos escritos e validados;
- manter programa de monitoramento ambiental, com a finalidade de garantir a qualidade microbiológica da sala de manipulação, com seus respectivos registros;
- verificar, sistematicamente, o cumprimento do procedimento de lavagem das mãos e antebraços dos manipuladores;
- verificar o cumprimento dos procedimentos de limpeza e desinfecção das áreas, instalações, equipamentos e materiais empregados na manipulação das preparações estéreis;
- manter limpos e desinfetados especialidades farmacêuticas, produtos para a saúde e recipientes antes da entrada na área de manipulação;
- tratar previamente as especialidades farmacêuticas utilizadas para preparação de estéreis para garantir sua assepsia externa e inspecionadas visualmente quanto à presença de partículas;
- especialidades farmacêuticas, frascos e equipos, quando utilizados na reconstituição, transferência, incorporação e fracionamento, devem atender às recomendações da RDC/ANVISA nº 45, de 12/03/2003 suas atualizações, ou outro instrumento legal que venha a substituí-la, observando critérios específicos de fotossensibilidade dos produtos;

- todo produto estéril, obtido por reconstituição, transferência, incorporação ou fracionamento de especialidades farmacêuticas estéreis destinado à utilização em serviços de saúde, deve conter rótulo com as seguintes informações: nome completo do paciente, quarto/leito e registro hospitalar (se for o caso), composição qualitativa e quantitativa dos produtos e ou nomes das especialidades farmacêuticas que compõem a manipulação, volume total, velocidade da infusão, via de acesso, data e hora da manipulação, número sequencial de controle e condições de temperatura para conservação e transporte, nome e CRF do farmacêutico responsável e identificação de quem preparou a manipulação.

A RDC 67/2007 também aborda, em seu Anexo VI, as Boas Práticas para preparação de dose unitária e unitarização de doses de medicamentos em serviços de saúde. Este anexo pode ser correlacionado à prática de unitarização de doses de radiofármacos realizada comumente em radiofarmácias centralizadas ou mesmo em radiofarmácia hospitalar [6].

A definição de preparação de dose unitária de medicamento, descrita na RDC 67/2007, necessitaria ser adaptada para melhor corresponder à preparação de doses unitárias de radiofármacos, sendo descrita como:

“procedimento efetuado sob responsabilidade e orientação do farmacêutico, incluindo, fracionamento em serviços de saúde, subdivisão de forma farmacêutica ou transformação/derivação, desde que se destinem à elaboração de doses unitárias visando atender às necessidades terapêuticas exclusivas de pacientes em atendimento nos serviços de saúde” (ANVISA, 2007, p. 44).

Com relação à logística para exercer as atividades de preparação de dose unitária ou unitarizada de radiotraçadores, o serviço de saúde deve possuir infraestrutura adequada às operações correspondentes, dispondo de todos os equipamentos e materiais de forma organizada, objetivando evitar os riscos de contaminação, misturas ou trocas de medicamentos, sem prejuízo das demais normas sanitárias vigentes [6].

Dentre as condições estabelecidas pela RDC 67/2007 para o preparo de doses unitárias destacam-se as que podem ser aplicadas à unitarização de radiofármacos [6]:

- o medicamento obtido seja para uso extemporâneo;

- devem existir procedimentos operacionais escritos para a prevenção de trocas ou misturas de medicamentos, sendo, portanto, vedada a realização de procedimentos de preparação concomitante, de doses unitárias ou unitarização de doses de mais de um medicamento;
- a farmácia deve assegurar a qualidade microbiológica, química e física de todos os medicamentos submetidos à preparação de dose unitária ou unitarização de doses;
- para a preparação de dose unitária ou a unitarização de doses de especialidades farmacêuticas estéreis devem ser atendidas ainda as disposições do Anexo IV da RDC 67, no que couber;
- a embalagem primária do produto submetido à preparação de doses unitárias ou a unitarização de doses deve garantir que as características do medicamento não sejam alteradas, preservando a qualidade, eficácia e segurança do mesmo. No caso da unitarização de radiofármacos, é comum que as doses sejam armazenadas na própria seringa de dispensação, que deverão ser acondicionadas em blindagens de chumbo apropriadas para proteção do operador e ambiente;
- o prazo de validade dos produtos submetidos à preparação de dose unitária ou a unitarização de doses varia em função do tipo de operação realizada, porém, deverá ser particularizada para os radiofármacos.

A RDC 38 de 2008, que dispõe sobre a instalação e funcionamento de serviços de Medicina Nuclear “in vivo”, estabelece requisitos mínimos de instalação do SMN, relacionados à preparação de radiofármacos [5]:

- sala para preparação de radiofármacos;
- área destinada a paramentação com lavatório ou pia para higienização das mãos;
- área de armazenamento para estocagem de radiofármacos [5].

Segundo esta RDC, a marcação de leucócitos para reinjeção deve ser feita em Câmara de Segurança Biológica, Classe II tipo A, e atender aos requisitos de radioproteção descritos no Plano de Radioproteção [5].

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. 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. Foram revogados os requisitos de lava-olhos e chuveiro de

emergência no laboratório de manipulação e estoque de fontes em uso, previstos na RDC nº. 50, de 21 de fevereiro de 2002 [5].

Quanto à preparação de radiofármacos em SMN, a RDC 38/2008 estabelece que [5]:

- A seleção, programação, aquisição, recebimento, armazenamento, distribuição, dispensação e uso de medicamentos, produtos para saúde, de higiene e saneantes utilizados na preparação dos radiofármacos devem seguir as disposições da legislação sanitária vigente;
- Os radiofármacos devem ser armazenados separadamente, em local exclusivo, de modo a preservar a identidade, integridade, segurança, qualidade e atender os requisitos de radioproteção;
- 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. 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;
- Devem existir procedimentos escritos e disponíveis que orientem a preparação e a administração dos radiofármacos nos SMN, e devem estar atualizados, datados e assinados;
- 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;
- 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 no Regulamento Técnico da referida RDC, devem atender às exigências da RDC 67/2007;
- 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;

- 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;
- Antes do processo de desinfecção para a preparação, os produtos devem ser inspecionados visualmente para verificar sua integridade física, ausência de corpos estranhos e informações dos rótulos de cada unidade do lote;
- 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;
- Deve ser efetuado o registro do número sequencial 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;
- 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;
- 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. A unitarização de doses, deve atender, adicionalmente, às exigências da RDC 67/2007;
- 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 [5].

5.2.3 Requisitos de infraestrutura e operação estabelecidos no guia do PIC/S

Conforme o guia do PIC/S de Boas Práticas para a preparação de medicamentos em estabelecimentos de saúde, os radiofármacos são diferentes de outros produtos farmacêuticos devido às questões de segurança inerentes a esses produtos e eles devem cumprir com requisitos nacionais para proteção radiológica e

BPF. Além disso, uma diferença técnica e um grande desafio é que, na maioria dos casos, os radiofármacos para diagnósticos precisam ser preparados, controlados e usados em um curto espaço de tempo, variando de algumas horas ou mesmo minutos, devido à meia-vida física dos radionuclídeos [31].

Com relação aos requisitos de infraestrutura apresentados no guia do PIC/S, os radiofármacos devem ser preparados em instalações dedicadas. As preparações radiofarmacêuticas injetáveis devem ser preparadas em ambiente que proteja o produto da contaminação microbiana e, ao mesmo tempo, o ambiente também deve ser protegido das radiações ionizantes. Equipamento apropriado deve estar instalado para a detecção e monitoramento do pessoal quanto à exposição à radiação [31].

Devido aos requisitos de saúde e segurança para garantir a remoção rápida de contaminação do pessoal, métodos adequados, como pias e/ou chuveiros, devem ser localizados mais próximos de salas limpas em relação àquelas utilizadas para operações assépticas normais, dependendo dos requisitos nacionais de segurança [31].

Quando as atividades de pesquisa e preparação forem realizadas no mesmo local, elas devem ser separadas física ou organizacionalmente umas das outras para evitar que o pessoal de pesquisa tenha impacto nas tarefas de BPF [31].

A marcação das células sanguíneas deve ser feita em sala separada de outras atividades de preparação. O risco de usar vestiários comuns para as duas atividades deve ser avaliado e documentado [31].

Sempre que possível, os produtos devem ser preparados usando o método fechado de preparação, como a transferência de um recipiente estéril selado para outro. A perfuração asséptica da rolha do frasco deve ser minimizada tanto quanto possível [31].

As operações devem ser realizadas em estações de trabalho de fluxo laminar, células quentes ou em estações de trabalho de proteção radiológica fechadas. Se forem usadas estações de trabalho abertas, por exemplo, cabines de segurança, elas exigirão uma classificação de ar ambiente mais alta, dependendo se o produto é preparado assepticamente ou esterilizado terminalmente [31].

Espera-se que qualquer método aberto de preparação e manuseio de produtos assépticos seja feito em um ambiente grau A. No caso do método de preparo fechado, utilizado para o envase do produto final em um único recipiente para uso imediato, uma área grau C pode ser adequada para a operação de envase, com base

em uma avaliação de risco [31].

Para produtos que podem ser esterilizados terminalmente, estes devem ser envasados em um ambiente grau C. Para etapas de pré-enchimento, por exemplo, síntese radioquímica, um ambiente de grau C deve ser usado ou justificado de outra forma por meio de uma avaliação de risco [31].

Os materiais devem ser transferidos para a estação de trabalho por meio de escotilhas de transferência que são intertravadas, quando aplicável [31].

Os geradores devem ser colocados em uma área ou estação de trabalho adequada, adjacente à estação de preparação. A classificação exigida deve ser baseada em uma avaliação de risco para minimizar qualquer contaminação potencial durante a eluição [31].

Quando um isolador é usado para a preparação de radiofármacos, o ar do isolador geralmente não deve ser recirculado. O grau exigido para a sala circundante dependerá de vários fatores que devem ser avaliados em uma avaliação de risco documentada e incluirá o tipo de sistema de contenção da estação de trabalho e o método de preparação do produto (Tabela 4) [31].

Tabela 4 - Padrões mínimos de qualidade do ar da área circundante de acordo com o tipo de atividade a ser desenvolvida

Método de preparação	Estação de trabalho aberta	Estação de trabalho fechada (isolador)
Asséptico aberto	B * Nota	D
Asséptico fechado	C	D
Aberto esterilizado terminalmente	D	D
Fechado esterilizado terminalmente	D	D

Nota: A administração imediata pode permitir a utilização de uma área de grau C, sujeita a uma avaliação de risco.

Fonte: *Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments*, 2014, tradução livre do autor.

As estações de trabalho fechadas são definidas como isoladores e células

quentes que podem ser testadas quanto a vazamentos. As estações de trabalho abertas são definidas como cabines de fluxo de ar laminar que são parcialmente abertos na frente [31].

Se um medicamento radioativo preparado assepticamente em frasco aberto, em qualquer ocasião, durante a produção, for manuseado fora da estação de trabalho, a sala deve estar de acordo com o grau B [31].

O anexo 3 do guia do PIC/S acrescenta requisitos de operação específicos para radiofármacos. Na preparação de radiofármacos, os materiais de partida incluem geradores, produtos químicos para síntese, como manose, acetonitrila, resinas de troca iônica, etc., componentes de embalagem e consumíveis, como seringas e agulhas, dependendo da complexidade das preparações. Todos os materiais devem ser recebidos de acordo com os requisitos nacionais e qualquer processo formal de recebimento deve envolver uma inspeção da documentação, confirmação de que o material foi obtido de um fornecedor aprovado e testes de controle de qualidade quando apropriado [31].

O guia PIC/S também fornece orientação adicional para os diferentes tipos de componentes. No caso dos geradores de radionuclídeos, embora possam ser produtos registrados, espera-se que alguns testes sejam feitos no recebimento para confirmar que estão em conformidade com a especificação, por exemplo, a determinação de molibdênio e alumínio, se ainda não estiver indicado na bula do produto [31].

A bula do produto contém informações importantes sobre a preparação do produto. Portanto, é essencial ter um processo no recebimento para confirmar que não houve alterações nas instruções de preparação. Quando a diluição for necessária, devem ser usados diluentes já registrados [31].

Alguns aspectos adicionais são considerados no guia do PIC/S para o nível de complexidade que envolve a preparação de radiofármacos a partir de matérias primas e processos de esterilização. Quando unidades de síntese forem usadas para diferentes produtos, o risco de contaminação cruzada deve ser considerado e as medidas apropriadas tomadas para evitar sua ocorrência por meio do uso de componentes, equipamentos dedicados ou uma avaliação da eficácia da limpeza, quando apropriado [31].

Os processos de síntese devem ser preferencialmente controlados por computador e o sistema informatizado deve ser validado. Se os processos de síntese

estiverem sob controle manual, são necessárias instruções escritas detalhadas para cada etapa do processo. Sempre que possível, um gerador ou produto registrado deve ser usado, no entanto, devido à necessidade clínica do paciente e disponibilidade de suprimento, isso pode não ser possível. Nessas circunstâncias, uma avaliação de risco deve ser realizada para determinar se produtos de outros países podem ser usados levando em consideração quaisquer requisitos regulatórios nacionais [31].

Também deve haver procedimento para a transferência e higienização do gerador e quaisquer outros materiais para a área de preparação para reduzir o risco de contaminação. Os geradores devem ser usados de acordo com as instruções do fabricante ou com base em práticas apropriadas para manter a esterilidade, se um gerador não registrado for usado. O número de componentes ou consumíveis armazenados na estação de trabalho deve ser reduzido ao mínimo para evitar a interrupção do fluxo de ar [31].

Todos os componentes usados para processamento asséptico, como tubos, filtros, etc., devem ser estéreis antes do uso e usados apenas uma vez. Os componentes devem ser preferencialmente montados e esterilizados antes do uso para minimizar o número de conexões assépticas [31].

Produtos diferentes não devem ser preparados na mesma estação de trabalho e ao mesmo tempo, para evitar misturas de produtos. O potencial de contaminação cruzada deve ser considerado onde pós ou gases são preparados e existem várias estações de trabalho na sala [31].

O produto é normalmente eluído ou enchido em frascos estéreis que são fornecidos pelo fabricante ou adquiridos localmente. A esterilidade destes frascos deve ser confirmada por meio da documentação de recebimento [31].

A limpeza de áreas críticas, como estações de trabalho, deve ser realizada pelo pessoal da produção. Os calibradores de dose (ativímetros) devem ser verificados diariamente ou antes do uso quanto à constância. Eles também devem ser verificados usando padrões nacionais e a linearidade confirmada em intervalos regulares [31].

5.3 Requisitos de controle de qualidade

5.3.1 Requisitos de controle de qualidade estabelecidos no guia OGHR da AIEA

A Tabela 05 a seguir, apresenta requisitos de controle de qualidade descritos do OGHR da AIEA para os diferentes níveis de radiofarmácia hospitalar.

Tabela 5 - Requisitos de controle de qualidade descritos no OGHR da AIEA para os diferentes níveis de radiofarmácia hospitalar

Nível	Requisitos de Controle de Qualidade (CQ)
1a	O CQ é limitado à medição de radioatividade do radiofármaco. A rotulagem adequada deve ser realizada para evitar a má administração. É necessário realizar verificação do calibrador de doses empregando fontes de padrões radioativos e realizar calibração cruzada dos principais radionuclídeos em uso empregando fontes de padrões nacionais.
1b	Nesse nível operacional, o CQ do calibrador de dose deve avaliar cuidadosamente a precisão da medição dos diferentes radionuclídeos terapêuticos usados. Antes de encomendar produtos de um novo fornecedor, o usuário final deve obter detalhes do certificado de análise do radionuclídeo terapêutico. É importante verificar periodicamente a pureza dos radionuclídica e radioquímica. Os mesmos cuidados para verificação e calibração de calibrador de doses descritos para o nível 1a. Monitoramento de radiação, pelo menos duas vezes por dia (no início e no final do dia) e após cada manuseio do iodo-131 deve ser realizado com medidor de área. Monitorar as mãos e os pés do operador e usar dosímetro de anel de dedo e dosímetro de bolso ou de filme.
2a	Controle no gerador: realizar pureza radionuclídica e liberação de ^{99}Mo na primeira eluição. Esterilidade, pH, pureza radioquímica e íon alumínio no eluato devem ser testados pelo menos no primeiro e último eluato. Geradores de longa vida requer testes com maior frequência. Controle dos radiofármacos: testes de pureza radioquímica e pH devem ser realizados no primeiro de cada lote antes da administração ao paciente, geralmente por ensaio cromatográfico; inspeção visual antes da administração; determinação de tamanho de partículas para preparações coloidais e agregados no primeiro de cada lote; kits sensíveis devem ser controlados a cada marcação (MAG3, HMPAO); implementar programa de teste de esterilidade para preparação de kits; avaliar estabilidade dos kits sob condições locais.
2b	Na marcação de células brancas, especial atenção deve ser dada à validade dos radiofármacos empregados ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, ^{111}In -oxina). A porcentagem de radiomarcagem das células deve ser calculada; a integridade das células deve ser verificada com trypan blue.

Fonte: AIEA, 2008

5.3.2 Requisitos de controle de qualidade estabelecidos nas legislações brasileiras

O Anexo IV, da RDC 67/2007, que trata das Boas Práticas de Manipulação de produtos estéreis, estabelece os controles a serem realizados em matérias primas e produtos estéreis manipulados a partir de matérias primas, os quais corresponderiam aos níveis operacionais 3a e 3b do OGHR, da AIEA. Entretanto, quando consideramos as preparações de radiofármacos até o nível 2a, de acordo com o referido Anexo, os testes de esterilidade e de endotoxinas bacterianas ficam dispensados para toda preparação estéril, obtida por reconstituição, transferência, incorporação ou fracionamento de especialidades farmacêuticas estéreis, com prazo de utilização de 48 horas [6].

Já a RDC 38/2008, com relação ao controle de qualidade de preparações farmacêuticas, estabelece que [5]:

- após a preparação do radiofármaco, deve ser controlado o prazo de validade segundo as determinações do fabricante;
- deve ser realizado o controle de qualidade do eluato dos geradores e radiofármacos, conforme recomendações dos fabricantes, evidências científicas ou compêndios oficiais aceitos pela ANVISA;
- antes da administração do radiofármaco, devem ser conferidos a identificação do paciente, o radiofármaco a ser administrado e sua atividade.

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 [5].

Deve ser efetuado o registro do número sequencial 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 [5].

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 [5].

5.3.3 Requisitos de controle de qualidade estabelecidos no guia do PIC/S

De acordo com o Anexo 3 do guia do PIC/S, testes apropriados como a determinação de molibdênio-99 e Alumínio, devem ser realizados em geradores não

registrados. O teste de esterilidade pode ser realizado durante a vida útil do gerador, quando apropriado, dependendo do uso, se o gerador é registrado ou não e quaisquer outros fatores relevantes. Os produtos preparados a partir de geradores e kits registrados normalmente não exigiriam testes de controle de qualidade, a menos que indicado nas instruções do fabricante [31].

Quando uma monografia estiver disponível na Farmacopeia, o teste de CQ de um radiofármaco não registrado deve ser baseado nisso ou justificado com base em quaisquer impurezas prováveis, solventes residuais do processo de fabricação e risco para o paciente. Deve-se considerar também o método de fabricação do gerador, pois este pode variar daquele utilizado para preparar o material utilizado no desenvolvimento da monografia [31].

A meia-vida do produto exige que os testes de CQ sejam concluídos em um curto período de tempo e alguns testes demorados, como esterilidade, devem ser concluídos retrospectivamente. Os resultados do monitoramento ambiental também podem não estar disponíveis no momento da liberação do lote. Portanto, é importante construir um histórico de desempenho aceitável para fornecer confiança de que o produto pode ser liberado para administração segura ao paciente [31].

Deve-se reconhecer que pode haver várias etapas de liberação para alguns radiofármacos, quais sejam: liberação para envio ao local de administração, liberação para administração aos pacientes e liberação final quando todos os resultados dos testes, incluindo testes de esterilidade, estiverem disponíveis. Deve haver um sistema estabelecido no local de preparo do produto e no estabelecimento de saúde receptor, se distante do local de preparo, para garantir que os radiofármacos não sejam administrados antes da liberação para administração. Os produtos devem ser transportados de acordo com a legislação radiológica local e as responsabilidades devem ser definidas em acordo técnico com a empresa de transporte, caso seja utilizado [31].

A investigação inicial detalhada de um resultado Fora da Especificação pode não ser possível dentro do curto prazo para liberação e, portanto, a ação mais apropriada pode ser rejeitar o lote e começar novamente. Um procedimento também deve descrever as medidas a serem tomadas pela pessoa responsável se os resultados do teste fora de especificação forem obtidos após a liberação para administração. Tais eventos devem ser investigados para incluir as ações corretivas e preventivas tomadas para prevenir eventos futuros. Este processo deve ser

documentado e o médico responsável informado o mais rápido possível para determinar o impacto no paciente [31].

Para produtos administrados antes da liberação final, a tendência dos parâmetros de produção e os resultados de CQ são uma parte importante da liberação do lote para confirmar que o lote está dentro da faixa aceitável e pode ser liberado para administração aos pacientes. Os resultados fora da tendência devem ser investigados e qualquer liberação subsequente justificada [31].

Amostras de retenção suficientes devem ser armazenadas por um período de tempo que seja cientificamente justificável para ser benéfico. Normalmente, não são necessárias amostras para produtos preparados a partir de kits e geradores registrados [31].

O guia do PIC/S também estabelece requisitos para monitoramento. Para produtos injetáveis assépticos, o *media fill* deve simular exatamente o método de preparação e envolverá principalmente a transferência do produto por seringa de um recipiente para outro e diluição ou remoção de amostras do frasco do produto. Normalmente, não é necessário realizar o *media fill* para nenhuma etapa de síntese. Se houver alguma diferença na forma como os kits registrados são manuseados, por exemplo, há uma etapa de diluição extra, que deve ser levada em consideração ao projetar o programa de *media fill* [31].

Durante o preparo de produtos não estéreis, o monitoramento ambiental deve ser realizado se houver possíveis riscos aos pacientes. O objetivo deve ser o monitoramento de partículas durante o envase [31].

Com relação ao controle de matérias-primas, os requisitos e testes de qualidade devem estar em conformidade com a Farmacopeia aplicável ou que podem ter sido reconhecidos pela autoridade competente. Se não existir um padrão oficialmente reconhecido, um padrão deve ser definido com base em investigações locais ou em literatura especializada. Neste último caso, o método deve ser validado [31].

A avaliação de risco para definir o teste de matérias-primas deve considerar que a confirmação da identidade do conteúdo de cada recipiente é de especial importância. Os certificados de lote só devem ser referidos quando a confiabilidade do fabricante ou fornecedor que emite o certificado foi verificada [31].

Se as matérias-primas são medicamentos registrados, geralmente não é

necessário testá-los antes do uso, no entanto, para alguns materiais, como radiofármacos, alguns testes podem ser necessários [31].

6 DISCUSSÃO

Para avaliar os requisitos de qualidade envolvidos na preparação de radiofármacos em Radiofarmácias hospitalares ou “laboratórios quentes” dos serviços de Medicina Nuclear, é imprescindível considerar os diferentes níveis de complexidade das preparações. De forma geral, todos os guias de referência consultados neste trabalho estabelecem esta correlação, ainda que de forma particular, sendo o OGHR da AIEA, o guia que apresenta um número maior de estratificações (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b e 3c) [25]. Apesar da classificação não ser idêntica quando se consideram os guias do PIC/S e o OGHR da AIEA, de forma geral, a complexidade relaciona-se basicamente, a duas categorias distintas de preparações:

- radiofármacos preparados a partir de kits, geradores e/ou precursores radionuclídeos registrados (equivalente aos níveis 1 e 2 do OGHR) [25];
- radiofármacos para aplicação diagnóstica (PET, SPECT) ou terapêutica, preparados a partir de materiais de partida não registrados, por procedimento de síntese manual ou automatizada empregando módulos (equivalente aos níveis 3 do OGHR).

No artigo publicado recentemente por Hendrikse, Harry, *et al.*, foi apresentada a posição da Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM) e o cenário atual da preparação de radiofármacos na Europa, reconhecendo estes tipos de preparações. Ele descreve o compromisso da EANM e o apoio à preparação interna (também denominada de preparação “in house”) não comercial de radiofármacos para uso direto, em conformidade com as normas europeias e regulamentações nacionais, incluindo a “composição” usando materiais de partida licenciados (com registro sanitário), como kits, geradores de radionuclídeos ou precursores de radionuclídeos, bem como a preparação de radiofármacos para diagnóstico (PET e SPECT) e terapia, usando métodos e materiais de partida geralmente não licenciados (sem registro) [22], sendo que os pontos de partida para recomendações foram estabelecidos a partir das diretrizes, conforme descrito no atual guia de Boas Práticas de Fabricação Radiofarmacêutica (cGRPP) para preparação de radiofármacos em pequena escala [21].

A maioria dos países da Europa trata essas duas categorias ligeiramente diferente em relação aos requisitos de BPF aplicáveis, reconhecendo assim o baixo risco associado de preparações que são feitas exclusivamente a partir de materiais de partida registrados, de acordo com as instruções fornecidas pelo titular do registro. Considerando isso, a preparação interna do radiofármaco assemelha-se à prescrições/preparações extemporâneas magistrais de medicamentos dentro de farmácias em vez de fabricação industrial, o que implica em um quadro regulamentar diferente em comparação aos procedimentos industriais relacionados com a autorização de instalações, requisitos de garantia de qualidade (GMP) e pessoal responsável. No entanto, a qualidade final dos radiofármacos e seu controle é definido da mesma forma, com base na Farmacopeia Europeia que fornece informações no capítulo geral e em monografias específicas [22].

Assim como os medicamentos clássicos convencionais (não radioativos), a preparação interna dos radiofármacos deve ser segura e o produto em si deve ser eficaz. No entanto, radiofármacos preparados internamente têm diferenças fundamentais particulares e, portanto, as considerações farmacêuticas nem sempre são as mesmas daquelas usadas para estes medicamentos convencionais. As principais diferenças em relação aos medicamentos convencionais são as seguintes:

- os radiofármacos normalmente contêm apenas quantidades marcadoras de substância fármaco, faltando assim um efeito farmacológico. Isso resulta em um perfil de risco toxicológico muito baixo em comparação com os medicamentos convencionais. O principal risco é relacionado com a radioatividade, exigindo diferentes considerações;
- a preparação e manuseio de radiofármacos precisam considerar os aspectos de proteção contra radiação, que requerem conhecimentos muito específicos fora da área farmacêutica normal e, portanto, pessoal altamente especializado e responsável;
- a preparação em pequena escala desses radiofármacos, produzidos extemporaneamente dentro da medicina nuclear ou departamentos de radiofarmácia, é destinada a um ou apenas alguns pacientes. Junto com considerações de proteção contra radiação, os produtos geralmente têm de ser preparados em recipientes unidose ou seringas com um volume pequeno e

insuficiente para realizar testes extensivos, como aqueles aplicáveis para medicamentos convencionais ;

- existe um intervalo muito menor entre a preparação e administração (normalmente dentro de minutos a horas) em comparação com os medicamentos convencionais, em função de suas meias-vidas muito curtas. Esta aplicação imediata, juntamente com as típicas formulações sem propriedades promotoras de crescimento e pequenos volumes aplicados, reduz significativamente os riscos relacionados ao nível de contaminação microbiana para administração intravenosa de radiofármacos;
- radiofármacos são liberados para medicina nuclear por especialistas com a respectiva formação e experiência, mas nunca para os próprios pacientes. Administração do radiofármaco é sempre feita em ambiente controlado, normalmente dentro de um hospital, e os pacientes permanecem sob supervisão até que a investigação ou tratamento seja finalizado;
- os radiofármacos, na maioria das circunstâncias, não podem ser totalmente testados antes da liberação (por exemplo, teste de esterilidade) ou armazenado por longos períodos de tempo devido ao decaimento radioativo;
- no caso do uso apenas de materiais de partida licenciados, o risco para a preparação de radiofármacos defeituosos é quase excluído e coberto pelo titular do registro dos materiais [22].

A reflexão realizada no artigo da EANM para o cenário europeu, pode ser estendida para o cenário brasileiro, quando se refere ao aumento futuro da prática de preparações internas de radiofármacos, tendo em conta o rápido desenvolvimento do campo, tanto em termos de avanços (por exemplo: novos radionuclídeos e novas tecnologias para produção automatizada), bem como na utilização de novos alvos relevantes em muitos campos e desenvolvendo abordagens de medicina personalizada como, por exemplo, no contexto de teranósticos [22]. No caso específico do Brasil, a possibilidade de comercializar radiofármacos, inclusive produtos novos, por meio de notificação, conforme estabelece a RDC 738, de 2022, estimula ainda mais esta prática [7].

O atual quadro regulamentar para a preparação interna de radiofármacos, não está harmonizado em toda a Europa e resultou em acesso desequilibrado a radiofármacos inovadores, com base em particularidades nacionais. Alterações futuras na legislação europeia devem levar em consideração a importância de

preparação interna de radiofármacos garantindo qualidade e segurança com normas harmonizadas e regras, tendo em conta as necessidades específicas para esta prática e para o benefício de pacientes no acesso a tratamentos que muitas vezes salvam vidas. [22]

De forma similar, no Brasil, existem requisitos de qualidade para preparações extemporâneas, que são determinados pela resolução RDC 67/2007 da ANVISA [6]. Tal resolução, entretanto, não apresenta especificidades para a preparação de medicamentos radiofármacos. Reconhecendo a ausência de regulamentação específica para a preparação de radiofármacos considerados de uso “in house” em 25/02/2022 a ANVISA lançou em seu site o termo de abertura de processo (TAP) nº 22 ¹, buscando estabelecer as diretrizes gerais de Boas Práticas de Preparação de radiofármacos em estabelecimentos de saúde e Radiofarmácias [2].

Existe ainda outro TAP divulgado no site da ANVISA² que trata de abertura de processo regulatório para definir requisitos sanitários para organização e funcionamento dos serviços de medicina nuclear *in vivo*, de modo a promover o alinhamento da normatização e organização para o funcionamento dos serviços de medicina nuclear com regulamentos publicados mais recentemente [3], como a IN Nº 37/2019 (atualmente IN Nº 128 de 2022) [4], com diretrizes internacionais, como o guia PIC/S e a entendimentos jurisprudenciais posteriores à publicação da RDC, em especial sobre questões relacionadas ao exercício profissional.

Conforme a diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia, os radiofármacos que são distribuídos comercialmente devem ter uma autorização (“marketing authorization”), que equivale ao registro exigido pela ANVISA, para colocação no mercado. Entretanto, a disponibilidade de radiofármacos registrados, prontos para uso, é limitada devido a diferentes razões, dentre elas, a meia-vida ou vida útil muito curta, que pode limitar a distribuição destes radiofármacos.

¹ ANVISA, página eletrônica, <http://antigo.anvisa.gov.br/tap#/visualizar/476082>, TAP – Termo de abertura de processo Nº 22, 25/02/2022.

² ANVISA, página eletrônica, <http://antigo.anvisa.gov.br/tap#/visualizar/462883>, TAP – Termo de abertura de proceso nº 98 de 06/10/2021.

Além disso, o potencial de mercado para radiofármacos que são usados em indicações clínicas raras é limitado, não sendo financeiramente atraente para a indústria farmacêutica e, portanto, o número de pedidos de registro para radiofármacos é restrito na Europa [22].

No Brasil, de acordo com a atual Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA que dispõe sobre o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos (RDC 738/2022), a comercialização de radiofármacos pode ser realizada mediante registro ou notificação, sendo que a notificação ampliou a possibilidade de comercialização de radiofármacos fabricados em pequena escala, sem a obrigatoriedade do registro, sendo o responsável pela segurança e eficácia do radiofármaco isento de registro, regularizado mediante notificação, o prescritor legalmente habilitado que elaborou a prescrição médica e o responsável pela qualidade do radiofármaco isento de registro, regularizado mediante notificação, o responsável técnico da unidade produtora [7].

A Tabela 6 sintetiza a situação regulatória na Europa. Enquanto regulamentos claros são definidos na diretiva 2001/83/EC para radiofármacos prontos para uso que são distribuídos comercialmente, variadas regulamentações nacionais e interpretações para radiofármacos produzidos internamente estão vigentes em toda a Europa. Para a preparação de radiofármacos internos, o quadro regulamentar subjacente, para preparar estes medicamentos radiomarcados, podem ser divididos em documentos obrigatórios e documentos de orientação (recomendações) [22].

A tabela 6 que sintetiza os regulamentos empregados a Europa, também cita o guia PIC/S [26] como referência para as preparações internas de radiofármacos, assim como o capítulo geral 5.19 da Farmacopeia Europeia [19], que trata da preparação extemporânea de radiofármacos e diretrizes e documentos de orientação da EANM.

Dentre os guias dedicados da EANM, podem ser citados o guia em Boas Práticas de Fabricação para preparação de radiofármacos em pequena escala [21] e o guia em Boas Práticas de Fabricação para preparação de radiofármacos utilizando módulos automatizados: uma perspectiva Europeia [1].

Tabela 6 - Quadro regulamentar para preparação de radiofármacos na Europa: documentos legais (mandatórios) e guias (recomendações)

	Categorias de radiofármacos		
	Registro de fabricação ("marketing authorization")	Testes clínicos	Preparações internas (<i>in-house preparations</i>)
Documentos juridicamente vinculativos	Monografias e capítulos Gerais da farmacopeia europeia Diretiva 2001/83/CE Diretiva 2003/94/CE Diretiva 2004/27/CE BPF Anexo 3	Diretiva 2001/ Diretiva 2003/94/CE 20/CE Diretiva 2005/28/CE Regulamento 536/2014 Anexo BPF 13	Governança nacional
Documentos para orientação	Diretriz da EMA sobre Radiofármacos	Orientação EC IMP/NIMP Diretriz da EMA IMPD Diretrizes da EMA primeiros ensaios clínicos em humanos Diretrizes e documentos de orientação da EANM	Ph. Eur. Capítulo Geral 5.19 PIC/S GPP 010-4 incl. Anexo 3 Diretrizes e documentos de orientação da EANM Documentos nacionais

Fonte: HENDRIKSE, Harry, et al. 2022, com tradução livre feita pela autora

Para estabelecer um comparativo com os requisitos norte americanos, o Capítulo geral da Farmacopeia dos EUA, USP <825>, "Radiofármacos: Preparação, Composição, Distribuição e Reembalagem", representa um padrão proposto para fornecer requisitos para a preparação, composição, dispensação, e reembalagem de radiofármacos estéreis e não estéreis [33].

Este novo padrão representa esforços por parte da USP para responder aos apelos dos profissionais de medicina nuclear, fornecendo políticas específicas para radiofármacos [23].

Antes da publicação do capítulo geral USP <825> em 2019, em 2004, a USP publicou o capítulo geral <797> "Pharmaceutical Compounding: Sterile Preparations," [32], abrangendo todas as manipulações pré-administração (preparação, armazenamento e transporte) de preparações estéreis manipuladas, incluindo radiofármacos, apesar destes não estarem explicitamente descritos no capítulo [23].

No cumprimento dos padrões do capítulo <797> da USP, os profissionais de medicina nuclear foram confrontados com desafios únicos para a preparação de radiofármacos. A principal questão envolvia fundir as normas de segurança contra radiação com os cenários de manipulação assépticas descritos em USP <797>. O

estabelecimento de práticas de segurança contra radiação, que exigem revestimento de superfícies do espaço de trabalho com papel absorvente, uso de protetores de seringa e frasco, posicionamento de blindagem de chumbo-vidro na frente do fluxo laminar e colocação de instrumentação de medida de radiação (calibradores de dose) no mesmo ambiente onde a composição estéril ocorre, em grande parte contrariava a orientação da USP para a criação de um espaço de trabalho estéril [23].

A falta de um guia específico para composição de radiofármacos estéreis causou confusão entre os profissionais da medicina nuclear e inspetores sobre como interpretar os requisitos do capítulo USP <797>, evidenciando a necessidade de um regulamento específico para composição de radiofármacos [23].

Neste sentido, em 2019 foi publicado o capítulo geral USP <825>, que apresenta os padrões para preparo e composição de radiofármacos estéreis e não estéreis incluídos na prática de farmácia e medicina. Aplica-se a todas as práticas locais onde essas atividades envolvendo radiofármacos ocorrer, incluindo farmácias nucleares, clínicas de imagem de cardiologia e departamentos de medicina nuclear de hospitais.

Departamentos de medicina nuclear e clínicas de imagem de cardiologia envolvidas na administração de pacientes em dose unitária de radiofármacos recebidos de uma unidade de farmácia nuclear, sem manipulação adicional após a entrega, não estão sujeitos aos padrões da USP <825>, exceto para garantir que a instalação de farmácia nuclear terceirizada está em conformidade [23].

A USP <825> descreve padrões para as instalações e controles de engenharia, qualificação de pessoal, treinamento e higiene, limpeza e desinfecção, monitoramentos de ar e superfície, em sua maioria paralelos aos encontrados na USP <797> [23].

De forma similar aos demais guias de qualidade pesquisados, a USP <825> considera requisitos de acordo com o nível de complexidade da preparação. Estabelece distinção entre preparação e composição (“compounding”). A preparação é o procedimento de radiomarcagem no qual o radionuclídeo é combinado com o transportador químico projetado para fornecer a radioatividade ao órgão de interesse ou ao alvo. Uma coleção de ações, incluindo misturar, combinar, diluir, ou reconstituir, pode ser usada para preparar o radiofármaco não estéril ou estéril. Exceto para preparação com pequenos desvios, deve ser feita de acordo com as instruções encontradas na bula aprovada pela FDA para os produtos fabricados

convencionalmente, kit radiofarmacêutico e radionuclídeo. A composição é reconhecida como uma alteração importante nas instruções para preparação aprovadas pela FDA ou formulação da droga radioativa a partir de substâncias medicamentosas a granel e radionuclídeos [23].

Ao contrário, a utilização do termo “compounding” na regulamentação Europeia corresponde às preparações de radiofármacos a partir de componentes registrados, merecendo destaque para evitar interpretações equivocadas.

A necessidade de regulamentar a preparação de radiofármacos nos estabelecimentos de saúde, incluindo radiofarmácias nucleares de serviços de medicina nuclear e outros tipos de serviços de saúde, foi reconhecida e traduzida em guias e capítulos gerais de farmacopeias nos EUA, Europa, e também em guias de organismos internacionais como o PIC/S e a AIEA.

Uma avaliação comparativa dos requisitos apresentados nos guias internacionais priorizados neste trabalho, e utilizando, adicionalmente, os capítulos das farmacopeias USP e Europeia relacionados à preparação de radiofármacos, possibilita identificar pontos comuns e harmonizados e definir requisitos mínimos de qualidade para contribuir com a elaboração das normativas brasileiras.

Para facilitar a comparação, a Tabela 07 apresenta a síntese das exigências de capacitação profissional e responsabilidades dos guias consultados, contrapostos com as exigências da legislação brasileira atual.

Tabela 7 - Resumo das exigências da capacitação profissional e responsabilidades considerando documentos de referência analisados

	Guia da AIEA	Resoluções ANVISA	Guia PIC/S
Capacitação-profissional	A qualificação profissional deve estar de acordo com legislação local. Quando esta não cobrir a qualificação necessária para o quadro de colaboradores da radiofarmácia, sugere-se que a preparação e dispensação de radiofármacos seja realizada por um profissional (tecnologista nuclear, médico, farmacêutico, químico, biólogo ou enfermeiro) após completar programa de treinamento básico em física e instrumentação da radiação, medida da radioatividade, proteção radiológica, radiobiologia, química radiofarmacêutica e uso clínico de radiofármacos.	RDC 38/2008: O Serviço de Medicina Nuclear deve contar com profissionais com formação e capacitação para desempenhar as funções de preparação e administração de radiofármacos. RDC 67/2007: programa de treinamento, elaborado com base em um levantamento de necessidades em aspectos relevantes para a manutenção dos padrões de limpeza ambiental e qualidade dos produtos.	A preparação e liberação do produto devem ser realizadas por pessoal qualificado e treinado com conhecimento detalhado das Boas Práticas para a Preparação, processamento asséptico e radioquímica
Responsabilidade profissional	Seguir legislação do país para serviços de radiofarmácia hospitalar; na ausência de regulamentação específica, atribuir responsabilidade ao médico nuclear e/ou radiofarmacêutico; na ausência do radiofarmacêutico o farmacêutico hospitalar local deve prestar assistência	RDC 38/2008: 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. RDC 67/2007: O responsável pela manipulação, inclusive pela avaliação das prescrições é o farmacêutico, com registro no seu respectivo Conselho Regional de Farmácia	O guia faz referência a uma "Pessoa Responsável" pela qualidade dos medicamentos preparados e pelo cumprimento das orientações do guia e deve ser nomeado um suplente na ausência do Responsável

Fonte: baseado na guia AIEA, RDC 38/2008 ANVISA e Guia PIC/S – elaborado pela autora

Quanto à formação profissional para a preparação de radiofármacos, o guia OGHR da IAEA não especifica a formação para atuação nos níveis 1 e 2, porém recomenda para o nível operacional 3, um radiofarmacêutico especialista, um radioquímico ou uma "pessoa qualificada", considerando-se a complexidade das operações envolvidas nas preparações e a diversidade observada na definição de competências profissionais nos diferentes países [25]. Como os guias da AIEA não pretendem questionar ou se contrapor às legislações específicas de cada país, as recomendações quanto à formação profissional não poderiam ser específicas, mostrando, em verdade, uma preocupação maior com a formação complementar, através de um programa de treinamento específico para a área.

O guia do PIC/S faz referência a uma "Pessoa Responsável" pela qualidade dos medicamentos preparados e pelo cumprimento das orientações, porém, sem

definir a formação profissional. De acordo com o alcance do próprio guia, a legislação nacional e as políticas regulamentares estabelecidas pela autoridade competente relevante devem sempre ser consultadas ao determinar a extensão em que as disposições estabelecidas no guia são vinculativas. Deste modo, com relação aos requisitos de formação profissional, caberá o cumprimento da legislação do país [31].

De acordo com a RDC 38 de 2008 da ANVISA a presença do profissional farmacêutico é exigida apenas se radiofármacos forem preparados para serem utilizados com mais de 48 horas ou em caso de unitarização de doses [5]. Já a IN Nº 128 de 2022 da ANVISA [4], estabelece que a preparação de radiofármacos realizada a partir de componentes registrados, obedeça aos requisitos da RD 67 de 2007 da ANVISA [6] que, por sua vez, estabelece a necessidade do profissional farmacêutico tanto para preparações farmacêuticas como para unitarização de doses. Da avaliação da legislação sanitária nacional atualmente disponível, relacionada ao funcionamento de SMN no Brasil, (RDC 38 de 2008) [5], depreende-se a necessidade da revisão da mesma para adequação da questão relativa ao exercício profissional, inclusive para alinhamento da regulamentação publicada mais recentemente pela Anvisa (IN Nº 128/2022) [4].

A Resolução do Conselho Federal de Farmácia (CFF) Nº 730 de 28/07/2022, que regulamenta o exercício profissional nas farmácias das unidades de saúde em quaisquer níveis de atenção, seja primária, secundária e terciária, e em outros serviços de saúde de natureza pública ou privada, incluiu a preparação de radiofármacos como competência privativa do farmacêutico [15].

Sendo importante salientar que em contraponto a esta resolução, existem outras resoluções de outros conselhos de classe a nível Federal que regulamenta e respalda o exercício de preparação, unitarização e controle de qualidade de radiofármacos para outros profissionais de nível superior. O que demonstra ainda mais a necessidade de adequação das normativas atuais.

No guia OGHR da AIEA, as exigências de capacitação dos colaboradores crescem à medida que se avança nos níveis de complexidade das atividades da radiofarmácia hospitalar, com foco na garantia da qualidade das preparações [25]. No mesmo contexto, a legislação brasileira (RDC 38, 2008) estabelece a necessidade de educação continuada, priorizando o controle, prevenção e eliminação de riscos sanitários para usuários, profissionais e meio ambiente, em conformidade com as

atividades desenvolvidas [5]. O guia PIC/S também reforça a necessidade de educação continuada, com foco nas boas práticas e minimização dos riscos de contaminação do produto. Adicionalmente, o guia PIC/S recomenda treinamento específico para esta categoria de produtos no que se refere ao conhecimento dos riscos relacionados à radiação e radioproteção [31].

Fica claro ao avaliar comparativamente os requisitos de pessoal dos guias internacionais, que deve existir um responsável pela preparação dos radiofármacos, levando-se em consideração a legislação local para definição do âmbito profissional. E em relação à capacitação dos profissionais que realizam a preparação de radiofármacos, deve ser continuada, em nível que considere a complexidade das preparações, envolvendo aspectos específicos relacionados à esta classe de medicamentos, tais como os de proteção radiológica, além dos requisitos gerais de boas práticas de preparações. Para as preparações estéreis, o treinamento deve considerar a minimização de riscos de contaminação do produto.

Com relação aos requisitos de infraestrutura e aspectos de operação, os guias sugerem a classificação ambiental, normalmente relacionada à complexidade das preparações e aos riscos envolvidos de contaminação cruzada do produto. A Tabela 8 apresenta a síntese dos requisitos de infraestrutura dos guias consultados, contrapondo-os com os requisitos da legislação brasileira atual, para facilitar a comparação.

Tabela 8 - Requisitos de infraestrutura e classificação ambiental de acordo com as referências consultadas.

Guia da AIEA	Resoluções ANVISA	Guia PIC/S
	RDC 38/2008:	- As operações devem ser realizadas em estações de trabalho com fluxo laminar, células quentes ou em estações de trabalho de proteção radiológica fechadas. Se forem usadas estações de trabalho abertas, por exemplo, cabines de segurança, elas exigirão uma classificação de ambiente mais alta, dependendo se o produto é preparado assepticamente (grau B para processos assépticos abertos e grau D para processos assépticos fechados) ou esterilizado terminalmente (grau D para processos abertos ou fechados).
Nível 1a: fluxo de ar grau A (ISO 5) em uma área limpa e higiênica; designada e monitorada	- sala para preparação de radiofármacos; - Câmara de Segurança Biológica, Classe II tipo A para marcação de leucócitos; - 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;	- É esperado que qualquer método de preparação aberto e manipulação de produtos assépticos seja feita em ambiente grau A. No caso de método fechado de preparação, usado para envase de produto final em um único frasco para uso imediato, uma área grau C pode ser adequada, mediante análise de risco. Para produtos que serão esterilizados terminalmente, devem ser envasados em ambiente grau C, bem como para etapas pré-envase de sínteses radioquímicas.
Nível 1b: igual 1a + capela de exaustão;	- 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, devem atender às exigências da RDC 67/2007	- Os geradores devem ser colocados em uma área adjacente à estação de preparação e a classificação exigida deve ser baseada em uma avaliação de risco para minimizar qualquer contaminação potencial durante a eluição.
Nível 2a: cabine de fluxo laminar (LAF) grau A em ambiente grau C (ISO 7); quando utilizado isolador o ambiente grau D é suficiente;	- A sala destinada à manipulação e envase de preparações estéreis deve ser independente e exclusiva, dotada de filtros de ar para retenção de partículas e microrganismos garantindo os níveis recomendados - Classe ISO 5 ou sob fluxo laminar, em área Classe ISO 7 e possuir pressão positiva em relação às salas adjacentes	- A marcação das células sanguíneas deve ser feita em sala separada de outras atividades de preparação.
Nível 2b: LAF ou isolador grau A em ambiente dedicado grau C (ISO 7);		
Nível 3a, 3b e 3c: LAF ou isolador grau A em ambiente dedicado grau C (ISO 7). Para o nível 3c os geradores PET podem ser instalados em LAF ou isolador grau A em ambiente grau D		

Fonte: baseado na guia AIEA, RDC 38/2008 ANVISA e Guia PIC/S – elaborado pela autora

Quando são comparados os requisitos de classificação ambiental do guia da AIEA e PIC/S, ambos sugerem que a preparação seja realizada em estação de trabalho com fluxo laminar grau A. Os guias, entretanto, se diferenciam quando consideram a área circundante onde esta unidade está instalada. Para o guia da IAEA,

a área circundante deve apresentar grau C, admitindo a instalação grau D quando a estação de trabalho for fechada, como em um isolador. Já o guia PIC/S considera, adicionalmente, o método de preparação (fechado ou aberto e asséptico ou esterilização terminal) para definir o grau de limpeza da área circundante, exigindo grau C e B, respectivamente, para processos assépticos fechados e abertos e grau D para processos abertos ou fechados, com esterilização terminal.

O capítulo <825> da USP apresenta requisitos específicos para as atividades definidas como preparação e composição. As descrições esclarecedoras e dotadas de exemplos da prática da radiofarmácia em estabelecimentos de saúde, são apresentadas para os diferentes tipos de preparação (Tabela 9) e de composição (Tabela 10), facilitando a correlação e o entendimento das condições de preparação estabelecidas para radiofármacos estéreis (Tabela 11).

Tabela 9 - Descrição dos tipos de preparação do capítulo geral da USP <825> (continua)

Tipo de preparação	Descrição de requisitos gerais
Preparação não estéril seguindo instruções do fabricante	Seguir as instruções de preparação do fabricante, levando em conta as considerações apropriadas de segurança contra radiação e controles ambientais, se aplicável (por exemplo: área de pressão de ar negativa, exaustão química, filtros de carvão ativado ao manusear um radionuclídeo potencialmente volátil). A área deve ser adequadamente limpa e organizada para garantir a integridade e qualidade geral do radiofármaco preparado. Deve haver um processo documentado para atividades (por exemplo, limpeza) entre os ciclos de preparação de diferentes produtos não estéreis, para diminuir a probabilidade de contaminação de outros produtos preparados.
Preparação estéril seguindo instruções do fabricante	Para preparações estéreis, seguir as instruções de preparação do fabricante, levando em consideração a segurança de radiação apropriada, controles ambientais apropriados e práticas de manuseio asséptico para manter esterilidade. O padrão ambiental mínimo para a preparação de radiofármacos estéreis, além do uso imediato, é dentro de uma área ou dispositivo com classificação ISO (ver Tabela 10).

Tabela 09 - Descrição dos tipos de preparação do capítulo geral da USP <825> (conclusão)

Tipo de preparação	Descrição de requisitos gerais
<p>Preparação com pequenos desvios</p>	<p>Em alguns casos, os radiofármacos são preparados com pequenos desvios das instruções do fabricante que são necessários para acomodar circunstâncias não contempladas na bula aprovada; exemplos: alterar a quantidade de radioatividade ou volume adicionado ao frasco; mudanças nas operações passo a passo (por exemplo, diluir o Tc-99m após e não antes da adição ao frasco); Usar dispositivos ou equipamentos alternativos (por exemplo, um bloco de aquecimento em vez de um banho de água quente, usando uma agulha de tamanho diferente, diferentes materiais de blindagem); utilizar métodos de teste de CQ diferentes daqueles descritos na rotulagem do produto (por exemplo, pureza radioquímica); filtrar colóide de enxofre Tc-99m.</p>
<p>Preparação de componentes do sangue radiomarcados</p>	<p>O manuseio do sangue e a radiomarcagem de hemocomponentes requerem atenção especial aos riscos biológicos e devem ser manuseados usando técnica asséptica para evitar a introdução de novos microrganismos na preparação que será administrada. Devido à presença potencial de microrganismos na amostra de sangue original, a preparação deve ser administrada o mais rápido possível, o mais tardar 6 horas após a coleta da amostra de sangue do paciente ou do banco de sangue. É necessário cabine de segurança biológica ISO Classe 5, localizada em uma área ISO Classe 7, para processos de marcação de sangue.</p>
<p>Preparação de componentes do sangue radiomarcados para uso imediato</p>	<p>A marcação de glóbulos vermelhos <i>in vitro</i> deve ser preparada em espaço dedicado para manipulação de sangue durante todo o processo de radiomarcagem. Esta área deve estar livre de desordem e não deve ser usada para qualquer outra preparação ou manuseio de radiofármacos até a conclusão de limpeza e desinfecção.</p>

Fonte: general chapter USP825, 2020, tradução livre da autora

A composição, segundo a USP <825>, envolve a combinação, mistura, agrupamento ou alteração (excluindo preparação com pequenos desvios) de um radiofármaco fabricado convencionalmente ou sintetizar/formular um radiofármaco a partir de substâncias medicamentosas a granel e radionuclídeos. Toda manipulação estéril, utilizando técnica asséptica, deve ser realizada em dispositivo ou zona ISO 5.

A manipulação não deve ser realizada para nenhum radiofármaco que tenha sido retirado do mercado devido a segurança ou falta de eficácia, a menos que parta de um estudo de investigação aprovado pelo conselho de revisão institucional. Radiofármacos que são essencialmente cópias de radiofármacos aprovados pela FDA e comercializados não devem ser manipulados, a menos que haja uma alteração que produza uma diferença clínica para um paciente individual identificado, conforme determinado por um prescritor [33].

Tabela 10 - Descrição dos tipos de composição do capítulo geral da USP <825>

TIPO DE COMPOSIÇÃO	DESCRIÇÃO E REQUISITOS GERAIS
Composição de radiofármacos não estéreis	A composição de radiofármacos não estéreis é a combinação, mistura, diluição, agrupamento, reconstituição ou outra alteração de um medicamento ou substância medicamentosa a granel diferente da fornecida pela bula do fabricante para criar um radiofármaco não estéril. Exemplos de composição de radiofármacos não estéreis incluem: alterar a forma de dosagem de um cápsula para uma solução, alterar uma forma de dosagem I.V. para uma forma de dosagem oral e radiomarcado um alimento para administração oral (por exemplo, colóide de enxofre Tc-99m em ovos).
Composição de radiofármacos estéreis	A adição de um medicamento fabricado convencionalmente (por exemplo, ácido ascórbico injetável, injeção de cloridrato de lidocaína, Injeção de bicarbonato de sódio) aprovado pela agência reguladora em um radiofármaco. Fracionamento de kit: o conteúdo de um frasco de kit pode ser reconstituído com injeção de cloreto de sódio 0,9% e alíquotas em outros recipientes para armazenamento e posterior marcação. O responsável deve considerar todas as possíveis interações dos componentes do kit com esses outros recipientes, bem como possíveis alterações na estabilidade (por exemplo, estabilidade física, estabilidade química) que podem afetar rendimentos da marcação ou parâmetros de desempenho, ao determinar um prazo de validade apropriado. Teste de CQ sistemático é necessário para validar a adequação de prazo de validade em particular.
Composição de radiofármacos estéreis utilizando componentes/substâncias não estéreis	Algumas atividades de manipulação estéril envolvem o uso de outros materiais que não os produtos comercializados, como medicamentos substâncias e/ou radionuclídeos. Se um ou mais materiais ou componentes não forem certificados como estéreis e livres de pirogênicos, um procedimento de esterilização (por exemplo, filtração com teste de ponto de bolha) e teste devem ser realizados. A pessoa designada para manipulação é responsável por garantir que a preparação final atenda aos requisitos e padrões pré-estabelecidos ou critérios de aceitação para identidade, qualidade e pureza, e deve considerar todas as interações possíveis entre os componentes, como estabilidade química alterada, estabilidade radioquímica, solubilidade ou outros parâmetros (por exemplo, osmolalidade) relacionados a mudanças no pH, excipientes ou outros fatores, na determinação de um prazo de validade apropriado. Isso pode exigir testes para validar a adequação de um prazo de validade em particular.

Fonte: general chapter USP825, 2020, tradução livre da autora

Tabela 11 - Condições de preparação de radiofármacos estéreis segundo USP <825> (continua)

CONDIÇÕES DE PREPARAÇÃO			
Manipulação	PEC	SEC	BUD (horas)
Uso imediato	-	-	1
Sistema de infusão direta, somente uma punção (Ex. Sistema PET de infusão no paciente, gerador de Rb-82)	-	-	10
Dispensação, reembalagem, preparação e preparação com desvio mínimo	Classe ISO 5	SPRA	12
Armazenamento de gerador de radionuclídeos/eluição (Ex: não inclui sistema de infusão direta; Tc-99m e Ga-68)	-	SPRA com Classe ISO 8 e contagem de partículas total no ar	12
Armazenamento de gerador de radionuclídeos/eluição (Ex: não inclui sistema de infusão direta; Tc-99m e Ga-68)	-	Classe ISO 8 ou melhor área buffer com ante-sala classe ISO 8 ou melhor	24
Dispensação, reembalagem, preparação e preparação com desvio mínimo	Classe ISO 5	Classe ISO 8 ou melhor área buffer com ante-sala classe ISO 8 ou melhor	24
Dispensação, reembalagem, preparação e preparação com desvio mínimo e composição usando componentes não estéreis e realizando procedimento de esterilização (Ex. Filtração usando teste de bolha) mas sem realizar teste de esterilidade	Classe ISO 5	Classe ISO 8 ou melhor área buffer com ante-sala classe ISO 8 ou melhor	24
Marcação de componentes sanguíneos para uso imediato (Ex. Marcação de células vermelhas do sangue com Tc-99m)	-	-	1

Tabela 11 - Condições de preparação de radiofármacos estéreis segundo USP <825> (conclusão)

CONDIÇÕES DE PREPARAÇÃO			
Manipulação	PEC	SEC	BUD (horas)
Marcação de componentes sanguíneos (Ex. Marcação de leucócitos)	Classe ISO 5 BSC	Classe ISO 8 ou melhor área buffer com ante-sala classe ISO 8 ou melhor	6 hs após obtenção da amostra de sangue

Fonte: general chapter USP825, 2020, tradução livre da autora

Nota:PEC – *Primary Engineering Controls* – dispositivo ou zona que provê ambiente classe ISO 5 de qualidade do ar para processamento estéril.

SEC – *Secondary Engineering Controls* – área onde o PEC é instalado (ex. uma área classificada ou um SRPA).

BUD – *Beyond-use date* - a data e hora designadas para além das quais o radiofármaco não deve ser administrado (“prazo de validade”).

BSC – *Biological Safety Cabinet* – cabine de segurança biológica - uma cabine ventilada com uma frente aberta e fluxo de ar unidirecional com filtro HEPA para dentro e para baixo e exaustão com filtro HEPA

SRPA – *Segregated Radiopharmaceutical Processing Area* - um espaço, área ou sala projetada e não classificada com um perímetro definido (por procedimentos da instalação) que contém um PEC

De acordo com o capítulo geral da Farmacopeia Europeia “5.19 – Extemporaneous preparation of radiopharmaceuticals”, as preparações extemporâneas de radiofármacos são preparadas de acordo com a prescrição médica para um paciente individual, de acordo com monografias da farmacopeia e destinadas a ser fornecidas diretamente ao paciente, incluindo tanto as preparações baseadas em kits (licenciados ou não licenciados) e preparações não licenciadas contendo radionuclídeos para PET, SPECT ou para aplicações terapêuticas [19].

Com relação aos requisitos de classificação das áreas de preparação, o capítulo geral da Farmacopeia Europeia determina que as manipulações assépticas devem se realizadas em ambiente grau A (zona classe A). O grau de classificação do ambiente ao redor dependerá do sistema de contenção utilizado, do risco de contaminação da preparação, da validade da preparação e do número de unidades preparadas durante a preparação. Uma área grau C para estações de trabalho abertas ou grau D para isoladores são geralmente aceitáveis [19].

O capítulo geral da Farmacopeia Europeia recomenda ainda o uso de procedimentos fechados para dispensação sempre que possível como uma alternativa ao envase em frasco aberto, especialmente para lotes muito pequenos ou

preparações para um paciente único, empregando consumíveis estéreis como filtros, agulhas, tubos e frascos. Estes componentes estéreis são montados e conectados em área grau A, localizada em área grau C. O processo de dispensação asséptica fechada pode ser realizado em uma área pelo menos grau C [19].

Contraopondo os requisitos de classificação das áreas de preparação de radiofármacos previstos nos guias internacionais consultados e capítulos gerais das importantes farmacopeias com os requisitos da legislação brasileira atual, verificamos que na RDC 67/2007, os requisitos de classificação ambiental para as preparações estéreis são semelhantes aos apresentados nos guias da AIEA e PIC/S, ou seja, Classe ISO 5 (grau A) ou sob fluxo laminar, em área Classe ISO 7 (grau C). Entretanto, como esta normativa, não trata explicitamente de preparação de radiofármacos, estabelece a tradicional cascata de pressão positiva, enquanto que na preparação de radiofármacos, a utilização de área com pressão negativa, rodeada por área de pressão positiva é requerida para garantir a segurança radiológica durante as preparações. A falta de especificidade desta RDC para com os radiofármacos, a princípio, pode dificultar a interpretação dos requisitos de classificação ambiental para os diferentes tipos de preparações radiofarmacêuticas, particularmente quando se considera a preparação de radiofármacos estéreis a partir de produtos registrados ou a partir de insumos. Entretanto, as disposições para preparação de produtos estéreis apresentadas no Anexo IV desta RDC destina-se ainda à reconstituição, transferência, incorporação e fracionamento de qualquer medicamento estéril destinado à utilização em serviços de saúde, de onde se conclui que os requisitos apresentados neste Anexo, particularmente quanto à classificação do ar da área de preparação, se aplicam aos diferentes tipos de preparações radiofarmacêuticas estéreis [6].

Os requisitos de classificação ambiental previsto na RDC 67/2007, corroborados nos guias da AIEA e PIC/S e farmacopeias, representam um desafio para as unidades de radiofarmácia hospitalar no Brasil, no que concerne ao cumprimento da regulamentação nacional, deste modo interpretada, uma vez que a maioria delas não conta com unidades de fluxo laminar e áreas classificadas para preparação dos radiofármacos a partir de componentes registrados, atividade que representa a maior rotina destas unidades de preparação de radiofármacos em estabelecimentos de saúde.

Seria oportuno que uma nova resolução da ANVISA contemplasse as especificidades da preparação de radiofármacos em estabelecimentos de saúde,

considerando os diferentes tipos de preparações, particularmente as preparações realizadas a partir de kits e precursores radionuclídeos registrados, incluindo eluato de geradores de radionuclídeos e as preparações realizadas com insumos não registrados, de modo a prover um entendimento claro das condições necessárias de classificação ambiental.

Por fim, restou avaliar, de forma comparativa, os requisitos mínimos relacionados ao controle de qualidade das preparações, destacados das principais referências consultadas e resumidos na Tabela 12 para facilitar a comparação.

Tabela 12 - Requisitos de controle de qualidade de acordo com as referências pesquisadas

Guia da AIEA	Resoluções ANVISA	Guia PIC/S
<p>Nível 1a: medição de radioatividade do radiofármaco e CQ do calibrador de dose;</p> <p>Nível 1b: CQ do calibrador de dose para radionuclídeos terapêuticos;</p> <p>Nível 2a: CQ de gerador pelo menos no primeiro e último eluato e CQ dos radiofármacos reparados;</p> <p>Nível 2b: rendimento de marcação e integridade celular;</p> <p>Nível 3a,3b e 3c: CQ inclui ensaios de natureza química, radioquímica e microbiológica (esterilidade e endotoxina); controle de matéria-prima baseado em análise de certificado.</p>	<p>RDC 38/2008:</p> <p>- controle de qualidade do eluato dos geradores e radiofármacos, conforme recomendações dos fabricantes, evidências científicas ou compêndios oficiais aceitos pela ANVISA;</p> <p>RDC 67/2007:</p> <p>- testes de esterilidade e de endotoxinas bacterianas ficam dispensados para toda preparação estéril, obtida por reconstituição, transferência, incorporação ou fracionamento de especialidades farmacêuticas estéreis, com prazo de utilização de 48 horas.</p> <p>- O produto estéril pronto para uso deve ser submetido aos ensaios previstos, incluindo o de esterilidade.</p> <p>- as matérias-primas utilizadas na preparação de estéreis devem ser submetidas aos ensaios farmacopeicos completos, incluindo identificação, quantificação, impurezas e determinação de biocarga.</p>	<p>- Testes apropriados devem ser realizados em geradores não registrados. O teste de esterilidade pode ser realizado durante a vida útil do gerador, quando apropriado, dependendo do uso, se o gerador é registrado ou não e quaisquer outros fatores relevantes.</p> <p>- Os produtos preparados a partir de geradores e kits registrados normalmente não exigiriam testes de controle de qualidade, a menos que indicado nas instruções do fabricante.</p> <p>-CQ baseado em monografia de farmacopeia quando existir ou justificado; alguns ensaios como esterilidade e resultados do monitoramento ambiental podem ser retrospectivos, sendo importante construir um histórico de liberação do produto para prover confiança na liberação. Reconhece múltiplos estágios na liberação de radiofármacos.</p> <p>- os requisitos de qualidade e testes para matérias-primas devem seguir Farmacopeia aplicável, com base em análise de risco e considerando que o teste de identidade é de especial importância.</p>

Fonte: Elaborado pela autora.

Os guias da AIEA e PIC/S abordam a realização de controle de qualidade em eluato de gerador e nas marcações realizadas a partir de componentes registrados. No caso do controle de qualidade de geradores e kits registrados, o guia da PIC/S é menos exigente, propondo a necessidade de controle apenas se o fabricante indicar.

Entretanto, para geradores de longa vida, a recomendação é acompanhar a esterilidade, mesmo para geradores registrados [31]. Já no caso do guia da AIEA, o controle do gerador é exigido pelo menos no primeiro e último eluato, assim como o controle de qualidade dos radiofármacos preparados [25]. A RDC 38/2008 da ANVISA, neste caso, está mais alinhada ao guia da AIEA, requisitando a realização de controle de qualidade no eluato do gerador e nos radiofármacos preparados [5].

De acordo com o capítulo geral da Farmacopeia Europeia 5.19, no caso de produtos licenciados utilizados como parte do processo de preparação, é responsabilidade do fabricante autorizado garantir que o produto licenciado cumpra com os requisitos de seu registro. A radiofarmácia que prepara radiofármacos licenciados, de acordo com as instruções de uso possuem a responsabilidade pela qualidade da preparação e pela manipulação local deste radiofármaco [19].

No caso do ensaio de esterilidade e endotoxinas bacterianas, não é exigida realização nas preparações de radiofármacos realizadas a partir de produtos registrados. Entretanto, é necessário garantir que não haja contaminação microbiológica durante a preparação [19]. SIM

Já as preparações de radiofármacos que se encaixam no nível 3 do guia da AIEA e que correspondem aos radiofármacos preparados a partir de matérias-primas e produtos não licenciados, conforme referenciados no guia do PIC/S, necessitam passar por controle de qualidade completo, de preferência seguindo monografia farmacopeica oficial, incluindo o controle de esterilidade e endotoxinas bacterianas.

Acredita-se que a partir da publicação da RDC 38/2008 da ANVISA, os serviços de Medicina nuclear que possuem unidades de radiofarmácia para preparação de radiofármacos a partir de produtos licenciados tenham alcançado instituir os ensaios de controle de qualidade em eluato de gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ bem como nas preparações realizadas com kits e eluato de gerador registrados [5]. Entretanto, alguns serviços de porte menor podem ainda não terem atingido o nível de atendimento a este requisito, quer seja pela dificuldade de aquisição de insumos para realização dos ensaios de controle de qualidade, quer pela falta de profissional capacitado para a realização dos ensaios.

No Brasil atual, cresce o interesse pela preparação local de radiofármacos (preparação *in house*), especialmente para radiofármacos PET, empregando

geradores de emissores de pósitrons, como é o caso do gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, e de radiofármacos terapêuticos, empregando precursores radionuclídeos beta emissores como o lutécio-177 ou mesmo alfa emissores, com destaque para o actínio-225. Neste contexto, as condições para preparação de radiofármacos, especialmente a partir de insumos não registrados, deverão ser estabelecidas em regulamentação específica da ANVISA, de modo a garantir que os requisitos de qualidade sejam atendidos, para a segurança do paciente e eficácia do procedimento diagnóstico ou terapêutico. Neste sentido, este trabalho espera contribuir com as discussões necessárias para a revisão de procedimentos regulatórios, na medida em que levantou e comparou os principais parâmetros relacionados à qualidade das preparações radiofarmacêuticas, utilizando guias de qualidade internacionalmente reconhecidos.

7 CONCLUSÃO

O presente trabalho procurou realizar discussão consistente e comparativa dos requisitos atuais para preparação de radiofármacos em estabelecimentos de saúde ou radiofarmácias hospitalares, com base no guia OGHR da AIEA, nas legislações brasileiras e guia PIC/S, objetivando levantar pontos comuns e harmonizados e pontos discordantes.

A discussão também incorporou os requisitos apontados no capítulo geral da farmacopeia americana (USP <825>) e capítulo geral da Farmacopeia Europeia (5.19), considerando que ambos os documentos representam importante contribuição para a discussão atual, pois estabelecem requisitos específicos para o preparo de radiofármacos a partir de componentes registrados, de componentes não registrados e para a radiomarcagem de células.

Após a imersão ocorrida tanto nas legislações nacionais como nas referências internacionais, podemos concluir que a legislação brasileira necessita ser revisada, de modo a estabelecer requisitos claros e específicos para os diferentes tipos de preparações radiofarmacêuticas, que envolvem graus distintos de complexidade e riscos. Apesar de algumas diferenças pontuadas entre os guias internacionais e capítulos de farmacopeias avaliados, os requisitos mínimos foram destacados nesta discussão, para os principais parâmetros relacionados à qualidade das preparações, sendo o guia PIC/S uma importante referência de harmonização internacional que deverá servir de base para a nova regulamentação brasileira.

Baseado nesta imersão os requisitos relacionados à preparação de radiofármacos e considerando-se graus distintos de complexidade das preparações, conforme preconizado pelas referências consultadas, especialmente o guia OGHR da AIEA, observamos que o nível 2a é a prática mais comum das radiofarmácias hospitalares no Brasil, dessa forma é de extrema importância que sejam avaliados requisitos mínimos de pessoal, infraestrutura e controle de qualidade nesta possível e necessária revisão da legislação brasileira. De forma geral, a radiofarmácia hospitalar deve contar com profissionais de nível superior, capacitados e treinados para realizar as preparações e/ou manipulações, para interpretação dos resultados dos controles de qualidade necessários para garantir a qualidade do produto final, nas atividades mais comuns, tais quais envolvem a manutenção e operação de geradores de tecnécio-99m, radiomarcagem de kits comercialmente disponíveis usando eluatos de

gerador, controle de qualidade e de desempenho do gerador, testes de controle de qualidade para radiofármacos, monitoramento da radiação e regulamentos de segurança e documentação relacionada. Que sejam contemplados requisitos de infraestrutura que possam garantir a contenção microbiológica, tais como cabines de fluxo laminar ou isoladores, como foi observado nas recomendações da maioria das referências internacionais.

Como meta fundamental deste documento, procuramos reunir bases científicas nas referências bibliográficas consultadas, em busca de auxiliar no diagnóstico de discrepâncias e atos interpretativos, nacional e internacionalmente, para contribuir com as discussões, em busca de se estabelecer fundamentos lógicos para construção do novo arcabouço de regulamentação nacional, de maneira imparcial e científica, que servirá de base para implementação de um sistema de qualidade em Radiofarmácia Hospitalar.

8 REFERÊNCIAS:

[1] Aerts J, Ballinger JR, Behe M, Decristoforo C, Elsinga PH, Faivre-Chauvet A, *et al.* *Guidance on current good radiopharmacy practice for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals using automated modules: a European perspective.* J Labelled Comp Radiopharm. 2014;57(10):615–20.

[2] ANVISA (BRASIL). TAP. Termo de abertura de processo (TAP) nº 22 de 25/02/2022: Abertura de processo regulatório para estabelecer as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Preparação de Radiofármacos em estabelecimentos de Saúde e Radiofarmácias. *In:* ANVISA (Brasil). TAP (org.). **Termo de abertura de processo (TAP) nº 22 de 25/02/2022:** Abertura de processo regulatório para estabelecer as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Preparação de Radiofármacos em estabelecimentos de Saúde e Radiofarmácias. 22. ed. Brasil: ANVISA, 25 fev. 2022. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/tap#/visualizar/476082>. Acesso em: 4 mar. 2022.

[3] ANVISA (BRASIL). TAP. Termo de Abertura de Processo (TAP) nº 98 de 06/10/2021: Abertura de processo regulatório para estabelecer requisitos sanitários para organização e funcionamento dos serviços de medicina nuclear in vivo. *In:* ANVISA (Brasil). TAP. **Termo de Abertura de Processo (TAP) nº 98 de 06/10/2021:** Abertura de processo regulatório para estabelecer requisitos sanitários para organização e funcionamento dos serviços de medicina nuclear in vivo. 98. ed. Brasil: ANVISA, 6 out. 2021. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/tap#/visualizar/462883>. Acesso em: 4 mar. 2022.

[4] BRASIL. [Constituição (2022)]. **INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 128, DE 30 DE MARÇO DE 2022:** Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Radiofármacos. 62. ed. Brasil: ANVISA, 2022. 7 p. Disponível em: [a217b050-ff14-49fb-b8c3-5d3d6b25007f \(anvisa.gov.br\)](http://antigo.anvisa.gov.br/instrucao/128)>. Acesso em: jul. 2022.

[5] BRASIL. [Constituição (2008)]. **RESOLUÇÃO-RDC No 38, DE 4 DE JUNHO DE 2008:** Dispõe sobre a instalação e o funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear "in vivo". 169.ed. ANVISA: 2008. 11 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0038_04_06_2008.html>. Acesso em: nov. 2020.

[6] BRASIL. [Constituição (2007)]. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No 67, DE 8 DE OUTUBRO DE 2007:** Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. 3029. ed. DOU: ANVISA, 2007. 90 p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html >. Acesso em: nov. 2020.

[7] BRASIL. [Constituição (2022)]. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 738, DE 28 DE JULHO DE 2022:** Dispõe sobre o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos. 144. ed. DOU: ANVISA, 2022. 13 p. Disponível em: [bb64a637-a7a0-4aea-bcda-38518f36d523 \(anvisa.gov.br\)](http://antigo.anvisa.gov.br/resolucao/738) >. Acesso em: ago. 2022.

[8] BRASIL. [Constituição (2022)]. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 658, DE 30 DE MARÇO DE 2022**: Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. 658. ed. DOU: ANVISA, 2022. 72 p. Disponível em: <[aff5cdd7-4ad1-40e8-8751-87df566e6424 \(anvisa.gov.br\)](http://anvisa.gov.br)>. Acesso em: jul. 2022.

[9] BRASIL. Norma CNEN nº NN 7.01, de 2 de março de 2022. Dispõe sobre a certificação da qualificação de supervisores de proteção radiológica. **Norma CNEN NN 7.01**: Dispõe sobre a certificação da qualificação de supervisores de proteção radiológica, [S. /], Mar/2020. Disponível em: <[Grupo 3 - Proteção Radiológica — Português \(www.gov.br\)](http://www.gov.br)>. Acesso em: set. 2022.

[10] BRASIL. Norma CNEN nº NN 3.01, de 11 de março de 2014. DIRETRIZES BÁSICAS DE PROTEÇÃO RADIOLÓGICA. **DIRETRIZES BÁSICAS DE PROTEÇÃO RADIOLÓGICA**, [S. /], Mar/2014. Disponível em: <[Grupo 3 - Proteção Radiológica — Português \(www.gov.br\)](http://www.gov.br)>. Acesso em: nov. 2020.

[11] BRASIL. Comissão nacional de energia nuclear: Instalações autorizadas. [S. /], maio/2022 2022. Disponível em: <http://antigo.cnen.gov.br/index.php/instalacoes-autorizadas-2>. Acesso em: 25 maio 2022.

[12] BRASIL. Norma CNEN nº NN 6.02, de 31 de março de 2022. LICENCIAMENTO DE INSTALAÇÕES RADIATIVAS. **Licenciamento de instalações radiativas**, [S. /], 31 mar. 2022. Disponível em: <[Norma CNEN NN 6.02 Licenciamento de instalações radiativas \(www.gov.br\)](http://www.gov.br)>. Acesso em: set. 2022.

[13] BRASIL. Norma nº NN 3.05, CNEN, de 17 de dezembro de 2013. **Requisitos de segurança e proteção radiológica para serviços de medicina nuclear**, [S. /], Dez/2013. Disponível em: <[Grupo 3 - Proteção Radiológica — Português \(www.gov.br\)](http://www.gov.br)>. Acesso em: nov. 2020.

[14] BRASIL. Norma nº NN 3.02, CNEN, de 17 de setembro de 2018. **Serviço de radioproteção**, [S. /], Dez/2018. Disponível em: <[Grupo 3 - Proteção Radiológica — Português \(www.gov.br\)](http://www.gov.br)>. Acesso em: nov. 2020.

[15] CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **RESOLUÇÃO CFF nº 730**, de 28 de julho de 2022. Regulamenta o exercício profissional nas farmácias das unidades de saúde em quaisquer níveis de atenção, seja, primária, secundária e terciária, e em outros serviços de saúde de natureza pública ou privada. **RESOLUÇÃO CFF Nº 730**, [S. /], 28 jul. 2022. BRASIL. Disponível em: <[RESOLUÇÃO CFF Nº 730, DE 28.07.2022 \(editoraroncarati.com.br\)](http://editoraroncarati.com.br)>. Acesso em: ago. 2022.

[16] DONDI, Maurizio, et al. **Quality Management in Nuclear Medicine for Better Patient Care**: The IAEA Program. In: [Seminars in nuclear medicine](#), 43, 2013, p.167-171.

[17] DONDI, Maurizio, et al. **Comprehensive Auditing in Nuclear Medicine Through the International Atomic Energy Agency Quality Management Audits in Nuclear Medicine (QUANUM) Program**. Part 1: the QUANUM Program and Methodology. In: [Seminars in nuclear medicine](#), 47, 2017, p.680-686.

- [18] DONDI, Maurizio, et al. **Comprehensive Auditing in Nuclear Medicine Through the International Atomic Energy Agency Quality Management Audits in Nuclear Medicine (QUANUM) Program**. Part 2: Analysis of Results. In: Seminars in nuclear medicine, 47, 2017, p.687-693.
- [19] EUROPEAN PHARMACOPOEIA (European union). **5.19. Extemporaneous preparation of radiopharmaceuticals**. European pharmacopoeia 10.0, abril/2016 2016. 6 p.
- [20] FARMÁCIA HOSPITALAR. São Paulo: Conselho regional de farmácia do estado de São Paulo. departamento de apoio técnico e educação permanente. comissão assessora de farmácia hospitalar., 2019. 2020-2022.
- [21] GILLINGS, et al. **Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals**. EJNMMI Radiopharmacy and chemistry, 2021.
- [22] HENDRIKSE, Harry, et al. **EANM position on the in-house preparation of radiopharmaceuticals**. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2022. nº49, 1095-1098.
- [23] Hinkle, G. H. USP General Chapter ,825. Impact on Nuclear Medicine Technology Practice. J Nucl Med Technol 2020; 48:106–113
- [24] IAEA - INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Competency Based Hospital Radiopharmacy Training**, training course series 39, Viena, 2010.
- [25] IAEA - INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Operational Guidance on Hospital Radiopharmacy: A Safe and Effective Approach**. Viena, 2008.
- [26] IAEA - INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY: **Quality Management Audits in Nuclear Medicine Practices**, Nº 33, Viena, 2015.
- [27] IAEA - INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY: **QUANUN 3.0: An Updated Tool for Nuclear Medicine Audits, Third Edition**, Viena, 2021.
- [28] Proceedings of an international symposium, IAEA - INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY: **Trends in Radiopharmaceuticals (ISTR-2019) Proceedings of an International Symposium**. 28 October–1 November 2019, Viena, 2020.
- [29] PAULA, Vitor Moura de, et al. **Adaptation of the QUANUM platform for internal audits in nuclear medicine in Brazil**. Brazilian Journal of Radiation Sciences, 2018. nº 2A, v.6.
- [30] Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC e PIC/S). Website consultado para definições desta instituição intergovernamental. Disponível em: <[Introdução \(picscheme.org\)](http://Introdução(picscheme.org))>. Acesso em: 12 junho. 2022.

[31] PIC/S Secretariat. Pharmaceutical Inspection Convention - Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). **Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in healthcare Establishments**, marc. 2014. PE 010-4

[32] USP general chapter. **797 Pharmaceutical Compounding: Sterile Preparations**. Capítulo geral da USP de Jan. 2004. Disponível em: <Preparações farmacêuticas de composição estéril do capítulo geral da USP - PubMed (nih.gov)>. Acesso em: set. 2022.

[33] USP general chapter. **825 Radiopharmaceuticals—preparation, compounding, dispensing, and repackaging**. Capítulo geral da USP de 01/12/2021. Disponível em: <https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-4F561781-FBF6-4AF6-AF64-89A06583B7A1_4_en-US>. Acesso em: mai. 2022.