



INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde

**ESTUDO COMPARATIVO DE RADIOMARCAÇÃO DO PSMA-HBED-CC COM GÁLIO-68
POR MÉTODO DIRETO (KIT PARA PRONTA MARCAÇÃO) E SÍNTESE EM
MÓDULO AUTOMATIZADO**

FELIPE TÁSSIO MATOS DA SILVA

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

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

**São Paulo
2025**

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde

**ESTUDO COMPARATIVO DE RADIOMARCAÇÃO DO PSMA-HBED-CC COM GÁLIO-68
POR MÉTODO DIRETO (KIT PARA PRONTA MARCAÇÃO) E SÍNTESE EM
MÓDULO AUTOMATIZADO**

FELIPE TÁSSIO MATOS DA SILVA

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

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

**São Paulo
2025**



FOLHA DE APROVAÇÃO

Autor: Felipe Tássio Matos da Silva

Título: Estudo comparativo de radiomarcagem do PSMA-HBED-CC com gálio-68 por método direto (kit para pronta marcação) e síntese em módulo automatizado.

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

Banca examinadora

Prof^a. Dra.: Elaine Bortoleti de Araújo

Instituição: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares Julgamento_____

Prof^a. Dra.: Marina Bicalho

Instituição: CDTN – CNEN Julgamento_____

Prof. Dr.: Raphael Abegão de Camargo

Instituição: Hospital São Rafael – Rede D'Or Julgamento_____

*"A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original."*

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

À minha família, por sempre me orientar com sabedoria, me apoiar nos momentos difíceis e celebrar comigo cada pequena conquista. Ao meu filho Luis Felipe, meu maior incentivo e razão diária para seguir em frente com determinação.

Minha profunda gratidão à Prof^a Dra. Elaine Bortoleti de Araújo, por aceitar me orientar nesta jornada. Obrigado por acreditar em mim, por sua dedicação incansável, pela orientação técnica e humana, e por ser uma verdadeira entusiasta da ciência e da pesquisa em um país que tanto precisa de ambas.

Agradeço a Luis por seu apoio em parte importante desta caminhada, e à equipe da radiofarmácia do Hospital Santa Izabel, por acolher minha pesquisa experimental com profissionalismo e generosidade. À Dra. Adelina Sanches, meu sincero reconhecimento por ser uma incentivadora constante e acreditar no meu potencial desde o início.

À Dra. Maria Renata, pela contribuição direta na construção deste trabalho e pelo suporte técnico e intelectual tão fundamentais. Aos colegas da turma 2 do Mestrado Profissional, pelo companheirismo e pela troca de experiências que enriqueceram minha trajetória acadêmica.

Ao Ivan, por seu apoio firme e generoso nesta reta final, por estar ao meu lado com palavras, atitudes e cuidado — sem você, este percurso teria sido mais difícil.

Agradeço ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), por proporcionar a base acadêmica, técnica e estrutural para o desenvolvimento deste trabalho.

E à banca examinadora, pela disponibilidade em participar deste momento tão importante da minha trajetória.

RESUMO

O radiofármaco ^{68}Ga -PSMA-11 tornou-se referência no diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata, especialmente em situações de recidiva bioquímica e metástases ocultas. Contudo, sua produção convencional por síntese automatizada demanda estrutura técnica complexa, insumos importados e altos custos, restringindo seu uso a centros altamente especializados. Nesse contexto, os kits para pronta marcação com gálio-68 surgem como alternativa estratégica, viabilizando a ampliação da oferta de exames em serviços de medicina nuclear com infraestrutura limitada.

Este estudo comparou a radiomarcagem do PSMA-HBED-CC com gálio-68 utilizando dois métodos: síntese automatizada com o kit comercial RPHPROSTAPET e marcação direta com kits desenvolvidos pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN). Foram avaliados rendimento de marcação, pureza radioquímica, tempo de preparo e custo estimado.

Os kits produzidos pelo IPEN apresentaram rendimento médio superior a 98%, pureza radioquímica $\geq 97\%$ e tempo de preparo inferior a 15 minutos, dispensando etapas de purificação e esterilização. Em contraste, a síntese automatizada obteve rendimento médio de 81,65%, com maior tempo de preparo e custos significativamente mais elevados. Os resultados demonstram a equivalência técnico-científica da tecnologia nacional, com vantagens operacionais relevantes. Este trabalho contribui com evidências fundamentais para o futuro processo de registro sanitário do kit do IPEN e reforça seu potencial para ampliar a autonomia produtiva nacional e a capilaridade da medicina nuclear no Brasil.

Palavras-chave: PSMA-11, gálio-68, PET/CT, kit para pronta marcação, câncer de próstata, radiofármaco, medicina nuclear, IPEN.

ABSTRACT

The radiopharmaceutical ^{68}Ga -PSMA-11 has become a reference in the diagnosis and staging of prostate cancer, especially in cases of biochemical recurrence and occult metastases. However, its conventional production by automated synthesis demands complex technical infrastructure, imported reagents, and high costs, limiting its use to highly specialized centers. In this context, ready-to-use kits for gallium-68 labeling emerge as a strategic alternative, enabling the expansion of exam availability in nuclear medicine services with limited infrastructure.

This study compared the radiolabeling of PSMA-HBED-CC with gallium-68 using two methods: automated synthesis with the commercial RPHPROSTAPET kit and direct labeling with kits developed by the Institute of Energy and Nuclear Research (IPEN). Labeling yield, radiochemical purity, preparation time, and estimated cost were evaluated.

The kits produced by IPEN showed an average labeling yield above 98%, radiochemical purity $\geq 97\%$, and preparation time under 15 minutes, eliminating the need for purification and sterilization steps. In contrast, automated synthesis yielded an average of 81.65%, with longer preparation time and significantly higher costs. The results demonstrate the technical-scientific equivalence of the national technology, with relevant operational advantages. This work contributes fundamental evidence for the future regulatory submission of the IPEN kit and reinforces its potential to enhance national production autonomy and the reach of nuclear medicine in Brazil.

Keywords: PSMA-11, gallium-68, PET/CT, ready-to-use kit, prostate cancer, radiopharmaceutical, nuclear medicine, IPEN

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura de radiofármacos PSMA-específicos baseados em núcleo de ureia de interação com o receptor.....	2
Figura 2 – Estrutura química do [68Ga-PSMA-11]. A sequência Glu-ureia-Lys.....	3
Figura 3 – Estrutura química do PSMA-11 marcado com o radionuclídeo 68Ga.....	17
Figura 4 – Fita cromatográfica utilizada no controle de qualidade de síntese em módulo automatizado.....	27
Figura 4 – Representação da fita utilizada para QC CCD – IPEN.....	31
Figura 6 – Representação da fita (segmentada) utilizada para QC CCD – IPEN.....	32
Figura 7 – Rendimento percentual de marcação do PSMA-11.....	36
Figura 8 – Rendimento corrigido das marcações com kit RPHPROSTAPET.....	39
Figura 9 – Pureza radioquímica das marcações kit PSMA-11- IPEN.....	41
Figura 10 – Perfil cromatográfico em CLAE – kit PSMA-11 liofilizado – IPEN.....	43
Figura 11 – Rendimento corrigido (%) entre os dois métodos de marcação.....	45
Figura 12 – Comparação dos rendimentos médios corrigidos com DP.....	46
Figura 13 – Pureza radioquímica média do produto 68Ga-PSMA-11 obtidos pelos três métodos de marcação com gálio-68 e respectivos DP.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação histopatológica do câncer de próstata	12
Tabela 2 – Interpretação da pontuação de Gleason.....	15
Tabela 3 – Atividades das marcações e seus respectivos rendimentos.....	36
Tabela 4 – Resultados das sínteses em módulo automatizado.....	38
Tabela 5 – Resultados das marcações do kit PSMA-11 liofilizado – IPEN.....	41
Tabela 6 – Valores individuais de pureza radioquímica dos três kits.....	49
Tabela 7 – Tempo total médio de preparo por método de marcação.....	51
Tabela 8 – Avaliação qualitativa de ambos os métodos.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PR – Pureza Radioquímica

^{11}C – Carbono-11

^{13}N – Nitrogênio-13

^{15}O – Oxigênio-15

^{18}F – Flúor-18

^{68}Ga – Gálio-68

$^{68}\text{GaCl}_3$ – Cloreto de Gálio-68

^{68}Ge – Germânio-68

AJCC – American Joint Committee on Cancer

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATM – Gene associado ao reparo de DNA, relacionado ao câncer de próstata

BRCA1 – Gene associado à predisposição ao câncer

BRCA2 – Gene associado à predisposição ao câncer

CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear

CT – Tomografia Computadorizada

DP – Desvio Padrão

ed. – Edição

Eq – Equação

FDA – Food and Drug Administration

GCPII – Glutamato Carboxipeptidase II

GRPP – Good Radiopharmacy Practice (Boas Práticas de Radiofarmácia)

HCl – Ácido Clorídrico

IAEA – International Atomic Energy Agency

IAEA-TECDOC-1863 – Documento técnico da Agência Internacional de Energia Atômica sobre Boas Práticas de Radiofarmácia

IPEN – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

ISUP – International Society of Urological Pathology

keV – Quiloelétron-volt

MBq – Megabecquerel

MBq/mL – Megabecquerel por mililitro

mCi – Milicurie

mg – Miligrama

mL – Mililitro

mL/min – Mililitros por Minuto

Nal – Iodeto de Sódio

ng – Nanograma

P.A. – Puro para Análise

PARP – Poli(ADP-ribose) Polimerase

PET – Positron Emission Tomography

PET-CT – Tomografia por Emissão de Pósitrons acoplada à Tomografia

Computadorizada

pH – Potencial Hidrogeniônico

PIC/S – Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

PSA – Antígeno Prostático Específico

PSMA – Antígeno de Membrana Específico da Próstata

PSMA-11 – Peptídeo ligante de PSMA utilizado para marcação com gálio-68

R\$ – Real (moeda oficial do Brasil)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS.....	6
2.1 Objetivo geral.....	6
2.2 Objetivos específicos.....	6
2.3 Justificativa	6
3 REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1 Câncer de Próstata	8
3.2 Patogênese da Doença	8
3.3 Etiologia da Doença.....	9
3.4 Fatores de Risco	10
3.5 Diagnóstico e Tratamento.....	10
3.6 Volume do Tumor	11
3.7 Classificação do Score de Gleason	12
3.8 Medicina Nuclear e PET-CT	13
3.9 Estadiamento TNM.....	14
3.10 Antígeno de Membrana Específico da Próstata (PSMA) e radiofármaco receptor-específico .	16
3.11 PET-CT com PSMA- ⁶⁸ Ga	17
3.12 Derivados de PSMA: Radiofármacos marcados com flúor-18	18
3.13 Situação regulatória de kits de PSMA-11 no Brasil	19
3.14 Pesquisa Nacional: Desenvolvimento de Kit Liofilizado de PSMA-11 no IPEN.....	20
4 MATERIAIS E MÉTODOS	21
4.1 MATERIAIS.....	21
4.1.1 Materiais utilizados nos ensaios realizados no Hospital Santa Izabel - Síntese automatizada e kit do IPEN (formulação congelada)	21
4.1.2 Materiais utilizados nos ensaios realizados no IPEN (kit IPEN liofilizado)	22
4.1.3 Materiais utilizados nos controles de qualidade dos radiofármacos.....	22
4.1.3.1 Materiais utilizados no controle de qualidade dos radiofármacos produzidos no Hospital Santa Izabel (Síntese automatizada e kit congelado - IPEN).....	22
4.1.3.2 Materiais utilizados no controle de qualidade dos radiofármacos produzidos no IPEN ..	23
4.2 MÉTODOS	24
4.2.2 Desenho do estudo	25
4.2.3 Radiomarcagem do PSMA-11 com gálio-68 empregando módulo de síntese automatizado	25
4.2.4 Determinação do rendimento da marcação ⁶⁸ Ga-PSMA-11 em módulo de síntese automatizado	26

4.2.5 Determinação da pureza radioquímica de ^{68}Ga -PSMA-11 preparado em módulo de síntese automatizado	26
4.2.6 Tempo de preparo do ^{68}Ga -PSMA-11 em módulo de síntese automatizado	28
4.2.7 Radiomarcção do PSMA-11 com gálio-68 empregando kit para pronta marcação	29
4.2.8 Determinação do rendimento de marcação de ^{68}Ga -PSMA-11 com kit para pronta marcação (formulação congelada e liofilizada).....	29
4.2.9 Determinação da pureza radioquímica de ^{68}Ga -PSMA-11 preparado com kit para pronta marcação – IPEN.....	30
4.2.10 Tempo de preparo do ^{68}Ga -PSMA-11 com os kits de pronta marcação – IPEN (formulação congelada e liofilizada).....	33
4.2.11 Análise comparativa dos métodos de marcação	34
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
5.1 Rendimento de marcação com o kit de PSMA-11 – IPEN (formulação congelada)	35
5.2 Resultados das marcações realizadas em módulo de síntese automatizado (conjunto de reagentes RPHPROSTAPET – RPH)	37
5.3 Resultados das marcações de kits PSMA-11 liofilizados produzidos pelo IPEN (Gerador Eckert & Ziegler).....	40
5.4 Comparação dos rendimentos corrigidos entre os dois métodos	44
5.5 Resultados dos testes de pureza radioquímica dos produtos obtidos pelos dois métodos	47
5.6 Tempo total de preparo	50
5.7 Avaliação qualitativa dos métodos de radiomarcção do PSMA-11 com gálio-68: comparação entre abordagem manual e automatizada	51
5.8 Considerações sobre exposição	53
5.9 Produção <i>in house</i> de radiofármacos com gálio-68: avanços, regulamentação e perspectivas no Brasil.....	54
5.10 Custo estimado.....	55
5 CONCLUSÃO	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é o segundo tipo de câncer masculino mais comum em todo o mundo, com incidência nos países do ocidente, incluindo as Américas, Europa, África e Oceania, sendo também uma das principais causas de morte em todo o mundo¹.

No Brasil, o câncer de próstata ocupa a mesma posição quando comparado ao ranking mundial, ficando atrás apenas do câncer de pele não melanoma. Segundo dados do INCA, são esperados 704 mil novos casos de câncer no Brasil para cada ano do triênio 2023 – 2025, com destaque para as regiões Sul e Sudeste, que concentram cerca de 70% da incidência. Em homens, o câncer de próstata é predominante em todas as regiões do Brasil, totalizando 72 mil casos novos estimados a cada ano do triênio, correspondendo a 10,2 % de todo o percentual previsto².

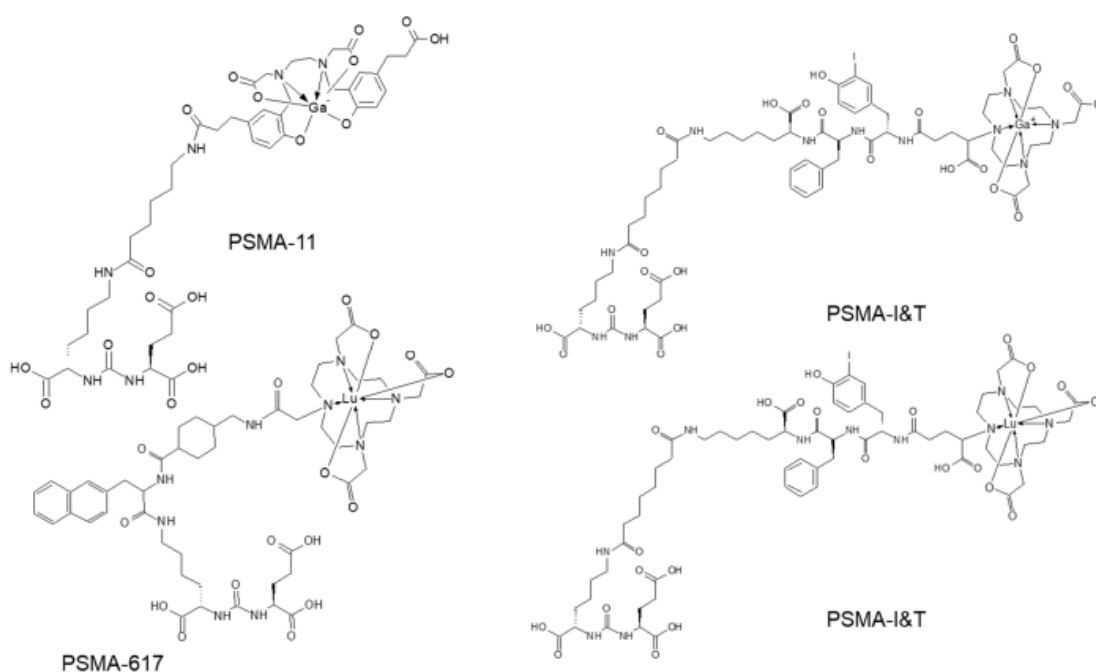
O estadiamento preciso da doença é de extrema importância e o procedimento de PET-CT, utilizando radiofármacos ligantes de antígeno da membrana específico da próstata (PSMA), vem provando ser superior às modalidades de imagem convencionais (ressonância magnética, tomografia computadorizada, ultrassonografia e cintilografia óssea), para os casos de estadiamento da doença em estágios metastáticos. Uma das principais vantagens do PET-PSMA é o estadiamento simultâneo do tumor primário, metástases ósseas e linfonodais, sem dependência de critérios de tamanho, em um único exame³.

O PSMA é uma glicoproteína não solúvel que é expressa na superfície das células endoteliais. Estudos realizados, apontam que o PSMA tem um papel fisiopatológico no ciclo da carcinogênese, dentro do processo de regulação do folato e da neurovascularização tumor-específica. Essa glicoproteína está presente em mais de 90% das células do tumor de próstata, com taxas de expressão que variam de 100 -1000 vezes maior, quando comparada aos níveis fisiológicos de um indivíduo sem a patologia⁴.

O exame de PET-CT utilizando radiofármaco PSMA-específico, marcado com galio-68, é uma modalidade de exame considerada recente. Os primeiros registros da técnica ocorreram na Alemanha no ano de 2011 e, desde então, vem se espalhando por todo mundo, promovendo uma verdadeira revolução no diagnóstico e acompanhamento de pacientes portadores de câncer de próstata⁵.

A sigla PSMA, que identifica o receptor de membrana prostático específico, vem sendo empregada para nomear diversos análogos antagonistas do receptor, propostos para radiomarcagem com diferentes radionuclídeos, visando o desenvolvimento de radiofármacos para o diagnóstico e a terapia radionuclídica, receptor-específica, do câncer de próstata metastático. Alguns destes análogos são apresentados na Figura 1⁶.

FIGURA 1: ESTRUTURA DE RADIOFÁRMACOS PSMA-ESPECÍFICOS BASEADOS EM NÚCLEO DE UREIA DE INTERAÇÃO COM O RECEPTOR

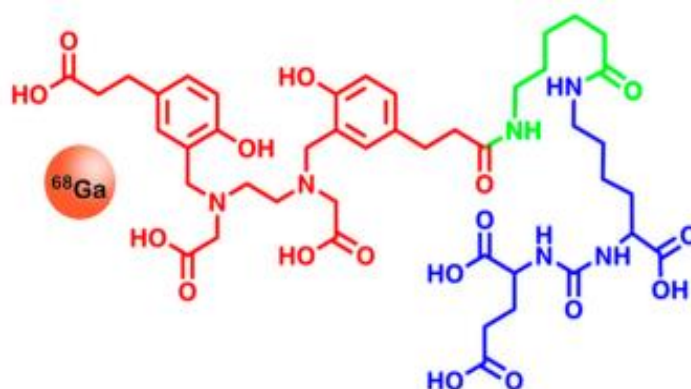


Fonte: Chatalic KLS.

Todos os análogos representados na Figura 1 possuem em comum o núcleo ureia responsável pela interação com o receptor PSMA, apresentam diferentes grupamentos quelantes, responsáveis pela ligação do elemento radioativo, e diferentes grupos espaçadores. Dentre os análogos, o PSMA-11, também conhecido como PSMA-HBEDCC, em virtude da presença do grupamento quelante HBEDCC (Figura 2), destaca-se pela estabilidade do complexo formado com o radionuclídeo

gálio-68 e vem sendo rotineiramente empregado no diagnóstico e estadiamento de pacientes com câncer de próstata metastático utilizando PET-CT⁷.

FIGURA 2: ESTRUTURA QUÍMICA DO [⁶⁸Ga-PSMA-11]. A SEQUÊNCIA GLU-UREIA-LYS (EM AZUL) É RESPONSÁVEL PELAS PROPRIEDADES DE DIRECIONAMENTO DO RADIOFÁRMACO. ESSA SEQUÊNCIA ESTÁ LIGADA AO QUELANTE HBED-CC, SÍTIO DE LIGAÇÃO DO GÁLIO-68 (EM VERMELHO), POR MEIO DE UM LIGANTE DE ÁCIDO AMINOCAPRÓICO (EM VERDE).



Fonte: Adaptado de Hennrich e Eder.

Considerando-se o tempo de meia vida curto do galio-68 (aproximadamente 68 minutos), é necessário realizar a radiomarcagem do PSMA-11 com o gálio-68, dentro da própria radiofarmácia hospitalar ou em uma radiofarmácia centralizada, próxima ao serviço de medicina nuclear no qual o radiofármaco será utilizado⁸.

Na rotina clínica, esta marcação é realizada utilizando-se um módulo de síntese automatizado, no qual o eluato do gerador de ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga é obtido através de forma automatizada, e transferido para o módulo de síntese. O módulo, por sua vez, emprega cassete acoplado, que consiste em um sistema de dutos e válvulas de transferências, cartuchos de purificação e frascos como frasco de reação, de rejeito e de armazenamento do produto acabado purificado. Estes cassetes são descartáveis, sendo trocados a cada lote do radiofármaco produzido e representam um custo adicional ao processo, além dos insumos químicos empregados nas etapas de síntese e purificação do radiofármaco em módulo automatizado⁹. Todo o processo de produção do radiofármaco é comandado por um software do equipamento. De forma geral, o eluato do gerador passa por um cartucho de purificação (coluna catiônica) e

é recuperado com uma solução de acetona ácida ultrapura para o frasco de reação contendo peptídeo tamponado. Ao final do processo de radiomarkação, o produto é purificado para remover o gálio-68 livre (que não se ligou ao peptídeo) e filtrado em membrana esterilizante, garantindo a obtenção de um produto final com alta pureza radioquímica. Entretanto, devido às etapas de síntese e purificação, o rendimento do processo de síntese é da ordem de 70 a 80%¹⁰.

Mais recentemente, um outro método de radiomarkação de moléculas com gálio-68 tem sido proposto, envolvendo a marcação direta de componentes para pronta marcação (kits), à semelhança do que é realizado na marcação de kits com tecnécio-99m, obtido do gerador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Para a marcação direta do kit com gálio-68, a eluição do gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ é realizada, a princípio, de forma manual (não automatizada), assim como o procedimento de fracionamento da atividade necessária do eluato em seringa, para introdução no frasco do kit de marcação.

O processo de marcação direta é mais rápido e com maior rendimento, já que, idealmente, não deve envolver etapa prévia de purificação do eluato do gerador, devendo, obrigatoriamente, empregar eluato de gerador pronto para uso, de alto grau de pureza e produzido mediante Boas Práticas de Fabricação. Adicionalmente, a marcação direta do kit também não requer purificação do produto marcado, uma vez que o radiofármaco é produzido com alta pureza radioquímica, a partir de um kit com formulação otimizada. A marcação direta de kit para pronta marcação representa uma enorme vantagem, considerando-se o tempo de meia vida do gálio-68¹¹.

Além disso, o método de marcação direta mostra-se mais econômico, necessitando apenas do kit e da solução para eluição do gerador. Partindo-se de radiofármacos com registro sanitário (eluato do gerador e kit para pronta marcação), a preparação do radiofármaco torna-se simplificada, a partir de componentes estéreis. Por outro lado, a marcação em módulo de síntese automatizado envolve a manipulação de matérias-primas e insumos, etapas de purificação e esterilização do produto acabado, aumentando as exigências do ambiente de preparação para garantir a qualidade do produto acabado.

Deste modo, a técnica de marcação de PSMA-11 com gálio-68 por método direto representa uma grande mudança da prática atual utilizada nas Radiofarmácias Hospitalares e Centralizadas do Brasil, para obtenção de radiofármacos de gálio-68.

Este estudo comparativo entre os métodos de marcação direta e marcação por módulo de síntese automatizada, desenvolvido dentro de um serviço de Medicina Nuclear no Brasil, proporcionou uma oportunidade para avaliar a performance de utilização do kit de PSMA-11 desenvolvido pelo IPEN para marcação direta com gálio-68, pelos profissionais de Radiofarmácia Hospitalar, além de produzir resultados técnico-científico que serão utilizados para o processo de registro sanitário e futura disponibilização comercial deste novo produto¹².

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Esse trabalho teve como objetivo comparar o resultado da radiomarcção direta com gálio-68 do kit de PSMA-11, desenvolvido pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares da Comissão de Nacional de Energia Nuclear – IPEN/CNEN, com o método de marcação realizado em módulo de síntese automatizado.

2.2 Objetivos específicos

- Comparar o rendimento de marcação pelos dois métodos, empregando-se atividades diferentes;
- Comparar a porcentagem de pureza radioquímica dos produtos obtidos pelos dois métodos;
- Avaliar o tempo necessário para a realização de todo o processo de marcação de ambos os métodos, avaliando o tempo de exposição dos operadores à radiação;
- Comparar os custos envolvidos nos dois processos.

2.3 Justificativa

A crescente demanda por exames de imagem utilizando a técnica de PET-CT no diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata, sobretudo com uso de radiofármacos específicos como o ^{68}Ga -PSMA-11, impõe desafios operacionais relacionados à produção, logística e custo desses compostos. No cenário brasileiro, a produção de radiofármacos ainda está fortemente concentrada em grandes centros que dispõem de módulos de síntese automatizados, o que limita o acesso de serviços de menor porte à tecnologia mais avançada de imagem molecular por PET, empregando radiofármacos de gálio-68.

A proposta do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) de desenvolver um kit nacional para pronta marcação de PSMA-11 com gálio-68 visa suprir uma necessidade estratégica: descentralizar a produção de radiofármacos de meia vida curta e ampliar sua disponibilidade para serviços que não possuem

infraestrutura avançada¹². A marcação direta, quando comparada à síntese automatizada, apresenta potencial para reduzir significativamente o tempo de preparo, os custos operacionais e a exposição ocupacional, sem comprometer a qualidade do produto final.

Diante disso, a realização de um estudo comparativo entre duas metodologias de marcação – por módulo automatizado e kit de pronta marcação, justifica-se pela relevância clínica, operacional e econômica envolvidas. Os dados obtidos poderão fundamentar o processo de registro sanitário do kit desenvolvido pelo IPEN, além de contribuir com evidências científicas para sua adoção em larga escala na prática clínica nacional. Trata-se, portanto, de uma pesquisa aplicada, com potencial impacto direto sobre a ampliação e qualificação do acesso à medicina nuclear do Brasil.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Câncer de Próstata

O câncer de próstata é uma das principais causas de morte por câncer em diversos países. A doença tem um estágio inicial prolongado e assintomático e, frequentemente, torna-se incurável quando sintomática. O teste de antígeno prostático específico (PSA) sérico foi introduzido na rotina clínica, por volta do ano 1980, com a finalidade de detectar casos em estágios iniciais¹³.

Embora o PSA sérico seja um marcador considerado sensível para detectar formas agressivas da doença, sua especificidade é limitada, já que níveis moderadamente elevados (3-10 ng/mL) também são comuns em casos de hiperplasia prostática benigna¹⁴. Como os exames de imagens convencionais não podem confirmar ou descartar a presença do câncer, a biópsia prostática tornou-se o método padrão para investigação em pacientes com PSA elevado¹⁵.

Nas últimas décadas, esforços vêm sendo direcionados ao desenvolvimento de métodos mais sensíveis e seletivos para identificar precocemente os cânceres potencialmente letais¹⁶. Com o aumento da expectativa de vida e a introdução de novas tecnologias diagnósticas, o câncer de próstata passou a ser diagnosticado com maior frequência¹⁷.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), essa tendência crescente é atribuída à evolução dos métodos diagnósticos, ao envelhecimento populacional e ao aumento real de novos casos¹⁸. A criação de estratégias terapêuticas tem impacto direto nas taxas de incidência e mortalidade¹⁹.

3.2 Patogênese da Doença

A próstata é uma glândula do sistema reprodutor masculino, localizada abaixo da bexiga, envolta por uma cápsula fibrosa. Sua principal função é a secreção de fluido alcalino para a uretra, contribuindo para a proteção dos espermatozoides²⁰. Anatomicamente, a glândula é dividida em quatro zonas: central, transicional, periférica e fibromuscular anterior. Cerca de 70% dos tumores prostáticos se originam

na zona periférica, enquanto as zonas central e transicional respondem por 15-20% e 10-15%, respectivamente²¹.

Ainda não está totalmente claro se a divisão anatômica reflete diferenças funcionais, mas acredita-se que as regiões possuam características biológicas distintas, o que pode explicar a variação na incidência de tumores²¹. O câncer de próstata é uma doença heterogênea, apresentando desde tumores de baixo risco, confinados à cápsula, até formas agressivas, resistentes à castração e altamente metastáticas²². As principais alterações histopatológicas observadas são o aumento da densidade celular, redução do espaço extracelular e intensa neoangiogênese²³. A classificação dos tumores é realizada com base no seu comportamento biológico e grau de diferenciação, sendo agrupados em: I) Tumores de baixo risco, geralmente confinados à próstata e de crescimento lento; II) Tumores de alto risco, com comportamento agressivo e tendência à metástase precoce²⁴.

3.3 Etiologia da Doença

Apesar da elevada incidência e mortalidade do câncer de próstata, sua etiologia ainda não é completamente compreendida. Estudos indicam que fatores genéticos, hormonais, ambientais e do estilo de vida podem estar associados ao desenvolvimento da doença²⁵.

Entre os fatores hormonais, destaca-se o papel dos andrógenos, como a testosterona e a di-hidrotestosterona, na proliferação celular prostática²⁶. Análises genômicas mostram que alterações em genes como BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2 e HOXB13 estão implicadas no aumento do risco de câncer de próstata, especialmente em formas agressivas e de início precoce²⁷. Outros estudos associam mutações hereditárias com maior incidência da doença em determinadas populações, sugerindo um componente genético importante²⁸. Além disso, fatores ambientais e comportamentais, como dieta rica em gordura animal, sedentarismo, obesidade e exposição a agentes químicos, também têm sido implicados na etiologia da doença²⁹. A compreensão multifatorial da origem do câncer de próstata é essencial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e rastreamento³⁰.

3.4 Fatores de Risco

Diversos fatores estão associados ao risco de desenvolvimento do câncer de próstata, incluindo predisposição genética, características raciais, idade, estilo de vida e fatores ambientais³¹. O histórico familiar é um dos principais determinantes, sendo que homens com parentes de primeiro grau diagnosticados com a doença apresentam risco duas a três vezes maior³². Estudos mostram que cerca de 10% dos casos têm origem hereditária confirmada, frequentemente relacionados a mutações nos genes BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2 e HOXB13³³. Em indivíduos com doença metastática, mutações germinativas nesses genes são encontradas em até 12% dos casos³⁴. Além da predisposição genética, a etnia também influencia o risco: homens afrodescendentes apresentam maior incidência e mortalidade associada ao câncer de próstata quando comparados a outras populações³⁵.

Fatores diretamente ligados ao estilo de vida, prática de atividades física e alimentação, também estão relacionados a maior risco³⁶. Estudos epidemiológicos sugerem ainda que o acesso limitado a serviços de saúde e exames de rastreamento pode contribuir para diagnósticos mais tardios, especialmente em populações de menor renda³⁷. Dentre todos os fatores de risco identificados, a idade continua sendo o mais significativo. A maioria dos diagnósticos ocorre em homens com mais de 65 anos, refletindo a natureza cumulativa dos danos celulares ao longo da vida³⁸.

3.5 Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico e o tratamento do câncer de próstata são fortemente influenciados pela classificação do estágio clínico da doença. Para isso, utilizam-se sistemas padronizados que agrupam pacientes com características similares, auxiliando na definição de condutas terapêuticas e permitindo comparações entre centros médicos³⁹. O estadiamento clínico considera dados do exame físico, dosagem de PSA, biópsia e exames de imagem. A análise histopatológica da biópsia prostática fornece informações fundamentais sobre a agressividade tumoral, sendo o escore de Gleason um dos principais parâmetros utilizados⁴⁰.

O estadiamento TNM (Tumor, Nódulo, Metástase) é amplamente empregado na prática clínica. Desenvolvido pela Union for International Cancer Control (UICC) e

recomendado pela American Joint Committee on Cancer (AJCC), ele descreve a extensão anatômica da doença⁴¹. Esse sistema é dividido em três categorias principais: T (tumor primário), N (comprometimento linfonodal) e M (presença de metástases à distância).

Além disso, a classificação de risco da doença (baixo, intermediário ou alto) leva em consideração o valor do PSA, o estágio clínico e o escore de Gleason⁴². A escolha do tratamento depende do estágio da doença, expectativa de vida do paciente e comorbidades associadas. As principais opções terapêuticas incluem vigilância ativa, prostatectomia radical, radioterapia, terapia hormonal e, em casos avançados quimioterapia e terapia com radioisótopos⁴³. Nos últimos anos, terapias-alvo e a medicina personalizada vêm ganhando destaque, especialmente para pacientes com mutações genéticas específicas que podem se beneficiar de inibidores da enzima PARP (Poli[ADP-ribose] polimerase) ou imunoterapia⁴⁴.

3.6 Volume do Tumor

O volume do tumor é considerado um dos principais parâmetros prognósticos no câncer de próstata.

Estudos demonstram que tumores com maior volume estão associados a maior risco de recorrência e progressão da doença⁴⁵. No entanto, avaliar o volume tumoral com precisão antes da prostatectomia é um desafio, sendo o PSA sérico um marcador indireto frequentemente utilizado para essa finalidade⁴⁶. Existe uma correlação positiva entre os níveis de PSA e o volume tumoral, embora essa relação não seja linear e possa ser influenciada por fatores como inflamação, hiperplasia benigna e presença de necrose tumoral⁴⁷. Modelos matemáticos e nomogramas têm sido desenvolvidos para estimar o volume tumoral com base em combinações de parâmetros clínicos e laboratoriais, como o escore de Gleason, densidade do PSA e número de fragmentos positivos na biópsia⁴⁸.

A avaliação acurada do volume tumoral pode auxiliar na estratificação de risco e na decisão terapêutica, especialmente nos casos de doença localizada de risco baixo ou intermediário⁴⁹.

3.7 Classificação do Score de Gleason

O sistema de classificação de Gleason é o método mais utilizado mundialmente para avaliação do grau histológico do câncer de próstata. Desenvolvido por Donald Gleason na década de 1960 e posteriormente aperfeiçoado pela *International Society of Urulogical Pathology* (ISUP), o escore é baseado nos padrões arquiteturais da glândula prostática observados ao microscópio⁵⁰. O sistema original utilizava uma escala de 1 a 5, sendo 1, o mais diferenciado e 5, o menos diferenciado. O escore final é obtido pela soma dos dois padrões histológicos mais prevalentes na amostra da biópsia, podendo variar de 2 a 10⁵¹.

Atualmente, após revisão da ISUP em 2014, recomenda-se desconsiderar os padrões 1 e 2, sendo o mínimo atribuído $3 + 3 = 6$, considerando tumor bem diferenciado⁵². Tumores com escore 7 podem ser classificados como $3 + 4$ ou $4 + 3$, com diferentes comportamentos clínicos. Tumores com escore 8 a 10 são considerados agressivos, com pior prognóstico⁵³. A correlação entre o escore de Gleason e o risco de progressão da doença é bem estabelecida, sendo utilizada amplamente na tomada de decisão terapêutica⁵⁴.

As tabelas a seguir apresentam a correspondência entre o escore de Gleason e os grupos de grau ISUP, e a definição da pontuação conforme o grau de diferenciação tumoral.

TABELA 2. CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DO CÂNCER DE PRÓSTATA SEGUNDO O SCORE DE GLEASON E O GRUPO DE GRAU DA ISUP.

SCORE DE GLEASON	GRAU ISUP
2 - 6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 ou 3+5 ou 5+3)	4
9 - 10	5

3.8 Medicina Nuclear e PET-CT

A medicina nuclear é uma especialidade médica que utiliza substâncias radioativas, denominadas radiofármacos, para fins diagnósticos e terapêuticos. Sua aplicação permite avaliar processos fisiológicos e metabólicos de forma não invasiva, sendo amplamente utilizada na oncologia, cardiologia e neurologia⁵⁵. O conceito fundamental da medicina nuclear foi proposto por George de Hevesy com o princípio do traçador, demonstrando a possibilidade de rastreamento de elementos químicos em sistemas biológicos⁵⁶.

Os radiofármacos são compostos por um radionuclídeo ligado a um vetor biológico que se acumula em tecidos-alvo, permitindo a visualização funcional com a emissão de radiação⁵⁷. Segundo a RDC nº 738/2022 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), radiofármaco é um medicamento com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando pronto para o uso, contém um ou mais radionuclídeos, compreendendo, também, os componentes não-radioativos para marcação e os precursores radiofarmacêuticos, incluindo os componentes extraídos dos geradores de radionuclídeos⁵⁸.

Na área diagnóstica, os exames mais utilizados são a cintilografia, SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) e o PET (*Positron Emission Tomography*). Dentre essas, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) se destaca pela alta sensibilidade e resolução espacial⁵⁹. A técnica de PET permite a detecção da radiação proveniente da aniquilação de pósitrons emitidos por radionuclídeos como ^{18}F , ^{11}C , ^{68}Ga , ^{15}O e ^{13}N . Esses radioisótopos são produzidos por ciclotrons ou geradores e apresentam diferentes meias-vidas e energias⁶⁰.

A imagem PET é frequentemente acoplada à tomografia computadorizada (CT), resultando na modalidade híbrida PET/CT, que combina informações anatômicas e funcionais em uma única aquisição⁶¹. A acurácia da imagem depende de fatores como a energia do pósitron, sua distância de percurso até a aniquilação, e o tempo de meia-vida do radiofármaco utilizado⁶². O ^{18}F -FDG (fluordesoxiglicose) é o radiofármaco PET mais utilizado no mundo, sendo empregado em diversos tipos de câncer, devido à sua captação aumentada em células com alta taxa glicolítica⁶³. Contudo, para o câncer de próstata, o ^{18}F -FDG apresenta limitação devido à baixa

captação tumoral. Por isso, radiofármacos mais específicos, como o ^{68}Ga -PSMA-11, têm se tornado a escolha padrão⁶⁴.

O PET/CT com ^{68}Ga -PSMA-11 revolucionou o estadiamento, reestadiamento e avaliação de recidiva no câncer de próstata, sendo considerado superior às imagens convencionais⁶⁵. O avanço tecnológico dos equipamentos, associado ao desenvolvimento de novos radiofármacos, vem ampliando significativamente a atuação da medicina nuclear na oncologia moderna⁶⁶.

3.9 Estadiamento TNM

O sistema TNM é o método mais amplamente utilizado na prática clínica para o estadiamento do câncer de próstata, fornecendo uma descrição padronizada da extensão anatômica da lesão. Desenvolvido pela UICC e recomendado pela AJCC, o sistema orienta decisões terapêuticas e prognósticas⁶⁷. A classificação baseia-se em três componentes T (tamanho e extensão do tumor primário), N (comprometimento de linfonodos regionais) e M (presença de metástases à distância)⁶⁸. A determinação do estágio clínico é baseado no exame físico, dosagem de PSA, biópsia prostática e exames de imagem como ressonância magnética e PET/CT⁶⁹. O estadiamento patológico, por sua vez, é definido após o procedimento de prostatectomia radical e análise histopatológica da peça cirúrgica⁷⁰.

O conhecimento detalhado do estadiamento é essencial para selecionar o tratamento mais apropriado e estimar o prognóstico do paciente⁷¹.

TABELA 2. INTERPRETAÇÃO DA PONTUAÇÃO DE GLEASON SEGUNDO O GRAU DE DIFERENCIAÇÃO TUMORAL.

T- TUMOR PRIMÁRIO		
TX	O tumor primário não classificado	
T0	Sem evidência de Tumor primário	
T1	Tumor não palpável nem visto por técnicas de imagem	
	T1a	Tumor histologicamente incidental em ≤ 5 % do tecido ressecado
	T1b	Tumor histologicamente incidental em > 5 % do tecido ressecado
	T1c	Tumor identificado por biópsia (por PSA elevado)
T2	Tumor palpável e confinado à próstata	
	T2a	Tumor invade metade de um dos lobos prostáticos
	T2b	Tumor invade mais de metade de um dos lobos prostáticos, mas não ambos os lobos
	T2c	Tumor invade ambos os lobos prostáticos
T3	Tumor com extensão extracapsular	
	T3a	Extensão extracapsular (uni ou bilateral) incluindo o envolvimento microscópico do colo vesical
	T3b	Invasão de uma ou ambas as vesículas seminais
T4	Tumor fixo ou com invasão de estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais: Esfíncter externo, reto, músculo elevador do ânus ou parede pélvica	
N - NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONAIS		
NX	Nódulos linfáticos regionais não classificados	
N0	Nódulos linfáticos regionais não metastizados	
N1	Nódulos linfáticos regionais metastizados	

M - METÁSTASES		
M0	Ausência de metástases à distância	
M1	Presença de metástases à distância	
	M1a	Metástases para linfonodos não regionais
	M1b	Ósseas
	M1c	Metástases para outros locais

3.10 Antígeno de Membrana Específico da Próstata (PSMA) e radiofármaco receptor-específico

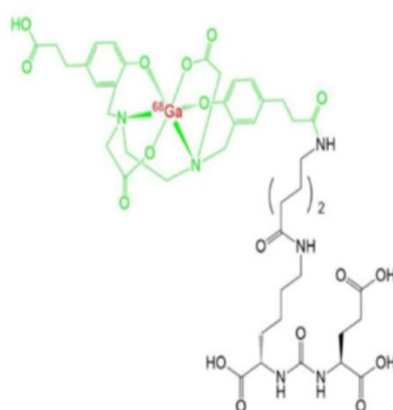
Na prática clínica, os radiotraçadores que têm como alvo o antígeno de membrana específico da próstata (PSMA), são usualmente empregados na rotina de realização do exame de PET/CT para os casos de câncer de próstata⁷². O PSMA é expresso como proteína transmembranar tipo II, presente na superfície das células cancerígenas da próstata, com expressão que varia de baixa a moderada nos tecidos saudáveis, e é encontrada em níveis mais altos nas células prostáticas normais⁷³.

Também conhecido como glutamato carboxipeptidase II (GCP II) ou folato hidrolase 1 (FOLH1), o PSMA possui função metaloenzimática responsável por hidrolisar glutamatos terminais em estruturas como folato poliglutamado⁷⁴. Após um longo período de pesquisas e investigação clínica, o radiofármaco ⁶⁸Ga-PSMA-11, foi aprovado pela Food Drug Administration (FDA), e tornou-se o primeiro radiofármaco marcado com ⁶⁸Ga, utilizado para aquisição de imagens através da técnica de PET/CT⁷⁵. O PSMA-11 é composto por um peptídeo de ligação ao PSMA acoplado ao quelante HBED-CC, responsável por formar complexos estáveis com o ⁶⁸Ga⁷⁶. Esse quelante acíclico bifuncional tem geometria octaédrica e coordena o ⁶⁸Ga com dois átomos de nitrogênio, dois grupos hidroxila e dois grupos carboxílicos, além de contribuir para a internalização celular após a ligação do receptor (Figura 3)⁷⁶.

O PSMA-11 é um exemplo clássico de radiofármaco marcado com radiometal que mantém especificidade tumoral elevada e depuração rápida dos tecidos não-

alvo⁷⁷. Além de seu uso diagnóstico, os ligantes PSMA vêm sendo utilizados em terapias alvo, como ^{177}Lu -PSMA-617 e ^{225}Ac -PSMA-617, que demonstraram eficácia em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração⁷⁸.

FIGURA 3. ESTRUTURA QUÍMICA DO PSMA-11 MARCADO COM O RADIONUCLÍDEO ^{68}Ga , O QUELANTE HEBD-CC E O FRAGMENTO FUNCIONAL DE LIGAÇÃO AO PSMA (GLU-NH-CO-NH-Lys(Ahx)).



Radionuclídeo (^{68}Ga) + (quelante HBDE-CC) + fragmento de ligação (Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx))

Fonte: Adaptado de Hennrich e Eder.

3.11 PET-CT com PSMA- ^{68}Ga

O PET-CT utilizando radiotraçadores PSMA marcou um avanço significativo no diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata.

Antes do surgimento dessa técnica, pacientes com suspeita de recorrência bioquímica após prostatectomia radical eram usualmente avaliados através de exames como cintilografia óssea, tomografia computadorizada e ressonância magnética multiparamétrica, que frequentemente apresentavam limitações na detecção precoce da recidiva⁷⁹. O ^{68}Ga -PSMA-11 tornou-se um radiofármaco amplamente utilizado na prática clínica após a demonstração de sua especificidade alta e sensibilidade para células prostáticas malignas⁸⁰.

Estudos demonstram que a taxa de detecção do PET/CT com ^{68}Ga -PSMA-11 é diretamente proporcional aos níveis de PSA, sendo superior a 50% em pacientes com PSA entre 0,2 e 0,5 ng/mL, e superior a 90% em pacientes com PSA acima de 2,0 ng/mL⁸¹. Além disso, o método tem mostrado desempenho superior a cintilografia óssea na detecção de metástase ósseas, bem como, melhor avaliação de linfonodos pélvicos e retroperitoneais, mesmo quando de pequeno volume⁸². Em comparação com radiofármacos como a ^{18}F -colina ou ^{11}C -colina, o ^{68}Ga -PSMA-11 apresenta maior taxa de captação tumoral e menor background fisiológico, o que melhora significativamente a relação sinal/ruído das imagens⁸³. A técnica permite ainda uma avaliação simultânea do tumor primário, recidivas loco regionais e metástase à distância em uma única aquisição, com impacto direto no planejamento terapêutico⁸⁴.

O PET/CT com ^{68}Ga -PSMA-11 também tem sido explorado em protocolos de terapia guiada por imagem, como na radioterapia dirigida e para terapias com radionuclídeos emissores de partículas beta ou alfa, como o ^{177}Lu -PSMA e o ^{225}Ac -PSMA⁸⁵.

3.12 Derivados de PSMA: Radiofármacos marcados com flúor-18

Além do PSMA-11 marcado com gálio-68, outros radiofármacos derivados do PSMA vêm sendo desenvolvidos para diagnóstico por imagem, principalmente compostos marcados com flúor-18. Entre eles, destacam-se o ^{18}F -DCFPyL, ^{18}F -PSMA-1007, ^{18}F -rhPSMA-7.3 e ^{18}F -PSMA, que têm demonstrado vantagens importantes em comparação ao ^{68}Ga -PSMA-11⁸⁶. O flúor-18 possui uma meia-vida mais longa (cerca de 110 minutos), o que permite sua produção em larga escala em ciclotrons e distribuição para centros sem infraestrutura de geradores de gálio-68⁸⁷. Além disso, a menor energia do pósitron emitido pelo ^{18}F resulta em maior resolução espacial das imagens adquiridas⁸⁸.

O ^{18}F -PSMA-1007, por exemplo, possui excreção predominantemente hepática, o que resulta em menor atividade na bexiga e melhora a avaliação de tumores na pelve⁸⁹. Por outro lado, alguns desses radiofármacos apresentam captação fisiológica mais intensa em fígado, baço ou intestino, o que pode dificultar a interpretação em determinados casos⁹⁰.

Comparado ao PSMA-11, que é prontamente marcado com o eluato de gerador de ^{68}Ga , os radiofármacos marcados com ^{18}F exigem infraestrutura de ciclotron e laboratórios de radiofarmácia com síntese automatizada⁹¹.

3.13 Situação regulatória de kits de PSMA-11 no Brasil

Recentemente, o panorama do PET-PSMA no Brasil passou por uma mudança significativa. Em março de 2025, a ANVISA concedeu registro sanitário ao Illuccix®, tornando-o o primeiro e único kit nacional de preparação de ^{68}Ga -PSMA-11 autorizado formalmente para uso diagnóstico no país⁹². Trata-se de um kit liofilizado contendo gozetotida, que após marcação com ^{68}Ga é indicado para: detecção de metástases em câncer de próstata; investigação de recidiva bioquímica; e estadiamento inicial de pacientes candidatos a tratamento definitivo. O registro foi publicado através da Resolução-RE nº 954 em 13 de março de 2025 no Diário Oficial da União. A autorização abrange o uso clínico em adultos com suspeita de lesões metastáticas ou recidivantes e confirma a capacidade de aplicação em cenários de estadiamento primário, alinhando-se às indicações internacionalmente aceitas.⁹²⁻⁹⁴

O Illuccix® é distribuído pela R2PHARMA, por meio de parceria exclusiva com a Telix Pharmaceuticals (Austrália), consolidada por uma joint venture — Telix Innovations Brazil Ltda — focada na fabricação, distribuição e comercialização de radiofármacos diagnósticos e terapêuticos no Brasil⁹². Este modelo facilita a adoção do exame mesmo em centros sem infraestrutura completa de síntese automatizada, já que o kit pode ser facilmente preparado com geradores de ^{68}Ga disponíveis localmente.⁹²

A aprovação do Illuccix® também impulsiona a consolidação do PET-PSMA na rotina oncológica nacional, reduzindo barreiras de acesso e gerando economia regulatória e logística, pois substitui a importação de radiofármacos prontos⁹³.

Em paralelo, o Illuccix® já contava com autorizações em mercados reguladores de elevado rigor, incluindo Austrália, Canadá, EUA, Reino Unido e União Europeia, o que reforça sua credibilidade e segurança⁹⁴. No Brasil, sua aprovação reforça a posição do PET-PSMA como modalidade de imagem essencial no diagnóstico e no manejo clínico do câncer de próstata⁹²⁻⁹⁵.

3.14 Pesquisa Nacional: Desenvolvimento de Kit Liofilizado de PSMA-11 no IPEN

No contexto nacional, destacam-se os estudos conduzidos pela equipe do IPEN, voltados ao desenvolvimento de um kit liofilizado pronto para uso, contendo PSMA-11 para marcação direta com gálio-68. Essas pesquisas representam um marco importante na radiofarmácia brasileira, viabilizando alternativas mais acessíveis e descentralizadas para a produção do radiofármaco ^{68}Ga -PSMA-11⁹³. No estudo liderado por Freire et al., foram realizados experimentos farmacotécnicos para otimizar a formulação do kit, incluindo o uso de manitol como agente crioprotetor e de volume, e a padronização das condições de liofilização do peptídeo PSMA-11. Os kits foram testados com eluatos de geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ de dois fabricantes distintos (ITG e Eckert & Ziegler), demonstrando rendimentos de marcação superiores a 95% em pH entre 4,0 e 4,5, sem necessidade de purificação prévia⁹³.

A estabilidade e a afinidade do radiofármaco para receptor PSMA foram confirmadas por estudos *in vitro* e *in vivo*, evidenciando que o processo de liofilização não comprometeu a integridade do peptídeo⁹³.

O trabalho também destaca a viabilidade da formulação de dois frascos: um contendo o PSMA-11 liofilizado e outro com solução tampão para marcação⁹³. Trata-se de uma proposta altamente promissora, especialmente diante do cenário regulatório brasileiro, no qual existe apenas um kit para marcação direta de PSMA com ^{68}Ga registrado junto à ANVISA⁹². Esse avanço fortalece a capacidade de desenvolvimento tecnológico nacional e representa um importante passo rumo à ampliação do acesso aos exames de PET/CT com PSMA-11 em centros de medicina nuclear no Brasil.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

4.1.1 Materiais utilizados nos ensaios realizados no Hospital Santa Izabel - Síntese automatizada e kit do IPEN (formulação congelada)

Equipamentos

- Módulo de síntese para ^{68}Ga iQS (itG, Alemanha);
- Gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ iQS (itG, Alemanha);
- Calibrador de atividade CRC[®] - 25R (Capintec, EUA).

Reagentes e Soluções

- Solução de Cloreto de ^{68}Ga (Gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (itG, Alemanha);
- Peptídeo PSMA -11 Amespro Hibedila (RPH PHARMA, Brasil);
- Acetato de sódio (RPH PHARMA, Brasil);
- Água para injetáveis (RPH PHARMA, Brasil);
- Solução álcool etílico 70% (RPH PHARMA, Brasil);
- Solução álcool etílico 50% (RPH PHARMA, Brasil);
- Solução cloreto de sódio 0,9% (RPH PHARMA, Brasil);
- Solução ácido clorídrico 0,05M (RPH PHARMA, Brasil).

Outros Materiais

- Kit de Maxi Set (Cassete descartável estéril utilizado no módulo de síntese automatizado, composto por um sistema fechado de tubos, válvulas, cartuchos e frascos, que permite a realização segura e controlada do processo de radiomarcagem com o gálio-68) – (Maxi Trust Grupos Geradores, Brasil);
- Coluna C-18 – (uHPLCs Scientific Instruments Co., China);
- Filtro estéril (Millipore Sigma, Alemanha);
- Frasco vazio para produto marcado (RPH PHARMA, Brasil);
- Frasco vazio para resíduos (RPH PHARMA, Brasil);

- Seringa de insulina (Descarpack, Brasil);
- Seringa de 3 mL (Descarpack, Brasil);
- Seringa de 5 mL (Descarpack, Brasil);
- Seringa de 10 mL (Descarpack, Brasil).

4.1.2 Materiais utilizados nos ensaios realizados no IPEN (kit IPEN liofilizado)

Equipamentos

- Gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (Eckert-Ziegler, Alemanha);
- Calibrador de atividade CRC-15R (Capintec, EUA);
- Contador automático tipo poço com cristal NaI (TI) – D5002 Cobra II (Packard – Canberra, EUA);
- Cromatógrafo líquido de alta eficiência (Shimadzu, Japão) equipado com detector UV SPD-10^a e detector radioativo Lab Logic.

Reagentes e Soluções

- Peptídeo PSMA-11 liofilizado (IPEN, Brasil);
- Solução de Acetato de sódio 1,5 M (IPEN, Brasil) – preparada a partir de acetato de sódio tri-hidratado e ácido acético glacial (Sigma-Aldrich, EUA);
- Solução de Cloreto de ^{68}Ga (Gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (Eckert-Ziegler, Alemanha);

4.1.3 Materiais utilizados nos controles de qualidade dos radiofármacos

4.1.3.1 Materiais utilizados no controle de qualidade dos radiofármacos produzidos no Hospital Santa Izabel (Síntese automatizada e kit congelado - IPEN)

- Suporte cromatográfico de sílica gel 60 em placa de alumina – CCD –SG (Merck, Alemanha);
- Solução de acetato de amônio 1 M (RPH PHARMA, Brasil);
- Metanol (RPH PHARMA, Brasil);

- Tiras indicadoras de pH (Merck, Alemanha);
- Cuba cromatográfica de vidro (Brasil);
- Vidrarias em geral, tais como béqueres, erlemeyers e provetas (Brasil);
- Pipetas automáticas (Brand, Alemanha).

4.1.3.2 Materiais utilizados no controle de qualidade dos radiofármacos produzidos no IPEN

- Suporte cromatográfico de sílica gel 60 em placa de alumínio – CCD-SG (Merck, Alemanha);
- Solução de acetato de amônio 1 M (IPEN, Brasil) – Preparada a partir de acetato de amônia (Merck, Alemanha);
- Metanol (Merck, Alemanha);
- Solução de Citrato de sódio 0,1 M (IPEN, Brasil) – preparada a partir de citrato de sódio tri-hidratado (Sigma-Aldrich, EUA);
- Solução de ácido trifluoroacético: água purificada 0,1:99,9 V/V, (IPEN, Brasil) - preparada a partir de ácido trifluoroacético (Merck, Alemanha) e água purificada (Equipamento Milli Q – Merck-Millipore);
- Solução de ácido trifluoroacético: acetonitrila 0,1:99,9 V/V (IPEN, Brasil) – preparada a partir de reagentes Sigma-Aldrich, Brasil.
- Coluna cromatográfica Symmetry[®] C18, 5µm, 250 X 4,6 mm (Waters, EUA).
- Tiras indicadoras de pH (Merck, Alemanha);
- Cuba cromatográfica de vidro (Fabricante nacional);
- Vidrarias em geral (béqueres, erlenmeyers, provetas) (Fabricante nacional);
- Pipetas automáticas (Brand, Alemanha).

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Local de desenvolvimento da pesquisa e infraestrutura

a) Hospital Santa Izabel – Santa Casa de Misericórdia da Bahia (Salvador – BA)

Parte dos estudos foi conduzida na Radiofarmácia Hospitalar do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Santa Izabel, em Salvador – BA. A unidade dispõe de infraestrutura e equipamentos adequados para a realização de procedimentos de radiomarcção e controle de qualidade, incluindo áreas classificadas para manipulação de radioisótopos e preparação asséptica.

Nesse local foram realizados:

- A radiomarcção e o controle de qualidade do radiofármaco ^{68}Ga -PSMA-11 produzido com o kit RPHPROSTAPET (RPH Pharma), por método automatizado;
- A radiomarcção e o controle de qualidade do kit PSMA-11 na formulação congelada, desenvolvido e fornecido pelo IPEN-CNEN.

A realização da pesquisa contou com anuência formal da diretoria da instituição e da médica nuclear responsável pelo serviço, permitindo a execução dos experimentos em regime de colaboração com o IPEN.

b) Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN/CNEN (São Paulo – SP)

A outra parte do estudo foi realizada nos laboratórios de Pesquisa e Desenvolvimento do Centro de Radiofarmácia do IPEN, localizado no campus da Universidade de São Paulo, na cidade de São Paulo – SP.

O IPEN dispõe de infraestrutura completa e especializada para desenvolvimento de radiofármacos, incluindo laboratórios de síntese e controle de qualidade dedicados a radiofármacos de base metálica e ambientes classificados para manipulação radioativa conforme requisitos da CNEN.

Nesse local foram realizados:

A radiomarcção e os ensaios de controle de qualidade do kit liofilizado de ^{68}Ga -PSMA-11 produzido experimentalmente pelo IPEN-CNEN.

4.2.2 Desenho do estudo

A proposta de desenho da pesquisa foi de um estudo comparativo, entre os resultados dos métodos de radiomarcção direta com galio-68 do kit (congelado e liofilizado) de PSMA-11, em fase final de desenvolvimento pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares da Comissão Nacional de Energia Nuclear – IPEN/CNEN, com o método de marcação realizado em módulo de síntese automatizado, utilizando o conjunto de reagentes para síntese (RPHPROSTAPET, RPH).

Os resultados das marcações realizadas em módulos de síntese automatizado, utilizando o conjunto de reagentes para síntese RPHPROSTAPET (RPH) relacionadas a esse estudo, foram decorrentes das radiomarcções realizadas dentro do serviço de radiofarmácia da Instituição parceira, seguindo a demanda de atendimento das suas agendas internas, de acordo com o número de pacientes programados.

4.2.3 Radiomarcção do PSMA-11 com gálio-68 empregando módulo de síntese automatizado

O procedimento de radiomarcção automatizada foi realizado no módulo iQS de síntese com ^{68}Ga (itG, Alemanha), utilizando o kit comercial RPHPROSTAPET (RPH), contendo o peptídeo PSMA-11 (amespro hibedila), reagentes auxiliares e frascos específicos para preparo e coleta. A síntese foi conduzida conforme as instruções do fabricante, de forma totalmente automatizada.

O conteúdo do kit RPHPROSTAPET inclui:

- Frasco P: 10 μg de amespro hibedila liofilizado, 23 mg de acetato de sódio, 1,1 mL de água para injetáveis;
- Frascos auxiliares: soluções de etanol (50% e 70%), cloreto de sódio 0,9%, ácido clorídrico 0,05 M, água para injetáveis e tampão;
- Frasco L e W: para coleta do produto final e resíduos, respectivamente;

- Cartucho C18 e filtro esterilizante final.

O frasco P foi reconstituído com 1,0 mL de água para injetáveis e aspirado para uma seringa estéril. O gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ foi eluído com 4 mL de solução de HCl 0,05 M pelo módulo de síntese automatizado, sendo transferido para o frasco de marcação. O módulo iQS realizou automaticamente as etapas de complexação (marcação com aquecimento a 105 °C por 5 minutos), purificação e esterilização em membrana filtrante de 0,22 μm , transferindo o produto final para o frasco coletor (frasco L).

Nas sínteses em módulo, foram utilizadas a atividade máxima de eluição do gerador, variando entre 1431,9 MBq (38,7 mCi) e 1065,6 MBq (28,8 mCi).

4.2.4 Determinação do rendimento da marcação ^{68}Ga -PSMA-11 em módulo de síntese automatizado

Não foi possível medir a atividade do galio-68 em cada eluição, uma vez que o conteúdo eluído foi transferido automaticamente para o frasco de marcação. Sendo assim, em cada síntese automatizada realizada, o rendimento de marcação foi obtido pela medição da atividade nos frascos L (produto) e W (rejeito), e calculado conforme fórmula:

$$\% \text{ Rendimento} = \text{Atividade frasco L} / \text{Atividade (frasco L + frasco W)} \times 100 \quad (\text{Eq. 1})$$

O rendimento assim calculado, não considera as perdas de atividade em colunas de purificação e membrana de esterilização.

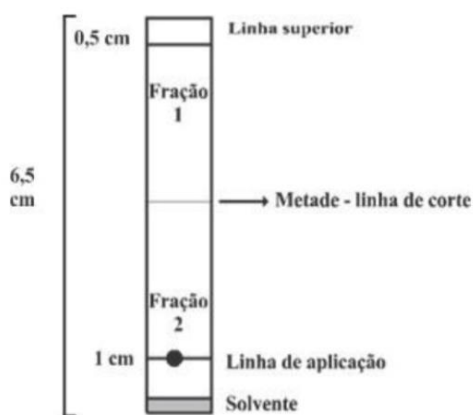
Conforme orientações do fabricante, o rendimento da síntese em módulo automatizado deve ser igual ou superior a 70 %.

4.2.5 Determinação da pureza radioquímica de ^{68}Ga -PSMA-11 preparado em módulo de síntese automatizado

A pureza radioquímica do produto acabado, obtido pelo método de síntese em módulo automatizado foi determinada por ensaio de cromatografia em camada delgada (CCD), empregando-se como suporte tiras aluminizadas com fina camada de

sílica gel-60 e como fase móvel foi utilizada a mistura de solução de acetato de amônio 1M e metanol P.A. (1:1), conforme orientação do fabricante. Para os testes, foram aplicadas duas gotas do radiofármaco na origem da tira cromatográfica (linha de aplicação) que foi introduzida na cuba cromatográfica contendo a mistura de solventes, aguardando a migração do mesmo até a linha superior da placa (Figura 4).

FIGURA 4. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA FITA CROMATOGRÁFICA EMPREGADA NO CONTROLE DE PUREZA RADIOQUÍMICA DA MARCAÇÃO DE PSMA-11 COM GALIO-68 EM MÓDULO DE SÍNTESE AUTOMATIZADO.



Fonte: Adaptado de (bula RPHPROSTAPET).

Para calcular a porcentagem de Pureza Radioquímica (%PR), conforme orientação do fabricante, correspondente à porcentagem de ^{68}Ga -PSMA-11, a fita foi cortada ao meio e aplicada a equação a seguir:

$$\% \text{ PR} = \frac{\text{Atividade fração 1}}{(\text{Atividade fração 1} + \text{Atividade fração 2})} \times 100$$

O critério de aceitação para o ensaio de pureza radioquímica é de $\geq 95 \%$.

Este método de controle de qualidade também foi utilizado na determinação da pureza radioquímica do kit produzido no IPEN (forma congelada), radiomarcado na Radiofarmácia Hospitalar do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Santa Izabel, em Salvador – BA, uma vez que era o único método cromatográfico disponível no setor.

4.2.6 Tempo de preparo do ^{68}Ga -PSMA-11 em módulo de síntese automatizado

O tempo de preparo do radiofármaco ^{68}Ga -PSMA-11 por meio de módulo de síntese automatizado foi avaliado de forma sistemática, com base nas seguintes etapas:

a) Etapas consideradas na cronometragem:

- Pré-aquecimento e configuração inicial do módulo de síntese;
- Eluição do gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$;
- Realização completa do processo automatizado de marcação até a coleta final do produto.

b) Número de ensaios realizados:

- Foram realizados 10 processos de síntese automatizada utilizando o kit RPHPROSTAPET (RPH Pharma).

c) Parâmetros avaliados:

- Tempo total de preparo (em minutos), desde o início da preparação do módulo até a coleta final do radiofármaco;
- Rendimento do processo de marcação;
- Pureza radioquímica do produto final.

d) Expressão dos resultados:

- Os dados obtidos foram representados por valores de média e desvio padrão dos 10 processos avaliados.

4.2.7 Radiomarcção do PSMA-11 com gálio-68 empregando kit para pronta marcação

O kit de PSMA-11 desenvolvido pelo IPEN apresenta-se em uma formulação de dois frascos: um contendo 20 µg do peptídeo PSMA-11 juntamente com 20 mg de manitol (congelado ou liofilizado), e outro contendo 1 mL de solução tampão de acetato de sódio 1,5 M (pH 5,0), formulada para manter a faixa de pH ideal durante a marcação direta com gálio-68.

O procedimento de radiomarcção seguiu protocolo interno de desenvolvimento, uma vez que o produto ainda não possui bula aprovada. Inicialmente, o conteúdo do frasco tampão foi adicionado ao frasco contendo o liofilizado, promovendo sua completa dissolução. Na sequência, foram adicionados 4 mL da solução de cloreto de gálio-68 ($^{68}\text{GaCl}_3$), eluída manualmente a partir de um gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (Eckert & Ziegler, Alemanha) com solução de HCl 0,5 M. A reação de marcação foi conduzida à temperatura ambiente por 10 minutos, resultando em pH final de aproximadamente 4,5.

Estudos realizados no Centro de Radiofarmácia do IPEN demonstraram que essa formulação em dois frascos proporciona maior estabilidade química, elevado rendimento de marcação e compatibilidade com diferentes faixas de atividade, sem necessidade de purificação prévia do eluato. As análises de pureza radioquímica, realizadas por cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), evidenciaram valores superiores a 97%, confirmando a adequação da formulação para aplicação hospitalar¹⁴⁷.

A eluição manual do gerador permitiu o fracionamento do eluato e a marcação de múltiplos kits com diferentes níveis de atividade radioativa.

4.2.8 Determinação do rendimento de marcação de ^{68}Ga -PSMA-11 com kit para pronta marcação (formulação congelada e liofilizada)

O rendimento da marcação do ^{68}Ga -PSMA-11 empregando kit para pronta marcação é considerado como 100%, uma vez que não há perda de material decorrente de processo de purificação ou filtração esterilizante, havendo apenas o decaimento do radionuclídeo gálio-68 durante o tempo de radiomarcção.

4.2.9 Determinação da pureza radioquímica de ^{68}Ga -PSMA-11 preparado com kit para pronta marcação – IPEN

A determinação da pureza radioquímica dos kits de PSMA-11 liofilizados produzidos pelo IPEN, marcados com gálio-68, foi realizada por cromatografia em camada delgada (CCD), seguindo o procedimento descrito no manual de marcação dos kits, considerando as condições operacionais.

A amostra do produto marcado foi previamente diluída para concentração desejada (37MBq/mL). Em seguida, aplicou-se 2 μL da amostra em uma tira de papel cromatográfico de 1,5 cm de largura e 12,5 cm de comprimento. O ponto de aplicação foi marcado a 1,5cm da extremidade inferior da fita. A cromatografia foi realizada em câmara saturada com fase móvel composta por acetato de amônio 1M/metanol na proporção 1:1. Após a corrida cromatográfica, a fita foi retirada da câmara, seca com jato de ar e encapada para posterior leitura.

A fita foi então segmentada em 10 segmentos de 1 cm cada, iniciando-se a partir do ponto de aplicação. Cada segmento foi transferido para tubos plásticos e posicionados sequencialmente na estante de contagem do contador Gama do tipo Cobra II. A leitura da radioatividade (em contagem por minuto – cpm) foi realizada na faixa de energia de 300 a 1200 keV.

A porcentagem de impureza radioquímica foi calculada utilizando a seguinte equação:

$$\% \text{ Impureza} = [(\text{Seg1} + \text{Seg2}) / (\text{Seg1} + \text{Seg2} + \dots + \text{Seg10})] \times 100$$

Onde:

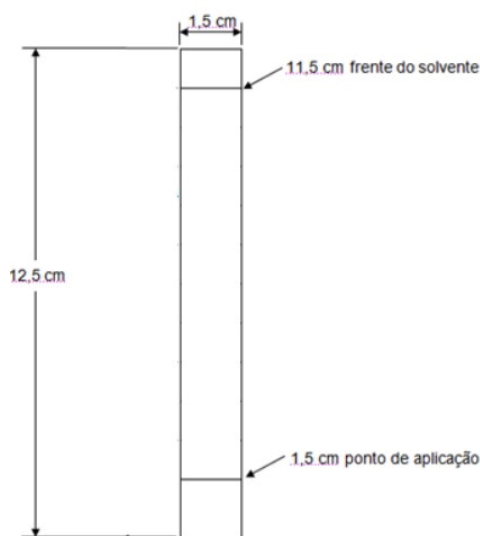
- % Impureza: representa a porcentagem da impureza radioquímica, atribuída à presença de $^{68}\text{GaCl}_3$.
- Seg 1 e 2: correspondem aos segmentos onde se concentram as impurezas (R_f de 0,1 a 0,2).
- Seg 8 a 10: correspondem ao radiofármaco marcado, com R_f entre 0,8 e 1,0.

O fabricante IPEN do kit liofilizado de PSMA-11 emprega o método de CCD para determinação da impureza radioquímica ^{68}Ga livre, conforme descrito no ensaio de CCD da monografia do radiofármaco ^{68}Ga -PSMA-11 da Farmacopeia Europeia, 11ed ¹⁴⁶.

Para efeito de comparação do valor obtido no ensaio de pureza radioquímica em CCD com o obtido para a síntese em módulo automatizado, a pureza radioquímica do produto será determinada pela subtração da porcentagem de impureza da contagem total (100%). Os valores obtidos serão expressos como média e desvio padrão das triplicatas.

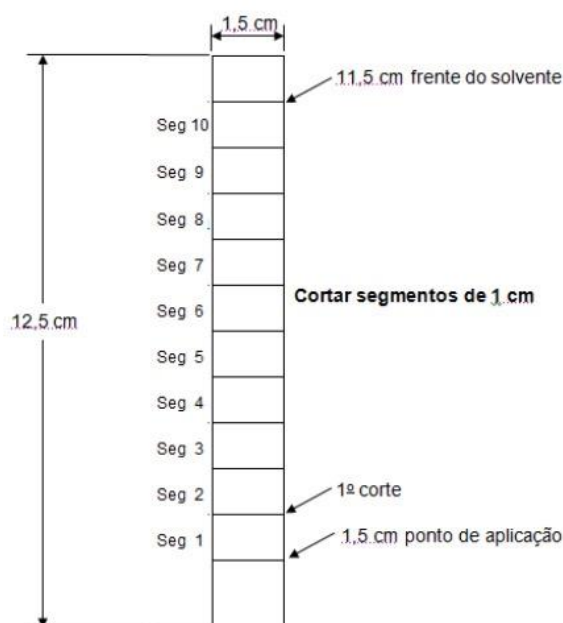
Abaixo, apresentam-se esquemas ilustrativos das etapas de aplicação da amostra na fita cromatográfica e do corte para leitura dos segmentos:

FIGURA 5. REPRESENTAÇÃO DA FITA UTILIZADA PARA CQ CCD – IPEN



Fonte: Dados da pesquisa.

FIGURA 6. REPRESENTAÇÃO DA FITA (SEGMENTADA) UTILIZADA PARA CQ CCD – IPEN



Fonte: Dados da pesquisa.

A pureza radioquímica da marcação do kit liofilizado de PSMA-11 produzido no IPEN também foi determinada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), em complemento ao ensaio de CCD, conforme previsto na monografia do produto ^{68}Ga -PSMA-11 da Farmacopeia Europeia 11ed¹⁴⁶. O método de CLAE possibilita avaliar a presença de possíveis espécies de degradação do peptídeo radiomarcado, não identificadas no CCD. O critério farmacopeico para este ensaio é de $\geq 95\%$ da radioatividade correspondente ao pico principal do produto ^{68}Ga -PSMA-11¹⁴⁶.

Os métodos de CCD e CLAE são complementares, sendo o primeiro empregado para a determinação da impureza (^{68}Ga livre) e o segundo para a pureza (porcentagem do ^{68}Ga -PSMA-11). A proposta do IPEN é realizar ambos os métodos para cada lote do kit liofilizado produzido, garantindo a avaliação completa da pureza radioquímica, conforme previsto na Farmacopeia Europeia. A análise por CLAE no ambiente da Radiofarmácia Hospitalar, entretanto, não foi possível de ser realizada, em virtude do custo elevado deste ensaio, normalmente não incorporado nos laboratórios das Radiofarmácias Hospitalares.

O método de análise por CLAE utilizado na determinação da porcentagem de pureza radioquímica (% de ^{68}Ga -PSMA-11) foi o seguinte: Fase móvel (A): ácido trifluoroacético (Sigma-Aldrich, Brasil), água purificada (0,1:99,9 V/V), fase móvel (B): ácido trifluoroacético (Sigma-Aldrich, Brasil), acetonitrila (Sigma-Aldrich, Brasil) (0,1:99,9 V/V). Foi utilizada uma coluna cromatográfica Symmetry[®] C18, 5 μm , Waters 250 X 4,6 mm. A corrida cromatográfica foi realizada sob fluxo de 0,6 mL/ min, utilizando o gradiente de 0 a 0,5 minutos 95% de A e 5% de B, de 0,5 a 10 minutos 60% A e 40% B, de 10 a 11 minutos 95% A e 5% B e de 11 a 16 minutos 95% A e 5% B, detecção UV a 280 nm e volume de injeção 100 μL ¹⁴⁶.

4.2.10 Tempo de preparo do ^{68}Ga -PSMA-11 com os kits de pronta marcação – IPEN (formulação congelada e liofilizada)

O tempo de preparo do radiofármaco ^{68}Ga -PSMA-11 utilizando o kit liofilizado desenvolvido pelo IPEN-CNEN foi avaliado por meio de ensaios manuais, conduzidos em bancada, considerando as seguintes etapas:

a) Etapas consideradas na cronometragem:

- Eluição do gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$;
- Adição da solução eluída ao frasco contendo o kit liofilizado;
- Incubação e reação de marcação;
- Coleta final do produto radiomarcado pronto para o controle de qualidade.

b) Número de ensaios realizados:

- Foram avaliados 10 processos de marcação manual utilizando o kit experimental liofilizado do IPEN.

c) Parâmetros avaliados:

- Tempo total de preparo (em minutos), desde a eluição do gerador até a obtenção do produto radiomarcado pronto para uso;
- Rendimento da marcação;
- Pureza radioquímica do produto final.

d) Expressão dos resultados:

- e) Os dados referentes ao tempo de preparo, rendimento e pureza radioquímica foram representados em forma de média e desvio padrão dos 10 ensaios realizados.

4.2.11 Análise comparativa dos métodos de marcação

Os resultados dos rendimentos dos processos, porcentagem de pureza radioquímica e tempo de preparo dos dois métodos foram comparados, avaliando de forma criteriosa as vantagens e desvantagens dos dois métodos. No presente estudo, foi realizado levantamento de custos relacionados aos dois métodos, considerando-se custos de reagentes envolvidos e horas homem.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Rendimento de marcação com o kit de PSMA-11 – IPEN (formulação congelada)

Foram realizadas na Radiofarmácia Hospitalar do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Santa Izabel, em Salvador – BA, nove marcações do kit de PSMA-11 na formulação congelada, desenvolvido pelo IPEN, utilizando-se eluato de gálio-68 proveniente de gerador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (Eckert & Ziegler, Alemanha). A atividade inicial de ^{68}Ga variou entre 677,1 MBq (18,3 mCi) e 1631,7 MBq (44,1 mCi). Todas as marcações foram conduzidas sob condições padronizadas: adição direta da solução de cloreto de gálio-68 ao frasco liofilizado, seguida de incubação à temperatura ambiente por 10 minutos. Ao final da reação, a atividade foi corrigida para o decaimento físico do radionuclídeo ($T_{1/2} = 67,7$ min), permitindo o cálculo acurado do rendimento de marcação.

Os resultados demonstraram rendimentos individuais variando entre 97,3% e 99,4%, com média de $98,26\% \pm 0,72\%$. Esses valores indicam alta eficiência do processo, mesmo em diferentes faixas de atividade utilizada, e confirmam a robustez da formulação congelada quanto à capacidade de incorporação do radioisótopo ao peptídeo (Tabela 3).

Estes resultados estão em consonância com dados previamente publicados, que demonstraram rendimentos superiores a 97% para formulações extemporâneas de PSMA-11 liofilizado, mesmo sem purificação prévia do eluato⁹⁶. Em estudos internacionais, kits comerciais com tecnologia semelhante apresentaram rendimentos médios entre 95% e 99%⁹⁷⁻⁹⁹, reafirmando o desempenho comparável da formulação desenvolvida no IPEN.

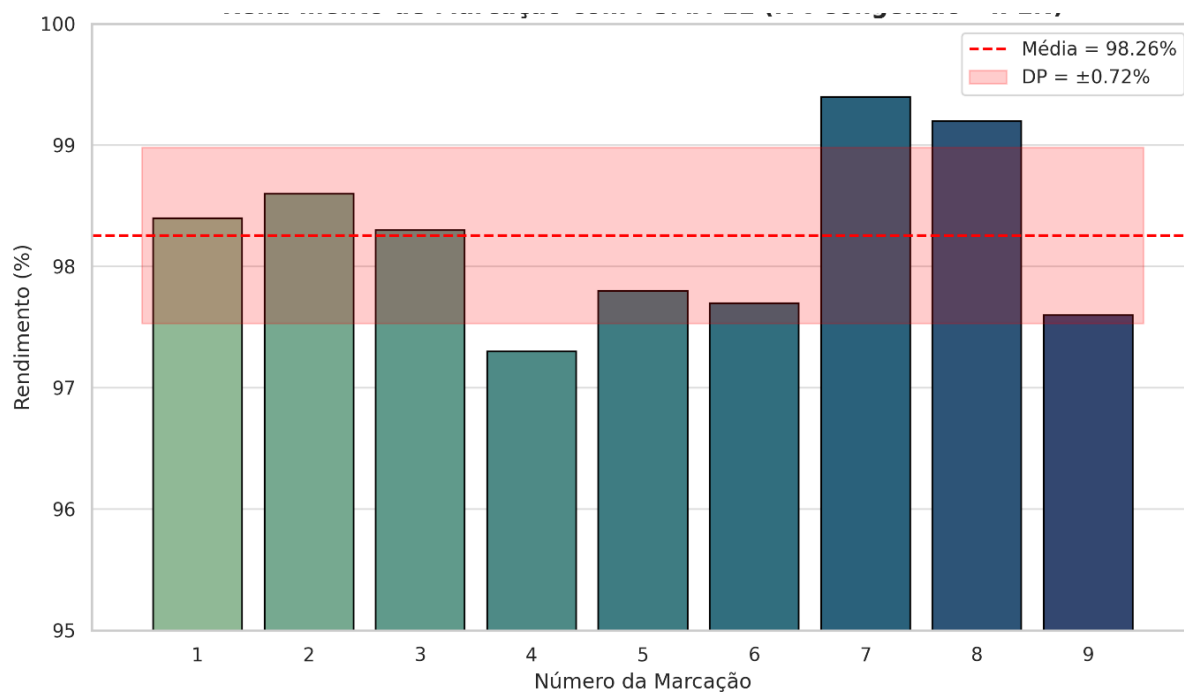
A elevada eficiência observada também corrobora a viabilidade do uso clínico desses kits em ambientes hospitalares, com vantagens logísticas, econômicas e operacionais. A simplicidade do preparo, aliada à curta duração da reação e à reprodutibilidade dos resultados, torna essa abordagem uma alternativa promissora frente aos métodos automatizados mais complexos.

TABELA 3. ATIVIDADES INICIAIS E CORRIGIDAS (APÓS 10 MINUTOS) DE GÁLIO-68 E RESPECTIVOS RENDIMENTOS (%) NAS MARCAÇÕES COM O KIT CONGELADO DE PSMA-11 (IPEN).

Marcação	Atividade Inicial MBq (mCi)	Atividade após 10 min MBq (mCi)	Rendimento (%)
1	1631,7 (44,1)	1472,6 (39,8)	98,4
2	1609,5 (43,5)	1450,4 (39,2)	98,6
3	1598,4 (43,2)	1443 (39,0)	98,3
4	1065,6 (28,8)	962 (26,0)	97,3
5	1039,7 (28,1)	936,1 (25,3)	97,8
6	1021,2 (27,6)	921,3 (24,9)	97,7
7	736,3 (19,9)	662,3 (17,9)	99,4
8	717,8 (19,4)	647,5 (17,5)	99,2
9	677,1 (18,3)	610,5 (16,5)	97,6
Rendimento médio			98,26% $\pm$ 0,72%

Fonte: Dados da pesquisa

FIGURA 7. RENDIMENTO PERCENTUAL DE MARCAÇÃO DO PSMA-11 COM GÁLIO-68 UTILIZANDO O KIT NA FORMULAÇÃO CONGELADA (IPEN). A LINHA TRACEJADA REPRESENTA O VALOR MÉDIO DOS RENDIMENTOS OBTIDOS NAS NOVE MARCAÇÕES E A FAIXA SOMBREADA INDICA O DESVIO PADRÃO.



Fonte: Dados da pesquisa

A Figura 7 apresenta a distribuição gráfica dos rendimentos obtidos nas nove marcações realizadas com o kit congelado de PSMA-11. Observa-se uma homogeneidade dos resultados, com valores consistentemente acima de 97% e estreita variação entre os processos, reforçando a robustez da metodologia utilizada. A pequena dispersão entre os dados evidencia a reprodutibilidade da formulação, característica desejável em produtos para uso clínico em medicina nuclear.

Essa uniformidade nos rendimentos de incorporação do ^{68}Ga ao PSMA-11 está alinhada com os padrões de desempenho relatados para kits extemporâneos e liofilizados desenvolvidos em diferentes centros internacionais⁹⁶⁻⁹⁹. A análise gráfica complementa os dados tabulares ao facilitar a visualização do perfil de eficiência da marcação, especialmente no contexto da aplicação hospitalar descentralizada, onde a confiabilidade do processo de marcação é essencial⁹⁶.

5.2 Resultados das marcações realizadas em módulo de síntese automatizado (conjunto de reagentes RPHPROSTAPET – RPH)

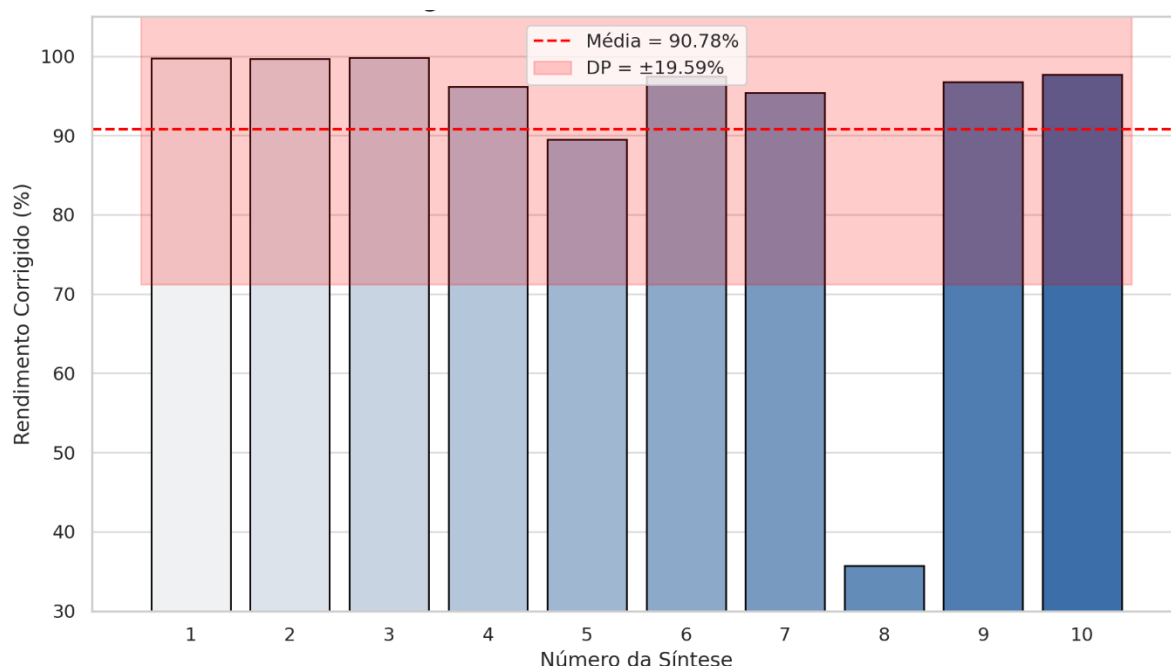
A Tabela 4 apresenta os dados das dez sínteses realizadas com o kit RPHPROSTAPET em módulo automatizado, considerando a atividade corrigida para o decaimento do gálio-68 conforme descrito na bula do fabricante. Os rendimentos corrigidos variaram entre 35,7% e 99,82%, com média de $93,77\% \pm 17,77\%$, conforme ilustrado na Figura 8.

TABELA 4. RESULTADOS DAS SÍNTESES EM MÓDULO AUTOMATIZADO – KIT RPHPROSTAPET

Atividade de eluição semanal do gerador	Atividade Produto (L) (mCi)	Atividade Resíduo (W) (mCi)	Atividade Total (mCi)	Atividade Corrigida (mCi)	Rendimento Corrigido (%)	Rendimento Real (%) Considerando Atividade de eluição semanal do gerador
1565,1 (42,3)	1206,2 (32,6)	3,0 (0,08)	1209,2 (32,6)	1069,3 (28,9)	99,8	68,3
1565,1 (42,3)	1246,9 (33,7)	4,1 (0,11)	1251,0 (33,8)	1106,3 (29,9)	99,7	70,7
1554,0 (42,0)	1243,2 (33,6)	2,2 (0,06)	1245,4 (33,7)	1101,5 (29,8)	99,8	70,9
1494,8 (40,4)	1013,8 (27,4)	41,1 (1,11)	1054,9 (28,5)	933,1 (25,2)	96,1	65,2
1431,9 (38,7)	995,3 (26,9)	116,9 (3,16)	1112,2 (30,0)	983,5 (26,6)	89,5	68,7
1428,2 (38,6)	1050,8 (28,4)	27,8 (0,75)	1078,5 (29,1)	953,9 (25,8)	97,4	66,8
1320,9 (35,7)	1043,4 (28,2)	50,3 (1,36)	1093,7 (29,6)	967,2 (26,1)	95,4	73,2
1209,9 (32,7)	266,4 (7,2)	479,9 (12,9)	746,3 (20,2)	660,1 (17,8)	35,7	54,6
1091,5 (29,5)	999,0 (27,0)	33,7 (0,91)	1032,7 (27,9)	913,5 (24,7)	96,7	83,7
1065,6 (28,8)	799,2 (21,6)	19,2 (0,52)	818,4 (22,1)	723,7 (19,6)	97,7	67,9

Fonte: Dados da pesquisa.

FIGURA 8. RENDIMENTO CORRIGIDO DAS MARCAÇÕES COM O KIT RPHPROSTAPET EM MÓDULO AUTOMATIZADO. A LINHA TRACEJADA REPRESENTA A MÉDIA DOS RENDIMENTOS (93,77%) E A FAIXA SOMBREADA INDICA O DESVIO PADRÃO ($\pm 17,77\%$).



Fonte: Dados da pesquisa.

Observa-se que, embora a maioria dos rendimentos esteja acima de 95%, um dos processos (síntese 8) apresentou rendimento consideravelmente inferior, impactando a média global e contribuindo para o aumento do desvio padrão. Esse resultado sugere que o método automatizado pode estar mais sujeito a variações operacionais, como perdas por adsorção em linhas e cartuchos, volume morto nos frascos de resíduo e eficiência de transferência entre compartimentos internos do módulo. Essas limitações já foram apontadas em estudos prévios sobre sínteses automatizadas de PSMA-11 com gálio-68¹⁰¹⁻¹⁰².

Além disso, o método de cálculo do rendimento descrito na bula do fabricante do kit RPHPROSTAPET (“Rendimento Corrigido” na Tabela 4), considera apenas a razão entre as atividades dos frascos L e W, sem corrigir o decaimento radioativo ou considerar perdas físicas no sistema. Isso pode levar à superestimação da eficiência real do processo, como mostra o cálculo do “Rendimento Real” na Tabela 4, que considera a atividade de entrada de gálio-68 no módulo, a partir da medida de eluição semanal do gerador¹⁰². A partir deste cálculo, o rendimento da síntese em módulo está em torno de 70%. De fato, recomendações internacionais, como as publicadas

na Farmacopeia Europeia e por Hennrich et al., indicam a necessidade de aplicar correções de decaimento e avaliar perdas técnicas para uma representação mais fidedigna da eficiência de marcação¹⁰³⁻¹⁰⁴.

Portanto, apesar dos altos rendimentos observados na maioria dos processos, calculados a partir das atividades do frasco do produto e frasco de rejeito, a perda real de radioatividade no processo é significativa, da ordem de 30%, e a variabilidade entre sínteses reforça a importância da padronização operacional, manutenção adequada do módulo e controle rigoroso dos parâmetros críticos durante a execução das reações automatizadas.

5.3 Resultados das marcações de kits PSMA-11 liofilizados produzidos pelo IPEN (Gerador Eckert & Ziegler)

A Tabela 5 apresenta os resultados das marcações manuais realizadas com o kit PSMA-11 liofilizado produzido pelo IPEN, utilizando eluato de gálio-68 proveniente de gerador Eckert & Ziegler. A pureza radioquímica foi determinada por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando como fase móvel acetato de amônio 1M/metanol (1:1), com tempo de migração de aproximadamente 15 minutos. As impurezas, especialmente o ⁶⁸Ga na forma livre (⁶⁸GaCl₃), foram identificadas nos primeiros centímetros da fita cromatográfica, conforme descrito por protocolos validados em estudos de caracterização de radiofármacos PSMA-11 com gálio-68¹⁰⁵⁻¹⁰⁶.

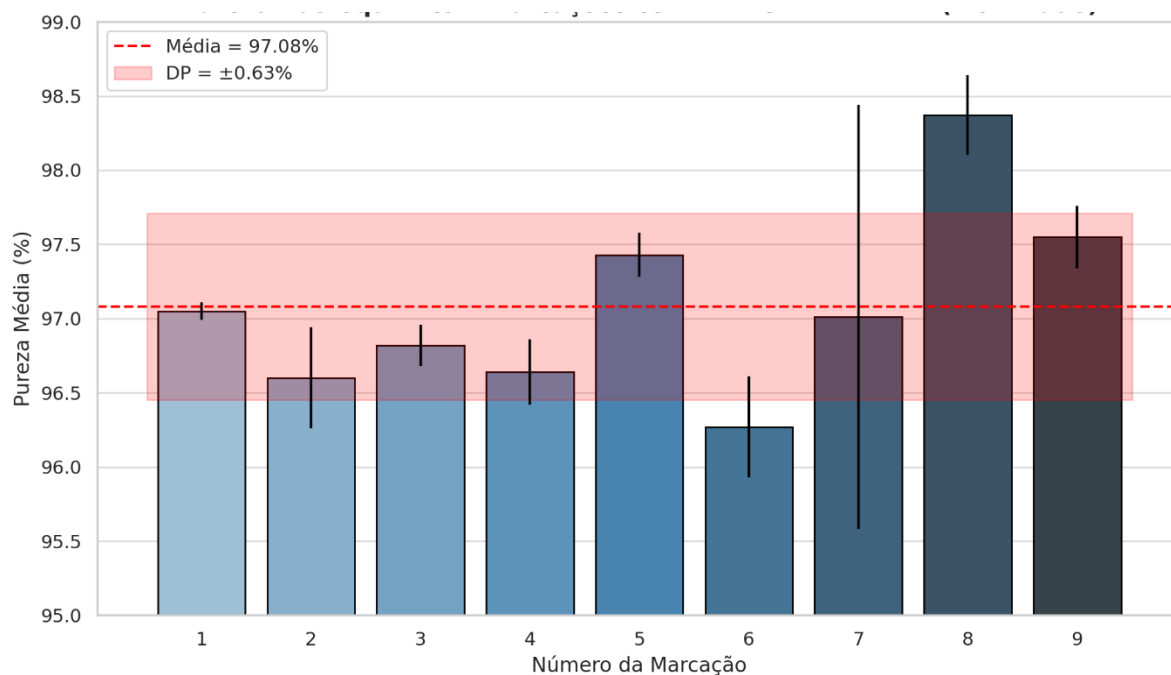
Os valores obtidos de pureza radioquímica variaram entre 96,27% e 98,37%, com média de 97,21% ± 0,57%, o que demonstra alta reprodutibilidade entre as diferentes marcações. A Figura 9 ilustra os resultados individuais com seus respectivos desvios padrão, permitindo visualizar a baixa dispersão dos dados entre os ensaios realizados.

TABELA 5. RESULTADOS de PUREZA RADIOQUÍMICA DAS MARCAÇÕES COM O KIT PSMA-11 LIOFILIZADO COM GALIO-68

Marcação	Pureza Radioquímica Média de 3 fitas (%)
1	97,05 ± 0,06
2	96,60 ± 0,34
3	96,82 ± 0,14
4	96,64 ± 0,22
5	97,43 ± 0,15
6	96,27 ± 0,34
7	97,01 ± 1,43
8	98,37 ± 0,27
9	97,55 ± 0,21
Média	97,21 ± 0,57

Fonte: Base de registro de marcações de PSMA-11 com galio-68 realizadas no IPEN com o gerador Eckert & Ziegler

FIGURA 9. PUREZA RADIOQUÍMICA DAS MARCAÇÕES DO KIT DE PSMA-11 LIOFILIZADO DO IPEN (N=9). A LINHA TRACEJADA INDICA A MÉDIA DOS VALORES (97,21%) E A ÁREA SOMBREADA REPRESENTA O DESVIO PADRÃO GLOBAL (±0,57%).



Fonte: Dados da pesquisa.

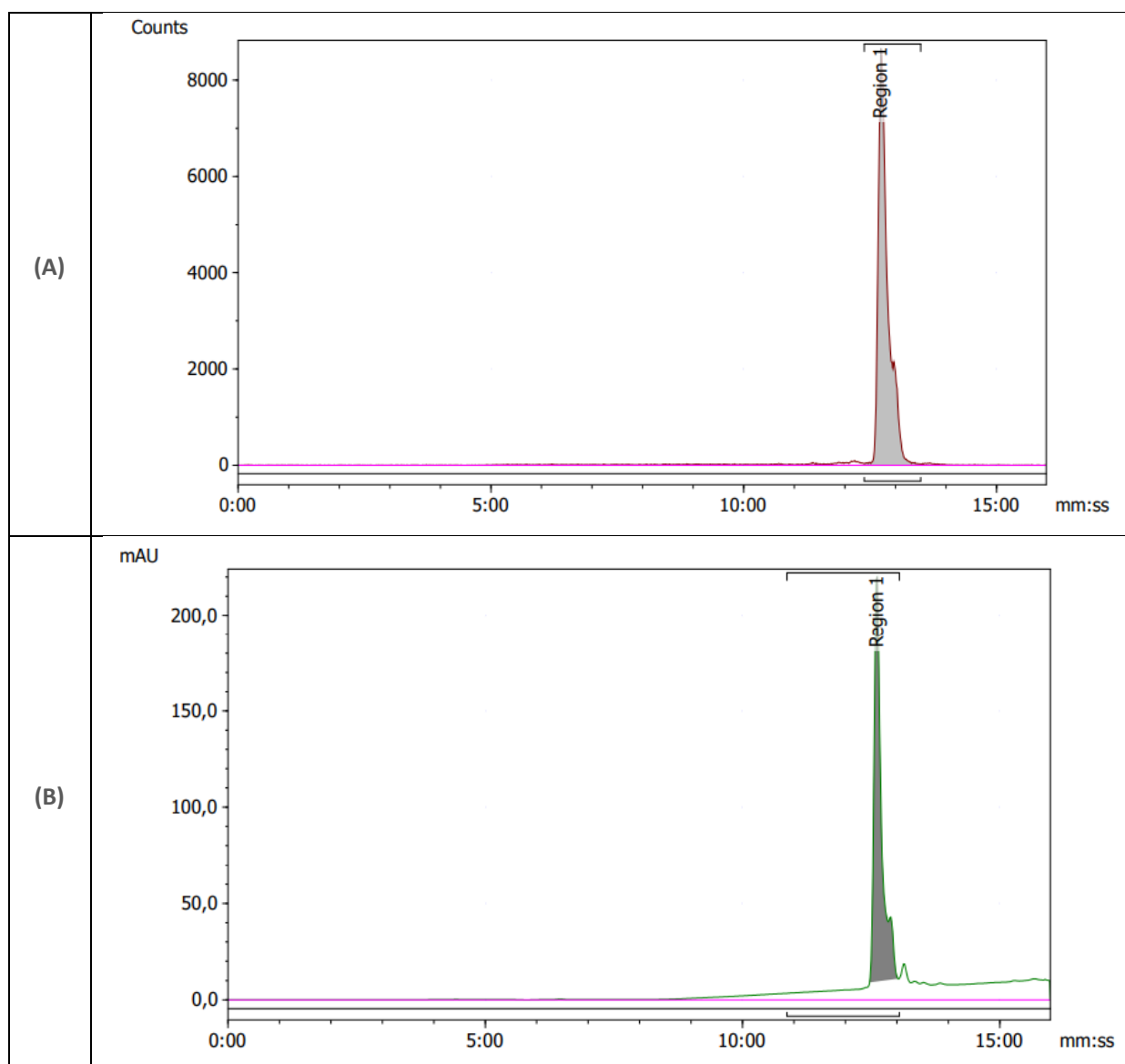
Os resultados obtidos estão de acordo com dados previamente publicados sobre formulações extemporâneas de PSMA-11 liofilizado, que relataram purezas superiores a 97% sem necessidade de purificação prévia do eluato do gerador¹⁰⁷. Estudos realizados com kits comerciais de composição similar também relataram desempenho equivalente, reforçando a viabilidade da formulação nacional para uso hospitalar¹⁰⁸.

A padronização da metodologia analítica, baseada em CCD com fase móvel de acetato de amônio/metanol, assegura a comparabilidade entre formulações comerciais e experimentais, como preconizado por guias de validação da Farmacopeia Europeia e diretrizes da Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA)¹⁰⁹⁻¹¹⁰. Além disso, os baixos desvios padrão observados confirmam a consistência do processo de marcação, tornando esse kit uma alternativa robusta e confiável para ambientes com infraestrutura básica de radiofarmácia.

Como a proposta do kit liofilizado envolve a produção de lotes industriais, para futura comercialização na forma de reagente para pronta marcação com registro sanitário, a liberação dos lotes industriais contará com a realização do ensaio de CLAE, além do ensaio de CCD para determinar a % da espécie ^{68}Ga -PSMA-11, além da determinação da impureza ^{68}Ga livre. Isso traz mais segurança para a utilização do kit radiomarcado, possibilitando à Radiofarmácia Hospitalar realizar apenas o controle de CCD, pois o controle de CLAE já foi realizado na liberação do lote do kit.

A Figura 10 representa um perfil de CLAE de uma das marcações realizadas com o kit liofilizado de PSMA-11 produzido pelo IPEN. Todas as marcações realizadas apresentaram perfil semelhante, com a porcentagem do pico principal, correspondente ao produto ^{68}Ga -PSMA-11 atendendo ao critério farmacopeico ($\geq 95\%$).

FIGURA 10. PERFIL CROMATOGRÁFICO EM CLAE REPRESENTATIVO DA MARCAÇÃO DO KIT DE PSMA-11 LIOFILIZADO DO IPEN COM GALIO-68. A PORCENTAGEM DO PICO PRINCIPAL DE 68GA-PSMA-11 (%ROI = 100%) ATENDEU AO CRITÉRIO FARMACOPEICO ($\geq 95\%$).



Fase móvel (A): ácido trifluoroacético: água purificada (0,1:99,9 V/V), fase móvel (B): ácido trifluoroacético: acetonitrila (0,1:99,9 V/V), coluna cromatográfica C18, 5 μ m, 250 X 4,6 mm, volume de injeção 100 μ L; fluxo de 0,6 mL/ min, gradiente de 0 a 0,5 minutos 95% de A e 5% de B; de 0,5 a 10 minutos 60% A e 40% B; de 10 a 11 minutos 95% A e 5% B e de 11 a 16 minutos 95% A e 5% B; detector radioativo (A) e UV a 280 nm (B). A duplicidade do pico radioativo representa espécies isoméricas do produto radiomarcado.

Fonte: Dados da pesquisa.

5.4 Comparação dos rendimentos corrigidos entre os dois métodos

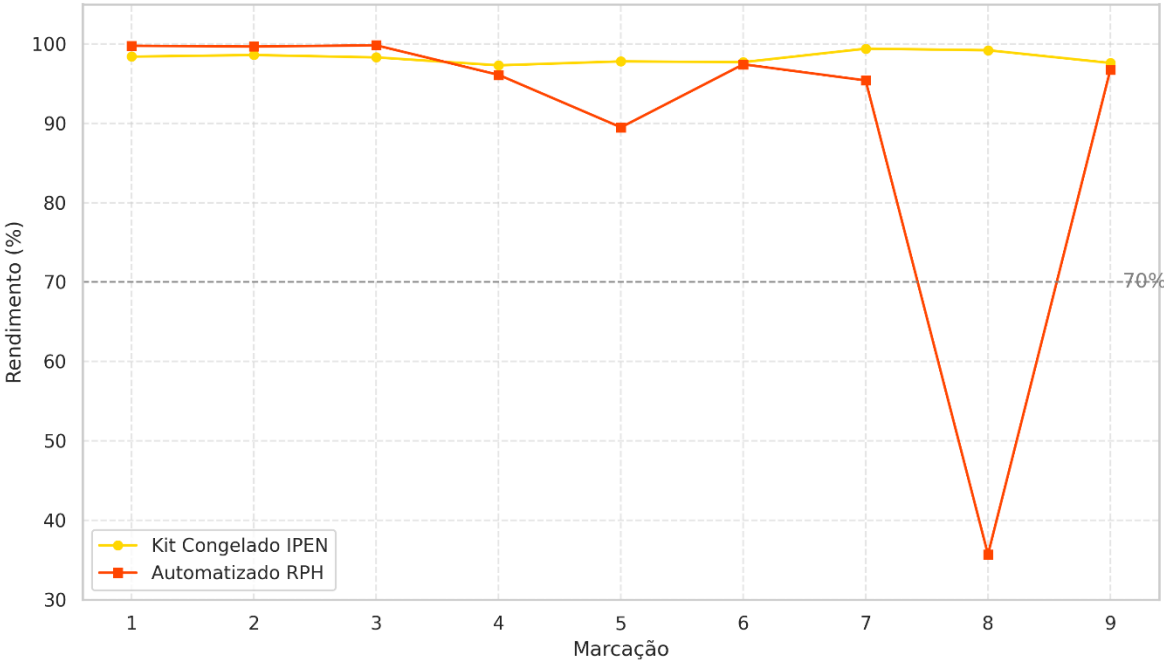
A Figura 11 apresenta a comparação dos rendimentos corrigidos (%) das marcações com PSMA-11 empregando duas abordagens distintas: o método manual com kit congelado produzido pelo IPEN e o método em módulo de síntese automatizado com o kit comercial RPHPROSTAPET. Os dados foram calculados com base na atividade final corrigida para o decaimento do gálio-68 (67,7 min), em relação à atividade empregada no início da marcação.

De acordo com a literatura, métodos automatizados geralmente apresentam rendimentos superiores a 95% e maior reprodutibilidade, atribuída à padronização do processo e à redução da manipulação humana¹¹¹. Em estudos utilizando módulos como o GAIA (Eckert & Ziegler), por exemplo, foram relatados rendimentos médios de $97,3\% \pm 9,8\%$ para sínteses automatizadas, em comparação com $87,1\% \pm 9,4\%$ para marcações manuais¹¹². Outros autores também apontam rendimentos entre 96% e 101% para kits comerciais automatizados, dependendo do protocolo, do número de geradores e da eficiência do módulo¹¹³.

No presente estudo, no entanto, observou-se um comportamento distinto. O método manual com kit congelado do IPEN apresentou rendimento médio corrigido de $98,2\% \pm 0,6\%$, com baixa variabilidade entre as marcações. Já o método automatizado apresentou um rendimento médio inferior de $94,2\% \pm 18,4\%$, com maior desvio padrão, sobretudo devido à ocorrência de uma síntese com rendimento anormalmente baixo (35,7%, evidenciado visualmente na Figura 8, por estar abaixo da linha tracejada de 70%).

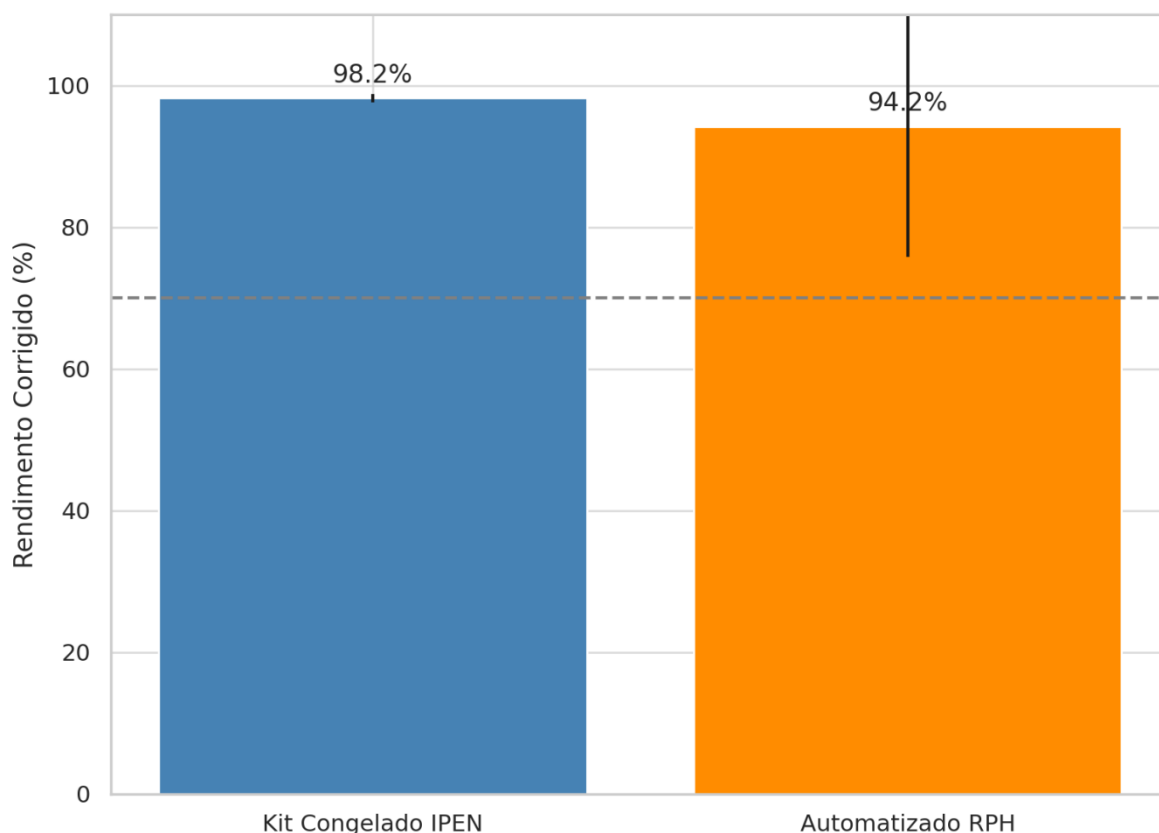
Portanto, apesar das vantagens teóricas associadas à automação, os resultados do presente estudo sugerem que o método manual com kit congelado IPEN demonstrou maior reprodutibilidade e estabilidade de rendimento nas condições operacionais analisadas. Isso reforça a viabilidade do uso clínico desse tipo de kit, sobretudo em contextos nos quais a simplicidade operacional, a previsibilidade do rendimento e o baixo custo são fatores relevantes¹¹⁶.

FIGURA 11. COMPARAÇÃO DOS RENDIMENTOS CORRIGIDOS (%) ENTRE O MÉTODO MANUAL (KIT CONGELADO IPEN) E O MÉTODO AUTOMATIZADO (KIT RPHPROSTAPET – RPH). A LINHA TRACEJADA EM 70% INDICA O LIMITE MÍNIMO DE RENDIMENTO ACEITÁVEL PARA PRODUÇÃO DE RADIOFÁRMACOS COM SEGURANÇA E QUALIDADE.



Fonte: Dados da pesquisa.

FIGURA 12. COMPARAÇÃO DOS RENDIMENTOS MÉDIOS CORRIGIDOS (%) COM DESVIO PADRÃO ENTRE OS MÉTODOS DE MARCAÇÃO MANUAL (KIT CONGELADO IPEN) E AUTOMATIZADO (KIT RPHPROSTAPET).



Fonte: Dados da pesquisa.

A Figura 12 apresenta a comparação entre os rendimentos médios corrigidos obtidos com os dois métodos de marcação do PSMA-11 com gálio-68, incluindo os respectivos desvios padrão. O kit congelado IPEN alcançou média de 98,2% $\pm$ 0,6, enquanto o kit automatizado (RPHPROSTAPET) apresentou média de 94,2% $\pm$ 18,4.

A ampla variação observada nos resultados do método automatizado reflete a suscetibilidade a falhas operacionais em módulos de síntese, como obstruções em válvulas, perdas em cartuchos de purificação ou imprecisões em volumes críticos, o que já foi reportado em literatura especializada¹¹⁷⁻¹¹⁹. Por outro lado, o kit congelado IPEN demonstrou elevada consistência nos resultados, sugerindo uma formulação robusta e adequada mesmo para ambientes hospitalares sem infraestrutura automatizada.

Essa estabilidade técnica, associada à simplicidade do preparo, reforça o potencial do produto IPEN para ampliação do acesso ao diagnóstico molecular do

câncer de próstata, com qualidade compatível aos padrões exigidos por guias internacionais¹²⁰.

5.5 Resultados dos testes de pureza radioquímica dos produtos obtidos pelos dois métodos

A Figura 13 e Tabela 6 apresentam os valores médios e individuais, respectivamente, de pureza radioquímica obtidos para os produtos marcados com PSMA-11, utilizando os três métodos avaliados. Os resultados indicam que todas as formulações atenderam aos critérios de pureza radioquímica superiores a 95%, sendo, portanto, compatíveis com os padrões regulatórios exigidos para aplicação clínica¹²¹.

De fato, é preciso ressaltar que de acordo com a monografia do produto 68Ga-PSMA-11 da Farmacopeia Europeia 11ed ¹⁴⁶, a pureza radioquímica é determinada pelo método de CLAE, enquanto que o método de CCD é restrito à determinação da impureza 68Ga livre. Para efeito de comparação dos métodos, como o método de CLAE não poderia ser reproduzido para as marcações realizadas no ambiente da Radiofarmácia Hospitalar e como o fabricante do kit para síntese em módulo automatizado orienta o cálculo de determinação da pureza radioquímica a partir do método de CCD, este método foi empregado para a comparação dos processos de marcação direta e em módulo de síntese do PSMA-11.

O kit RPH PRPROSTAPET, empregado na síntese em módulo automatizado, apresentou a maior pureza média: 98,79% $\pm$ 1,07, seguido pelo kit congelado IPEN com 98,14% $\pm$ 1,16, e pelo kit liofilizado IPEN, com 96,97% $\pm$ 0,79. Todos os valores foram obtidos por análise de cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando a mesma fase móvel (acetato de amônio 1M/metanol, 1:1), o que assegura a comparabilidade dos dados.

Os resultados obtidos com o kit RPH PRPROSTAPET em módulo automatizado estão em consonância com os relatados para outros kits comerciais semelhantes, como o Locametz®, que demonstraram pureza radioquímica entre 98% e 99,6%, com rendimentos médios entre 91% e 102%¹²². Já estudos comparativos envolvendo kits manuais e automatizados demonstraram que, embora a pureza radioquímica de ambos os métodos seja elevada, diferenças inferiores a 2% podem

ocorrer, sendo atribuídas, principalmente, à variabilidade operacional presente em métodos manuais¹²³.

A leve superioridade da marcação em módulo automatizado deve ser atribuída ao fato de que os cassetes empregados nas sínteses automatizadas possuem colunas de purificação (também denominados cartuchos de purificação), que retiram galio-68 livre presente na preparação após o processo de radiomarkação, reduzindo, deste modo, a porcentagem de impureza a níveis próximos de zero. A pureza radioquímica elevada também pode ser atribuída à maior padronização e controle de variáveis promovidos pelos módulos de síntese automatizada, o que reduz a influência de erros humanos e oscilações no ambiente de produção¹²⁴.

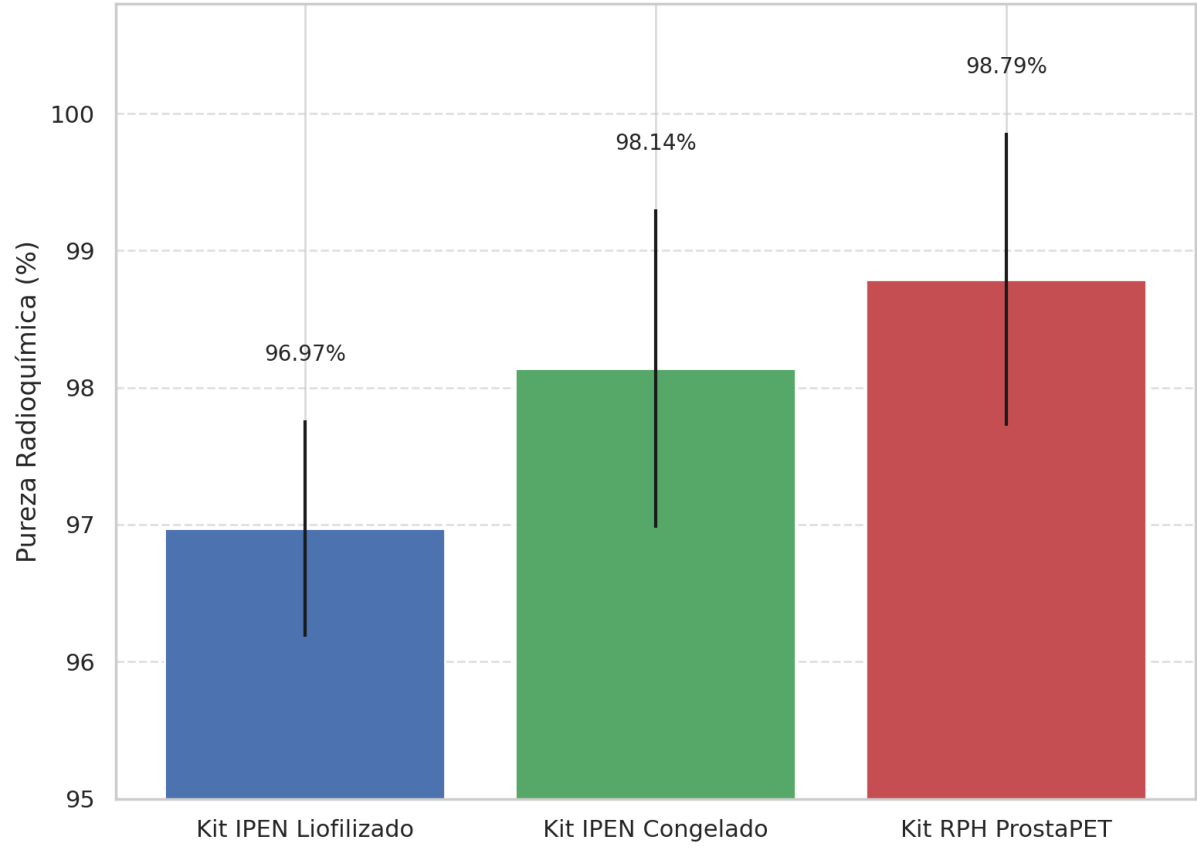
Por outro lado, os kits IPEN para marcação direta, não pressupõem etapa de purificação após o processo de radiomarkação, carreando pequenas porcentagens de galio-68 livre, porém, atendendo ao critério de aceitação farmacopeico ($\leq 3\%$ de galio-68 na forma livre). A preparação liofilizada apresentou maior variabilidade, que pode ser atribuída ao próprio processo de liofilização que pode ocasionar perda parcial de massa do peptídeo, com reflexo na pureza radioquímica da preparação, apesar da formulação liofilizada do IPEN conter manitol para prevenir a perda em massa da proteína. O IPEN ainda não desenvolveu o método para quantificação do peptídeo da formulação liofilizada proposta.

Outro fator que pode estar relacionado à menor porcentagem de pureza radioquímica da preparação liofilizada refere-se à sensibilidade do processo à execução manual, uma vez que toda a preparação é dependente do operador.

Ainda assim, todos os produtos avaliados demonstraram-se aptos ao uso clínico, com purezas superiores a 95%, reforçando a robustez e a aplicabilidade das formulações desenvolvidas.

A escolha entre os métodos poderá considerar aspectos como custo, infraestrutura local e escala de produção, sendo que os kits manuais representam uma alternativa viável para centros sem acesso a equipamentos automatizados, requerendo, inclusive, infraestrutura mais modesta que a requerida para a marcação em módulo de síntese automatizado, pois, apesar de ser considerado um sistema fechado, o produto sintetizado passa por processo de filtração esterilizante, requerendo maior controle do ambiente de preparação e do processo para evitar contaminação microbológica do lote.

FIGURA 13. PUREZA RADIOQUÍMICA MÉDIA DO PRODUTO 68Ga-PSMA-11 OBTIDO PELOS TRÊS MÉTODOS DE MARCAÇÃO COM GÁLIO-68, COM RESPECTIVOS DESVIOS PADRÃO.



Fonte: Dados da pesquisa.

TABELA 6. VALORES INDIVIDUAIS DE PUREZA RADIOQUÍMICA OBTIDOS NAS DIFERENTES MARCAÇÕES REALIZADAS COM OS TRÊS TIPOS DE KITS AVALIADOS.

Marcação	Kit IPEN Liofilizado (%)	Kit IPEN Congelado (%)	Kit RPH ProstaPET Síntese automatizada (%)
1	97,05 %	98,04 %	99,99 %
2	96,60 %	99,06 %	98,00 %
3	96,82 %	96,03 %	99,00 %
4	95,64 %	99,00 %	98,06 %
5	97,43 %	96,80 %	98,00 %
6	96,27 %	99,06 %	99,00 %
7	97,01 %	98,70 %	99,99 %
8	98,37 %	97,40 %	99,99 %
9	97,55 %	99,20 %	97,08 %

Fonte: Dados da pesquisa

Observa-se que os três métodos atingiram resultados consistentes e superiores a 95%, mantendo-se dentro dos critérios estabelecidos para uso clínico.

O desempenho do kit congelado do IPEN e do kit comercial RPH para síntese automatizada destaca-se pela baixa variabilidade entre as marcações, evidenciando boa estabilidade nos procedimentos. Já o kit liofilizado, embora também eficaz, apresentou leve dispersão nos resultados, condizente com particularidades do processo manual. A análise detalhada desses dados contribui para a compreensão do comportamento operacional de cada formulação frente às exigências regulatórias.

5.6 Tempo total de preparo

A Tabela 7, ilustra a comparação do tempo total de preparo entre os três métodos de marcação de PSMA-11 com gálio-68. Os métodos manuais com kits IPEN (liofilizado e congelado) apresentaram tempos médios semelhantes (15 minutos), resultado da soma entre o tempo fixo de reação (10 minutos) e o tempo estimado para eluição manual do gerador (5 minutos).

Por outro lado, o método em módulo automatizado com o kit RPHPROSTAPET apresentou maior duração total (45 minutos), refletindo a complexidade do preparo do módulo de síntese, incluindo montagem do cassete, testes de pressão e integridade, além da própria reação de marcação.

Esses dados ressaltam uma das principais vantagens operacionais dos kits manuais: a agilidade no preparo, que pode ser estratégica em contextos clínicos com menor infraestrutura ou alta demanda. Contudo, o método automatizado ainda oferece maior segurança, padronização e menor exposição do operador à radiação.

TABELA 7. TEMPO TOTAL MÉDIO DE PREPARO DOS RADIOFÁRMACOS POR MÉTODO DE MARCAÇÃO.

Método de Marcação	Tipo de Procedimento	Tempo Médio (min)	Fonte / Justificativa
Kit Liofilizado IPEN	Manual (ambiente de pesquisa)	15 (10 marcação + 5 eluição)	Procedimentos relatados por operador (IPEN) e manual do fabricante
Kit Congelado IPEN	Manual (radiofarmácia)	15 (10 marcação + 5 eluição)	Relatos operacionais e bula do gerador da itG
RPHPROSTAPET	Automatizado (módulo itG)	45 (15 marcação + 30 preparo)	Estimativa com base em bula do fabricante e literatura

Fonte: Dados da pesquisa.

5.7 Avaliação qualitativa dos métodos de radiomarcção do PSMA-11 com gálio-68: comparação entre abordagem manual e automatizada

A escolha entre métodos de marcação manual ou automatizada do PSMA-11 com gálio-68 depende de múltiplos fatores técnicos, estruturais e operacionais. A Tabela 8 apresenta uma comparação qualitativa entre essas abordagens, considerando critérios como infraestrutura necessária, tempo de preparo, reprodutibilidade, exposição ocupacional e custos operacionais.

O método automatizado, representado no presente estudo pelo kit RPHPROSTAPET associado ao módulo de síntese da itG, exige maior infraestrutura, incluindo cassetes descartáveis e software dedicado, o que o torna ideal para serviços com grande demanda e necessidade de alta padronização operacional. A automatização reduz o risco de exposição ocupacional e facilita o controle de qualidade, com etapas mais homogêneas e menos dependentes do operador. No entanto, apresenta maior custo por dose, devido ao uso de consumíveis específicos como os cassetes e cartuchos de purificação, além da necessidade de manutenção especializada dos equipamentos utilizados¹²⁵⁻¹²⁶.

Por outro lado, os métodos manuais como os kits IPEN avaliados neste trabalho (formulações congelada e liofilizada), demonstram vantagens em ambientes com infraestrutura limitada ou para fins de pesquisa e desenvolvimento. Seu preparo

rápido, com uso de materiais básicos e possibilidade de intervenções durante o processo, permite maior flexibilidade e redução de custos, embora a variabilidade entre operadores possa influenciar os resultados¹²⁷.

Estudos prévios indicam que, embora o método automatizado tenda a apresentar maior reprodutibilidade e menor variabilidade nos parâmetros críticos como rendimento e pureza radioquímica, os métodos manuais, quando bem conduzidos, também atingem níveis de desempenho compatíveis com os requisitos regulatórios, com tempo total de processo menor e custo reduzido¹²⁸⁻¹²⁹. A escolha deve considerar o perfil do serviço, os recursos disponíveis e a finalidade clínica ou experimental da marcação.

TABELA 8. AVALIAÇÃO QUALITATIVA DE AMBOS OS MÉTODOS.

Critério	Método Automatizado (RPHPROSTAPET)	Método Manual (Kit IPEN)
Infraestrutura necessária	Alta – requer módulo de síntese, cassete, sistema pressurizado, software dedicado e área de prepare classificada grau C	Baixa – pode ser realizada com bancada, área não classificada, e eluição manual do gerador
Preparação do sistema	Exige montagem do cassete, testes de pressão e integridade	Preparação direta da solução tampão e reconstituição do frasco liofilizado
Tempo total de trabalho (setup + reação)	Médio a longo (~30–40 min com montagem)	Curto (~15–20 min total incluindo preparação)
Grau de automação	Alto – operação é controlada por software	Nenhum – operação manual integral
Reprodutibilidade	Alta – padronizada por sistema automático	Pode variar com operador e condições locais
Facilidade de controle de qualidade	Facilitado pelo processo automatizado, com frascos separados	Requer controle rigoroso manual e técnico de cada etapa
Risco de exposição ocupacional	Baixo – sistema fechado	Maior – etapas abertas e contato com frascos radioativos
Flexibilidade para ajustes ou correções	Baixa – depende do script e do sistema	Alta – operador pode intervir no processo
Custo operacional (cassete, reagentes)	Alto – cassete descartável e consumíveis	Reduzido – uso de reagentes básicos
Indicação de uso	Serviços com grande demanda e estrutura completa	Centros com menor volume e foco em pesquisa/validação

Fonte: Dados da pesquisa.

5.8 Considerações sobre exposição

Embora este estudo não tenha incluído medições diretas de dose ou taxa de exposição à radiação durante os procedimentos de marcação, é possível realizar uma análise qualitativa com base nas características operacionais dos métodos avaliados, à luz da literatura especializada.

No método com módulo automatizado de síntese com o kit RPHPROSTAPET, a eluição do gerador de gálio-68 e as etapas subsequentes do processo ocorrem em um sistema fechado e automatizado, com controle via software, que integra blindagens físicas e monitoramento remoto. Essa abordagem reduz significativamente o risco de exposição ocupacional, já que o operador não entra em contato direto com o material radioativo durante as etapas críticas da síntese. Estudos demonstram que sistemas automatizados reduzem a dose recebida por profissionais da radiofarmácia em até 80% em comparação com métodos manuais, especialmente durante a eluição e transferência do radioisótopo¹³⁰.

Por outro lado, nos métodos manuais de marcação com os kits IPEN, tanto liofilizado quanto congelado, a eluição do gerador é realizada por meio de seringas blindadas e manipulação direta do eluato, o que implica maior potencial de exposição ocupacional. Ainda que sejam adotadas medidas de proteção radiológica, como uso de blindagens, pinças e anteparos, há maior risco durante a coleta da fração desejada e a injeção no frasco do peptídeo¹³¹.

No entanto, o tempo total de exposição é também um fator relevante. Enquanto o processo automatizado pode durar até 45 minutos (incluindo preparo e síntese), o método manual, mesmo com maior contato direto com material radioativo, apresenta tempo total de manipulação inferior a 15 minutos. Isso significa que, embora o risco de exposição pontual seja maior no método manual, o tempo de permanência do profissional em áreas críticas é reduzido, o que pode mitigar parte do risco¹³².

Assim, a avaliação da exposição ocupacional deve considerar não apenas o grau de automação, mas também a duração da manipulação, o tipo de blindagem empregada, e a infraestrutura do serviço. Em serviços com alta demanda e estrutura avançada, os sistemas automatizados oferecem maior segurança e padronização. Em contrapartida, métodos manuais, quando bem conduzidos, podem ser seguros e eficientes em ambientes controlados e com menor volume de produção¹³³.

5.9 Produção *in house* de radiofármacos com gálio-68: avanços, regulamentação e perspectivas no Brasil

A produção *in house* de radiofármacos com gálio-68 vem se consolidando como alternativa estratégica para ampliar o acesso à medicina nuclear personalizada, especialmente em centros de países em desenvolvimento. A crescente demanda por radiofármacos marcados com ^{68}Ga , como o ^{68}Ga -PSMA-11, associado ao surgimento de kits liofilizados para marcação direta, impulsionou o debate sobre regulamentação e padronização de boas práticas para esse tipo de produção.

Em países europeus, como Alemanha, Itália e França, a manipulação extemporânea com Gálio-68 já é amplamente aceita, com regulamentações robustas baseadas em documentos como o *Good Radiopharmacy Practice* (GRPP) da EMA, o guia da IAEA (IAEA-TECDOC-1863) e o manual PIC/S PE 010-4, que trata da “Manufacture of Sterile Medicinal Products” e é reconhecido internacionalmente como referência para o controle de qualidade e segurança de preparações radiofarmacêuticas estéreis¹³⁴⁻¹³⁷. O documento do PIC/S estabelece critérios rigorosos para áreas limpas, validação de processos, rastreabilidade e controle microbiológico, sendo aplicado inclusive para preparações em pequena escala, como ocorre em radiofarmácias hospitalares.

O artigo recente de Rizzello et al. (2025) reforça essas diretrizes ao apresentar as boas práticas utilizadas na Itália para a produção extemporânea de radiofármacos com Gálio-68, evidenciando a viabilidade técnica, segurança e eficiência da abordagem com kits liofilizados¹³⁸. Os autores demonstram que, mesmo em ambientes hospitalares, é possível alcançar rendimentos superiores a 95% e pureza radioquímica dentro dos limites aceitos, sem a necessidade de etapas complexas de purificação, desde que os procedimentos sigam as normas técnicas vigentes.

No entanto, o cenário brasileiro apresenta desafios consideráveis. Apesar da iniciativa de desenvolvimento de kits nacionais, como os formulados pelo IPEN, a regulamentação específica para preparações *in house* de radiofármacos com gálio-68 ainda é incipiente¹³⁹. A Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) não possui, até o momento, guias técnicos equivalentes aos da EMA ou PIC/S para preparação em ambiente de Radiofarmácia hospitalar de radiofármacos de ^{68}Ga , o que gera incertezas sobre os critérios de validação, rastreabilidade, exigência de área limpa e controle de qualidade microbiológico e físico-químico¹⁴⁰.

Além disso, as exigências vigentes para registro de radiofármacos no Brasil ainda são semelhantes às aplicáveis a medicamentos convencionais, o que dificulta a inserção de produtos de marcação extemporânea com ciclos curtos, como o ^{68}Ga , cuja meia-vida de apenas 67,7 minutos, torna inviável o transporte a longas distâncias. Isso contrasta com o cenário internacional, onde agências como a EMA já reconhecem a necessidade de flexibilização regulatória para preparações *in house* sob condições controladas, priorizando a rastreabilidade e os resultados analíticos do produto final em vez de exigências comerciais ou industriais¹³⁷.

As perspectivas para o Brasil envolvem a construção de um arcabouço regulatório adaptado à realidade das radiofarmácias hospitalares, com diretrizes específicas para a preparação de radiofármacos com radioisótopos de meia-vida curta, inspiradas nas boas práticas internacionais. A adoção dos princípios da PIC/S PE 010-4 pode servir de base para estruturação de normas nacionais, considerando parâmetros como áreas classificadas, uso de sistemas fechados, qualificação de equipamentos e validação do processo produtivo em escala hospitalar¹⁴¹.

O fortalecimento dessa cadeia também demanda formação técnica de profissionais, investimentos em infraestrutura mínima para controle de qualidade e incentivos à produção nacional de kits liofilizados, que representam uma solução econômica e operacionalmente mais viável em serviços com menor capacidade instalada. Nesse contexto, a harmonização entre segurança sanitária e flexibilidade operacional será essencial para consolidar o uso clínico de radiofármacos com gálio-68 preparados *in house*, ampliando o acesso à medicina nuclear de precisão no país¹⁴².

5.10 Custo estimado

A avaliação econômica da produção de radiofármacos é uma etapa fundamental para garantir a sustentabilidade da aplicação clínica em larga escala, especialmente em países com limitações orçamentárias como o Brasil. Esse estudo apresenta uma análise comparativa entre três alternativas de kits de PSMA-11 marcados com ^{68}Ga atualmente disponíveis ou em desenvolvimento no mercado nacional: o Illuccix® (Telix Pharmaceuticals), o RPHPROSTAPET (RPH Pharma) e o kit desenvolvido pelo IPEN (em fase de estudo e validação).

O kit Illuccix®, aprovado pela ANVISA, é um produto importado, pronto para marcação, com valor comercial estimado em R\$ 4.418,40 por unidade, podendo atender entre 2 a 4 pacientes, o que resulta em um custo médio de R\$ 1.104,60 a R\$ 2.209,20 por dose. A marcação é simples e rápida, exigindo apenas a adição do eluato de gálio-68, sem necessidade de purificação, o que reduz os requisitos técnicos e de infraestrutura¹⁴³.

O kit RPHPROSTAPET, fabricado no Brasil, requer síntese automatizada com uso de módulo de marcação, cassetes descartáveis, cartuchos e reagentes adicionais. Seu custo por lote gira em torno de R\$ 2.600,00, com produção média de 2 a 4 doses por marcação, o que implica em valores aproximados entre R\$ 650,00 e R\$ 1.300,00 por paciente. Embora dependa de maior infraestrutura, sua padronização e segurança são atrativos em centros com maior demanda e estrutura automatizada¹⁴⁴.

Por outro lado, o kit desenvolvido pelo IPEN ainda não possui precificação oficial, uma vez que está vinculado a um projeto de pesquisa e desenvolvimento. No entanto, espera-se que, por se tratar de um produto nacional produzido por uma instituição pública, com potencial de subsídio governamental, o seu custo por dose seja significativamente inferior aos modelos comerciais. Além disso, sua formulação liofilizada permite marcação manual, com menor complexidade técnica e custo operacional reduzido, ampliando o acesso a serviços com menor capacidade instalada¹⁴⁵.

Esse panorama evidencia a importância da produção pública nacional como estratégia para ampliar o acesso às tecnologias avançadas, reduzir dependência de importações e fortalecer a autonomia do complexo industrial da saúde. A adoção de políticas públicas que incentivem a produção de kits para marcação extemporânea *in house* poderá ter impacto positivo direto na sustentabilidade dos programas de medicina nuclear no Brasil.

5 CONCLUSÃO

O presente estudo comparativo teve como objetivo avaliar diferentes métodos de radiomarcção do PSMA-11 com gálio-68, abrangendo desde abordagens manuais com kits experimentais (congelado e liofilizado) desenvolvidos pelo IPEN até o método automatizado com kit comercial (RPHPROSTAPET). Os resultados obtidos demonstraram alto desempenho de todas as formulações quanto ao rendimento de marcação e pureza radioquímica, com valores médios superiores a 95%, em conformidade com os padrões estabelecidos por farmacopeias internacionais.

No entanto, observou-se que o kit congelado do IPEN apresentou maior reprodutibilidade, com rendimento médio de $98,2\% \pm 0,6$ e menor variabilidade entre sínteses. Em contrapartida, o método automatizado apresentou maior dispersão nos dados, com rendimento médio de $94,2\% \pm 18,4$, impactado por falhas pontuais no processo, como perdas em cartuchos, obstruções e instabilidades do eluato. Esses achados evidenciam que, embora a automação ofereça padronização, os métodos manuais bem validados podem alcançar desempenho equivalente ou superior, com vantagens operacionais e econômicas significativas.

A avaliação da pureza radioquímica dos produtos sintetizados revelou que todos os métodos produziram radiofármacos compatíveis com uso clínico, com destaque para o kit automatizado, que apresentou pureza média ligeiramente superior (98,79%), seguido pelo kit congelado IPEN (98,14%) e pelo kit liofilizado IPEN (96,97%). Esses dados reforçam que todas as formulações testadas são adequadas para a prática clínica, e que o desempenho das versões manuais pode ser otimizado com controle de qualidade e padronização dos procedimentos.

Em termos de exposição ocupacional, verificou-se que o método automatizado oferece maior segurança ao operador, por reduzir o contato direto com o material radioativo. No entanto, os métodos manuais apresentam tempos de manipulação reduzidos, o que pode compensar a ausência de barreiras automatizadas, especialmente quando realizadas por profissionais treinados e em ambiente controlado.

A análise regulatória e produtiva da abordagem *in house* destacou a relevância da consolidação de kits nacionais como estratégia para a democratização da medicina nuclear no Brasil. A ausência de uma regulamentação específica da Anvisa para

preparações com gálio-68, associada à complexidade do registro de radiofármacos, limita o avanço da produção nacional. A adoção de marcos inspirados em documentos internacionais (EMA, PIC/S, IAEA) e a valorização da produção pública emergem como caminhos promissores para garantir segurança, rastreabilidade e viabilidade operacional.

A análise econômica reforçou esse panorama: enquanto kits importados como o Illuccix® apresentam alto custo por dose (R\$ 1.104,60 a R\$ 2.209,20), o RPHPROSTAPET apresenta custo intermediário (R\$ 650,00 a R\$ 1.300,00), e os kits IPEN têm potencial para ofertar soluções de baixo custo com qualidade comparável, devido à produção pública, nacional e simplificada.

Por fim, a comparação entre os radiofármacos ^{68}Ga -PSMA-11 e ^{18}F -PSMA evidenciou importantes aspectos clínicos e logísticos. Embora o ^{18}F permita maior distribuição geográfica e resolução espacial, seu maior risco de captação óssea inespecífica e a exigência de ciclotron limitam sua aplicabilidade em centros com menor infraestrutura. Já o ^{68}Ga -PSMA-11, com produção via gerador, marcação rápida e menor custo, se destaca como solução viável, segura e eficaz para ampla aplicação no contexto da medicina nuclear brasileira.

Conclui-se, portanto, que o kit PSMA-11 desenvolvido pelo IPEN, apresenta elevado potencial clínico, técnico e econômico, reforçando a viabilidade de sua adoção em serviços de medicina nuclear com diferentes níveis de infraestrutura. Os resultados obtidos nesta dissertação fornecem subsídios científicos e regulatórios para a ampliação da produção nacional, a formulação de políticas públicas de apoio à inovação em radiofármacos e a expansão do acesso ao diagnóstico molecular do câncer de próstata no Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2022.
3. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET: Clinical utility in prostate cancer. *Radiographics.* 2018;38(1):200–17.
4. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res.* 1997;3(1):81–5.
5. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Hull WE, Wängler C, Mier W, et al. ⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem.* 2012;23(4):688–97.
6. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Seifert R, et al. Diagnostic performance of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(11):1893–902.
7. Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, et al. The Theranostic PSMA ligand ⁶⁸Ga-PSMA-11 for PET imaging of prostate cancer. *J Nucl Med.* 2015;56(9):1391–7.
8. European Medicines Agency (EMA). Guideline on radiopharmaceuticals. EMA/CHMP/QWP/306970/2007. 2009.
9. Boschi S, Lee JT, Beykan S, et al. Automated synthesis of ⁶⁸Ga-labeled peptides: A review of existing systems and future perspectives. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;61(2):168–76.
10. Velikyan I. Prospective of ⁶⁸Ga-radiopharmaceutical development. *Theranostics.* 2014;4(1):47–80.
11. Rizzello M, Pacelli A, De Bari MD, Cutrignelli A, Iacobazzi RM, Lopalco A, et al. ⁶⁸Ga extemporaneous preparations in radiopharmacy. *Adv Mol Imaging.* 2023;13(4):55–66.
12. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN. Dados técnicos internos, 2024.
13. Catalona WJ. Prostate cancer screening. *Med Clin North Am.* 1991;75(2):391-406.
14. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a PSA ≤4.0 ng/mL. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2239–46.
15. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol.* 2010;183(2):433–40.
16. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1320–8.
17. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277–3000.
18. World Health Organization. Cancer Fact Sheet. 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

19. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: IARC; 2020.
20. McNeal JE. Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer*. 1969;23(1):24–34.
21. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma: a prospective study. *Prostate*. 1996;29(4):231–8.
22. Attard G, Parker C, Eeles RA, et al. Prostate cancer. *Lancet*. 2016;387(10013):70–82.
23. Chung LW, Baseman A, Assikis V, Zhau HE. Molecular insights into prostate cancer progression: tumor microenvironment. *J Urol*. 2005;173(1):10–20.
24. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969–74.
25. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(4):366–81.
26. Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci*. 2006;11:1388–413.
27. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(5):443–53.
28. Castro E, Eeles R. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Asian J Androl*. 2012;14(3):409–14.
29. World Cancer Research Fund/AICR. Diet, nutrition, physical activity and prostate cancer. 2018.
30. Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC. Risk factors for prostate cancer incidence and progression. *Int J Cancer*. 2007;121(7):1571–8.
31. Powell IJ, Bock CH, Ruterbusch JJ, Sakr W. Faster growth rate of prostate cancer in black American men. *J Urol*. 2010;183(5):1792–6.
32. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol*. 2002;168(3):906–13.
33. Pritchard CC, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(5):443–53.
34. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015;161(5):1215–28.
35. Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol*. 2012;30(2):195–200.
36. Richman EL, Carroll PR, Chan JM. Vegetable and fruit intake after diagnosis and risk of prostate cancer progression. *Int J Cancer*. 2012;131(1):201–10.
37. Barocas DA, Mallin K, Graves AJ, et al. Racial variation in the quality of surgical care for prostate cancer. *J Urol*. 2012;188(4):1279–85.
38. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7–30.
39. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1119–34.

40. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL. ISUP Grading Committee. Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(9):1228–42.
41. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. Wiley-Blackwell; 2017.
42. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(5):479–505.
43. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel or zoledronic acid in prostate cancer (STAMPEDE trial). *Lancet*. 2016;387(10024):1163–77.
44. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1697–708.
45. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Predict tumor extent of T1c prostate cancer. *JAMA*. 1994;271(5):368–74.
46. Bostwick DG, Marlin D, Qian J. Volume of prostate cancer: significance of small cancer foci. *Urology*. 2000;55(3):343–51.
47. Loeb S, Carter HB, Schaeffer EM, et al. Complications after prostate biopsy. *J Urol*. 2011;186(5):1830–4.
48. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, et al. Nomogram for recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(10):766–71.
49. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, et al. The PSA era is over for prostate cancer. *J Urol*. 2004;172(4 Pt 1):1297–301.
50. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50(3):125–8.
51. Bostwick DG, Cheng L. *Urologic Surgical Pathology*. 2nd ed. Elsevier; 2008.
52. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 ISUP Gleason Grading System. *Pathology*. 2016;48(6):453–62.
53. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, et al. Adenocarcinomas of Gleason score 6 with tertiary pattern 5. *Hum Pathol*. 2012;43(11):2049–54.
54. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping. *BJU Int*. 2013;111(5):753–60.
55. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. *Physics in Nuclear Medicine*. 4th ed. Elsevier; 2012.
56. Hevesy G, Paneth F. Radioactive indicators in the study of chemical processes. *Nature*. 1913;92(2291):442–3.
57. Jadvar H, Colletti PM. Competitive advantage of PET/MRI. *Eur J Radiol*. 2014;83(1):84–94.
58. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC nº 738, de 4 de agosto de 2022. Dispõe sobre os radiofármacos no Brasil.
59. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2006;47(5):885–95.
60. Gambhir SS. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(9):683–93.

61. Antoch G, Bockisch A. Combined PET/MRI: A new dimension in whole-body oncology imaging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(Suppl 1):S113–20.
62. Conti M. Focus on time-of-flight PET: the benefits of improved time resolution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(6):1147–57.
63. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumor imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):328–54.
64. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Eder M, Eisenhut M, Zechmann CM. 68Ga-PSMA PET imaging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(3):486–95.
65. Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, specificity and predictors of positive 68Ga-PSMA PET in recurrent prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70(6):926–37.
66. Giesel FL, Will L, Lawal I, et al. Intraindividual comparison of 18F-PSMA-1007 and 68Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer. *J Nucl Med*. 2018;59(7):1076–80.
67. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed. Wiley-Blackwell; 2009.
68. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*. 2014;65(1):124–37.
69. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2017;71(4):618–29.
70. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 ISUP Gleason grading system: Definition and practical implications. *Pathology*. 2016;48(6):453–62.
71. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, et al. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol*. 2008;180(5):1964–7.
72. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Zechmann CM, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the 68Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):197–209.
73. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*. 1997;3(1):81–5.
74. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate-specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem*. 2004;91(3):528–39.
75. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. 68Ga-PSMA PET: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(6):1014–24.
76. Eder M, Eisenhut M, Babich J, Haberkorn U. PSMA as a target for radiolabelled small molecules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(5):819–23.
77. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, et al. German multicenter study investigating 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med*. 2017;58(1):85–90.

78. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. ^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-targeted alpha-radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(12):1941–4.
79. Hofman MS, Hicks RJ, Maurer T, et al. Prostate-specific membrane antigen PET: Clinical utility in prostate cancer diagnosis and management. *Eur Urol*. 2021;80(1):68–80.
80. Eiber M, Herrmann K, Calais J, et al. Prostate cancer molecular imaging with ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT: update and perspectives. *Clin Transl Imaging*. 2020;8(1):3–18.
81. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the ^{68}Ga -labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):197–209.
82. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, et al. Comparison of bone scintigraphy and ^{68}Ga -PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(12):2114–21.
83. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, et al. Prospective comparison of ^{18}F -FDG, ^{18}F -fluorocholine, and ^{68}Ga -PSMA PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence. *J Nucl Med*. 2015;56(8):1185–90.
84. Calais J, Czernin J, Eiber M. ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT imaging in prostate cancer: treatment planning implications. *Curr Urol Rep*. 2017;18(7):57.
85. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. ^{177}Lu -PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION): a phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10276):797–804.
86. Dietlein F, Kobe C, Kuhnert G, et al. Comparison of ^{18}F -PSMA-1007 and ^{68}Ga -PSMA PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(10):1564–70.
87. Pienta KJ, Gorin MA, Rowe SP, et al. ^{18}F -DCFPyL PET imaging for prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2020;18(6):e837–47.
88. Toriihara A, Baratto L, Nobashi T, et al. Comparison of ^{18}F -PSMA-1007 and ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients: image quality and tumor detection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(2):391–9.
89. Sprute K, Kramer V, Koerber SA, et al. Diagnostic performance of ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *J Nucl Med*. 2021;62(5):689–94.
90. Giesel FL, Will L, Lawal I, et al. Biochemical recurrence of prostate cancer: assessment with ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT. *J Nucl Med*. 2019;60(1):71–6.
91. Lütje S, Gomez B, Cohnen J, et al. Imaging of prostate cancer using PSMA PET/CT and PET/MRI. *Theranostics*. 2015;5(5):515–24.
92. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução-RE nº 954, de 13 de março de 2025. Diário Oficial da União. Registro sanitário do radiofármaco Illuccix® (gozetotida).

93. Freire RMVB, De Araújo EB, Vivaldini B, et al. Desenvolvimento de kit liofilizado contendo PSMA-11 para marcação com gálio-68: estudo farmacotécnico e aplicação clínica. *Rev Bras Ciênc Farm.* 2024;60(3):198–207.
94. Telix Pharmaceuticals. Illuccix® product information. Melbourne: Telix Pharmaceuticals; 2023.
95. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report: Illuccix®. London: EMA; 2022.
96. Rizzello M, Pacelli A, De Bari MD, Cutrignelli A, Iacobazzi RM, Lopalco A, Denora N. 68Ga Extemporaneous Preparations in Radiopharmacy. *Pharmaceutics.* 2025 Jun;17(6):1152.
97. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A, Beykan S, et al. 68Ga- and 177Lu-labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies. *J Nucl Med.* 2015;56(8):1169–76.
98. Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Afshar-Oromieh A, Kratochwil C, Mier W, et al. Preclinical evaluation of a tailored 68Ga-labeled PSMA ligand with optimized linker moiety for prostate cancer imaging. *J Nucl Med.* 2015;56(6):914–20.
99. Eder M, Schafer M, Bauder-Wust U, Hull WE, Wängler C, Mier W, et al. 68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem.* 2012;23(4):688–97.
100. Pfaff S, Neels O, Müller M, Wängler C. Radiolabeling of PSMA ligands with Ga-68: automated synthesis and comparison of precursor variants. *J Nucl Med.* 2018;59(Supplement 1):1051.
101. Jackson P, Fernández M, Vyas P, Kramer-Marek G. Radiopharmaceutical production challenges in automated Ga-68 synthesis. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2020;5(1):12.
102. R2Pharma. Bula do produto RPHPROSTAPET – PSMA-11 marcado com 68Ga. São Paulo: R2Pharma; 2023. [Documento técnico interno].
103. Hennrich U, Benešová M. New 68Ga and 18F-labelled PSMA ligands for diagnosis and therapy of prostate cancer. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(3):38.
104. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Gallium (68Ga) chloride solution for radiolabelling (Monograph 2482). In: *European Pharmacopoeia 11.0.* Strasbourg: Council of Europe; 2023.
105. Zhernosekov KP, Filosofov DV, Baum RP, et al. Processing of generator-produced 68Ga for medical application. *J Nucl Med.* 2007;48(10):1741–8.
106. Velikyan I. Prospective of 68Ga-radiopharmaceutical development. *Theranostics.* 2014;4(1):47–80.
107. Decristoforo C, Pickett RD, Verbruggen A. Feasibility and dosimetry of simplified preparation of 68Ga-labelled peptides for clinical application. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(2):391–402.
108. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, et al. 68Ga- and 177Lu-labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies. *J Nucl Med.* 2015;56(8):1169–76.

109. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Chromatographic separation techniques. In: European Pharmacopoeia 11.0. Strasbourg: Council of Europe; 2023.
110. International Atomic Energy Agency (IAEA). Quality Control in the Production of Radiopharmaceuticals. Vienna: IAEA; 2021.
111. Eppard E, Pérez-Malo M, Rösch F. Automated synthesis of Ga-68 radiopharmaceuticals: current status and future perspectives. *J Label Compd Radiopharm*. 2014;57(4):285–90.
112. Boschi S, Lodi F, Malizia C, Cicoria G. Automation of [68Ga]Ga-DOTA-peptides synthesis: comparison of radiochemical yield and costs between synthesis modules. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2018 ;21(1):22–7.
113. Leung K. 68Ga-PSMA. In: Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD). Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004–2013.
114. Velikyan I, Sundin A, Sörensen J, et al. Quantitative and qualitative performance of [68Ga]Ga-DOTATOC as a PET radiopharmaceutical. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(3):362–73.
115. Gnesin S, Cicone F, Cazzamalli S, et al. Critical variables in automated synthesis of [68Ga]Ga-PSMA-11: impact on clinical imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging Phys*. 2020;7(1):9.
116. Rizzello A, Laudicella R, Castaldi P, et al. Practical challenges and opportunities of 68Ga-PSMA PET imaging: clinical workflow perspective. *J Nucl Med Technol*. 2023;51(2):123–30.
117. Taddei C, Martin R, Prata MI, et al. Gallium-68 radiopharmaceutical production: cyclotron versus generator-based synthesis. *Curr Radiopharm*. 2021;14(2):120–128.
118. Pfaff S, Müller M, Mier W, Haberkorn U. Evaluation of synthesis parameters for automated 68Ga-radiolabelling of PSMA ligands. *Nucl Med Biol*. 2019;70:23–30.
119. Yordanova A, Becker A, Eppard E, et al. The impact of synthesis errors in routine radiopharmacy: A case analysis of [68Ga]Ga-PSMA-11. *Clin Transl Imaging*. 2020;8(4):335–343.
120. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Eder M, Eisenhut M, Zechmann CM. [68Ga]Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for prostate cancer: comparison with 18F-fluorocholine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(6):1085–1090.
121. International Atomic Energy Agency (IAEA). Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics and Production Methods. Vienna: IAEA; 2022.
122. Telix Pharmaceuticals. Locametz Product Information Leaflet. Melbourne: Telix Pharmaceuticals Limited; 2023.
123. Bruchertseifer F, Kunert S, Miederer M, et al. Comparison of radiolabeling efficiency and quality control of PSMA kits under different preparation conditions. *Appl Radiat Isot*. 2021;175:109788.
124. Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, et al. Dosimetry for 177Lu-PSMA-617: A new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(1):42–51.

125. Wester HJ, Schottelius M. PSMA-Targeted Radiopharmaceuticals: Between Diagnostic Imaging and Radioligand Therapy. *J Nucl Med.* 2020;61(3):361-362. doi:10.2967/jnumed.120.245324
126. Rösch F. Past, present and future of 68Ga radiopharmaceutical development. *J Nucl Med.* 2013;54(1):5-8. doi:10.2967/jnumed.112.111252
127. Lattuada L, Pascali C, Moresco RM, et al. Clinical-grade [68Ga]Ga-PSMA-11 synthesis with a ready-to-use cold kit: feasibility and robustness in a high-throughput context. *Appl Radiat Isot.* 2022;183:110144. doi:10.1016/j.apradiso.2022.110144
128. Alfeche S, Dadachova E. Manual versus automated radiolabelling in nuclear medicine: challenges and perspectives. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2021;64(4):151-158. doi:10.1002/jlcr.3876
129. Scarpa M, Severgnini M, De Santo C, et al. Economic impact of 68Ga-PSMA automated synthesis versus extemporaneous kit preparation in small- and medium-sized hospitals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(2):421–430. doi:10.1007/s00259-022-05997-w
130. Fitzpatrick D, Howard D, Johnson O, et al. Occupational radiation exposure during Ga-68 radiopharmaceutical preparation: comparison between manual and automated systems. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2021;6(1):12. doi:10.1186/s41181-021-00141-7
131. Manohar K, Agarwal P, Yadav M, et al. Radiation exposure to personnel during manual synthesis of Ga-68 radiopharmaceuticals: a dosimetric evaluation. *Indian J Nucl Med.* 2020;35(3):213–218. doi:10.4103/ijnm.IJNM_181_19
132. Bomanji J, Gupta N, Roivainen A, et al. Practical considerations in manual versus automated synthesis of radiopharmaceuticals: balancing exposure, efficiency, and flexibility. *J Radiopharm Nucl Chem.* 2022;331(5):547–554. doi:10.1007/s10967-022-08234-9
133. IAEA. Radiation Protection and Safety in Nuclear Medicine. Safety Reports Series No. 85. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2017.
134. European Medicines Agency. Guideline on Good Radiopharmacy Practice (GRPP). London: EMA; 2019.
135. International Atomic Energy Agency (IAEA). Guidelines for Radiopharmaceutical Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine. IAEA-TECDOC-1863. Vienna: IAEA; 2019.
136. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). PE 010-4: Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments. Geneva: PIC/S; 2014.
137. European Medicines Agency. Guideline on the Regulatory Requirements for Marketing Authorisation of Radiopharmaceuticals. EMA/CHMP/QWP/306970/2018. London: EMA; 2019.
138. Rizzello M, Pacelli A, De Bari MD, et al. 68Ga Extemporaneous Preparations in Radiopharmacy. *Pharmaceutics.* 2025;17(6):1234. doi:10.3390/pharmaceutics17061234

139. Gamboa MML, Roesch HRM, Lemos VP. Obligations, precautions and pending issues in regulatory development for radiopharmaceuticals in Brazil. *Brazilian J Pharm Sci.* 2014;50(2):285–290. doi:10.1590/S1984-82502014000200007
140. Mayer Brown Advogados. *Regulação da medicina nuclear no Brasil – O setor de radiofármacos.* São Paulo: Mayer Brown; 2022.
141. INIS-IAEA. *New regulatory framework for radioisotope production in Brazil – ensuring safety and enabling sustainability.* Vienna: IAEA; 2024.
142. Santos-Oliveira R, Benevides CA, Kohlman-Rabbani ER. Radiopharmaceuticals industry based on Brazilian regulation. *FABAD J Pharm Sci.* 2008;33(4):205–209.
143. Telix Pharmaceuticals. *Illuccix® (Kit for the preparation of gallium Ga 68 gozetotide injection): Product Information.* 2024. Disponível em: <https://www.telixpharma.com>
144. R2Pharma. *Bula do produto RPHPROSTAPET – PSMA-11 marcado com 68Ga.* São Paulo: R2Pharma; 2023.
145. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN-CNEN/SP). *Projeto de desenvolvimento de kit liofilizado de PSMA-11 para marcação com gálio-68. Documentação técnica interna.* São Paulo; 2025
146. EUROPEAN PHARMACOPeia 11.0. GALLIUM (68Ga) PSMA-11 INJECTION. Em: 11.0ª ed. [s.l.] Eur Pharm., 2021a. p. 1276–1277.
147. FREIRE, M. R. V. B. *DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO DE KIT LIOFILIZADO PARA PRONTA MARCAÇÃO COM 68Ga E AVALIAÇÃO PRÉ-CLÍNICA.* 2024. 190 f. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN, São Paulo. Disponível em <<http://repositório.ipen.br/>> (03/06/2025)

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Diretoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Ensino
Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitária CEP: 05508-000
Fone (11) 2810-1570 ou (11) 2810-1572
SÃO PAULO – São Paulo – Brasil
<http://mprofissional.ipen.br>

O Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) é uma Autarquia vinculada à Secretaria de Desenvolvimento Econômico do Governo do Estado de São Paulo e gerida técnica e administrativamente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), órgão do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI) do Governo Federal.