



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

Guidelines para implantação e utilização de radiofármacos marcados com gálio-68 a partir de gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ em radiofarmácia hospitalar

PRISCILA LARCHER CARNEIRO SANTOS

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

Orientador:
Prof. Dr. Emerson Soares Bernardes

São Paulo
2022

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

Guidelines para implantação e utilização de radiofármacos marcados com gálio-68 a partir de gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ em radiofarmácia hospitalar

PRISCILA LARCHER CARNEIRO SANTOS

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

**Orientador:
Prof. Dr. Emerson Soares Bernardes**

**São Paulo
2022**

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

Como citar:

SANTOS, P. L. C. Guidelines para implantação e utilização de radiofármacos marcados com gálio-68 a partir de gerador de 68Ge/68Ga em radiofarmácia hospitalar. 2022. 111 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN, São Paulo. Disponível em: <<http://repositorio.ipen.br/>> (data de consulta no formato: dd/mm/aaaa)

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de geração automática da Biblioteca IPEN,
com os dados fornecidos pela autora.

Santos, Priscila Larcher Carneiro

Guidelines para implantação e utilização de radiofármacos marcados com gálio-68 a partir de gerador de 68Ge/68Ga em radiofarmácia hospitalar / Priscila Larcher Carneiro Santos; orientador Emerson Soares Bernardes. -- São Paulo, 2022. 111 f.

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

1. Guideline. 2. Gerador de 68Ge/68Ga. 3. Radiofarmácia. I. Soares Bernardes, Emerson, orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Autor: Priscila Larcher Carneiro Santos

Título: *Guidelines* para implantação e utilização de radiofármacos marcados com gálio-68 a partir de gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ em radiofarmácia hospitalar

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

Data da aprovação: 29 / 07 / 2022

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Heber Simões Videira

Instituição: Hosp. das Clínicas da Fac. de Medicina da USP Julgamento: Aprovada

Prof. Dr. Orlando Rodrigues Junior

Instituição: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares Julgamento: Aprovada

Prof. Dr. Emerson Soares Bernardes

Instituição: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares Julgamento: Aprovada

Dedico aos meus pais, Maria e José, que me deram a vida e me permitiram renascer para uma nova jornada de evolução espiritual.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que em sua infinita bondade, me deu força e inspiração para não desistir diante das dificuldades.

Agradeço aos meus pais, minha irmã e meu sobrinho pelo amor incondicional e por compreender minha ausência em virtude dos estudos para elaboração deste trabalho.

Agradeço ao meu namorado por sempre ter palavras de incentivo, pelo apoio amoroso e compreensivo diante dos momentos de cansaço.

Agradeço aos meus amigos cuja presença física ou emocional trouxeram mais alegria aos meus dias.

Agradeço ao IPEN pela oportunidade de realizar um grande e antigo sonho de fazer um mestrado na minha área de atuação.

Agradeço ao meu professor e orientador por generosamente me guiar neste caminho científico.

“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez”.

George Bernard Shaw

RESUMO

SANTOS, Priscila Larcher Carneiro. **Guidelines para implantação e utilização de radiofármacos marcados com gálio-68 a partir de gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ em radiofarmácia hospitalar.** 2022. 111 p. Dissertação (Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde). Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN/SP. São Paulo.

O gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ é um sistema portátil de produção de radionuclídeos e possibilita geração de gálio-68 (Ga-68) e a preparação de radiofármacos para medicina nuclear com tecnologia PET. Este radionuclídeo ganhou popularidade nos últimos anos devido à sua capacidade de complexação com o peptídeo DOTATOC para localização de tumores neuroendócrinos positivos para receptores de somatostatina, com o peptídeo PSMA para a avaliação de tumores que expressam PSMA, como o câncer de próstata, e tem potencial promissor para outras aplicações diagnósticas. Embora a importância dessa tecnologia e o número de serviços licenciados para uso deste radionuclídeo tenham aumentado, existem poucos documentos técnicos que orientem a implantação desses novos sistemas em radiofarmácias e o uso rotineiro de maneira segura e com qualidade. O presente trabalho teve como objetivo promover o uso seguro do sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ através da criação de três *guidelines* que abordam os seguintes assuntos: definição de layout, cálculo de blindagem e dosimetria no primeiro *guideline*, com destaque para o radionuclídeo Ga-68 em virtude da energia 511 KeV responsável pela taxa de dose no ambiente da radiofarmácia, pela dosimetria da equipe e necessidade de blindagem adicional na infraestrutura; gerenciamento de resíduos no segundo *guideline*, com destaque para o radionuclídeo Ge-68 que possui tempo de meia-vida longo de 270,95 dias e conseqüentemente necessita de uma condução adequada desde a geração, segregação, armazenamento temporário e definitivo para este rejeito e, por fim, o controle de qualidade de radiofármacos marcados com Ga-68 no terceiro *guideline* abordando os ensaios necessários para garantir a qualidade do eluato e do produto final para administração nos pacientes. Os documentos criados, uma vez disponibilizados à sociedade científica, contribuirão para a capacitação de profissionais e também para a segurança das instalações, dos indivíduos ocupacionalmente expostos e dos pacientes.

Palavras chave: *Guideline*. Gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Radiofarmácia.

ABSTRACT

SANTOS, Priscila Larcher Carneiro. **Guidelines for implementation and use of gallium-68 labelled radiopharmaceuticals from $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator in hospital radiopharmacy.** 2022. 111 p. Dissertation (Master in Radiation Technology in Health Sciences). Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN/SP. São Paulo.

$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator is a portable radionuclide production system that enables the generation of gallium-68 (Ga-68) and preparation of radiopharmaceuticals for nuclear medicine with PET technology. This radionuclide has gained popularity in recent years due to its ability to complex with DOTATOC peptide for localization of somatostatin positive receptor neuroendocrine tumors and with PSMA peptide for evaluation of PSMA-expressing tumors such as prostate cancer and has promising potential for other diagnostic applications. Although the importance of this technology and the number of licensed services for Ga-68 has increased, there are few technical documents that guide the implementation of new systems in radiopharmacies and routine use for safe and quality purpose. The present study aimed to promote the safe use of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator system through the creation of three guidelines that address the following subjects: layout definition, shielding and dosimetry calculation in the first guideline, emphasizing Ga-68 due to its 511 KeV energy responsible for the dose rate in the radiopharmacy environment, team's dosimetry and the need for additional shielding in the infrastructure; waste management in the second guideline, with emphasis on germanium-68, which has a long half-life (290,95 days) and consequently waste needs an adequate conduction from the generation, segregation, temporary until definitive storage and, finally, quality control of radiopharmaceuticals labeled with Ga-68 in the third guideline addressing the assays necessary to ensure eluate and final product quality for administration to patients. The documents created once available to scientific society, will contribute to training of professionals and also to safety of the installation, exposed professionals and patients.

Key words: Guideline. $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Generator. Radiopharmacy.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	GERADORES DE RADIONUCLÍDEOS	15
1.2	CARACTERÍSTICAS DO RADIONUCLÍDEO GERMÂNIO-68.....	24
1.3	CARACTERÍSTICAS DO RADIONUCLÍDEO GÁLIO-68.....	27
1.4	GERENCIAMENTO DE REJEITOS RADIOATIVOS PROVENIENTES DO SISTEMA GERADOR DE ⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga.....	27
1.5	RADIOFÁRMACOS MARCADOS COM GÁLIO-68	29
2.	JUSTIFICATIVA	34
3.	OBJETIVOS	35
3.1	OBJETIVO GERAL	35
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
4.	MATERIAL E MÉTODOS	36
5.	RESULTADOS	37
6.	CONCLUSÕES	100
7.	REFERÊNCIAS	102

GUIDELINE PARA DEFINIÇÃO DE LAYOUT, CÁLCULO DE BLINDAGEM E DOSIMETRIA EM RADIOFARMÁCIA HOSPITALAR COM SISTEMA GERADOR DE ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga

1.	INTRODUÇÃO.....	39
2.	ATIVIDADES DESENVOLVIDAS E CLASSIFICAÇÃO DA INSTALAÇÃO	39
3.	LAYOUT, EQUIPAMENTOS E CÁLCULO DE BLINDAGEM.....	42
3.1	LAYOUT, EQUIPAMENTOS E PREMISSAS PARA OS CÁLCULOS	42
3.2	CÁLCULO DA TAXA DE DOSE PARA A ATIVIDADE DE RECEBIMENTO E ARMAZENAMENTO DAS FONTES	47
3.3	CÁLCULO DA TAXA DE DOSE PARA A ATIVIDADE DE ELUIÇÃO E MARCAÇÃO COM Ga-68	48
3.4	CÁLCULO DA TAXA DE DOSE PARA A ATIVIDADE DE CONTROLE DE QUALIDADE DOS RADIOFÁRMACOS.....	49
3.5	CÁLCULO DA TAXA DE DOSE PARA A ATIVIDADE DE FRACIONAMENTO DOS RADIOFÁRMACOS.....	50
3.6	CÁLCULO DA TAXA DE DOSE PARA A ATIVIDADE DE ARMAZENAMENTO NO DEPÓSITO DE REJEITOS RADIOATIVOS.....	50
3.7	CÁLCULO DAS ESPESSURAS DE BLINDAGEM MÍNIMAS PARA AS PAREDES.....	52
3.8	CÁLCULO DE DOSIMETRIA PARA O IOE	53
4.	CONCLUSÕES	54

5.	CONFLITO DE INTERESSE.....	55
6.	REFERÊNCIAS.....	55

GUIDELINE PARA GERENCIAMENTO DE RESÍDUOS EM RADIOFARMÁCIA HOSPITALAR COM SISTEMA GERADOR DE ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga

1.	INTRODUÇÃO.....	58
2.	CLASSIFICAÇÃO, SEGREGAÇÃO E ACONDICIONAMENTO DE RESÍDUOS DO SISTEMA DE SAÚDE.....	58
2.1	GRUPO A – RESÍDUOS INFECTANTES.....	59
2.2	GRUPO B – RESÍDUOS QUÍMICOS.....	60
2.3	GRUPO C – RESÍDUOS RADIOATIVOS	61
2.4	GRUPO D – RESÍDUOS COMUNS	61
2.5	GRUPO E – RESÍDUOS PERFURO CORTANTES	61
3.	REJEITOS RADIOATIVOS	61
4.	TRANSPORTE E ABRIGO TEMPORÁRIO DOS REJEITOS RADIOATIVOS.....	63
5.	DESTINAÇÃO FINAL DOS RESÍDUOS	64
6.	CÁLCULOS PARA GESTÃO DOS REJEITOS RADIOATIVOS.....	64
7.	CONCLUSÕES	73
8.	CONFLITO DE INTERESSE.....	74
9.	REFERÊNCIAS.....	74

GUIDELINE PARA CONTROLE DE QUALIDADE DE RADIOFÁRMACOS MARCADOS COM Ga-68 ORIUNDOS DE SISTEMA GERADOR DE ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga EM RADIOFARMÁCIA HOSPITALAR

1.	INTRODUÇÃO	76
2.	CONTROLE DE QUALIDADE DO ELUATO	78
2.1	APARÊNCIA DA SOLUÇÃO	78
2.2	AVALIAÇÃO DE pH	79
2.3	EFICIÊNCIA DA ELUIÇÃO	79
2.4	IDENTIDADE RADIONUCLÍDICA PELO MÉTODO DA MEIA-VIDA FÍSICA.....	83
2.5	PUREZA RADIONUCLÍDICA PELO MÉTODO DE ESPECTROMETRIA GAMA	84
2.6	ARRASTE DE Ge-68	85
2.7	PUREZA QUÍMICA	86
2.8	ENSAIOS MICROBIOLÓGICOS	87
3	TESTES DE ACEITAÇÃO PARA GERADORES NOVOS	88

4	CONTROLE DE QUALIDADE DO PRODUTO MARCADO	88
4.1	RADIOFÁRMACO DOTATOC- ⁶⁸ Ga	89
4.1.1	Identidade	89
4.1.2.	Conteúdo de Ga-68	89
4.1.3.	Conteúdo de DOTATOC	90
4.1.4.	Aspecto da solução	90
4.1.5.	pH	90
4.1.6.	Teor de etanol	91
4.1.7.	Testes microbiológicos	92
4.1.8.	Pureza radioquímica	93
4.1.8.1.	Impureza A (Ga-68 na forma coloidal)	93
4.1.8.2.	Impureza B (Ga-68 livre)	94
4.1.9.	Impureza C (ARRASTE DE Ge-68)	95
4.1.10.	Impureza D (HEPES)	95
4.2.	RADIOFÁRMACO PSMA- ⁶⁸ Ga	95
4.2.2.	Impureza A (Ga-68 na forma coloidal) + Impureza B (Ga-68 livre)	96
5.	CONCLUSÕES	96
6.	CONFLITOS DE INTERESSE	97
7.	REFERÊNCIAS	97

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características técnicas dos geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ para os fornecedores internacionais	19
-------------------	---	-----------

GUIDELINE PARA DEFINIÇÃO DE LAYOUT, CÁLCULO DE BLINDAGEM E DOSIMETRIA EM RADIOFARMÁCIA HOSPITALAR COM SISTEMA GERADOR DE $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Tabela 1 –	Descrição das atividades realizadas na radiofarmácia hospitalar.....	40
Tabela 2 –	Classificação das instalações que utilizam fontes radioativas não seladas	40
Tabela 3 –	Características físicas dos isótopos Ga-68 e Ge-68	44
Tabela 4 –	Fatores de ocupação por local	44
Tabela 5 –	Dados para cálculo de <i>Build up</i>	45
Tabela 6 –	Distância entre o gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ no iQS e cada ponto de referência	48
Tabela 7 –	Taxa de dose em cada ponto de referência em decorrência da atividade de armazenamento do gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ no módulo iQS.	48
Tabela 8 –	Taxa de dose em cada ponto de referência em decorrência da atividade de eluição e marcação com Ga-68 no módulo iQS	48
Tabela 9 –	Distância do “U” de chumbo em cada ponto de referência	49
Tabela 10 –	Taxa de dose devido à atividade de controle de qualidade no “U” de chumbo em cada ponto de referência	49
Tabela 11 –	Taxa de dose devido ao frasco mãe no “U” de chumbo em cada ponto de referência	49
Tabela 12 –	Cálculo da atividade média da dose a ser administrada nos pacientes realizada a partir do frasco mãe no “U” de chumbo	50
Tabela 13 –	Taxa de dose devido ao fracionamento de 04 doses realizada no “U” de chumbo em cada ponto de referência	50
Tabela 14 –	Atividade remanescente nos geradores em decaimento	51
Tabela 15 –	Distância do “U” de chumbo em cada ponto de referência	52
Tabela 16 –	Taxa de dose devido ao controle de qualidade no “U” de chumbo em cada ponto de referência no depósito de decaimento	52
Tabela 17 –	Limite de Dose Anuais	52
Tabela 18 –	Espessura de blindagem calculada para cada parede	53
Tabela 19 –	Exposição calculada para os IOEs em cada atividade	54
Tabela 20 –	Exposição calculada para os IOEs no mês	54

GUIDELINE PARA GERENCIAMENTO DE RESÍDUOS EM RADIOFARMÁCIA HOSPITALAR COM SISTEMA GERADOR DE $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Tabela 1 –	Classificação de resíduos de serviços de saúde	59
-------------------	--	-----------

Tabela 2 –	Limites de isenção para rejeitos sólidos, líquidos e gasosos	65
Tabela 3 –	Simulação de tempo de decaimento para caixa descarpack de 1kg contendo 12,5 MBq de Ge-68	67
Tabela 4 –	Simulação da geração de rejeitos sólidos de Ge-68 na rotina de uma radiofarmácia hospitalar durante a validade de um gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	68
Tabela 5 –	Cálculo do tempo de armazenamento do rejeito sólido gerado em 1 ano	69
Tabela 6 –	Cálculo do espaço mínimo para armazenamento de rejeitos sólidos ...	70
Tabela 7 –	Simulação da geração de rejeitos segregados sólidos e líquidos de Ge-68 na rotina de uma radiofarmácia hospitalar durante a validade de um gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	70
Tabela 8 –	Cálculo do tempo de armazenamento segregado do rejeito sólido gerado em 1 ano	72
Tabela 9 –	Cálculo do tempo de armazenamento segregado do rejeito líquido gerado em 1 ano	72
Tabela 10 –	Cálculo do espaço mínimo para armazenamento segregado de rejeitos sólidos e líquidos	73

GUIDELINE PARA CONTROLE DE QUALIDADE DE RADIOFÁRMACOS MARCADOS COM Ga-68 ORIUNDOS DE SISTEMA GERADOR DE $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ EM RADIOFARMÁCIA HOSPITALAR

Tabela 1 –	Ensaio Farmacopeia Europeia para o eluato de Ga-68.....	78
Tabela 2 –	Ensaio farmacopeico para DOTATOC- ^{68}Ga	89
Tabela 3 –	Cálculo do teor de etanol no produto final de DOTATOC- ^{68}Ga	92
Tabela 4 –	Sistema cromatográfico para Impureza A do DOTATOC- ^{68}Ga	93
Tabela 5 –	Sistema cromatográfico para Impureza B do DOTATOC- ^{68}Ga	94
Tabela 6 –	Sistema cromatográfico para Impurezas A e B do PSMA- ^{68}Ga	96

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	<i>Positron Cow</i> , o primeiro modelo de gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ idealizado	16
Figura 2 –	Equilíbrio secular do sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	17
Figura 3 –	Gerador fabricante Cyclotron Co	20
Figura 4 –	Gerador fabricante IRE	20
Figura 5 –	Gerador fabricante iThemba	21
Figura 6 –	Gerador fabricante Pars Isotopes	21
Figura 7 –	Gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ da Eckert Ziegler®	22
Figura 8 –	Geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ da ITM®	22
Figura 9 –	Esquema de produção e decaimento do Ge-68 e do Ga-68	25
Figura 10 –	Perfil e energia da emissão gama do Ge-68	26
Figura 11 –	Decaimento de Ge-68 em um gerador de 50 mCi	28
Figura 12 –	Teranóstico com Ga-68/Lu-177 a partir de uma molécula de DOTATATE	29
Figura 13 –	Imagens de teranóstico com DOTATATE- ^{68}Ga e DOTATATE- ^{177}Lu ..	30
Figura 14 –	Módulos Modular-Lab PharmTracer e Modular-Lab Eazy da Eckert Ziegler®	32
Figura 15 –	Módulos Modular-Lab PharmTracer e Modular-Lab Eazy da Eckert Ziegler®	32
Figura 16 –	Módulo iQS ITM®	32

GUIDELINE PARA DEFINIÇÃO DE LAYOUT, CÁLCULO DE BLINDAGEM E DOSIMETRIA EM RADIOFARMÁCIA HOSPITALAR COM SISTEMA GERADOR DE $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Figura 1 –	<i>Layout</i> sugestivo de uma radiofarmácia hospitalar	43
Figura 2 –	Distâncias utilizadas para o cálculo de blindagem	46
Figura 3 –	Paredes e pontos de referência para os cálculos de blindagem na radiofarmácia	47

GUIDELINE PARA CONTROLE DE QUALIDADE DE RADIOFÁRMACOS MARCADOS COM Ga-68 ORIUNDOS DE SISTEMA GERADOR DE $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ EM RADIOFARMÁCIA HOSPITALAR

Figura 1 –	Papel Indicador de pH faixa 0 a 2,5 – fabricante Merck	79
Figura 2 –	Perfil de eficiência de eluição de um gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	80
Figura 3 –	Planilha de Excel contendo fórmula para cálculo da atividade teórica do gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	81
Figura 4 –	Cálculo de atividade do produto final e perfil de agenda de injeção ...	82

Figura 5 –	Gráfico para cálculo da meia-vida	84
Figura 6 –	Espectro gama do radionuclídeo Ga-68 utilizando detector de Ge hiperpuro	85
Figura 7 –	Papel Indicador de pH faixa 4,0 a 7,0 – fabricante Merck	90
Figura 8 –	Papel Indicador de pH faixa 6,5 a 10,0 – fabricante Merck	91
Figura 9 –	Papel Indicador de pH faixa 2,0 a 9,0 – fabricante Merck	91
Figura 10 –	Corrida cromatográfica de DOTATOC- ⁶⁸ Ga em HPLC	94

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPM	Boas Práticas de Manipulação
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GMP	<i>Good Manufacturing Practice</i>
HEPES	Ácido 2-[4-(2-hidroxietil)1-piperazinil]-etanosulfônico
IAEA	<i>International Atomic Energy Agency</i>
IOE	Indivíduo Ocupacionalmente Exposto
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
T_{1/2}	Meia-vida física

1. INTRODUÇÃO

1.1. GERADORES DE RADIONUCLÍDEOS

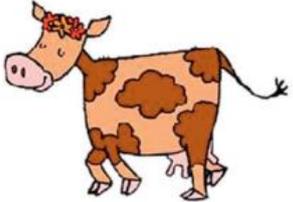
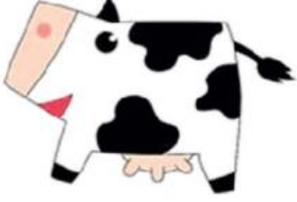
Radionuclídeos podem ser obtidos por três vias de produção. A primeira via é através de reatores nucleares, a segunda por meio de aceleradores de partículas, ambos considerados métodos diretos de produção e a terceira via a partir de sistemas geradores, que é um método indireto de obtenção de radionuclídeos (OWUNWANNE et al, 1995; OLIVEIRA et al, 2006).

Os geradores são fabricados a partir de um radionuclídeo pai, que possui meia-vida longa, que irá decair para um radionuclídeo filho com meia-vida curta (SAHA, 1998). Devido às diferenças químicas dos dois radionuclídeos, eles podem ser separados por um processo chamado eluição, em que apenas o elemento filho deve ser extraído do gerador (DASH; CHAKRAVARTY, 2019). Em geral, geradores são sistemas portáteis, custo-efetivos e seguros, permitindo a geração *in loco* de radionuclídeos e a utilização do elemento filho para fins diagnósticos e terapêuticos (JALILIAN, 2016; MARGANIEC-GALAZKA et al, 2018).

O gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ se enquadra na terceira via de produção e tem um papel importante em serviços de medicina nuclear com equipamentos de tecnologia PET, do inglês *Positron Emission Tomography* e, em português, Tomografia por Emissão de Póstron, principalmente para aqueles que estão distantes de centros de produção de FDG- ^{18}F (BARNERJEE; POMPER, 2013). A cintilografia PET vem sendo realizada em mais de 40 centros na Europa (BLOIS et al, 2011), sendo atualmente dominada por radiotraçadores fluorados, ou seja, a base de flúor-18 (F-18), principalmente pelo FDG- ^{18}F (fluorodeoxiglicose). Este composto é um análogo da glicose, correspondendo a cerca de 90% dos exames PET em oncologia, neurologia e cardiologia. O FDG- ^{18}F possui amplas aplicações diagnósticas devido à sua captação em áreas de alta taxa metabólica de glicose. Contudo, carece de especificidade pois não permite diferenciar entre uma alta taxa metabólica associada a um tumor ou por infecção e inflamação. Além disso, alguns tumores não são ávidos por glicose e pelo FDG- ^{18}F e, portanto, dificilmente podem ser visualizados por este medicamento, estimulando o desenvolvimento de novos radiofármacos PET, incluindo os marcados com gálio-68 (LEPAREUR, 2022).

O primeiro gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ foi descrito por Gleason em 1960 que o nomeou de “*positron cow*” (figura 1), por se tratar de um sistema gerador de radionuclídeo emissor de pósitron (ROSCH, 2013).

Figura 1 – *Positron Cow*, o primeiro modelo de gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ idealizado

Gleason 1960		Uma " <i>positron cow</i> ", ou seja, uma vaca pósitron
Greene e Tucker 1964		Uma vaca de gálio-68 aprimorada
Yano e Anger 1964		Uma vaca pósitron de gálio-68 para uso médico

Fonte: adaptado de ROESCH, 2012.

Esse primeiro gerador era baseado em uma extração líquido-líquido e apresentava uma série de desvantagens. Quimicamente, o Ga-68 era obtido na forma complexada e, tecnologicamente, a separação da fase orgânico-aquosa era difícil de automatizar e o risco de irradiação e contaminação aumentava (LOCH, 1980).

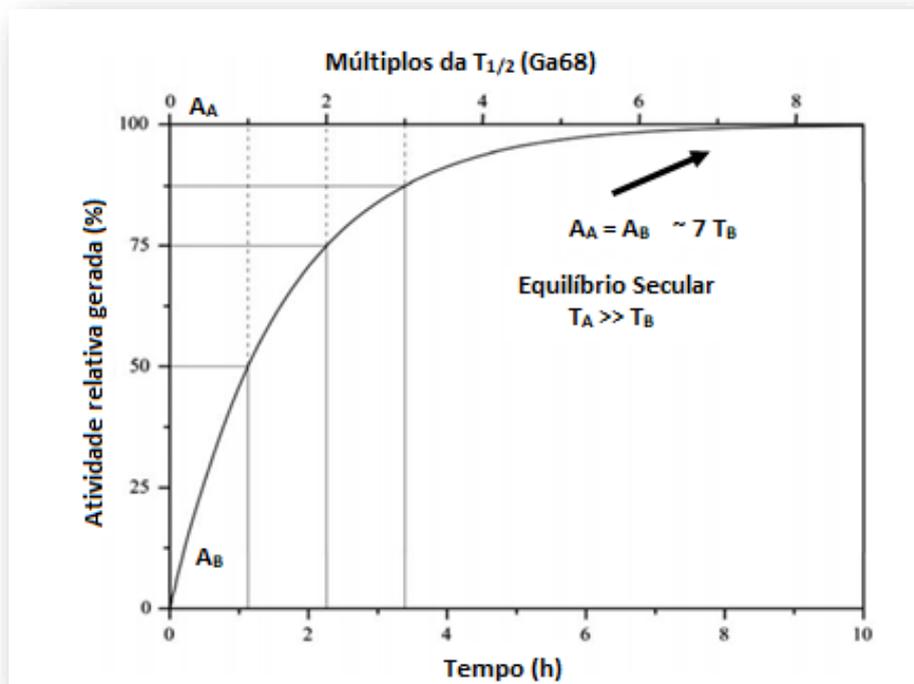
Em 1961 e 1964 foram desenvolvidos sistemas em cromatografia em fase sólida por Greene e Tucker, Yano e Anger, respectivamente. Os geradores de fase sólida apresentaram ótimos resultados de pureza radioquímica utilizando como eluente o ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) 0,005 M. O produto dessa eluição, o EDTA- ^{68}Ga , era utilizado para avaliação de processos cerebrais e estudos renais. Contudo, essa ferramenta acabou sendo deixada de lado devido às dificuldades técnicas. A complexação do Ga-68 com o EDTA tornava o processamento para a posterior marcação com outras moléculas demorada, e o produto obtido possuía baixo

rendimento. Além disso, surgiu nos anos 70 outros isótopos como Tecnécio-99m (Tc-99m) e F-18 que foram alternativas mais práticas para uso na clínica. Apesar do radionuclídeo Ga-68 ter sido um dos primeiros emissores pósitron utilizados na clínica médica (AMOR-COARASA et al, 2016), somente em 1996 surgiu o primeiro produto comercial, que possuía o elemento Ga-68 na forma catiônica (+3) e utilizava ácido clorídrico como eluente (HCl 0,1M) (ROSCH, 2013), pois o íon Ga^{+3} completamente hidratado é estável apenas sob condições ácidas (WEINER, THAKUR, 2003).

Devido a meia-vida longa do Ge-68, o sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ permite a disponibilidade local de radionuclídeos e alta flexibilidade no uso (OCAK et al, 2010). Isso é uma vantagem em relação aos radionuclídeos PET produzidos por irradiação de prótons em aceleradores de partículas (Ciclotrons) tais como F-18, Carbono-11 (C-11), Nitrogênio-13 (N13), Oxigênio-15 (O-15), Cobre-64 (Cu-64) e Iodo-124 (I-124) (ROMERO et al, 2020).

No sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ existe um equilíbrio do tipo secular pois o tempo de meia-vida do pai é muito maior que a do filho (mais de 100 vezes) (SAHA, 1998), como pode ser observado na figura 2.

Figura 2 – Equilíbrio secular do sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$



Fonte: Adaptado de ROESCH, RISS; 2010.

Em um equilíbrio secular, a atividade do pai não diminui de forma mensurável durante muitas meias-vidas do filho. O crescimento da atividade de Ga-68 alcança 50% do máximo teórico no tempo de uma meia-vida. Um período de três meias-vidas, que é de cerca de 3,4 horas, já fornece 88% da atividade máxima. Conseqüentemente, o gerador pode ser eluído a cada 3,5 horas para obtenção quase completa (90%) da radioatividade máxima que pode ser eluída. Isso permite a realização de 3 a 4 eluições por dia e validade teórica do gerador de até 12 meses (ROESCH, RISS; 2010; DASH; CHAKRAVARTY, 2019).

Contudo, a validade real desses geradores nem sempre alcança esse tempo devido a questões técnicas como rendimento de eluição e aumento crescente de Ge-68 no eluato, que é reportado como um importante desafio radioquímico (VELIKYAN, 2015). O custo desses geradores é alto devido a disponibilidade limitada de Ge-68 e, varia de acordo com o fornecedor e o grau farmacêutico. Até recentemente, o fornecimento de geradores $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ com grau GMP, do inglês *Good Manufacturing Practice*, ou seja, produzido sob os preceitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF), possuía um longo tempo de espera para aquisição, até 18 meses. Essa realidade melhorou devido à disponibilidade de um fornecedor alternativo com grau GMP e aumento da capacidade de produção do fornecedor já existente (*lead time* de 3 meses). Entretanto, prevê-se que pode haver problemas de fornecimento novamente no futuro, quando haverá uma demanda crescente por imagens PET, particularmente quando os agentes de imagem PSMA forem aprovados e reembolsáveis pelos convênios de saúde (KUMAR, 2020). Este problema pode ser amortizado pela expansão do PSMA marcado com F-18 e pela produção de Ga-68 via cíclotron.

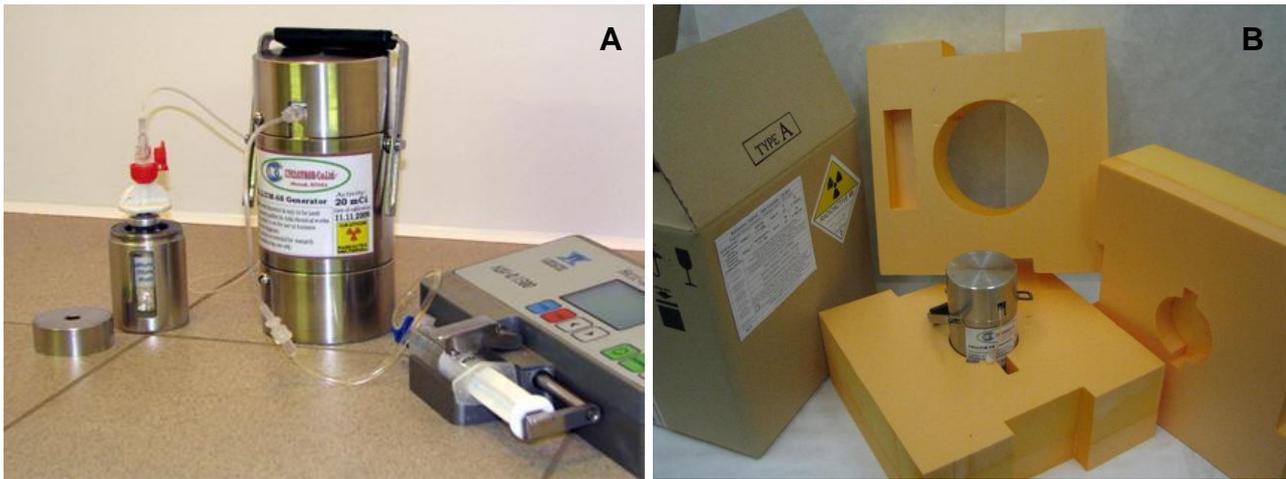
Atualmente, vários sistemas geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ estão disponíveis comercialmente no mundo e as principais características técnicas podem ser visualizadas na tabela 1 e nas imagens nas figuras de 3 a 8.

Tabela 1 – Características técnicas dos geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ para os fornecedores internacionais

Características	Cyclotron	IRE	iThemba	ITM	Eckert Ziegler	Pars Isotope
Origem	Rússia	Bélgica	África do Sul	Alemanha	Alemanha	Irã
Coluna	TiO ₂ modificado	TiO ₂	SnO ₂	SiO ₂ /orgânica	TiO ₂	TiO ₂
Eluente	HCl 0,1 M	HCl 0,1 M	HCl 0,6 M	HCl 0,05 M	HCl 0,1 M	HCl 0,1 M
Volume de eluição	5 mL	1,1 mL	5 mL	4 mL	5 mL	5 mL
Rendimento de eluição (inicial)	> 80%	> 65%	> 80%	> 80%	> 70 %	> 50%
Atividades disponíveis	10, 20, 30, 40, 50 e 100 mCi, ou conforme solicitação	10, 20, 30, 40 e 50 mCi	30 e 50 mCi	10-50 mCi	20, 30, 40 e 50 mCi	Até 70 mCi
Dimensões (D=diâmetro; P=Profundidade; H=altura)	D: 90 mm H: 188 mm	P: 220 mm D: 210 mm H: 230 mm	Não informado	D: 145 mm H: 210 mm	P=230 mm D=132 mm H=133 mm	D: 101 mm H: 212 mm
Peso	11,7 kg	16,5 Kg	26 kg	16 Kg	14 kg	15 kg
Breakthrough de Ge-68	< 0,005%	< 0,001%	< 0,002%	<0,005%	<0,001%	< 0,00005%
Pureza química (Impurezas metálicas)	< 2 ppm	< 1 ppm	1-20 ppm	< 0,2 ppm Apenas Zn do decaimento	1-10 ppm	< 1 ppm
Blindagem	Não informado	Equivale a 50 mm de espessura de chumbo	Não informado	36-50 mm chumbo	50 mm	Não informado
Grau/Registro sanitário	Não informado	GMP Registro no FDA/EUA	GMP	GMP	GMP Registro no FDA/EUA e ANVISA/Brasil	Não informado
Validade	Não informado	200 eluições ou 1 ano	Não informado	1000 mL ou 250 eluições ou 12 meses	12 meses ou 650 eluições	Não informado
Dosimetria – taxa de dose média	Não informado	Na superfície <100 µSv/h e <2,5 µSv/h à 1 metro	Não informado	< 120 µSv/h medido na parte inferior da superfície do gerador	0,5 mR/h por mCi de Ge-68	Não informado

Fonte: adaptado de ROMERO et al, 2020.

Figuras 3 – Gerador fabricante Cyclotron Co



Fonte: CYCLOTRON, 2022.

Figura 4 – Gerador fabricante IRE



Fonte: IRE, 2022.

Figura 5 – Gerador fabricante iThemba



Fonte: ITHEMBA, 2022.

Figura 6 – Gerador fabricante Pars Isotopes



Fonte: PARS ISOTOPES, 2022.

Figuras 7 – Gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ da Eckert Ziegler®



Fonte: ECKERT ZIEGLER, 2022.

Figuras 8 – Geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ da ITM®



Fonte: ITM, 2022.

Devido à disponibilidade, confiabilidade e às etapas de purificação eficazes e convenientes dos sistemas geradores comerciais, o Ga-68 tem potencial para se tornar tão útil para o PET quanto o Tc-99m provou ser para a tecnologia SPECT, do inglês *Single Photon Emission Computed Tomography* e, em português, Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único. A tecnologia PET possui o valor agregado de maior sensibilidade e resolução, permitindo ainda a quantificação *in vivo*

da radioatividade no tecido e varredura dinâmica (BANERJEE e POMPER,2013; VELIKYAN et al, 2013). Isso significa que, algum dia, os radiofármacos marcados com Tc-99m ou Índio-111 (In-111) podem ser substituídos por aqueles à base de Ga-68 (ROMERO et al, 2020) se a tecnologia PET for amplamente difundida.

O longo prazo de validade dos geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ suscita preocupações em relação à estabilidade radiolítica do material da coluna e esterilidade do eluato. Nesse sentido, sabe-se que o ambiente ácido não é favorável ao crescimento microbiológico, condição avaliada por Petrik e colaboradores em 2012. Neste estudo adicionou-se intencionalmente à uma coluna de gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ várias bactérias e fungos ácido resistentes e observou-se a sobrevivência desses micro-organismos por duas semanas. Contudo, o risco de contaminação microbiana acidental foi considerado muito baixo (VELIKYAN, 2015).

As colunas à base de óxidos inorgânicos, em geral, apresentam perfil de redução no rendimento de eluição ao longo do tempo (ROMERO et al, 2020). Em trabalho apresentado por Romero e colaboradores em 2020, o uso de colunas à base de SnO_2 nano-cristalina gerou efeito positivo com redução no rendimento inferior à média geral de outros tipos de colunas ($91,1 \pm 1,8\%$ contra $73,8 \pm 1,9\%$).

A utilização de ácido clorídrico para eluição do Ga-68 na nova geração de geradores comerciais possui uma concentração relativamente alta de H_2 que pode protonar grupos funcionais de ligantes e de ligantes bifuncionais. Dessa forma, reduzir o pH e o volume de Ga-68 eluído antes da marcação pode contribuir para o rendimento da marcação. Além disso, o grande volume e a concentração relativamente alta de ácido clorídrico em muitos casos impedem o uso direto para reações de marcação (VELIKYAN, 2015). O aumento da acidez da solução eluente de HCl aumenta o rendimento das eluições, porém uma menor acidez preserva a integridade da coluna (ROMERO et al, 2020).

Como a atividade do Ga-68 eluída atinge um pico em cerca de 1-2 mL, representando cerca de dois terços da atividade total, uma abordagem para superar problemas como volume de eluato, pH ácido e conteúdo de Ge-68 e impurezas químicas é fracionar a parte inicial do eluato do gerador (IAEA, 2010).

Apesar do gerador do fabricante russo Cyclotron Co., figuras 3A e 3B, possuir especificações iniciais adequadas, o rendimento cai para 45% e o arraste de Ge-68 sobe para 0,01% após 3 anos de uso ou 450 eluições. Em 2008, Fani e colaboradores

mencionaram a existência de 40 a 50 centros PET utilizando o gerador desse fabricante na Europa.

O gerador da ITM, figura 8, possui coluna formada por resina à base de sílica gel modificada e o arraste de Ge-68 diminui com o uso, representando uma característica única para este gerador em relação aos demais (ITM, 2022).

A coluna do gerador da Eckert Ziegler, figura 7, é constituída por óxido de titânio (TiO_2) e promete manter o rendimento de eluição de no mínimo 60% por toda a vida útil do gerador (ECKERT ZIEGLER, 2022).

Os geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ atendem aos critérios de um gerador ideal, os quais podemos citar alguns (VELIKYAN, 2015):

- ✓ Separação eficiente dos elementos filho e pai devido às suas diferentes propriedades químicas;
- ✓ Meia-vida física do elemento pai que permite o rápido crescimento do filho após a eluição do gerador;
- ✓ Radionuclídeo neto estável, sem exposição à radiação adicional para o paciente;
- ✓ Prazo de validade longo;
- ✓ Blindagem eficaz do gerador, minimizando a dose de radiação para o usuário e as despesas com *hot cell*;
- ✓ Eluato estéril e livre de pirogênio;
- ✓ Química leve e versátil do filho Ga-68, passível de automação e preparação de kits.

1.2. CARACTERÍSTICAS DO RADIONUCLÍDEO GERMÂNIO-68

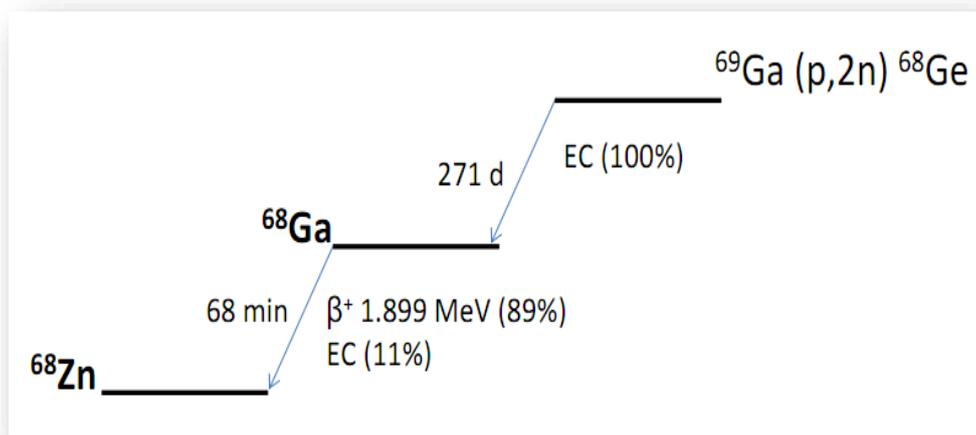
O germânio-68 (Ge-68) é o radionuclídeo pai presente no sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Para a obtenção deste radionuclídeo sem adição de carreador, a via de produção de escolha é a reação nuclear do tipo $p,2n$ induzida em alvos de Ga-69, em vários suportes metálicos, por prótons com energias de pelo menos 23 MeV a 60 MeV em aceleradores de partículas (ciclotron). Devido à longa meia-vida do Ge-68 (270,95 dias), são necessários aceleradores de alta corrente com intensidades de feixe no alvo de 40 até mais de 100 μA . Idealmente, a faixa de mA é necessária para rendimento de lote suficiente como por exemplo cerca de 37 GBq. Além disso, pode

ser necessária a irradiação longa de vários dias (entre 60 e 640 horas). Os rendimentos estão na faixa de 9,2-32 Ci/Ah (ROESCH, RISS, 2010; KUMAR, 2020). Devido a esses requisitos, o número de aceleradores que satisfazem esses critérios para a produção de Ge-68 no mundo é limitado, sendo eles: Cyclotron Co. localizado na Rússia, iThemba Laboratories na África do Sul, Brookhaven National Laboratory e Los Alamos National Laboratory ambos nos Estados Unidos da América, Institute of Nuclear Physics no Cazaquistão, Institute for Nuclear Research na Rússia e Orsay na França (KUMAR, 2020).

O Ge-68 em si não emite radiação significativa de fótons (JALILIAN,2016), é um nuclídeo que decai por captura eletrônica e que emite raios-x de baixa energia e elétrons Auger (MARGANIEC-GAŁĄZKA et al, 2018).

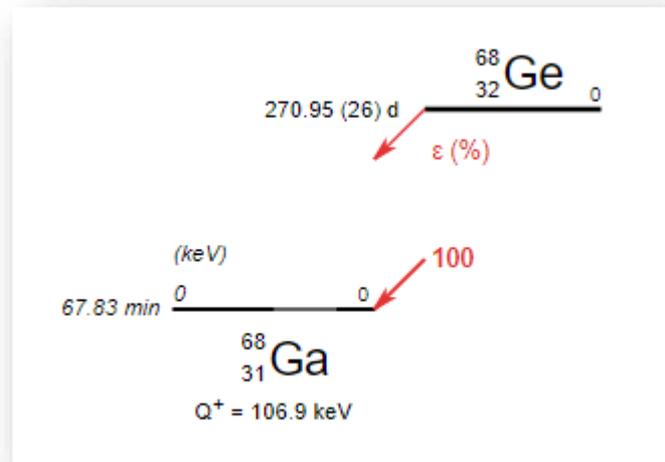
As características físicas desses radionuclídeos podem ser visualizadas nos esquemas presentes nas figuras 9 e 10.

Figura 9 – Esquema de produção e decaimento do Ge-68 e do Ga-68



Fonte: CESSNA et al, 2018.

Figura 10 – Perfil e energia da emissão gama do Ge-68



Fonte: LABORATOIRE NATIONAL HENRI BECQUEREL, 2020.

De acordo com estudo apresentado por Velikyan e colaboradores em 2013, o germânio como elemento químico possui baixo risco para o homem. Não é farmacologicamente ativo e, *in vivo*, atua como um material estranho não tóxico que é prontamente eliminado pelo organismo. A toxicidade, carcinogenicidade e mutagenicidade do germânio e seus compostos são baixos ou ausentes. Assim, no que diz respeito ao Ge-68 (+4) radioativo, em que as quantidades do elemento são desprezíveis, a questão da segurança é relacionada à radiação ionizante, principalmente ao acúmulo de Ga-68 (+3) nos locais de deposição do Ge-68. Contudo, os resultados dos estudos em ratos, a partir dos quais foi calculada a dosimetria para humanos, mostrou que a eliminação foi rápida com uma meia-vida biológica aproximada de 0,6 horas e não foi observado acúmulo em nenhum órgão. O órgão limitador da dose foi o rim e uma atividade máxima de Ge-68 de 645 MBq e 935 MBq, respectivamente para mulheres e homens, pode ser administrada antes de atingir uma dose efetiva de 10 mSv. Esses resultados sugerem que o limite de Ge-68, atualmente recomendado pela monografia da Farmacopeia Europeia para o ensaio de pureza radionuclídica, poderia ser aumentado pelo menos 100 vezes sem causar danos aos pacientes (VELIKYAN et al, 2013).

1.3. CARACTERÍSTICAS DO RADIONUCLÍDEO GÁLIO-68

O Ga-68 é o radionuclídeo filho do sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ e decai com meia-vida de 67,71 minutos para Zinco-68 (Zn-68) que é estável. É um emissor de pósitron com 89% de emissão de pósitrons e com baixa emissão de fótons (1077 keV, 3,22%). A energia média do pósitron por desintegração é 740 keV ($E_{\beta_{\text{max}}}^+ = 1899 \text{ keV}$), que é maior, por exemplo, do que a do F-18 (média 249,3 KeV; máxima 633,5 KeV) e potencialmente ocasiona uma imagem com resolução um pouco menor (FANI et al, 2008; FERSING et al, 2019). As características físicas desse radionuclídeo podem ser visualizadas nos esquemas presentes nas figuras 9 e 10.

A meia-vida do Ga-68 é farmacocineticamente compatível com diversas moléculas com alto *clearance* tais como aquelas com baixo peso molecular, fragmentos de anticorpos e peptídeos. O Ga-68 pode formar complexos estáveis com diversos ligantes contendo átomos doadores como nitrogênio e oxigênio, ou seja, uma série de agentes quelantes podem ser utilizados para complexação. Pode também formar macromoléculas úteis para diagnóstico e acompanhamento de resposta à quimio e radioterapia (ROMERO et al, 2020).

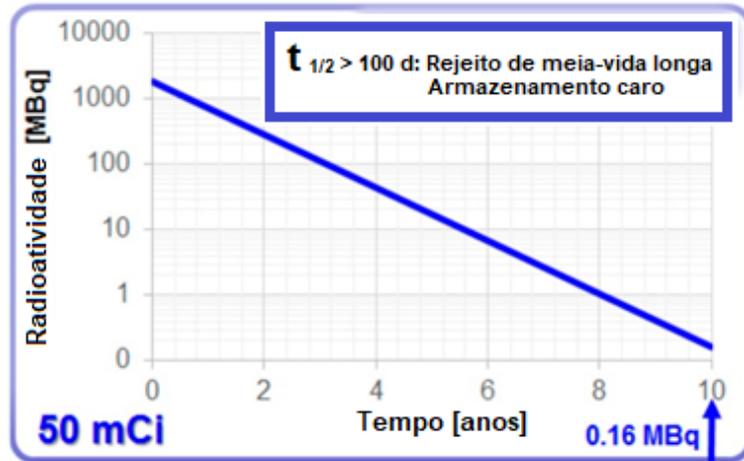
Atualmente o Ga-68 é produzido principalmente através de sistemas geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Contudo, em decorrência do alto custo, baixa disponibilidade e atividade disponível na eluição ser limitada, um método alternativo que vem sendo explorado em algumas instalações, inclusive no Brasil, é a produção de Ga-68 por ciclotron de baixa a média energia utilizando Zinco-68 (Zn-68) altamente enriquecido através da reação $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$ (IAEA, 2019).

1.4. GERENCIAMENTO DE REJEITOS RADIOATIVOS PROVENIENTES DO SISTEMA GERADOR DE $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

O radionuclídeo Ge-68 possui tempo de meia-vida superior a 100 dias, e resíduos contendo Ge-68 são classificados como sendo de meia-vida longa (VELIKYAN, 2015). No Brasil e em países europeus, para ser considerado rejeito comum, a atividade de Ge-68 não deve ultrapassar 10 Bq/g em resíduos sólidos e $1,1 \times 10^6 \text{ Bq/m}^3$ para rejeitos líquidos (CNEN, 2014; VELIKYAN, 2015). Em decorrência disso, a radioatividade de um sistema gerador de 1850 MBq (50 mCi) necessita de cerca de 10 anos para atingir

a atividade abaixo do nível de isenção e permitir o descarte como resíduos não radioativos, conforme figura 11.

Figura 11 – Decaimento de Ge-68 em um gerador de 50 mCi



Fonte: adaptado de VELIKYAN, 2015

Na Holanda não é permitido armazenar nas instalações resíduos com meia-vida superior a 100 dias, por um período maior que 2 anos. Após esse tempo, é obrigatório armazenar esses resíduos em uma instalação de resíduos externa especial, o que envolve custos adicionais. Os custos com gerenciamento de resíduos dependem do nível de radioatividade e do tamanho do contêiner (BLOIS et al, 2011).

O melhor cenário de manejo de resíduos em termos de meio ambiente, sustentabilidade e economia é a reciclagem de Ge-68 pelos fabricantes. Isso forneceria uma solução de problemas em nível global (VELIKYAN, 2015).

O IRE, fabricante de geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ localizado na Bélgica, oferece desmontagem gratuita dos geradores expirados, assim como aplicativo para celular para rastreamento das especificações do gerador (IRE, 2022). A ITM, outro fabricante, realiza a reciclagem dos geradores devolvidos após o vencimento a partir da purificação química e automatizada do Ge-68 com base na sua volatilidade na forma de cloreto, para posterior reutilização (JERNSTRÖM et al., 2011). Contudo a devolução do gerador expirado por instalações radiativas no Brasil envolve o pagamento de uma taxa de Permissão para Exportação de Fonte Radioativa (PER) para a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) além das despesas relacionadas ao processo logístico de exportação (CNEN, 2020).

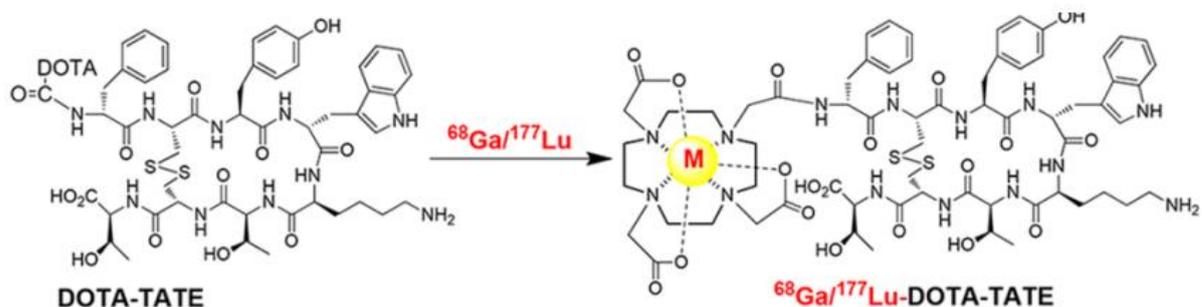
1.5. RADIOFÁRMACOS MARCADOS COM GÁLIO-68

Embora os primeiros geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ datem de 1960 (ROSCH, 2013), esse sistema somente ganhou popularidade nos últimos anos devido à capacidade do elemento filho, o Ga-68, de ser marcado com moléculas análogas da somatostatina, como o DOTATOC e compostos direcionados ao antígeno da membrana específico da próstata (PSMA). Estes peptídeos podem ser complexados com o elemento Ga-68 formando o radiofármaco DOTATOC- ^{68}Ga com indicação para localização de tumores neuroendócrinos positivos para receptores de somatostatina (NETs), e o radiofármaco PSMA- ^{68}Ga para a avaliação de tumores que expressam PSMA, como câncer de próstata (BLOIS et al, 2011; BANERJEE e POMPER, 2013).

Outra razão para o grande interesse nesse elemento tem sido a aplicação de seu "par teranóstico" lutécio-177 (Lu-177). A combinação de Ga-68 e Lu-177 permite a geração de imagens moleculares para diagnóstico, seguida de tratamento personalizado com base na varredura diagnóstica (MEISENHEIMER, 2019).

Na figura 12 pode ser observada a molécula de DOTATATE, análoga ao DOTATOC, que pode se complexar ao par teranóstico Ga-68 ou Lu-177 (LIU et al, 2017).

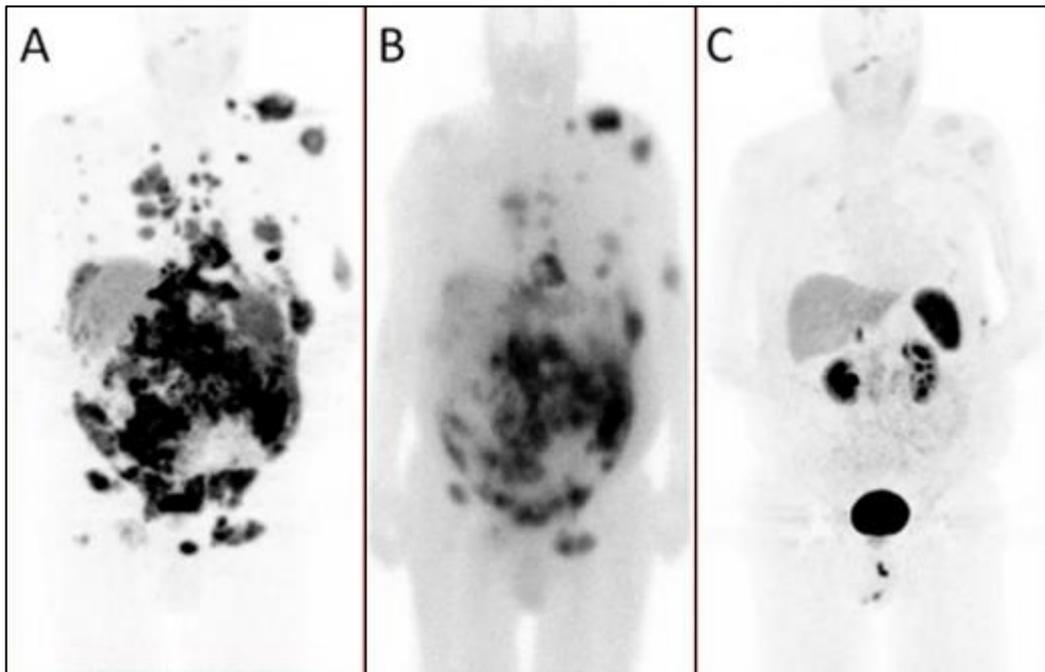
Figura 12 – Teranóstico com Ga-68/Lu-177 a partir de uma molécula de DOTATATE



Fonte: LIU et al, 2017.

Na figura 13 as imagens foram obtidas de um paciente submetido à modalidade teranóstica com os radiofármacos DOTATATE- ^{68}Ga e DOTATATE- ^{177}Lu .

Figura 13 – Imagens de teranóstico com DOTATATE-⁶⁸Ga e DOTATATE-¹⁷⁷Lu

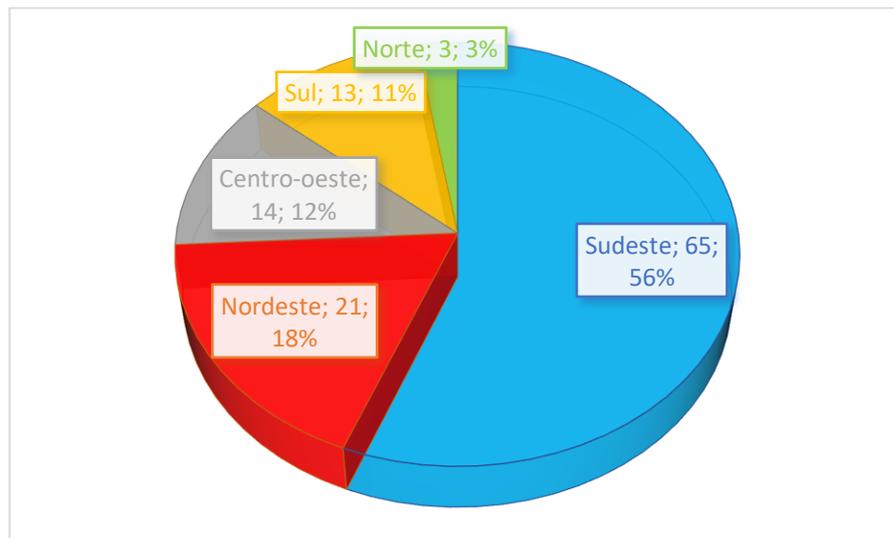


Legenda: **A** - PET/CT pré-tratamento com DOTATATE-⁶⁸Ga. **B** - SPECT durante terapia com DOTATATE-¹⁷⁷Lu. **C** - PET/CT com DOTATATE-⁶⁸Ga 1 mês após o tratamento. Fonte: KASI et al, 2019.

A figura 13A mostra a imagem de PET/CT pré-tratamento com DOTATATE-⁶⁸Ga, positiva para o receptor de somatostatina em um paciente com câncer de células de Merkel. Figura 13B demonstra a captação durante tratamento com o radiofármaco DOTATATE-¹⁷⁷Lu em equipamento SPECT, com distribuição semelhante à obtida no PET/CT. A figura 13C mostra as imagens de PET/CT com DOTATATE-⁶⁸Ga 1 mês após o tratamento, mostrando eficácia quase completa de todas as metástases (KASI et al, 2019).

No Brasil, em consulta realizada no site da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) em 22 de março de 2020, dos 454 serviços de medicina nuclear em operação, 135 (29,7%) possuíam câmara PET com uso do isótopo F-18 e 83 (18,3% do total) possuíam também licença para a utilização de Ga-68. Em 05 de março de 2022 o número de serviços em operação subiu para 484 (6,6%), dos quais 157 possuem câmara PET (32,4%) e 116 possuem licença para Ga-68 (24,0%) (CNEN, 2020; CNEN, 2022). A partir dos dados obtidos no site da CNEN, a distribuição dos serviços que possuem licença para Ga-68 por região do país pode ser observada no gráfico 1.

Gráfico 1 – Distribuição de centros PET com licença para Ga-68 por região do Brasil



Os atuais fornecedores de sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ no Brasil são as empresas Eckert Ziegler e ITM, cujos geradores estão representados nas figuras 7 e 8. A ANVISA concedeu o registro do gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ da Eckert Ziegler em 2021 enquanto o pedido de registro do gerador da ITM ainda está em análise, podendo ser comercializado sob a concessão da RDC 451/2020 até a publicação do parecer final pela ANVISA. O Grupo RPH é a representante oficial dos geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ da ITM no Brasil e a *Center of Molecular Research Brasil LTDA* (CMR Brasil) é representante do sistema fabricado pela Eckert Ziegler.

A utilização na rotina pode envolver o uso de módulos de marcação e de cassetes que é uma maneira possível de realizar uma série de etapas no processo para purificação do eluato sem o contato direto com o material radioativo (VIS et al, 2015). Essa estratégia remove o Ge-68 arrastado, o Ga-68 livre que não foi complexado à molécula de interesse, purifica o eluato de impurezas metálicas e reduz o volume de marcação (FANI et al, 2008).

Nas figuras 14, 15 e 16 podem ser observados os módulos e cassetes existentes no Brasil dos fabricantes Eckert Ziegler e ITM.

Figuras 14 – Módulo Modular-Lab PharmTracer da Eckert Ziegler®



Fonte: ECKERT ZIEGLER, 2022.

Figuras 15 – Módulo Modular-Lab Eazy da Eckert Ziegler®



Fonte: ECKERT ZIEGLER, 2022.

Figura 16 – Módulo iQS ITM®



Fonte: ITM, 2022.

O módulo de marcação da ITM é semi-automático e requer etapas manuais para eluição e bombeamento das soluções no interior do módulo. Porém, possui a vantagem de possuir 5 cm de blindagem em chumbo, o que de acordo com o fabricante, torna desnecessário a aquisição de uma *hot cell* blindada (ITM, 2022).

A Eckert Ziegler possui módulo de marcação totalmente automático. A automação total é benéfica em relação à redução da exposição à radiação para a equipe, elimina a variabilidade entre operadores, aumenta a reprodutibilidade, gera documentação de todas as etapas e resulta em um processo em conformidade com as regras GMP de maneira mais fácil (OCAK et al, 2010).

Nos EUA, até novembro de 2020, o único produto registrado para utilização no país pelo Food and Drug Administration (FDA) era o DOTATOC-⁶⁸Ga produzido pela Advanced Accelerator Applications (AAA) e pela University of Iowa Health Care. A bula do produto da empresa AAA possui recomendações de preparo tanto para o uso de geradores do fabricante IRE como da Eckert Ziegler. Em 01 de dezembro de 2020 foi aprovado o registro neste país para o PSMA-11 da Universidade da Califórnia em Los Angeles e da Universidade da Califórnia em San Francisco (FDA, 2020).

No Brasil, os reagentes liofilizados comercialmente disponíveis (grau GMP) para marcação com Ga-68 são o DOTATOC e PSMA, fabricados pelo Grupo RPH; porém somente este último produto possui apresentação disponível para ambos os geradores disponíveis no Brasil.

O Kit de DOTATOC do Grupo RPH é composto por 10 frascos para marcação com Ga-68 utilizando módulo de marcação e cassete. Neste processo, existe uma série de etapas, incluindo uma purificação para a obtenção do produto final que, em teoria, está livre de impurezas radioquímicas. O Kit de PSMA do Grupo RPH, possui apenas 04 frascos na sua composição e utiliza tecnologia conhecida com *one step*, ou seja, 01 etapa. Neste tipo de tecnologia, o gerador é eluído diretamente para um frasco de peptídeo recém reconstituído com solução tampão. Tem a vantagem de ser um processo mais simples, rápido e com maior atividade disponível para injeção dos pacientes. Neste caso, é ainda mais importante garantir que o gerador tenha sido eluído previamente para lavagem e eliminação de Zn-68, Ge-68 e outros metais que podem gerar impurezas no produto final por não existir uma etapa de purificação neste processo.

2. JUSTIFICATIVA

A importância do radionuclídeo Ga-68 aumentou nos últimos anos não só no Brasil, mas também no mundo; porém não existem documentos que orientem as instalações radiativas especificamente na implantação e utilização deste radionuclídeo na rotina de uma radiofarmácia hospitalar, limitando a disseminação segura e sustentável dessa tecnologia.

Diante disso, se torna necessária a capacitação de profissionais e divulgação de documentos técnicos que abordem assuntos relacionados à implantação e uso de geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ na rotina de operação de uma radiofarmácia hospitalar. Nesse sentido, os aspectos considerados mais relevantes foram: espaço mínimo para o laboratório de manipulação; layout; equipamentos; blindagens de radioproteção; equipe mínima na radiofarmácia PET para realização das atividades de manipulação; gerenciamento de resíduos, principalmente em decorrência do arraste do radionuclídeo Ge-68 de meia-vida longa; e controle de qualidade do eluato e dos radiofármacos marcados com Ga-68.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo geral promover o uso seguro do sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ na área de radiofarmácia hospitalar e medicina nuclear, abrangendo desde os requisitos para a área de manipulação, cálculo de blindagem, gerenciamento dos resíduos radioativos e, ensaios de controle de qualidade, visando aumentar o acesso dos pacientes aos medicamentos radiofármacos marcados com Ga-68 no Brasil.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

O objetivo específico é a criação de três *Guidelines* contendo orientações técnicas para implantação e utilização segura do sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ na rotina da radiofarmácia hospitalar, sendo eles:

- *Guideline* para definição de layout, cálculo de blindagem e dosimetria em radiofarmácia hospitalar com sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$;
- *Guideline* para gerenciamento de resíduos em radiofarmácia hospitalar com sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$;
- *Guideline* para controle de qualidade de radiofármacos marcados com Ga-68 oriundos de sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ em radiofarmácia hospitalar.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Para elaboração deste trabalho, foi realizada uma revisão da literatura relacionada ao tema em revistas científicas disponíveis em plataformas on-line, leis e normas aplicáveis, farmacopeia brasileira e farmacopeias internacionais, bulas de medicamentos e fichas de especificações dos fabricantes dos produtos.

Para definição do formato e conteúdo dos *guidelines* contidos neste trabalho, foram consultados 15 documentos em formato de guia destinados às instalações radiativa e nucleares tendo como autoria órgãos, agências e revistas científicas internacionais, sendo eles: UK Radiopharmacy Group; U. S. Nuclear Regulatory Commission – NRC; U. S. Department of Health and Human Services; European Agency of Nuclear Medicine – EANM, Food and Drug Administration – FDA, European Medicines Agency – EMA, EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry, J.Label Compd. Radiopharm – Protocols and Methods e International Atomic Energy Agency/World Health Organization – IAEA/WHO. A partir dessas referências, foi estabelecido que cada *guideline* deveria conter os seguintes elementos: título, data, autores, escopo, sumário, introdução, conteúdo específico, conflito de interesse e referências bibliográficas.

5. RESULTADOS

Os resultados estão apresentados em forma de *guidelines* com os seguintes temas:

- *Guideline* para definição de layout, cálculo de blindagem e dosimetria em radiofarmácia hospitalar com sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$;
- *Guideline* para gerenciamento de resíduos em radiofarmácia hospitalar com sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$;
- *Guideline* para controle de qualidade de radiofármacos marcados com Ga-68 oriundos de sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ em radiofarmácia hospitalar.

GUIDELINE PARA DEFINIÇÃO DE LAYOUT, CÁLCULO DE BLINDAGEM E DOSIMETRIA EM RADIOFARMÁCIA HOSPITALAR COM SISTEMA GERADOR DE $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Julho/2022

Priscila Larcher Carneiro Santos ¹
Emerson Soares Bernardes ²

¹ Farmacêutica e aluna do Programa de Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN). e-mail: prilarcher@gmail.com

² Farmacêutico e professor do Programa de Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde do IPEN

Escopo: Este *guideline* contém sugestões e exemplos de abordagem para cálculo de blindagem, definição da estrutura mínima para manipulação de radiofármacos a partir de sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ em radiofarmácia hospitalar, e para proteção do indivíduo ocupacionalmente exposto (IOE). Atenção especial é dada ao radionuclídeo gálio-68.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	39
2.	ATIVIDADES DESENVOLVIDAS E CLASSIFICAÇÃO DA INSTALAÇÃO	39
3.	LAYOUT, EQUIPAMENTOS E CÁLCULO DE BLINDAGEM.....	42
3.1	LAYOUT, EQUIPAMENTOS E PREMISSAS PARA OS CÁLCULOS	42
3.2	CÁLCULO DA TAXA DE DOSE PARA A ATIVIDADE DE RECEBIMENTO E ARMAZENAMENTO DAS FONTES	47
3.3	CÁLCULO DA TAXA DE DOSE PARA A ATIVIDADE DE ELUIÇÃO E MARCAÇÃO COM Ga-68	48
3.4	CÁLCULO DA TAXA DE DOSE PARA A ATIVIDADE DE CONTROLE DE QUALIDADE DOS RADIOFÁRMACOS.....	49
3.5	CÁLCULO DA TAXA DE DOSE PARA A ATIVIDADE DE FRACIONAMENTO DOS RADIOFÁRMACOS.....	50
3.6	CÁLCULO DA TAXA DE DOSE PARA A ATIVIDADE DE ARMAZENAMENTO NO DEPÓSITO DE REJEITOS RADIOATIVOS.....	50
3.7	CÁLCULO DAS ESPESSURAS DE BLINDAGEM MÍNIMAS PARA AS PAREDES	52
3.8	CÁLCULO DE DOSIMETRIA PARA O IOE	53
4.	CONCLUSÕES	54
5.	CONFLITO DE INTERESSE.....	55
6.	REFERÊNCIAS.....	55

1. INTRODUÇÃO

Durante a concepção de um projeto para a implantação de uma instalação radiativa é necessário um estudo de blindagem para atendimento aos requisitos de proteção radiológica previsto nas normas (RAMIREZ et al, 2017). Para o desenvolvimento deste estudo de blindagem faz-se necessária a definição prévia de todas as atividades que serão desenvolvidas, da capacidade operacional da planta baseada no tamanho do mercado a ser atendido e, do *layout* com as dimensões das áreas para realização dessas atividades. Além disso, é necessário estabelecer requisitos de segurança da instalação, tais como: a demarcação de áreas controladas e não controladas, além de limites e restrições para a taxa de dose.

A partir dessas definições é possível realizar o cálculo das blindagens necessárias e da dosimetria esperada para a equipe responsável pela manipulação dos radiofármacos.

A equipe de Proteção Radiológica da instalação é a responsável por realizar essa avaliação e os cálculos de blindagem. A norma 3.02 da CNEN recomenda a existência de um Serviço de Proteção Radiológica composto por um número apropriado de técnicos de nível superior e/ou médio, e por auxiliares devidamente qualificados para o exercício das suas funções específicas. É obrigatória a existência de pelo menos um profissional certificado pela CNEN como Supervisor de Radioproteção em todas as instalações radiativas e nucleares (CNEN, 2018).

2. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS E CLASSIFICAÇÃO DA INSTALAÇÃO

A definição do grupo a que pertence a instalação radiativa com base nas atividades e isótopos é de fundamental importância pois determina qual o caminho a ser seguido dentro do processo de licenciamento da Comissão Nacional de Energia Nuclear, a CNEN.

Na tabela 1 estão descritos os procedimentos a serem realizados com o gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ e com o produto final, bem como o tempo de duração estimado de cada atividade em uma instalação de radiofarmácia hospitalar.

Tabela 1 – Descrição das atividades realizadas na radiofarmácia hospitalar

Procedimento	Atividade máxima	Duração do procedimento	Local
Recebimento	01 gerador de atividade nominal máxima de 50mCi	15 minutos a cada 12 meses	Sala de Radiofarmácia
Armazenamento	01 gerador de atividade nominal máxima de 50mCi	24 horas/dia por 12 meses	Módulo de Marcação iQS
Eluição do gerador e Marcação de kits	Atividade máxima/eluição: 50 mCi Estimativa semanal: 4 eluições/dia em 6 dias por semana = 1200 mCi	60 minutos, 4 vezes/dia por 12 meses	Módulo de marcação iQS
Controle de Qualidade	24 amostras < 500 µCi/cada	15 minutos, 4 vezes/dia por 12 meses	Bancada com U-chumbo
Fracionamento das doses	Média de 3 doses, atividade média de 8,33 mCi por marcação	2 minutos/dose, 4 vezes/dia por 12 meses	Bancada com U-chumbo

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

De acordo com o artigo 4º da norma CNEN NN 6.02 atualizada em maio de 2020, as instalações radiativas são classificadas em grupos conforme tabela 2 a seguir:

Tabela 2 – Classificação das instalações que utilizam fontes radioativas não seladas

Grupos	Características
Grupo 4	Instalações radiativas que manipulam, armazenam ou utilizam fonte não selada com atividade total até 30 vezes o nível de isenção
Grupo 5	Instalações radiativas que manipulam, armazenam ou utilizam fonte não selada com atividade total entre 30 vezes e 20.000 vezes o nível de isenção
Grupo 6	Instalações radiativas que manipulam, armazenam ou utilizam fonte não selada com atividade total acima de 20.000 vezes o nível de isenção

Fonte: adaptado de CNEN, 2020.

Caso a instalação utilize mais de um radioisótopo, a atividade total deve ser calculada pela equação (1).

$$A_N = \sum_{i=1}^n \frac{A_i}{L_i} \quad (1)$$

Onde:

A_i é a atividade de cada radionuclídeo i

L_i é o limite de isenção do radionuclídeo i

Limites de isenção para o Ga-68: 10 Bq/g ou 0,1 MBq (CNEN, 2021).

Limites de isenção para o F-18: 10 Bq/g ou 1 MBq (CNEN, 2021).

Uma instalação radioativa com tecnologia PET, em geral, se enquadra no grupo 6. Contudo, alguns cálculos serão apresentados a seguir neste *guideline* como forma de exemplificação.

Utilizando como exemplo um gerador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ de 50 mCi (1850 MBq) e, que uma determinada instalação realize apenas 1 eluição por semana, teremos a atividade de 1850 MBq sendo manipulado ao longo da semana. Cálculo conforme a equação (1).

$$A_N \text{ Ga68} = \frac{1.850 \text{ MBq} \times 1}{0,1 \text{ MBq}}$$

$$A_N \text{ Ga68} = 18.500 \text{ vezes o limite de isenção}$$

Diante disso, uma instalação que utilize geradores de atividade nominal de 50 mCi (1850 MBq) nesse regime de eluição, irá se enquadrar no grupo 5.

Se considerarmos 2 eluições ao dia, 5 dias na semana e apenas o isótopo Ga-68, teremos a atividade de 185.000 MBq e a instalação se enquadrará no grupo 6, como pode ser observado no cálculo a seguir:

$$A_N \text{ Ga68} = \frac{1.850 \text{ MBq} \times 2 \times 5}{0,1 \text{ MBq}}$$

$$A_N \text{ Ga68} = 185.000 \text{ vezes o limite de isenção}$$

Considerando ainda que uma instalação de medicina nuclear com equipamento PET terá também o isótopo flúor-18 (F-18), este isótopo deverá ser incluído no cálculo.

Como exemplo, temos uma instalação que necessita manipular 500 mCi (18.500 MBq) semanal de F-18. Se considerarmos apenas este radioisótopo, teremos:

$$A_N \text{ F18} = \frac{18.500 \text{ MBq}}{1 \text{ MBq}}$$

$$A_N \text{ F18} = 18.500 \text{ vezes o limite de isenção}$$

Com base no cálculo anterior, esta instalação que manipula apenas 500 mCi (18.500 MBq) de F-18 por semana será enquadrada no grupo 5. Contudo, se desejar possuir a plataforma para Ga-68 mudará para o Grupo 6, mesmo adotando a rotina de apenas 1 eluição do gerador de Ga-68 por semana (1.850 MBq/semana), como pode ser observado no cálculo a seguir:

$$A_N \text{ Ga68} + F18 = \frac{1.850 \text{ MBq} \times 1}{0,1 \text{ MBq}} + \frac{18.500 \text{ MBq} \times 1}{1 \text{ MBq}}$$

$$A_N \text{ Ga68} + F18 = 18.500 + 18.500$$

$$A_N \text{ Ga68} + F18 = 37.000 \text{ vezes o limite de isenção}$$

Essa avaliação é especialmente importante uma vez que as instalações enquadradas no grupo 5 estão isentas de alguns atos administrativos tais como Autorização de Construção e Autorização para Modificação de itens importantes à Segurança, enquanto o grupo 6 não está isento a estes mesmos atos. Caso a instalação inicie sua implantação dentro do grupo 5 e depois necessite mudar para grupo 6 por desejar incluir o Ga-68, precisará protocolar os atos administrativos que haviam sido anteriormente dispensados. O problema que poderá decorrer dessa situação é que nem todos os critérios construtivos de segurança poderão estar adequados ao grupo mais restritivo, gerando necessidades de alterações de infraestrutura e/ou de processos. Diante disso, é essencial que haja uma avaliação técnica para a capacidade da instalação considerando os objetivos de curto, médio e longo prazo.

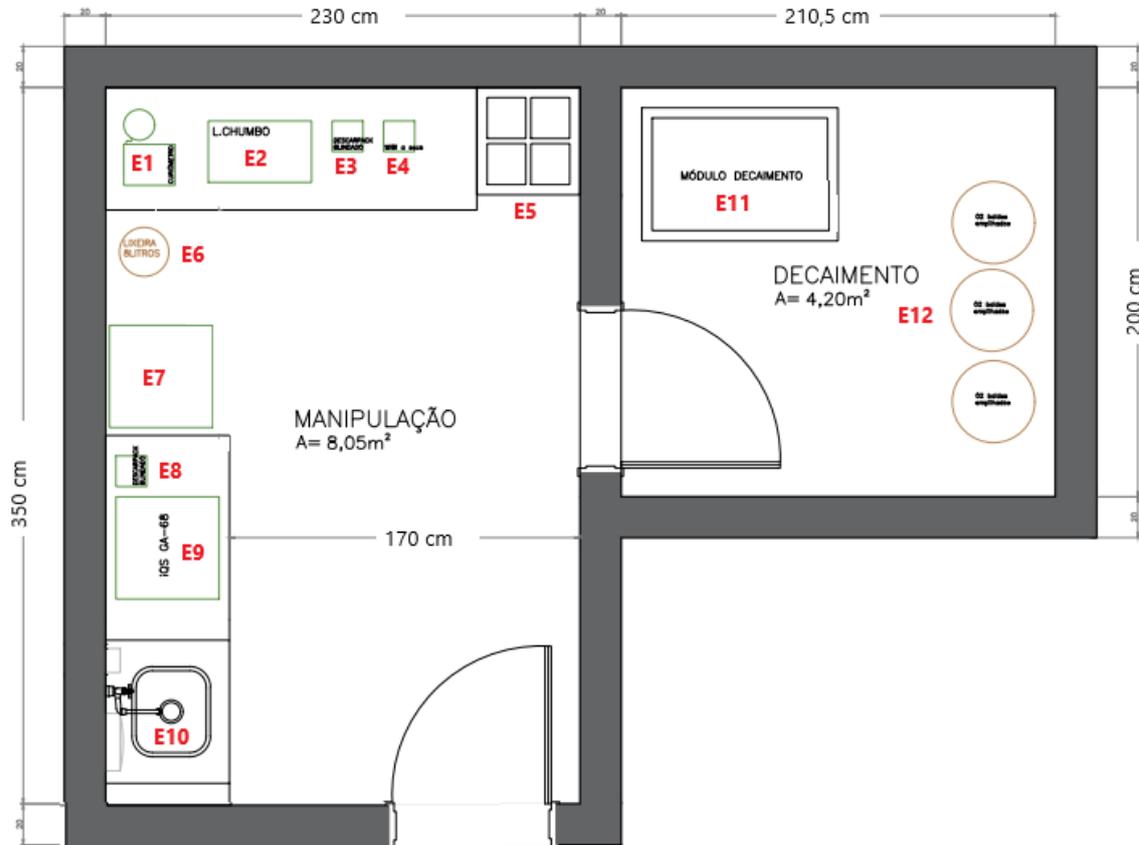
3. LAYOUT, EQUIPAMENTOS E CÁLCULO DE BLINDAGEM

3.1. LAYOUT, EQUIPAMENTOS E PREMISSAS PARA OS CÁLCULOS

Com base nos requisitos definidos da RDC 50 de 2002, foi elaborada uma sugestão de *layout* (figura 1) para uma radiofarmácia hospitalar com metragens e equipamentos

mínimos, e que também servirá de base para a exemplificação dos cálculos de blindagens.

Figura 1 – Sugestão de *Layout* para uma radiofarmácia hospitalar



Fonte: Autor da dissertação.

Legenda:

- E1- Calibrador de dose
 - E2- U de chumbo para manipulação
 - E3- Blindagem para descarpac – 10 mm Pb
 - E4- Caixa blindada para armazenamento de fontes antes do fracionamento
 - E5- Blindagem para geradores
 - E6- Lixeira blindada
 - E7- Refrigerador/Congelador para armazenamento de reagentes liofilizados
 - E8- Blindagem para descarpac
 - E9- Módulo iQS ITM auto blindado com 50 mm Pb e gerador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$
 - E10- Pia com 40 cm de profundidade
 - E11- Container blindado para decaimento com 20 mm Pb
 - E12- Geradores em decaimento, empilhamento de 03 unidades
- Espessura da parede de concreto = 20 cm

Os equipamentos e as espessuras de chumbo descritos foram escolhidos a partir de especificações de produtos comercialmente disponíveis por fabricantes no Brasil. O sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ selecionado para ser abordado nos exemplos foi da

ITM com seu respectivo módulo semiautomático de marcação (iQS) devido ao fato de, até o presente momento, ser o sistema mais presente nas instalações radiativas no Brasil.

No sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, devido às características físicas, o radionuclídeo de relevância do ponto de vista de exposição é o gálio-68 (Ga-68), conforme pode ser observado na tabela 3.

Para a realização dos cálculos matemáticos que foram a base da definição e discussão da estrutura de blindagem para a instalação, foram utilizados os dados do radioisótopo Ga-68 apresentados na tabela 3.

Tabela 3 – Características físicas dos isótopos Ga-68 e Ge-68

Fator/Isótopo	Ga-68	Ge-68
Atividade Total	50 mCi	50 mCi
Meia-vida física	67,71 minutos	270,95 dias
Energia/Probabilidade	1077,0 KeV – 0,0329	10,3 KeV – 0,0546
	1883,0 KeV – 0,0014	
	1014,0 KeV – 0,0024	
	511 KeV – 1,7780	
μ - Coeficiente de atenuação linear médio (cm^{-1})	1,609	1345
Fator gama mSv/h/MBq à 1 m	$1,789 \cdot 10^{-4}$	$1,634 \cdot 10^{-5}$
T (cm)*	1,862	0,002

* Espessura de chumbo para atenuação de 95% da dose equivalente.

Fonte: UNGER; TRUBEY, 1982.

A carga de trabalho em cada local considerado no cálculo de blindagem deve ser multiplicada por um fator de ocupação mais apropriado, de acordo com a tabela 4.

Tabela 4 – Fatores de ocupação por local

Locais	Fatores de Ocupação
Postos de trabalho com ocupação permanente como escritórios, laboratórios, farmácias hospitalares, consultórios, lojas, recepções, domicílios, áreas ocupadas por crianças	1
Postos de trabalho com ocupação parcial como corredores, salas de espera, banheiros; elevadores com operadores, mas devem ser devidamente justificadas;	1/5
Áreas externas, sala de limpeza, escadas, elevadores automáticos, estacionamentos.	1/40

Fonte: RAMIREZ et al, 2017.

Considerando que as condições de blindagem e feixe da fonte não possuem boa geometria, necessita-se realizar o cálculo do Fator de Crescimento (*Build up*), conforme tabela 5 e as equações 2 a 6:

Tabela 5 – Dados para cálculo de *Build up*

Material	Energia (Mev)	Coefficiente de atenuação mássico (μ/ρ : cm ² /g)	A ₁	- α_1	α_2
Chumbo	0,5	0,152	1,677	0,03084	0,30941
	1,0	0,0703	2,984	0,03503	0,13486
	2,0	-	5,421	0,03482	0,04379

Fonte: UNGER; TRUBEY, 1982.

* ρ_{Pb} = densidade do chumbo = 11,35 g/cm³

$$\frac{dQ}{dm} = H \quad (2)$$

$$H = \frac{B \cdot A \cdot t \cdot \Gamma \cdot e^{-\mu x}}{d^2} \quad (3)$$

$$\mu_{(cm^{-1})} = \rho_{Pb} \cdot \mu_{(cm^2 \cdot g^{-1})} \quad (4)$$

$$B = A_1 \cdot e^{-\alpha_1 \mu T} + (1 - A_1) \cdot e^{-\alpha_2 \mu T} \quad (5)$$

$$I = I_0 \cdot B \cdot e^{-\mu x} \quad (6)$$

Onde:

μ (cm⁻¹) = coeficiente de atenuação linear

μ (cm².g⁻¹) = coeficiente de atenuação mássico

x = espessura do material

B = Build Up

I₀ = feixe incidente

I = feixe transmitido

H = taxa de dose (mSv/h)

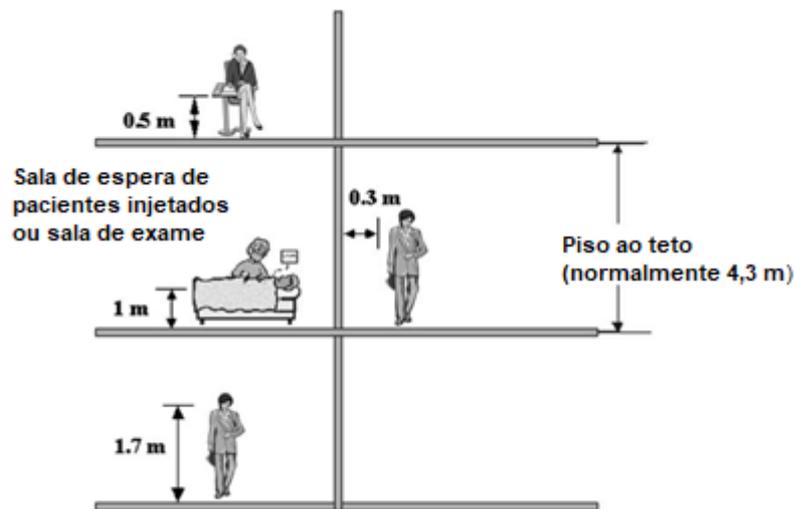
A = atividade (Bq)

Γ = fator gama (mSv.m²)/(h.MBq)

t = tempo (horas)

Devido aos fótons de 511 KeV provenientes do aniquilamento do pósitron serem altamente penetrantes, é necessário considerar os andares superiores e inferiores da instalação assim como as áreas adjacentes no mesmo piso (MADSEN et al, 2006). Considerou-se um pé-direito típico de 4,3 metros e que as fontes estão posicionadas em bancadas a cerca de 1 metro do piso. Dessa forma, a taxa de dose foi calculada a 3,8 metros da fonte para o andar superior e a 3,6 metros para o piso inferior. Considerou-se ainda o cálculo de taxa de dose à 0,3 m para as áreas adjacentes (MADSEN et al, 2006).

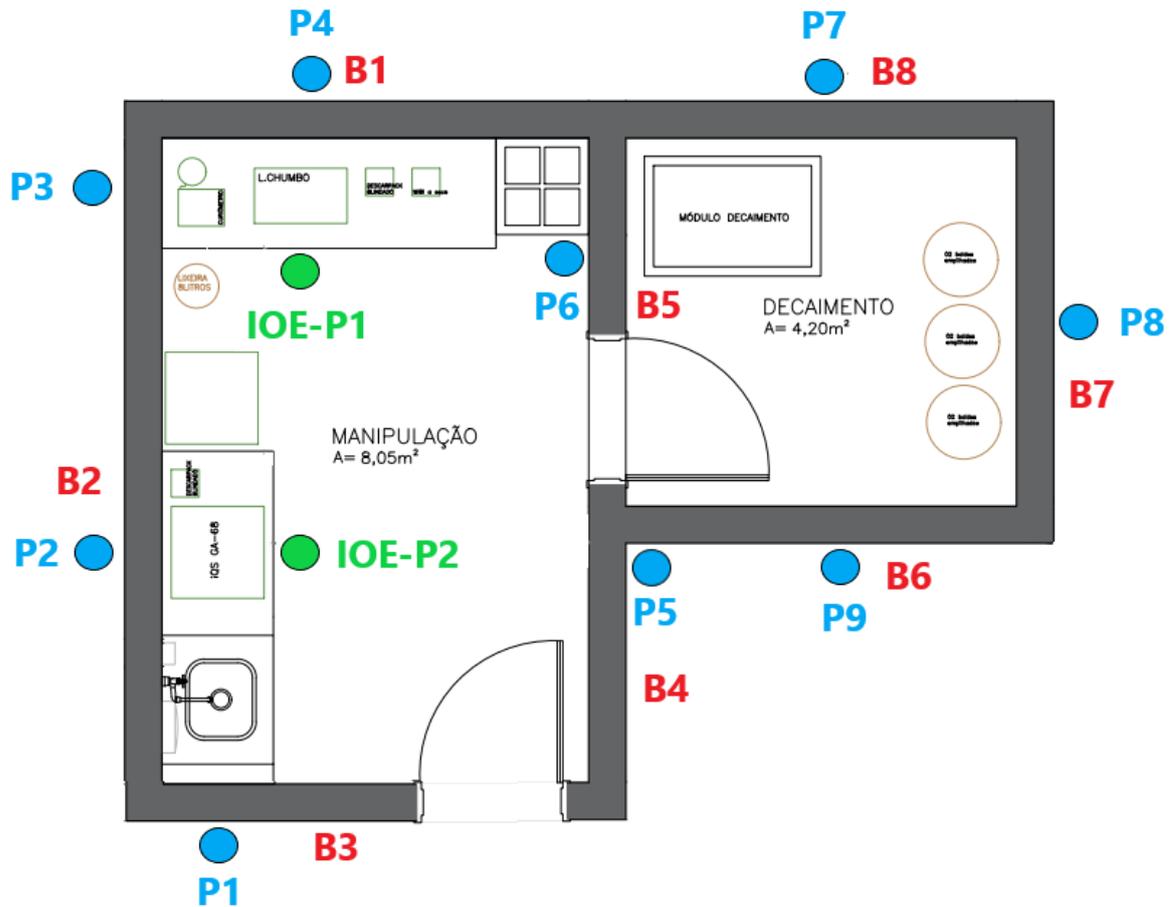
Figura 2 – Distâncias utilizadas para o cálculo de blindagem



Fonte: MADSEN et al, 2006.

Na figura 3 estão identificados a localização de cada parede e ponto de referência utilizado nos cálculos de blindagens a partir do modelo de layout de radiofarmácia hospitalar.

Figura 3 – Paredes e pontos de referência para os cálculos de blindagem na radiofarmácia hospitalar



Legenda:

P- Pontos 1 a 9

B- Paredes 1 a 8

IOE- Indivíduo ocupacionalmente exposto na posição 1 (IOE-P1) e na posição 2 (IOE-P2)

3.2 CÁLCULO DA TAXA DE DOSE PARA A ATIVIDADE DE RECEBIMENTO E ARMAZENAMENTO DAS FONTES EM USO

Considerando que o recebimento de um gerador novo é eventual (a cada 12 meses), a taxa de dose para esta atividade foi desconsiderada.

De acordo com a ficha de especificação do fabricante ITM®, o gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ possui uma blindagem intrínseca de 5 cm de chumbo (Pb) e o módulo de marcação iQS possui blindagem adicional de 5 cm de Pb (ITM, 2022). Para a prática de armazenamento das fontes, foi considerada uma blindagem total de 10 cm de Pb para

todos os ambientes no mesmo andar que a fonte, e uma blindagem de 5 cm de Pb para o andar superior e inferior.

A distância da fonte de cada ponto de referência e a taxa de dose decorrente da prática de armazenamento estão descritas nas tabelas 6 e 7.

Tabela 6 – Distância entre o gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ no iQS e cada ponto de referência

DISTÂNCIA DA FONTE AOS PONTOS (m)								
P1	P2	P3	P4	P5	IOE-P1	IOE-P2	Piso Superior	Piso inferior
1,8	0,8	2,1	2,8	2,5	1,6	0,3	3,8	3,6

Tabela 7 – Taxa de dose em cada ponto de referência em decorrência da atividade de armazenamento do gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ no módulo iQS

H (mSv/h)								
P1	P2	P3	P4	P5	IOE-P1	IOE-P2	Piso Superior	Piso inferior
$6,6 \times 10^{-9}$	$3,3 \times 10^{-8}$	$5,0 \times 10^{-9}$	$2,7 \times 10^{-9}$	$3,3 \times 10^{-9}$	$7,9 \times 10^{-9}$	NA*	$1,5 \times 10^{-9}$	$1,6 \times 10^{-9}$

* NA = Não se aplica neste caso pois o IOE está na posição 1.

3.3 CÁLCULO DA TAXA DE DOSE PARA A ATIVIDADE DE ELUIÇÃO E MARCAÇÃO COM Ga-68

A partir da eluição do gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, desconsidera-se a blindagem do gerador e considera-se apenas a blindagem do módulo de marcação iQS de 5 cm de Pb.

A distância da fonte e cada ponto de referência foi a mesma descrita na tabela 6, e a taxa de dose para esta prática consta na tabela 8.

Tabela 8 – Taxa de dose em cada ponto de referência em decorrência da atividade de eluição e marcação com Ga-68 no módulo iQS

H (mSv/h)								
P1	P2	P3	P4	P5	IOE-P1	IOE-P2	Piso Superior	Piso inferior
$3,3 \times 10^{-5}$	$1,7 \times 10^{-4}$	$2,5 \times 10^{-5}$	$1,4 \times 10^{-5}$	$1,6 \times 10^{-5}$	NA*	$8,6 \times 10^{-4}$	$7,3 \times 10^{-6}$	$8,2 \times 10^{-6}$

*NA = Não se aplica neste caso pois o IOE está na posição 2.

3.4 CÁLCULO DA TAXA DE DOSE PARA A ATIVIDADE DE CONTROLE DE QUALIDADE DOS RADIOFÁRMACOS

No final do processo de eluição, o produto marcado é obtido em um frasco de vidro que é mantido em uma blindagem para frasco com 1,5 cm Pb.

Para a realização do ensaio de controle de qualidade, é retirada uma amostra com seringa e agulha em torno de 1% da atividade do produto marcado. Neste caso, considerou-se uma atividade em torno de 0,5 mCi (500 μ Ci) aplicada em uma placa cromatográfica que é colocada em uma cuba cromatográfica para correr em um solvente químico. Durante este ensaio, o frasco contendo o produto marcado e a cuba cromatográfica são mantidos dentro do U-chumbo de 5 cm de Pb.

A distância da fonte e cada ponto de referência está descrita na tabela 9 e a taxa de dose para esta prática consta nas tabelas 10 e 11.

Tabela 9 – Distância do “U” de chumbo em cada ponto de referência

DISTÂNCIA DA FONTE AOS PONTOS (m)								
P1	P2	P3	P4	P5	IOE-P1	IOE-P2	Piso Superior	Piso inferior
3,7	2,4	1,2	0,9	3,1	0,4	1,9	3,8	3,6

Tabela 10 – Taxa de dose devido à atividade de controle de qualidade no “U” de chumbo em cada ponto de referência

H (mSv/h)								
P1	P2	P3	P4	P5	IOE-P1	IOE-P2	Piso Superior	Piso inferior
$7,8 \times 10^{-8}$	$1,9 \times 10^{-7}$	$7,1 \times 10^{-7}$	$1,4 \times 10^{-6}$	$1,1 \times 10^{-7}$	$6,3 \times 10^{-6}$	NA*	$7,3 \times 10^{-8}$	$8,2 \times 10^{-8}$

* NA = Não se aplica neste caso pois o IOE está na posição 1.

Tabela 11 – Taxa de dose devido ao frasco mãe no “U” de chumbo em cada ponto de referência

H (mSv/h)								
P1	P2	P3	P4	P5	IOE-P1	IOE-P2	Piso Superior	Piso inferior
$6,0 \times 10^{-7}$	$1,4 \times 10^{-6}$	$5,5 \times 10^{-6}$	$1,1 \times 10^{-5}$	$8,6 \times 10^{-7}$	$4,9 \times 10^{-5}$	NA*	$5,7 \times 10^{-7}$	$6,3 \times 10^{-7}$

* NA = Não se aplica neste caso pois o IOE está na posição 1.

3.5 CÁLCULO DA TAXA DE DOSE PARA A ATIVIDADE DE FRACIONAMENTO DOS RADIOFÁRMACOS

O fracionamento das doses marcadas com Ga-68 é realizado no “U” de chumbo com 5 cm de blindagem em Pb.

O tempo médio considerado para o fracionamento dos medicamentos marcados com Ga-68 foi de 2 minutos e como atividade média 8,33 mCi, conforme descrito na tabela 12.

Tabela 12 – Cálculo da atividade média da dose a ser administrada nos pacientes realizada a partir do frasco mãe no “U” de chumbo

Paciente	Dose (mCi)	Tempo Injeção (min)	Dose ajustada (mCi)	Dose média (mCi)
Dose CQ	0,5	0	0,5	
Paciente 1	5,0	15	5,8	
Paciente 2	5,0	45	7,9	8,3
Paciente 3	5,0	75	10,7	
Atividade necessária (mCi)			24,9	

A distância da fonte e cada ponto de referência foi a mesma descrita na tabela 9 e a taxa de dose para esta prática consta na tabela 13.

Tabela 13 – Taxa de dose devido ao fracionamento de 03 doses realizada no “U” de chumbo em cada ponto de referência

H (mSv/h)								
P1	P2	P3	P4	P5	IOE-P1	IOE-P2	Piso Superior	Piso inferior
$3,9 \times 10^{-6}$	$1,4 \times 10^{-5}$	$5,5 \times 10^{-5}$	$1,1 \times 10^{-4}$	$8,7 \times 10^{-6}$	$4,9 \times 10^{-4}$	NA*	$5,7 \times 10^{-6}$	$6,4 \times 10^{-6}$

* NA = Não se aplica neste caso pois o IOE está na posição 1.

3.6 CÁLCULO DA TAXA DE DOSE PARA A ATIVIDADE DE ARMAZENAMENTO NO DEPÓSITO DE REJEITOS RADIOATIVOS

Para a prática de armazenamento no depósito de rejeitos radioativos foram consideradas as seguintes premissas:

- Cada gerador possui uma blindagem intrínseca de 5 cm de Pb;
- Cada gerador tem validade de até 12 meses e será colocado para decaimento após esse período;

- c) Cada gerador permanecerá em decaimento por um período em torno de 9 anos (desde a calibração);
- d) O máximo de geradores que poderão ser armazenamentos concomitantemente será de 9 unidades. Considerando a atividade inicial de 1850 MBq (50 mCi), a atividade remanescente em cada um dos 9 geradores está descrita na tabela 14;

Tabela 14 – Atividade remanescente nos geradores em decaimento

Gerador	Tempo desde a calibração	Atividade remanescente
1	12 meses	727,0 MBq (19,6 mCi)
2	24 meses	285,3 MBq (7,7 mCi)
3	36 meses	112,1 MBq (3,0 mCi)
4	48 meses	44,0 MBq (1,2 mCi)
5	60 meses	17,4 MBq (0,5 mCi)
6	72 meses	6,7 MBq (0,2 mCi)
7	84 meses	2,6 MBq (0,1 mCi)
8	96 meses	1,1 MBq ($3,0 \times 10^{-2}$ mCi)
9	108 meses	0,4 MBq ($1,1 \times 10^{-2}$ mCi)

- e) As atividades de manipulação geram rejeitos contaminados tais como: luvas, papéis, frascos, cassete, seringas, agulhas, gaze, entre outros. Conforme definição da resolução CNEN 8.01, devem ser considerados 10% do conteúdo radioativo inicial como residual, o qual deverá ser desprezado em sacos e caixas do tipo descarpack e acondicionado em módulos de decaimento com 20 mm de blindagem em chumbo em toda sua extensão. Considerando a realização de quatro eluições/dia e obtenção de 50 mCi de atividade, o resíduo será de 20 mCi/dia. Com base na equação 7, obtemos o tempo de 29,5 horas para alcançar os níveis de isenção, tempo em que essa atividade estará contribuindo com a taxa de dose.

$$A = A_0 \cdot e^{-\lambda t} \quad (7)$$

Tabela 15 – Distância do “U” de chumbo em cada ponto de referência

DISTÂNCIA AOS PONTOS (m)								
Pontos	P6	P7	P8	P9	IOE-P1	IOE-P2	Andar superior	Andar Inferior
Pallet 1	2,3	1,3	0,9	2,0	3,6	4,0	3,8	3,6
Pallet 2	2,3	1,7	0,8	1,8	3,6	3,9	3,8	3,6
Pallet 3	2,3	2,0	0,9	1,2	3,7	2,8	3,8	3,6
Módulo de decaimento	1,2	1,1	2,1	2,1	2,4	3,0	3,8	3,6

Tabela 16 – Taxa de dose devido atividade de armazenamento no depósito de rejeitos radioativos em cada ponto de referência no depósito de decaimento

H (mSv/h)								
Pontos	P6	P7	P8	P9	IOE-P1	IOE-P2	Andar superior	Andar Inferior
Pallet 1	$1,2 \times 10^{-5}$	$3,7 \times 10^{-5}$	$8,1 \times 10^{-5}$	$1,6 \times 10^{-5}$	$5,0 \times 10^{-6}$	NA*	$4,4 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-6}$
Pallet 2	$7,2 \times 10^{-7}$	$1,3 \times 10^{-6}$	$5,8 \times 10^{-6}$	$1,2 \times 10^{-6}$	$3,0 \times 10^{-7}$	NA*	$2,7 \times 10^{-7}$	$1,8 \times 10^{-8}$
Pallet 3	$4,3 \times 10^{-8}$	$6,1 \times 10^{-8}$	$3,1 \times 10^{-7}$	$1,5 \times 10^{-7}$	$1,7 \times 10^{-8}$	NA*	$1,6 \times 10^{-8}$	$1,8 \times 10^{-8}$
Módulo de decaimento	$5,0 \times 10^{-3}$	$5,9 \times 10^{-3}$	$1,6 \times 10^{-3}$	$1,6 \times 10^{-3}$	$1,2 \times 10^{-3}$	NA*	$4,9 \times 10^{-4}$	$5,4 \times 10^{-4}$
Somatório	$5,0 \times 10^{-3}$	$6,0 \times 10^{-3}$	$1,7 \times 10^{-3}$	$1,6 \times 10^{-3}$	$1,2 \times 10^{-3}$	NA*	$4,9 \times 10^{-4}$	$5,5 \times 10^{-4}$

* NA = Não se aplica pois foi considerado o pior caso, IOE está na posição 1.

3.7 CÁLCULO DAS ESPESSURAS DE BLINDAGEM MÍNIMAS PARA AS PAREDES

Os cálculos de taxa de dose são necessários para que se possa determinar as espessuras de blindagem da infraestrutura, de modo a garantir que a exposição dos IOE e dos indivíduos de público não ultrapassem os limites previstos na NN.3.01, conforme descrito na tabela 17.

Tabela 17 – Limite de Dose Anuais

Grandeza	Órgão	IOE	Indivíduo do público
Dose efetiva	Corpo inteiro	20 mSv	1 mSv
	Cristalino	20 mSv	15 mSv
Dose equivalente	Pele	500 mSv	50 mSv
	Mãos e pés	500 mSv	Não se aplica

Fonte: CNEN-NN-3.01, 2014.

Considerando a situação mais crítica que é o fator ocupação 1 e o limite de dose de 1mSv/ano para o público, 365 dias no ano e 24 horas por dia, calcula-se o limite

derivado de 0,0027 mSv/dia e 0,0002 mSv/h para todas as paredes exceto a parede número 5 (B5).

A parede 5 (B5) separa a sala de manipulação da sala de decaimento que são áreas de trabalho do IOE. Para a sala de decaimento, poderia ser considerado um fator de ocupação de 1/5 porém, para a sala de manipulação o fator de ocupação deve ser 1. Para a realização do cálculo, foi utilizado o fator de ocupação de 1, por ser o mais restritivo, o limite de dose para IOE de 20mSv/ano e uma jornada máxima de trabalho de 12 horas/dia em 365 dias no ano, obtendo-se o limite derivado de 0,005mSv/h para esta parede.

O somatório das taxas de dose calculada em cada ponto decorrente de cada atividade gerou o feixe incidente em cada parede da radiofarmácia e do depósito de decaimento, conforme tabela 18. A partir da equação (6) foi possível calcular a espessura de blindagem necessária em cada parede para alcançar os limites de dose para indivíduos de público e IOE, conforme cada caso.

Tabela 18 – Espessura de blindagem calculada para cada parede

Local	Feixe inicial incidente na parede (mSv/h)	Espessura chumbo (cm)	Espessura concreto (cm)
Parede B1 (Ponto P4)	$1,4 \times 10^{-4}$	Não necessita	Não necessita
Parede B2 (Pontos P2 e P3)	$2,7 \times 10^{-4}$	1,2	4,5
Parede B3 (Ponto P1)	$3,8 \times 10^{-5}$	Não necessita	Não necessita
Parede B4 (Ponto P5)	$2,6 \times 10^{-5}$	Não necessita	Não necessita
Parede B5 (Ponto P6)	$1,7 \times 10^{-3}$	Não necessita	Não necessita
Parede B6 (Ponto P9)	$1,6 \times 10^{-3}$	8,6	32,2
Parede B7 (Ponto P8)	$1,7 \times 10^{-3}$	8,8	33,0
Parede B8 (Ponto P7)	$6,0 \times 10^{-3}$	14,0	52,6
Piso Superior	$4,9 \times 10^{-4}$	3,7	13,9
Piso Inferior	$5,5 \times 10^{-4}$	4,1	15,6

3.8 CÁLCULO DE DOSIMETRIA PARA O IOE

A partir das taxas de dose calculadas para todas as práticas envolvendo a manipulação do sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, estimou-se a taxa de exposição para o IOE, conforme tabela 19.

Tabela 19 – Exposição calculada para cada atividade

Atividade	Tórax (mSv/h)	Pulso (mSv/h)
Armazenamento das fontes	$7,9 \times 10^{-9}$	$2,1 \times 10^{-6}$
Manipulação	$8,6 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-2}$
Fracionamento da dose do paciente	$5,4 \times 10^{-4}$	$9,1 \times 10^{-3}$
Controle de qualidade	$6,3 \times 10^{-6}$	$1,1 \times 10^{-4}$
Rejeitos em decaimento	$1,2 \times 10^{-3}$	$1,2 \times 10^{-3}$

Se considerado os dados da tabela 19 e um cenário de maior exposição e carga de trabalho, ou seja, o mesmo IOE realizando todas as atividades e trabalhando 220h por mês, as dosimetrias registradas no período de 1 mês podem ser observadas na tabela 20.

Tabela 20 – Exposição calculada para o IOE no mês

IOE	Dosimetria mSv/mês	
P1+P2	Tórax: 0,6	Pulso*: 4,6

* 10 cm das fontes em uso.

4. CONCLUSÕES

Uma radiofarmácia que possui o sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ em um regime de eluições de até 4 vezes ao dia e 6 vezes por semana, necessita de blindagem adicional nas paredes mesmo quando as fontes de radiação possuem blindagem no local de armazenamento e de execução das atividades de manipulação. A partir do cálculo estimado de dosimetria, espera-se que o IOE não receba doses acima dos limites previstos pela norma da CNEN 3.01 mesmo que todas as atividades sejam realizadas por apenas um profissional. Na rotina prática, a dosimetria do IOE é registrada em dosímetros individuais cujas leituras são realizadas com periodicidade mensal. Devem existir monitores e detectores de área que funcionam como um alerta de problemas durante a execução das atividades.

Apesar desse cálculo estimado, em decorrência de férias ou ausência de um colaborador por qualquer outro motivo, é recomendável que exista pelo menos dois profissionais treinados para realizar as atividades relacionadas à manipulação de radiofármacos marcados com gálio-68 em uma radiofarmácia hospitalar.

A blindagem calculada no exemplo descrito neste *guideline* é apenas uma referência. Cada instalação deve realizar um cálculo específico baseado em sua realidade, geometrias, cercanias e rotina clínica.

5. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses para os assuntos abordados neste *guideline*.

6. REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 50, de 21 de fevereiro de 2002, dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 de fev. 2002, Seção 1, p. 39.

CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear. RESOLUÇÃO CNEN 164/14. Norma NN 3.01 - Diretrizes básicas de proteção radiológica. Março/2014. Acesso em: 25 out. 2020. Disponível em: <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm301.pdf>

CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear. RESOLUÇÃO CNEN 167/14. Norma NN 8.01 - Gerência de rejeitos radioativos de baixo e médio níveis de radiação. Abril / 2014. Acesso em: 25 de out. De 2020. Disponível em: <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm801.pdf>

CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear. RESOLUÇÃO CNEN 231/18 - Norma NN 3.02 - Serviços de radioproteção. Setembro / 2018. Acesso em: 22 de Ago. 2022. Disponível em: <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm302.pdf>

CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear. RESOLUÇÃO CNEN 261/20. Norma NN 6.02 - Licenciamento de instalações radiativas. Maio/ 2020. Acesso em: 13 jun. 2021. Disponível em: <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm602.pdf>

CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear. RESOLUÇÃO CNEN 271/21. Norma NN 5.01 - Regulamento para o transporte seguro de materiais radioativos. Março/ 2021. Acesso em: 11 ago. 2022. Disponível em: <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm571.pdf>

EANM - European Association of Nuclear Medicine. RADIOPHARMACY: AN UPDATE. A TECHNOLOGIST'S GUIDE. Vienna: 2019. Disponível em: <https://www.eanm.org/>. Acesso em 29 de mar. de 2020.

ECKERT ZIEGLER – Portfolio de Produto. Disponível em: <https://radiopharma.com/product-portfolio/>. Acesso em: 14 de fev. de 2022.

ITM – Portfolio de produto. Disponível em: <https://isotope-technologies-munich.com/products/equipment>. Acesso em: 29 de mar. de 2020.

MADERO RAMIREZ, D. A.; OREJUELA, D. M.; PLAZAS DE PINZON, M. C. Shielding Calculation for Nuclear Medicine Services. *Tecciencia*, Bogotá, v. 12, n. 23, p. 9-17, Dec. 2017. Available from <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1909-36672017000200009&lng=en&nrm=iso>. access on 17 Apr. 2022. <https://doi.org/10.18180/tecciencia.2017.23.2>.

MADSEN, M. T. et al. AAPM task group 108: PET and PET/CT shielding requirements. *Medical Physics*, v. 33, n. 1, p. 4-15. 2006. Acesso em: 28 de jun 2022. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/7292550_AAPM_task_group_108_PET_and_PETCT_shielding_requirements

MOLLAH, A.S., & MURADUZZAMAN, S.M. Calculation of shielding and radiation doses for PET/CT nuclear medicine facility. International conference on mathematics and computational methods applied to nuclear science and engineering, Brazil, 2011. Acesso em 21 de abr de 2022. Disponível em: https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/48/028/48028745.pdf

SAHA, G. B. *Fundamentals of nuclear pharmacy*. 6 ed. Springer, 1998.

UNGER, L.M., & TRUBEY, D.K. (1982). Specific gamma-ray dose constants for nuclides important to dosimetry and radiological assessment. *Oak Ridge National Laboratory*, 1982. Disponível em: http://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:14724519. Acesso em 17 Abr. 2022.

GUIDELINE PARA GERENCIAMENTO DE RESÍDUOS EM RADIOFARMÁCIA HOSPITALAR COM SISTEMA GERADOR DE $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Julho/2022

Priscila Larcher Carneiro Santos ¹
Emerson Soares Bernardes ²

¹ Farmacêutica e aluna do Programa de Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN). e-mail: prilarcher@gmail.com

² Farmacêutico e professor do Programa de Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde do IPEN

Escopo: Este *guideline* contém recomendações para o gerenciamento de resíduos em radiofarmácias hospitalares que possuem sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Os temas abordados vão desde a classificação, segregação, acondicionamento, disposição final e tratamento de todos os tipos de resíduos, não se restringindo apenas aos radioativos. Atenção especial é dada ao gerenciamento do radionuclídeo germânio-68.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	58
2.	CLASSIFICAÇÃO, SEGREGAÇÃO E ACONDICIONAMENTO DE RESÍDUOS DO SISTEMA DE SAÚDE.....	58
2.1	GRUPO A – RESÍDUOS INFECTANTES.....	59
2.2	GRUPO B – RESÍDUOS QUÍMICOS.....	60
2.3	GRUPO C – RESÍDUOS RADIOATIVOS	61
2.4	GRUPO D – RESÍDUOS COMUNS	61
2.5	GRUPO E – RESÍDUOS PERFURO CORTANTES	61
3.	REJEITOS RADIOATIVOS	61
4.	TRANSPORTE E ABRIGO TEMPORÁRIO DOS REJEITOS RADIOATIVOS.....	63
5.	DESTINAÇÃO FINAL DOS RESÍDUOS	64
6.	CÁLCULOS PARA GESTÃO DOS REJEITOS RADIOATIVOS.....	64
7.	CONCLUSÕES	73
8.	CONFLITO DE INTERESSE.....	74
9.	REFERÊNCIAS.....	74

1. INTRODUÇÃO

O gerenciamento de resíduos é uma etapa essencial em qualquer serviço de saúde pois propicia a condução eficiente e segura dos resíduos, minimizando os riscos relativos à saúde humana, animal, meio ambiente e aos recursos naturais renováveis (BRASIL, 2018).

As atividades desenvolvidas em uma radiofarmácia hospitalar geram resíduos de todos os grupos existentes, conforme classificação na tabela 1. Além disso, diversos resíduos carregam características que se enquadram simultaneamente em mais de um grupo de resíduos. Nesse sentido, faz-se necessário abordar orientações de maneira abrangente, envolvendo todos os grupos e não apenas os relativos especificamente ao grupo C (radioativos).

2. CLASSIFICAÇÃO, SEGREGAÇÃO E ACONDICIONAMENTO DE RESÍDUOS DO SISTEMA DE SAÚDE

A classificação dos resíduos é essencial para que possa ser realizada a segregação e o acondicionamento adequado e, conseqüentemente, minimizando o volume dos rejeitos radioativos gerados na operação de uma instalação radiativa.

De acordo com a RDC 222 de 2018, os resíduos gerados em serviços de saúde podem ser classificados conforme tabela 1.

A segregação dos resíduos deve ser realizada no momento de sua geração, pelo próprio indivíduo que realizou a atividade ou procedimento que originou o resíduo, para minimizar o risco de contaminação ou de acidentes.

O acondicionamento deve ser realizado próximo do local de sua geração em recipientes apropriados contendo saco plástico ou caixas tipo “descarpack”, devidamente identificados quanto ao conteúdo e simbologia da tabela 1, respeitando a classificação do grupo do resíduo.

Tabela 1 - Classificação de resíduos de serviços de saúde

Grupo A: Resíduos Infectantes	Grupo B: Resíduos Químicos	Grupo C: Resíduos Radioativos	Grupo D: Resíduos Comuns	Grupo E: Resíduo Perfuro Cortante
				
<p>Resíduos com possível presença de agentes biológicos e que podem apresentar risco de infecção</p>	<p>Resíduos contendo substâncias químicas que podem apresentar risco à saúde pública ou ao meio ambiente, dependendo de inflamabilidade, corrosividade, reatividade e toxicidade</p>	<p>Resíduos de atividades humanas contendo radionuclídeos em quantidades superiores aos limites de isenção especificados pela CNEN e com reutilização imprópria ou não prevista</p>	<p>Resíduos que não apresentem risco biológico, químico ou radiológico à saúde ou ao meio ambiente, podendo ser equiparados aos resíduos domiciliares</p>	<p>Todos materiais perfurocortantes ou escarificantes. Incluem objetos e instrumentos contendo cantos, bordas, pontas ou protuberâncias rígidas e agudas, capazes de cortar ou perfurar</p>

Fonte: Adaptado de BRASIL,2018.

2.1 GRUPO A – RESÍDUOS INFECTANTES

São considerados resíduos infectantes na rotina de uma radiofarmácia os meios de cultura em placas de petri ou frasco-ampola de vidro contendo micro-organismos das práticas de monitoramento ambiental e validação de processo de manipulação com método de *media fill* (A1), seringas e agulhas contendo resíduos de sangue após a administração do radiofármacos em pacientes (A5). Estes resíduos são infectantes e também perfurocortantes, devendo ser acondicionados em caixas tipo “descarpack” amarela com símbolo de infectante. Se forem apenas infectantes e não perfurocortante, como apenas a seringa sem agulha, podem ser acondicionados em sacos brancos leitosos com símbolo de infectante.

2.2 GRUPO B – RESÍDUOS QUÍMICOS

São considerados resíduos químicos os solventes utilizados nos ensaios de controle de qualidade tais como metanol, butanona, etanol, acetonitrila, ácido trifluoracético (TFA), acetato de amônio 1M, citrato de sódio 0,1M. Também se enquadram nesse grupo medicamentos vencidos como reagentes liofilizados, radiofármacos marcados após vencimento da estabilidade radioquímica. Devem ser descartados em caixas do tipo “descarpack” laranja, devendo ser identificados com o rótulo escrito em laranja “Resíduos Farmacêuticos Grupo B.a”.

As embalagens secundárias não contaminadas pelo resíduo B devem ser fisicamente descaracterizadas e acondicionadas como resíduos do Grupo D e identificados com etiqueta de resíduo comum.

Os resíduos químicos líquidos devem ser acondicionados em recipientes resistentes, rígidos, bem vedados, com tampa de rosquear e vedante até atingir a capacidade máxima. Os solventes halogenados (ácido trifluoracético) deverão ser acondicionados em recipiente separado dos demais resíduos químicos, devido a possibilidade de incompatibilidade. Alguns resíduos químicos líquidos podem ser descartados na rede de esgoto desde que não seja explosivo, tóxico, corrosivo, patogênico, reativos e a temperatura seja inferior a 40°C. Os resíduos químicos líquidos inócuos como água destilada, água para injeção, solução de NaCl 0,9% e NaCl 20% podem ser desprezados no esgoto com água corrente. Ácidos, como é o caso do eluato do gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, devem ser neutralizados e ajustados quanto ao pH para que fique entre 6,0 e 10,0, e respeite o teor de máximo de lançamento de zinco em efluentes que é de 5 mg/L (SÃO PAULO, 1976).

Os resíduos sólidos devem ser acondicionados em recipientes de material rígido adequado para cada tipo de substância, respeitadas suas características físico-químicas, devendo ser identificado de acordo com as suas especificações (embalados em saco ou caixas laranjas).

Para todos os solventes químicos perigosos deve ser solicitado ao fornecedor a Ficha de Informações de Segurança de Produtos Químicos (FISPQ) e montada uma pasta que deve ser mantida acessível no local de utilização dos produtos.

2.3 GRUPO C – RESÍDUOS RADIOATIVOS

Conteúdo abordado no item 3.

2.4 GRUPO D - RESÍDUOS COMUNS

Na rotina de uma radiofarmácia são considerados resíduos comuns: papéis, papelões, plásticos, máscara, propé, touca, mangote e aventais descartáveis. Estes resíduos devem ser acondicionados em sacos plásticos pretos e não precisam estar identificados. Estes resíduos não apresentam risco biológico, químico ou radiológico à saúde ou ao meio ambiente, ou seja, apresentam risco similar aos domiciliares, podendo ter o mesmo destino desses, ou seja, esgoto ou aterro sanitário.

2.5 GRUPO E – RESÍDUOS PERFUROCORTANTES

Na rotina de uma radiofarmácia são considerados resíduos perfurocortantes: agulhas, seringas com agulhas e ampolas de vidros. Esses resíduos devem ser descartados em recipientes estanques apropriados que, após o preenchimento de $\frac{3}{4}$ de sua capacidade, são fechados e acondicionados com a devida simbologia, tóxica ou infectante, de acordo com a potencialidade, química (laranja) ou biológica (branco).

3. REJEITOS RADIOATIVOS

Os rejeitos radioativos não podem ser considerados resíduos até que tenha decorrido o tempo de decaimento necessário para atingir o limite de eliminação (BRASIL, 2018). São considerados rejeitos radioativos qualquer material contendo qualquer radionuclídeo em quantidade superior aos limites de dispensa especificados nas normas da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), para o qual a reutilização é imprópria ou não prevista (BRASIL, 2014).

Os resíduos gerados na rotina de uma radiofarmácia com sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ são compostos pelos radionuclídeos gálio-68 e germânio-68 e podem estar no estado sólido ou líquido. Não existem evidências ou indícios de que as práticas realizadas gerem resíduos gasosos.

Esses dois radionuclídeos pertencem a classes de rejeitos diferentes. O Ga-68 se enquadra na classe 1, em que os rejeitos possuem meia-vida muito curta de 67,71 minutos, enquanto o Ge-68 pertence à classe 2, pois possui meia-vida de 270,95 dias. Uma segregação adicional também deve ser realizada caso os rejeitos sejam perecíveis, patogênicos ou orgânicos.

Os rejeitos radioativos sólidos comuns (não perfurocortantes) são formados predominantemente por luvas, maxiset (kit composto de peças plásticas e cânulas) de papéis de forração contaminados e devem ser acondicionados em sacos constituídos de material resistente à ruptura e vazamento, impermeáveis, respeitando os limites de peso, sendo proibido o seu esvaziamento ou reaproveitamento. Os sacos devem estar contidos em recipientes como coletores plásticos ou bombonas.

Os rejeitos radioativos sólidos perfurocortantes são compostos por frascos de vidro e seringas com agulhas e devem ser descartados no local de sua geração, imediatamente após o uso, em recipientes estanques tipo descartpack, rígidos, com tampa, devidamente identificados, sendo expressamente proibido o esvaziamento desses recipientes para o seu reaproveitamento. As agulhas descartáveis devem ser desprezadas juntamente com as seringas. Os recipientes para os materiais perfurocortantes contaminados com radionuclídeo devem receber a inscrição de “PERFUROCORTANTE” e a inscrição “REJEITO RADIOATIVO”.

Os rejeitos radioativos líquidos são oriundos principalmente dos volumes extraídos dos frascos contendo eluato e radiofármacos marcados. Devem ser acondicionados em frascos de até dois litros ou em bombonas de material compatível com o líquido armazenado. Os frascos devem ser de plástico, resistentes, rígidos e estanques, com tampa de rosquear, vedante, acomodados em bandejas de material inquebrável e com profundidade suficiente para conter, com a devida margem de segurança, o volume total do rejeito (pelo duas vezes o volume total). Em todos os casos, os rejeitos líquidos também se enquadram como resíduos químicos Grupo B, mesmo quando forem hemoderivados.

Sejam sólidos ou líquidos, os rejeitos radioativos devem ser alocados no interior de blindagens de chumbo (ou de outro material apropriado) para reduzir a exposição dos IOE durante a realização de suas atividades em ambiente próximo ao local de geração do rejeito, de acordo com o plano de radioproteção.

4. TRANSPORTE E ABRIGO TEMPORÁRIO DOS REJEITOS RADIOATIVOS

Quando os sacos, descarpacks e recipientes para rejeitos líquidos dispostos em seus locais de geração alcançam o limite máximo previsto, devem ser coletados, fechados, monitorados quanto à taxa de dose, identificados e transportados para a “SALA DE DECAIMENTO”. O transporte deve ser realizado em recipiente com rodas de transporte interno, o qual deve ser monitorado a cada operação de transporte e ser submetido à descontaminação, quando necessário (BRASIL, 2018).

A sala de decaimento deve possuir piso e paredes impermeáveis e de fácil descontaminação. Deve ser sinalizado e ter garantia de proteção física dos rejeitos, com provisão de barreiras de segurança com acesso restrito a pessoal autorizado e, evitando o acesso não autorizado (BRASIL, 2014).

Alternativamente, é possível contratar o serviço de armazenagem de uma instalação que funcione como depósito permanente de rejeitos. No Brasil, apenas as entidades da autarquia da CNEN possuem licença para esta atividade. A realização desta prática necessita de aprovação pela CNEN mediante ato administrativo, com preenchimento do Requerimento de Transferência de material Radioativo (RTR). Tanto o serviço realizado pelo depósito permanente como a aprovação do RTR pela CNEN são atividades que envolvem pagamento de taxas.

Algumas empresas fabricantes dos geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ recebem esses sistemas após o a expiração da validade, no formato de logística reversa, e realiza a reciclagem de Ge-68. Este seria o melhor cenário do ponto de vista da sustentabilidade e economia em nível global (VELIKYAN, 2015). Porém, devido à complexidade e custo do processo de exportação de material radioativo, não tem sido a opção de escolha na maioria dos casos e só pode ser efetivada mediante autorização prévia da CNEN. Os rejeitos radioativos requerem o armazenamento, em condições adequadas, para o decaimento do elemento radioativo. Após alcançar o limite de dispensa (níveis estabelecidos pela norma CNEN NE 8.01), o rótulo de “REJEITO RADIOATIVO” deve ser retirado pois passam a ser considerados resíduos das categorias infectante (A), química (B), resíduo comum (D) ou perfurocortante (E), devendo ser descartados conforme o grupo principal a que pertencem. Novo rótulo deve ser colocado, de acordo com o Grupo do resíduo em que se enquadrar.

5. DESTINAÇÃO FINAL DOS RESÍDUOS

A etapa final do ciclo de gerenciamento dos resíduos é a entrega para uma empresa especializada terceirizada, condição obrigatória aos serviços de saúde. A empresa contratada é responsável pela destinação final, conforme cada tipo de resíduo necessita, sendo eles: os resíduos do grupo A e E são autoclavados, para inativação dos microrganismos patogênicos; os resíduos do grupo B são incinerados e; os resíduos do grupo D são enviados para aterros sanitários licenciados. Qualquer processo de tratamento de rejeitos radioativos está sujeito à aprovação prévia da CNEN.

6. CÁLCULOS PARA GESTÃO DOS REJEITOS RADIOATIVOS

Uma questão importante tanto na etapa inicial, prévia à implantação, como na rotina diária de operação de uma radiofarmácia hospitalar, é a estimativa do tempo médio que os resíduos devem ficar armazenados em quarentena para alcançar os níveis de isenção, e serem eliminados como resíduo comum.

Para a realização do cálculo é necessário definir algumas premissas relacionadas às quantidades de rejeitos gerados, que por sua vez está relacionado à demanda de manipulação e número de pacientes atendidos.

Nesse sentido, consideremos que uma radiofarmácia possui um gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ de 50 mCi recém produzido. O eluato irá conter atividade de 1850 MBq (50 mCi) de Ga-68 em um volume de 4mL em um frasco de capacidade de 16 mL, pesando aproximadamente 10 gramas.

Considerando um cenário em que a eluição foi realizada apenas pra fins de limpeza do gerador, prática necessária quando o gerador fica mais que 24 ou 48 horas sem uso (conforme fabricante), ou seja, não foi utilizada para marcação de um radiofármacos e não foi administrada em um paciente. O volume líquido do frasco deve ser transferido para um outro recipiente plástico de até 2 litros para gerenciamento como rejeito líquido e o frasco vazio, contendo 10% de resíduo, será gerenciado como rejeito sólido.

Com base na meia-vida física apenas do radioisótopo gálio-68 e o critério de isenção para rejeitos sólidos, conforme tabela 2, esse frasco alcançará o limite de isenção em

19,7 horas, podendo ser liberado para descarte a partir desse tempo armazenado. Em relação ao rejeito líquido, este volume levará 30,2 horas para alcançar o limite de isenção. Além do volume líquido conter uma quantidade superior do radionuclídeo, o limite de isenção para rejeitos líquidos também é menor, conforme tabela 2.

Tabela 2 – Nível de dispensa para rejeitos sólidos, líquidos e gasosos

Tipo de Rejeito	Detalhes	Ga-68	Ge-68
Sólidos	Limite de Concentração de Atividade para Dispensa de Materiais (Quantidade ≤ 1000 kg)	1×10^1 kBq/kg = 1×10^4 Bq/Kg = 0,27 μ Ci/kg	1×10^1 kBq/kg = 1×10^4 Bq/Kg = 0,27 μ Ci/kg
	Limite de Atividade para dispensa de Materiais (Quantidade ≤ 1000 kg)	1×10^5 Bq (= 2,7 mCi)	1×10^5 Bq (=2,7 mCi)
	Limite de Concentração de Atividade para Dispensa de Materiais Sólidos (Quantidade > 1000 kg) (kBq/kg)	Não possui	Não possui
Líquidos	Nível de dispensa	$3,7 \times 10^6$ Bq/m ³ (=100 μ Ci)	$1,1 \times 10^6$ Bq/m ³ (=29,7 μ Ci)
Gasosos	Nível de dispensa	$1,1 \times 10^3$ Bq/m ³ (=0,030 μ Ci)	$1,9 \times 10^0$ Bq/m ³ (= 0,051 nCi)

Fonte: Adaptado de BRASIL,2014.

Se considerarmos a especificação da farmacopeia para o arraste de Ge-68 de até 0,001%, isso significa que um eluato de 50 mCi pode conter até 0,5 μ Ci de Ge-68, sendo aprovado neste ensaio de controle de qualidade. Apesar do limite de isenção de rejeito sólido ser igual para Ga-68 e Ge-68, como as meias-vidas físicas são consideravelmente diferentes, esse mesmo frasco deverá ser armazenado por 3,1 anos, e o líquido deverá ser armazenado por 8,8 anos. Se o processo de manipulação não prevê uma etapa de purificação do eluato para remoção do Ge-68, todo o rejeito gerado deverá ser tratado como contaminados com este radionuclídeo e, portanto, gerenciado de forma mais restritiva.

Além disso, mesmo quando um produto que está dentro das especificações farmacopeicas, pode ocorrer a geração de resíduos que precisam ser armazenados por um tempo bastante longo, sendo necessário portanto, ser considerado nos cálculos.

Na prática, quando os resíduos estão em caixas tipo descarpac ou em sacos, não é possível obter de forma direta a atividade do radioisótopo para enquadramento no critério de isenção. Para tal, utilizamos do recurso de cálculo da atividade a partir da taxa de exposição e da constante gama do radioisótopo, conforme equação 1:

$$A = \frac{X x d^2}{\Gamma} \quad (1)$$

Onde:

X = Taxa de exposição a determinada distância d

Γ = Gamão, constante gama que é um número conhecido e para cada radioisótopo

A = Atividade

d = distância entre a fonte e o detector, em metros

Γ Ga-68 = 0,67 mrem/h por mCi à 1 metro ou $1,8 \times 10^{-4}$ mSv/h para MBq à 1 metro

Γ Ge-68 = 0,060 rem/h por Ci à 1 metro ou $1,6 \times 10^{-5}$ mSv/h para MBq à 1 metro

Fonte: PLEXUS CIENTIFIC, 2022.

A partir da atividade calculada pela equação (1), calcula-se o tempo estimado de armazenamento para atingimento dos limites de isenção a partir da equação (2) a seguir:

$$A = A_0 \cdot e^{-\ln 2 \cdot t/T} \quad (2)$$

Onde:

A = Atividade final do rejeito que é o limite de isenção

A_0 = Atividade inicial do rejeito obtido pelo cálculo da equação (1)

t = Tempo de decaimento

T = meia-vida do radionuclídeo

Embora o Ga-68 seja importante do ponto de vista de taxa de exposição e para os cálculos de blindagens, devido à alta energia dos fótons gama de 511 KeV, para fins de gerenciamento de resíduo, o elemento mais crítico é o Ge-68 devido a de meia-vida longa (270,95 dias). Diante disso, o ideal neste caso seria realizar a medida de taxa de exposição após o decaimento do Ga-68 (idealmente após 48 horas) e, somente neste momento, calcular a atividade estimada do rejeito e o tempo necessário de armazenamento.

EXEMPLO 1:

Considerando-se uma caixa descarpack pesando 1 quilo, cujo valor medido de taxa de exposição em um local de baixo nível de radiação de fundo foi de 0,0002 mSv/h, à 1 metro de distância. Utilizando a equação 1, temos que a atividade de Ge-68 presente no resíduo é de aproximadamente 12,5 MBq e o tempo para alcançar o limite de isenção é de 7,6 anos, como poder ser observado na tabela 3 a seguir.

Tabela 3 – Simulação de tempo de decaimento para caixa descarpack de 1kg contendo 12,5 MBq de Ge-68

Cálculo decaimento Rejeitos sólidos Ge-68	
Atividade 1 caixa descarpack (~ 1 kg)	1,2x10 ⁷ Bq/Kg
Limite liberação Ge-68	1,0x10 ⁴ Bq/Kg
T _{1/2} Ge-68	270,95 dias
Tempo de armazenamento ($A=A_0.e^{-\ln 2.t/T}$)	7,6 anos

Apesar da norma 8.01 da CNEN não definir um limite de tempo para armazenamento de fontes de meia-vida longa, esta questão é muito relevante por gerar acúmulo significativo desse resíduo e, ao longo do tempo pode não haver espaço suficiente na sala de armazenamento de rejeitos da instalação.

EXEMPLO 2:

Utilizando como exemplo uma instalação que realiza 4 marcações por dia, 6 dias na semana, ao longo do período de validade do gerador (12 meses) e gerenciamento apenas como rejeito sólido (frascos com conteúdo líquido dentro dos descarpack), o tempo total de armazenamento seria de 5,1 anos conforme tabelas 4 e 5.

Tabela 4 – Simulação da geração de rejeitos sólidos de Ge-68 na rotina de uma radiofarmácia hospitalar durante a validade de um gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Semana do ano* ¹	Dias entre produção e calibração	Atividade eluída (mCi)	Usos na semana (nº frascos)	Ga-68 (mCi)	Ge-68 (mCi)
Semana 1	0	50,0	20	1000,0	$1,0 \times 10^{-2}$
Semana 2	7	49,1	20	982,3	$9,8 \times 10^{-3}$
Semana 3	14	48,2	20	964,8	$9,6 \times 10^{-3}$
Semana 4	21	47,4	20	947,7	$9,5 \times 10^{-3}$
Semana 5	28	46,5	20	930,9	$9,3 \times 10^{-3}$
Semana 6	35	45,7	20	914,4	$9,1 \times 10^{-3}$
Semana 7	42	44,9	20	898,1	$9,0 \times 10^{-3}$
Semana 8	49	44,1	20	882,2	$8,8 \times 10^{-3}$
Semana 9	56	43,3	20	866,5	$8,7 \times 10^{-3}$
Semana 10	63	42,6	20	851,1	$8,5 \times 10^{-3}$
Semana 11	70	41,8	20	836,0	$8,4 \times 10^{-3}$
Semana 12	77	41,1	20	821,2	$8,2 \times 10^{-3}$
Semana 13	84	40,3	20	806,6	$8,1 \times 10^{-3}$
Semana 14	91	39,6	20	792,3	$7,9 \times 10^{-3}$
Semana 15	98	38,9	20	778,3	$7,8 \times 10^{-3}$
Semana 16	105	38,2	20	764,4	$7,6 \times 10^{-3}$
Semana 17	112	37,5	20	750,9	$7,5 \times 10^{-3}$
Semana 18	119	36,9	20	737,5	$7,4 \times 10^{-3}$
Semana 19	126	36,2	20	724,5	$7,2 \times 10^{-3}$
Semana 20	133	35,6	20	711,6	$7,1 \times 10^{-3}$
Semana 21	140	34,9	20	699,0	$7,0 \times 10^{-3}$
Semana 22	147	34,3	20	686,6	$6,9 \times 10^{-3}$
Semana 23	154	33,7	20	674,4	$6,7 \times 10^{-3}$
Semana 24	161	33,1	20	662,4	$6,6 \times 10^{-3}$
Semana 25	168	32,5	20	650,7	$6,5 \times 10^{-3}$
Semana 26	175	32,0	20	639,1	$6,4 \times 10^{-3}$
Semana 27	182	31,4	20	627,8	$6,3 \times 10^{-3}$
Semana 28	189	30,8	20	616,6	$6,2 \times 10^{-3}$
Semana 29	196	30,3	20	605,7	$6,1 \times 10^{-3}$
Semana 30	203	29,7	20	594,9	$5,9 \times 10^{-3}$
Semana 31	210	29,2	20	584,4	$5,8 \times 10^{-3}$
Semana 32	217	28,7	20	574,0	$5,7 \times 10^{-3}$
Semana 33	224	28,2	20	563,8	$5,6 \times 10^{-3}$
Semana 34	231	27,7	20	553,8	$5,5 \times 10^{-3}$
Semana 35	238	27,2	20	544,0	$5,4 \times 10^{-3}$
Semana 36	245	26,7	20	534,3	$5,3 \times 10^{-3}$
Semana 37	252	26,2	20	524,8	$5,2 \times 10^{-3}$
Semana 38	259	25,8	20	515,5	$5,2 \times 10^{-3}$
Semana 39	266	25,3	20	506,4	$5,1 \times 10^{-3}$

continua

continuação

Semana do ano* ¹	Dias entre produção e calibração	Atividade eluída (mCi)	Usos na semana (nº frascos)	Ga-68 (mCi)	Ge-68 (mCi)
Semana 40	273	24,9	20	497,4	5,0x10 ⁻³
Semana 41	280	24,4	20	488,6	4,9x10 ⁻³
Semana 42	287	24,0	20	479,9	4,8x10 ⁻³
Semana 43	294	23,6	20	471,4	4,7x10 ⁻³
Semana 44	301	23,2	20	463,0	4,6x10 ⁻³
Semana 45	308	22,7	20	454,8	4,5x10 ⁻³
Semana 46	315	22,3	20	446,7	4,5x10 ⁻³
Semana 47	322	21,9	20	438,8	4,4x10 ⁻³
Semana 48	329	21,5	20	431,0	4,3x10 ⁻³
Semana 49	336	21,2	20	423,3	4,2x10 ⁻³
Semana 50	343	20,8	20	415,8	4,2x10 ⁻³
Semana 51	350	20,4	20	408,5	4,1x10 ⁻³
Semana 52	357	20,1	20	401,2	4,0x10 ⁻³
Semana 53	364	19,7	20	394,1	3,9x10 ⁻³
		1726,7 mCi	1060 frascos	34533,8 mCi	0,3 mCi =1,3x10 ⁷ Bq

* Considerando a eficiência de eluição de 100% (pior caso para o requisito de resíduo)

Supondo a utilizando de caixas tipo descarpack de 3L para armazenamento dos frascos de rejeitos, estimou-se que cada caixa descarpack cabe em torno de 100 frascos de capacidade de 16 mL e pesando em torno de 10 g cada frasco. Nesse sentido, estimou-se que serão necessários 11 descarpacks para armazenar os rejeitos produzidos em 1 ano de operação. Se o total de atividade nos 11 descarpacks é de $1,28 \times 10^7$ Bq, temos em média $1,16 \times 10^6$ Bq em cada descarpack que levará em torno de 5,1 anos para alcançar o nível de isenção, conforme tabela 5.

Tabela 5 – Cálculo do tempo de armazenamento do rejeito sólido gerado em 1 ano

Cálculo decaimento Rejeito total como sólido - Ge-68	
Média Atividade 1 descarpack de 3 L = ~100 frascos	1,2x10 ⁶ Bq
Massa sólida = 1 kg	1,2x10 ⁶ Bq/Kg
Limite liberação Ge-68	1,0x10 ⁴ Bq/Kg
T _{1/2} Ge-68	270,95 dias
Tempo de armazenamento (A=Ao.e ^{-ln2.t/T})	5,1 anos

Considerando que a cada 1 ano, 11 descarpacks de rejeitos sólidos serão produzidos, e que o tempo para alcançar o nível de isenção é de 5,1 anos, haverá necessidade

de armazenamento simultâneo de 56 recipientes que ocuparão um espaço calculado de 0,168 m³, conforme tabela 6.

Tabela 6 – Cálculo do espaço mínimo para armazenamento de rejeitos sólidos

Rejeito	Volume (m ³)	Recipientes	Espaço necessário (m ³)
Sólido/Caixas 3L	3,0x10 ⁻³	56,0	1,7x10 ⁻¹

EXEMPLO 3:

Se considerarmos a segregação do rejeito sólido e líquido, mantendo a mesma dinâmica de eluição prevista no exemplo 2, teremos diferença no tempo e no espaço de armazenamento, conforme descrito nas tabelas 7, 8, 9 e 10.

Tabela 7 – Simulação da geração de rejeitos segregados sólidos e líquidos de Ge-68 na rotina de uma radiofarmácia hospitalar durante a validade de um gerador de ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga

Semana do ano*	Dias entre produção e calibração	Atividade eluída (mCi)	Usos na semana (nº frascos)	Ga-68 (mCi)	Ge-68 (mCi)	Ga-68 (mCi)	Ge-68 (mCi)
				Sólido (10%)		Líquido (90%)	
Semana 1	0	50,0	20	100,0	1,0x10 ⁻³	900,0	9,0x10 ⁻³
Semana 2	7	49,1	20	98,2	9,8x10 ⁻⁴	884,0	8,8x10 ⁻³
Semana 3	14	48,2	20	96,5	9,6x10 ⁻⁴	868,3	8,7x10 ⁻³
Semana 4	21	47,4	20	94,8	9,5x10 ⁻⁴	852,9	8,5x10 ⁻³
Semana 5	28	46,5	20	93,1	9,3x10 ⁻⁴	837,8	8,4x10 ⁻³
Semana 6	35	45,7	20	91,4	9,1x10 ⁻⁴	822,9	8,2x10 ⁻³
Semana 7	42	44,9	20	89,8	9,0x10 ⁻⁴	808,3	8,1x10 ⁻³
Semana 8	49	44,1	20	88,2	8,8x10 ⁻⁴	794,0	7,9x10 ⁻³
Semana 9	56	43,3	20	86,7	8,7x10 ⁻⁴	779,9	7,8x10 ⁻³
Semana 10	63	42,6	20	85,1	8,5x10 ⁻⁴	766,0	7,7x10 ⁻³
Semana 11	70	41,8	20	83,6	8,4x10 ⁻⁴	752,4	7,5x10 ⁻³
Semana 12	77	41,1	20	82,1	8,2x10 ⁻⁴	739,1	7,4x10 ⁻³
Semana 13	84	40,3	20	80,7	8,1x10 ⁻⁴	726,0	7,3x10 ⁻³
Semana 14	91	39,6	20	79,2	7,9x10 ⁻⁴	713,1	7,1x10 ⁻³
Semana 15	98	38,9	20	77,8	7,8x10 ⁻⁴	700,4	7,0x10 ⁻³
Semana 16	105	38,2	20	76,4	7,6x10 ⁻⁴	688,0	6,9x10 ⁻³
Semana 17	112	37,5	20	75,1	7,5x10 ⁻⁴	675,8	6,8x10 ⁻³
Semana 18	119	36,9	20	73,8	7,4x10 ⁻⁴	663,8	6,6x10 ⁻³
Semana 19	126	36,2	20	72,4	7,2x10 ⁻⁴	652,0	6,5x10 ⁻³
Semana 20	133	35,6	20	71,2	7,1x10 ⁻⁴	640,4	6,4x10 ⁻³
Semana 21	140	34,9	20	69,9	7,0x10 ⁻⁴	629,1	6,3x10 ⁻³

continua

continuação

Semana do ano*	Dias entre produção e calibração	Atividade eluída (mCi)	Usos na semana (nº frascos)	Ga-68 (mCi)	Ge-68 (mCi)	Ga-68 (mCi)	Ge-68 (mCi)	
				Sólido (10%)		Líquido (90%)		
Semana 22	147	34,3	20	68,7	6,9x10 ⁻⁴	617,9	6,2x10 ⁻³	
Semana 23	154	33,7	20	67,4	6,7x10 ⁻⁴	606,9	6,1x10 ⁻³	
Semana 24	161	33,1	20	66,2	6,6x10 ⁻⁴	596,2	6,0x10 ⁻³	
Semana 25	168	32,5	20	65,1	6,5x10 ⁻⁴	585,6	5,9x10 ⁻³	
Semana 26	175	32,0	20	63,9	6,4x10 ⁻⁴	575,2	5,8x10 ⁻³	
Semana 27	182	31,4	20	62,8	6,3x10 ⁻⁴	565,0	5,6x10 ⁻³	
Semana 28	189	30,8	20	61,7	6,2x10 ⁻⁴	555,0	5,5x10 ⁻³	
Semana 29	196	30,3	20	60,6	6,1x10 ⁻⁴	545,1	5,5x10 ⁻³	
Semana 30	203	29,7	20	59,5	5,9x10 ⁻⁴	535,4	5,4x10 ⁻³	
Semana 31	210	29,2	20	58,4	5,8x10 ⁻⁴	525,9	5,3x10 ⁻³	
Semana 32	217	28,7	20	57,4	5,7x10 ⁻⁴	516,6	5,2x10 ⁻³	
Semana 33	224	28,2	20	56,4	5,6x10 ⁻⁴	507,4	5,1x10 ⁻³	
Semana 34	231	27,7	20	55,4	5,5x10 ⁻⁴	498,4	5,0x10 ⁻³	
Semana 35	238	27,2	20	54,4	5,4x10 ⁻⁴	489,6	4,9x10 ⁻³	
Semana 36	245	26,7	20	53,4	5,3x10 ⁻⁴	480,9	4,8x10 ⁻³	
Semana 37	252	26,2	20	52,5	5,2x10 ⁻⁴	472,4	4,7x10 ⁻³	
Semana 38	259	25,8	20	51,6	5,2x10 ⁻⁴	464,0	4,6x10 ⁻³	
Semana 39	266	25,3	20	50,6	5,1x10 ⁻⁴	455,7	4,6x10 ⁻³	
Semana 40	273	24,9	20	49,7	5,0x10 ⁻⁴	447,6	4,5x10 ⁻³	
Semana 41	280	24,4	20	48,9	4,9x10 ⁻⁴	439,7	4,4x10 ⁻³	
Semana 42	287	24,0	20	48,0	4,8x10 ⁻⁴	431,9	4,3x10 ⁻³	
Semana 43	294	23,6	20	47,1	4,7x10 ⁻⁴	424,2	4,2x10 ⁻³	
Semana 44	301	23,2	20	46,3	4,6x10 ⁻⁴	416,7	4,2x10 ⁻³	
Semana 45	308	22,7	20	45,5	4,5x10 ⁻⁴	409,3	4,1x10 ⁻³	
Semana 46	315	22,3	20	44,7	4,5x10 ⁻⁴	402,0	4,0x10 ⁻³	
Semana 47	322	21,9	20	43,9	4,4x10 ⁻⁴	394,9	3,9x10 ⁻³	
Semana 48	329	21,5	20	43,1	4,3x10 ⁻⁴	387,9	3,9x10 ⁻³	
Semana 49	336	21,2	20	42,3	4,2x10 ⁻⁴	381,0	3,8x10 ⁻³	
Semana 50	343	20,8	20	41,6	4,2x10 ⁻⁴	374,3	3,7x10 ⁻³	
Semana 51	350	20,4	20	40,8	4,1x10 ⁻⁴	367,6	3,7x10 ⁻³	
Semana 52	357	20,1	20	40,1	4,0x10 ⁻⁴	361,1	3,6x10 ⁻³	
Semana 53	364	19,7	20	39,4	3,9x10 ⁻⁴	354,7	3,5x10 ⁻³	
				1060	3453,4 mCi	3,4x10 ⁻² mCi	31080,4 mCi	3,1 x10 ⁻¹ mCi
						=1,3x10 ⁶ Bq	=1,1x10 ⁷ Bq	

* Considerando a eficiência de eluição de 100% (pior caso para o requisito de resíduo)

O cálculo foi realizado considerando a extração de 90% do volume líquido dos frascos para gerenciamento como rejeito líquido e retenção de 10% da atividade nos frascos que será gerenciado como rejeito sólido.

Supondo a utilizando de caixas tipo descarpack de 3L para armazenamento dos frascos de rejeitos, estimou-se que cada caixa descarpack cabe em torno de 100 frascos de capacidade de 16 mL e pesando em torno de 10 g cada frasco. Nesse sentido, estimou-se que serão necessários 11 descarpacks para armazenar os rejeitos produzidos em 1 ano de operação. Se o total de atividade nos 11 descarpacks é de $1,3 \times 10^6$ Bq, temos em média $1,2 \times 10^5$ Bq em cada descarpack que levará em torno de 2,6 anos para alcançar o nível de isenção, conforme tabela 8.

Tabela 8 – Cálculo do tempo de armazenamento segregado do rejeito sólido gerado em 1 ano

Cálculo decaimento Rejeito sólido - Ge-68	
Atividade 1 descarpack de 3 L = 100 frascos	$1,2 \times 10^5$ Bq
Massa sólida = 1 kg	$1,2 \times 10^5$ Bq/Kg
Limite liberação Ge-68	$1,0 \times 10^4$ Bq/Kg
$T_{1/2}$ Ge-68	270,95 dias
Tempo de armazenamento ($A=A_0.e^{-\ln 2.t/T}$)	2,6 anos

Considerando que a cada 1 ano, 11 descarpacks de rejeitos sólidos serão produzidos, e que o tempo para alcançar o nível de isenção é de 2,6 anos, haverá necessidade de armazenamento simultâneo de 28,9 recipientes que ocuparão um espaço calculado de $8,7 \times 10^{-2} \text{ m}^3$, conforme tabela 10.

Para os rejeitos líquidos, considerou-se a transferência para frascos resistentes de plástico de 2 litros e com tampa de rosca. Se cada eluato possui 4 mL de volume, estima-se a produção de 4,2 L de rejeitos líquidos em 1 ano de operação, sendo necessários 2,1 frascos para armazenamento conforme tabela 9.

Tabela 9 – Cálculo do tempo de armazenamento segregado do rejeito líquido gerado em 1 ano

Cálculo decaimento Rejeito líquido Ge-68	
Atividade 1 frasco 2L (~volume de 500 frascos com 4mL)	$5,4 \times 10^6$ Bq
Volume líquido 2 L = 0,002 m ³	$2,7 \times 10^9$ Bq/m ³
Limite liberação Ge-68	$1,1 \times 10^6$ Bq/m ³
$T_{1/2}$ Ge-68	270,95 dias
Tempo de armazenamento ($A=A_0.e^{-\ln 2.t/T}$)	8,4 anos

Considerando que a cada 1 ano, 2,1 frascos de 2L de rejeitos líquido serão produzidos, e que o tempo para alcançar o nível de isenção é de 8,4 anos, haverá necessidade de armazenamento simultâneo de 17,7 recipientes que ocuparão um espaço calculado de $3,5 \times 10^{-2} \text{ m}^3$, conforme tabela 10.

Tabela 10 – Cálculo do espaço mínimo para armazenamento segregado de rejeitos sólidos e líquidos

Rejeito	Volume (m ³)	Recipientes	Espaço necessário (m ³)
Sólido/Caixas 3L	3,0x10 ⁻³	28,9	8,7x10 ⁻²
Líquido/Frascos 2L	2,0x10 ⁻³	17,7	3,5x10 ⁻²
TOTAL			1,2x10 ⁻¹

A segregação dos rejeitos sólidos e líquidos gerou a necessidade de espaço total de 1,2x10⁻¹ m³, o que representa neste exemplo uma redução de aproximadamente 30% do espaço necessário para o armazenamento dos rejeitos contaminados com Ge-68. Uma alternativa ao armazenamento é a diluição dos rejeitos líquidos, eluato contendo Ge-68, através de uma avaliação dos volumes de água eliminados na rede de esgoto da instalação, mensal ou anual. Neste caso, é necessário realizar previamente a neutralização ácida e ajuste do pH.

7. CONCLUSÕES

Uma radiofarmácia hospitalar gera resíduos de todas as classes e, na maioria das vezes, esses resíduos se enquadram em mais de um grupo ao mesmo tempo. A classificação, identificação e a segregação em recipientes no momento da geração são etapas de extrema importância para o gerenciamento dos resíduos. No grupo de rejeitos radioativos, o Ge-68 apresenta destaque especial devido a de meia vida longa de 270,95 dias e, o espaço para armazenamento necessita ser previsto desde a etapa de concepção do projeto. Os rejeitos gerados em 12 meses de operação necessitam ser armazenados por um longo período, podendo chegar a 8,4 anos para os rejeitos líquidos. A segregação em sólidos e líquidos é de extrema importância para o gerenciamento de rejeitos e reduz significativamente o volume (30%) e o tempo total de armazenamento. Contudo, faz-se necessário avaliar o melhor momento para realizar a extração do conteúdo líquido dos frascos e minimizar o impacto na dosimetria da equipe. A diluição dos rejeitos líquidos na rede de esgoto é válida para os eluatos contendo HCl 0,05M, Ge-68 e Zn-68 respeitando a necessidade de neutralização do ácido, ajuste do pH e garantindo o limite de Zn-68 de acordo com as normas ambientais. Os rejeitos líquidos contendo uma molécula marcadas com Ga-68, mesmo após o decaimento do Ga-68 contém substâncias químicas de maior

complexidade da formulação farmacêutica e devem ser armazenados de forma segregada dos eluatos até o decaimento e tratados como “Resíduos Farmacêuticos Grupo B.a”, não podendo ser eliminados na rede de esgoto.

8. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses para o assunto abordado neste *guideline*.

9. REFERÊNCIAS

BLOIS, E. et al. Reduction of ^{68}Ge activity containing liquid waste from ^{68}Ga PET chemistry in nuclear medicine and radiopharmacy by solidification, *J Radioanal Nucl Chem*, n. 288, v. 1, p. 303–306, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 222, de 18 de março de 2018, regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 29 de mar. 2018, ed. 61, Seção 1, p. 76.

CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear. RESOLUÇÃO CNEN 167/14. Norma NN 8.01 - Gerência de rejeitos radioativos de baixo e médio níveis de radiação. Abril / 2014. Acesso em: 25 de out. De 2020. Disponível em: <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm801.pdf>

PLEXUS CIENTIFICO. 2022. Acesso em: 25 de out. 2020. Disponível em: <http://www.iem-inc.com/information/tools/gamma-ray-dose-constants>

SÃO PAULO. Decreto nº 8.468, de 08 de setembro DE 1976. Dispõe sobre a prevenção e o controle da poluição do meio ambiente. Diário Oficial do Estado de São Paulo Câmara Estadual de 09 set 1976. Acesso em: 12 jul. 2022. Disponível em: <https://www.cetesb.sp.gov.br/Institucional/documentos/Dec8468.pdf>

**GUIDELINE PARA CONTROLE DE QUALIDADE DE RADIOFÁRMACOS
MARCADOS COM Ga-68 ORIUNDOS DE SISTEMA GERADOR DE $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ EM
RADIOFARMÁCIA HOSPITALAR**

Julho/2022

Priscila Larcher Carneiro Santos ¹
Emerson Soares Bernardes ²

¹ Farmacêutica e aluna do Programa de Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN). E-mail: prilarcher@gmail.com

² Farmacêutico e professor do Programa de Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde do IPEN

Escopo: Este *guideline* é aplicável às práticas relacionadas ao controle de qualidade de radiofármacos a partir de sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ em radiofarmácia hospitalar conforme recomendações da RDC 38/2008. Não serão abordadas as normas relacionadas à radiofarmácia centralizada e industrial e às atividades oriundas de materiais que não sejam geradores e kits liofilizados industrializados, fabricados sob os preceitos de Boas Práticas de Fabricação.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	76
2.	CONTROLE DE QUALIDADE DO ELUATO	78
2.1	APARÊNCIA DA SOLUÇÃO	78
2.2	AVALIAÇÃO DE pH	79
2.3	EFICIÊNCIA DA ELUIÇÃO	79
2.4	IDENTIDADE RADIONUCLÍDICA PELO MÉTODO DA MEIA-VIDA FÍSICA	83
2.5	PUREZA RADIONUCLÍDICA PELO MÉTODO DE ESPECTROMETRIA GAMA ...	84
2.6	ARRASTE DE Ge-68	85
2.7	PUREZA QUÍMICA	86
2.8	ENSAIOS MICROBIOLÓGICOS	87
3	TESTES DE ACEITAÇÃO PARA GERADORES NOVOS	88
4	CONTROLE DE QUALIDADE DO PRODUTO MARCADO	88

4.1	RADIOFÁRMACO DOTATOC- ⁶⁸ Ga	89
4.1.1	Identidade	89
4.1.2.	Conteúdo de Ga-68	89
4.1.3.	Conteúdo DOTATOC	90
4.1.4.	Aspecto da solução	90
4.1.5.	pH	90
4.1.6.	Teor de etanol	91
4.1.7.	Testes microbiológicos	92
4.1.8.	Pureza radioquímica	93
4.1.8.1.	Impureza A (Ga-68 na forma coloidal)	93
4.1.8.2.	Impureza B (Ga-68 livre)	94
4.1.9.	Impureza C (Arraste de Ge-68)	95
4.1.10.	Impureza D (HEPES)	95
4.2.	RADIOFÁRMACO PSMA- ⁶⁸ Ga	95
4.2.2.	Impureza A (Ga-68 na forma coloidal) + Impureza B (Ga-68 livre)	96
5.	CONCLUSÕES	96
6.	CONFLITOS DE INTERESSE	97
7.	REFERÊNCIAS	97

1. INTRODUÇÃO

A RDC 38/2008 representa o principal marco regulatório sanitário para a radiofarmácia hospitalar, que é uma sala de preparação de radiofármacos, área considerada obrigatória em instalações de medicina nuclear. Esta norma estabeleceu, a partir de 04 de junho de 2011, a obrigatoriedade na realização de controle de qualidade no eluato dos geradores e nos radiofármacos preparados a partir desses eluatos. Esses ensaios podem ser realizados conforme recomendações dos fabricantes, evidências científicas ou compêndios oficiais aceitos pela ANVISA (BRASIL, 2008).

De acordo com a RDC 67/2007, controle de qualidade é conjunto de ações com o objetivo de avaliar a conformidade das matérias primas, materiais de embalagem e do produto acabado com as especificações estabelecida (BRASIL, 2007).

Algumas instalações de medicina nuclear com tecnologia PET utilizam apenas o radiofármaco FDG-¹⁸F, o que requer apenas o fracionamento e a medida da atividade radioativa antes da administração no paciente. Outras instalações adquirem uma dose unitária de radiofármaco marcado com gálio-68 (DOTATOC-⁶⁸Ga ou PSMA-⁶⁸Ga) de

uma radiofarmácia centralizada, que também é entregue pronta para injeção. Em ambos os casos, não há necessidade em realizar ensaios de controle de qualidade uma vez que estes medicamentos são considerados prontos para uso. O controle de qualidade destes medicamentos é realizado pela radiofarmácia industrial ou centralizada que só liberam para injeção ou para expedição após aprovação nos ensaios de controle de qualidade, respectivamente.

O serviço de medicina nuclear pode receber a licença para adquirir um sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ e preparar *in loco* os radiofármacos marcados com gálio-68 na radiofarmácia hospitalar. Neste caso, a responsabilidade pela realização dos ensaios de controle de qualidade do produto final, obtido a partir da complexação do eluato e do reagente liofilizado, é da radiofarmácia hospitalar e do serviço de medicina nuclear. Os reagentes liofilizados disponíveis para marcação atualmente no Brasil são o Kit de DOTATOC e de PSMA (Illuccix[®]), ambos fabricados pelo Grupo RPH. O Kit de DOTATOC contém 10 frascos para marcação utilizando módulo de marcação e maxisetete. O Kit de PSMA comercializado sob nome comercial Illuccix[®] pelo Grupo RPH possui apenas 04 frascos para marcação em tecnologia *one step*, que dispensa o uso de módulo e possui 02 apresentações disponíveis: uma para marcação com o gerador da ITM e; outra para marcação com o gerador da Eckert Ziegler (GRUPORPH, 2022).

Apesar dos módulos contribuírem significativamente para a obtenção de um produto final de qualidade, é necessária a realização dos ensaios para liberação dos radiofármacos antes da administração nos pacientes (VIS et al, 2015).

Os ensaios a serem realizados dependem de como se enquadram os materiais utilizados no processo de marcação. Se forem insumos farmacêuticos (IFA), a radiofarmácia realiza procedimento de marcação nomeada "*in house*" e necessita realizar todos os ensaios previstos na farmacopeia. Se a marcação acontece a partir produtos já enquadrados como medicamentos radiofármacos, ou seja, geradores grau GMP e reagentes liofilizados em grau farmacêuticos vendidos por uma indústria farmacêutica e com registro sanitário ou em situação regular no país, não é necessário realizar todos os ensaios previstos pela farmacopeia. Nestes casos, os ensaios necessários são os que constam na bula do fabricante (MEISENHEIMER et al, 2019; UK RADIOPHARMACY GROUP, 2020).

2. CONTROLE DE QUALIDADE DO ELUATO

Utilizando um módulo de marcação ou não, o Ga-68 é eluído para um frasco que já contém os reagentes liofilizados para marcação e, por isso, a qualidade do eluato é obtida indiretamente pela avaliação do produto final marcado.

Recomenda-se que seja realizada uma avaliação do eluato, no mínimo semanal, a partir de uma eluição do gerador apenas para realização dos ensaios de controle de qualidade.

De acordo com a farmacopeia europeia, os testes a serem realizados no eluato estão listados na tabela 1 e estão detalhados no decorrer deste *guideline*.

Tabela 1 – Ensaios Farmacopeia Europeia para o eluato de Ga-68

Parâmetro	Equipamento/Método	Especificação
Aparência da Solução	Análise visual	Límpida e incolor
Parâmetros farmacêuticos ou fisiológicos - pH	Papel indicador	1,0-2,0
Conteúdo radioativo (Eficiência da eluição)	Calibrador de dose	500 a 1500 MBq
Identidade radionuclídica	Calibrador de dose Contador Gama	T _{1/2} Ga-68: 62 a 74 minutos Espectros em 511 e 1077 KeV
Pureza radionuclídica	Contador Gama	Ga-68 > 99,9%
Arraste de Ge-68	Calibrador de dose	Ge-68 < 0,001%
Pureza Química	Espectrometria de absorção atômica	Ferro e Zinco ≤ 10 µg/GBq
Ensaio microbiológicos	Esterilidade	Nenhum crescimento
Endotoxinas Bacterianas	LAL, PTS	< 175 IU/V < 100 EU/eluato

Fonte: (UK RADIOPHARMACY GROUP, 2020).

2.1. APARÊNCIA DA SOLUÇÃO

De acordo com a farmacopeia europeia, a solução deve ter aspecto límpido, incolor e livre de partículas estranhas. Esta avaliação deve ser registrada assim como resultados obtidos nos demais ensaios.

2.2. AVALIAÇÃO DE pH

O pH do eluato deve estar entre 1 e 2, podendo ser utilizado papel indicador como método. Recomenda-se o uso de fitas com parâmetros mais estreitos para que possa ser observada pequenas variações no resultado, como a de 0 a 2,5 do fabricante Merck na figura 1 a seguir.

Figura 1 – Papel Indicador de pH faixa 0 a 2,5 – fabricante Merck



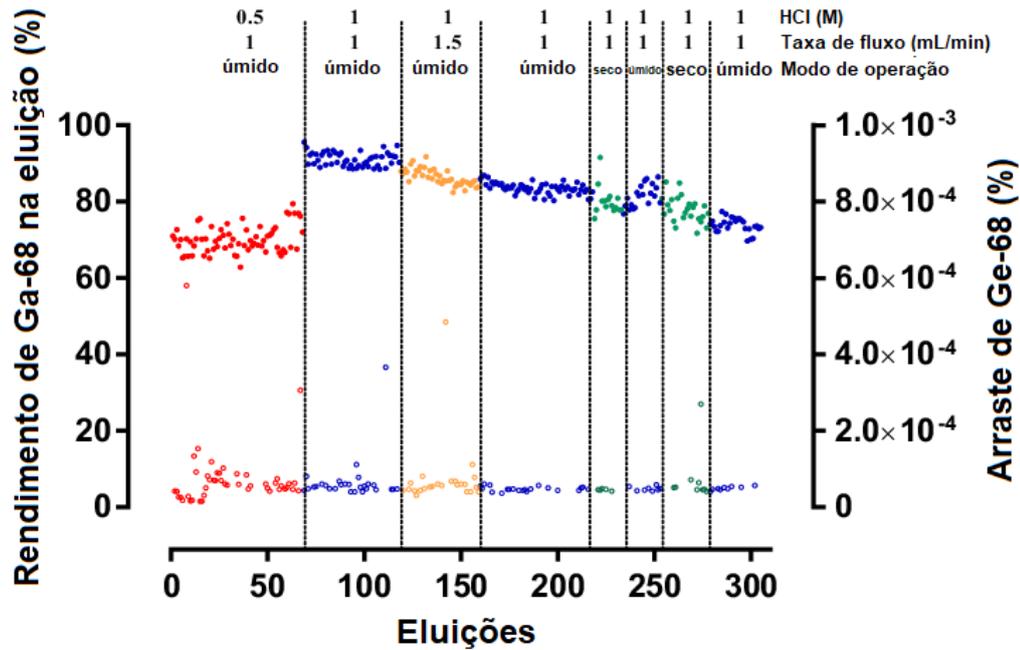
Fonte: PRÓ-ANÁLISE, 2022.

2.3. EFICIÊNCIA DA ELUIÇÃO

A eficiência ou rendimento da eluição é um parâmetro que está associado à atividade de Ga-68 eluído e disponível para a marcação de uma molécula, e obtenção do radiofármacos pronto para injeção. Cada fabricante possui uma especificação para este parâmetro sendo de, no mínimo 60%, em toda vida útil do gerador no caso do gerador da Eckert Ziegler e, de 80% na data de calibração do gerador da ITM.

O acompanhamento deste parâmetro irá contribuir para o planejamento da rotina de pacientes, assim como para a determinação do momento certo de realizar a compra de um novo gerador, especialmente porque existe uma tendência natural de redução na eficiência de eluição ao longo do uso do gerador como pode ser observado na figura 2.

Figura 2 – Perfil de eficiência de eluição de um gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$



Fonte: ROMERO et al, 2020.

O cálculo da eficiência da eluição é realizado a partir da relação percentual entre a atividade eluída e a atividade teórica, conforme a equação 1 a seguir:

$$Eficiência\ da\ eluição = \frac{Atividade\ eluída}{Atividade\ teórica} \times 100\% \quad (1)$$

A atividade teórica de cada eluição do gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ pode ser obtida a partir da seguinte equação 2, detalhada por Eppard e colaboradores em 2014:

$$A_2 = F \cdot \left(\frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} \right) A_1^0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) \cdot Y \quad (2)$$

Sendo:

- A_2 Atividade do isótopo filho Ga-68
- A_1^0 Atividade do isótopo pai na hora da última eluição
- λ_1 Constante de decaimento do pai (Ge-68): $\ln 2/T_{1/2}$
- λ_2 Constante de decaimento do filho (Ga-68): $\ln 2/T_{1/2}$
- t tempo desde a última eluição
- Y Eficiência da eluição do gerador

F Fração de Ge-68 que decai diretamente para Ga-68

Para o gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ em uso no Brasil e no mundo há mais de 60 anos, já existem websites como da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN) que possui uma ferramenta prática para cálculo automático da atividade teórica de Tc-99m em uma rotina de radiofarmácia (SBMN, 2022). Como maneira de facilitar o cálculo da atividade teórica e, conseqüentemente, da eficiência da eluição, foi criada uma equação com os parâmetros do sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ para cálculo automático utilizando o programa Excel, que pode ser observado na figura 3.

Figura 3 – Planilha de Excel contendo fórmula para cálculo da atividade teórica do gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

	A	B	C	D	E	F
1						
2						
3						
4						
5			21,23 mCi			
6		A_1^0	46,27 mCi			
7		λ_1	0,000106592			
8		λ_2	0,614219921			
9		t	1 hora(s)			
10		Y	1,0			
11		F	1,0			
12						
13		Data e Hora da calibração do gerador	09/06/2022	08:00		
14		Data e Hora da eluição do gerador	09/07/2022	15:00		
15		Data e Hora da Última eluição do gerador	09/07/2022	14:00		
16		Atividade nominal do gerador (calibrada)	50 mCi			
17		Tempo decorrido desde a calibração	30,29166667 dias			
18		$T_{1/2}$ Ga-68 = 67,71 minutos		1,1285 horas		
19				67,71 minutos		
20		$T_{1/2}$ Ge-68 = 270, 95 dias		6502,80 horas		

Fonte: autor da dissertação

Para utilização da planilha na rotina, apenas os campos destacados em verde são preenchidos manualmente, obtendo-se a atividade de Ga-68 teórica que será eluída no gerador no campo destacado em amarelo. Neste exemplo em questão, o gerador

de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ é calibrado com 50 mCi, está sendo eluído 30 dias após a data de calibração, e 1 hora desde a última eluição. A atividade teórica calculada pela equação neste exemplo é de 21,23 mCi de Ga-68.

O processo de eluição e de marcação de radiofármacos com Ga-68 pode ocorrer em módulo de marcação ou de forma direta com o uso de kits conhecidos como *one step* ou *single vial*. No primeiro caso, em decorrência de possuir uma série de etapas no processo, o tempo total de marcação é maior e gera uma atividade de produto final inferior ao segundo caso com uso de kits com tecnologia *one step*.

Considerando que a eluição ocorre diretamente no frasco de reação contendo o peptídeo e demais componentes da formulação, e que existe um tempo de incubação e de processo (no caso de uso de módulo), a atividade final disponível para administração dos pacientes é inferior à atividade teórica de 21,23 mCi pois precisa considerar esse tempo adicional em que ocorre decaimento do Ga-68. Diante disso, a planilha foi complementada para uso na rotina considerando as duas modalidades de marcação, com módulo ou *one step*, que pode ser observada na figura 4.

Figura 4 – Cálculo de atividade do produto final e perfil de agenda de injeção

The screenshot shows an Excel spreadsheet with the following data:

Marcação utilizando módulo e cassete				Marcação em tecnologia one step			
Tempo entre eluição e leitura do produto final	20	minutos		Tempo entre eluição e leitura do produto final	5	minutos	
Atividade total P+R+C (mCi)	17,30	mCi		Atividade total (mCi)	20,18	mCi	
Rendimento de marcação	0,70			Rendimento de marcação	1,00		
Atividade Produto final (mCi)	12,11	mCi		Atividade Produto final (mCi)	20,18	mCi	
Tempo entre eluição e injeção	20	minutos		Tempo entre eluição e injeção	20	minutos	
Atividade disponível	9,87	mCi		Atividade disponível	16,44	mCi	
Paciente	Dose (mCi)	Tempo Injeção (min)	Dose ajustada (mCi)	Paciente	Dose (mCi)	Tempo Injeção (min)	Dose ajustada (mCi)
Dose CQ	0,30	0	0,30	Dose CQ	0,30	0	0,30
Paciente 1	3,50	0	3,50	Paciente 1	3,50	0	3,50
Paciente 2	3,50	30	4,75	Paciente 2	3,50	30	4,75
Paciente 3	3,50	60	-	Paciente 3	3,50	60	6,45
Atividade necessária (mCi)			8,55	Atividade necessária (mCi)			15,00

Fonte: autor da dissertação

Para organização de uma agenda de pacientes é importante saber o número de pacientes que podem ser injetados, considerando o número de equipamentos PET e o intervalo de injeção, que estão relacionados ao tempo de aquisição de imagens.

Como pode ser observado na figura 4, a atividade de produto final no método utilizando módulo de marcação e considerando as perdas com o processo de purificação (mínimo de 70%) é de 9,87 mCi, podendo ser injetados 2 pacientes. A marcação com método *one step* gera 16,44 mCi sendo possível a injeção de 3 paciente com a mesma marcação.

2.4. IDENTIDADE RADIONUCLÍDICA PELO MÉTODO DA MEIA-VIDA FÍSICA

A identidade radionuclídica é a identificação por meio da determinação da meia-vida característica do radionuclídeo. A meia-vida ($T_{1/2}$), por sua vez, é o intervalo de tempo em que uma determinada atividade radioativa é reduzida à metade da quantidade inicial e pode ser determinado conforme a equação 3:

$$T_{1/2} = \left(\frac{\ln 2}{\lambda} \right) \quad (3)$$

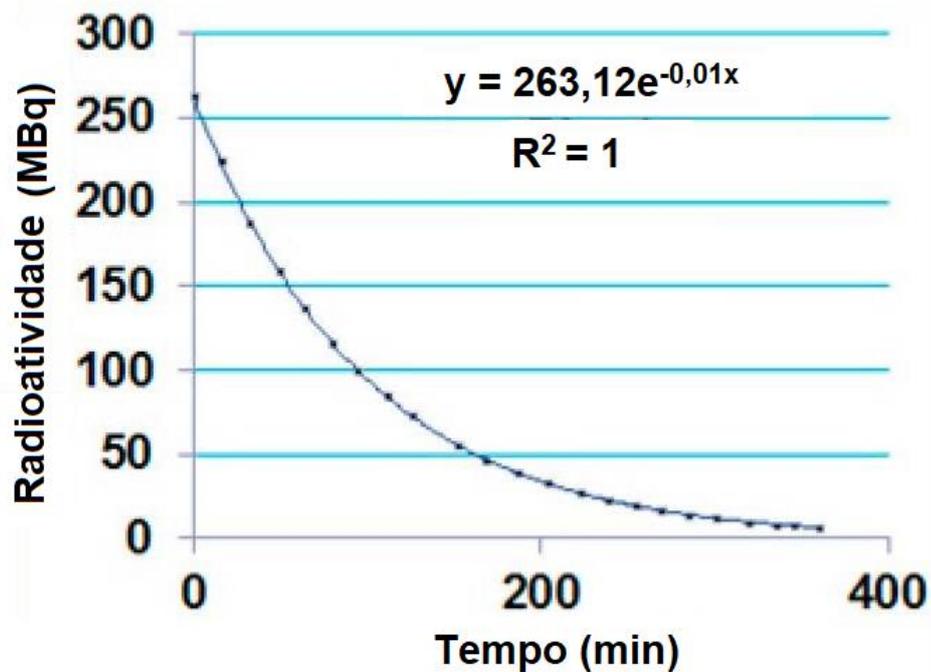
Sendo λ a constante de decaimento que é característica para cada radionuclídeo.

De acordo com a farmacopeia europeia, a meia-vida do eluato de Ga-68 deve estar entre 62 e 74 minutos.

O ensaio de identidade radionuclídica pelo método da meia-vida deve ser realizado pelo menos semanalmente, a partir de uma série de medidas com um intervalo de tempo conhecido.

A partir das medidas de atividade obtidas e do tempo de cada leitura é possível construir um gráfico, onde y é o \ln das medidas das atividades, x é o tempo e o elemento a da equação da reta é a constante λ , conforme observado no exemplo da figura 5 (IAEA, 2018).

Figura 5 – Gráfico para cálculo da meia-vida



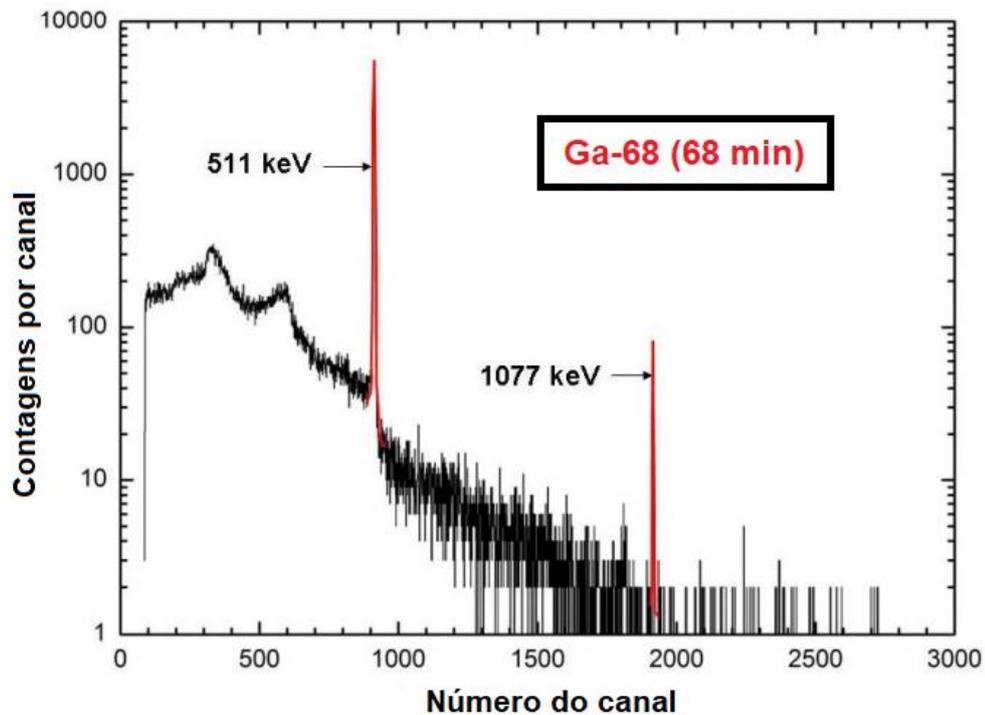
Fonte: VELIKYAN, 2015.

No exemplo da figura 5, utilizando a equação (3), substituindo λ pelo módulo do coeficiente angular da reta (0,0102), temos o tempo de meia-vida médio da amostra de 67,956, que está de acordo com a especificação farmacopeica.

2.5. PUREZA RADIONUCLÍDICA PELO MÉTODO DE ESPECTROMETRIA GAMA

A espectrometria gama de um radionuclídeo pode ser obtida por um equipamento de Espectrometria Gama com detector de Ge hiperpuro ou por detector multicanal de NaI, sendo realizado apenas pelo fabricante do sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Na figura 6 pode ser observado o perfil de um espectro gama para uma amostra de Ga-68, mostrando a energia dos fótons de 511 e 1077 KeV característicos do radionuclídeo.

Figura 6 – Espectro gama do radionuclídeo Ga-68 utilizando detector de Ge hiperpuro



Fonte: IAEA, 2013

2.6. ARRASTE DE Ge-68

O eluato dos geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ pode conter níveis mensuráveis do radionuclídeo pai, o Ge-68, que possui meia vida longa (270,95 dias); aspecto conhecido como *breakthrough* de Ge-68 ou arraste de Ge-68. Esta é a maior preocupação em relação ao uso desse sistema (ROMERO, 2020). Geradores novos normalmente possuem cerca de 0,00003% de arraste de Ge-68. Essa quantidade pode aumentar quando o gerador não é utilizado por mais de 3 dias, retornando ao normal após algumas eluições como relatado por Romero e colaboradores em 2020. Em tal circunstância, recomenda-se que o gerador seja eluído com 10 mL de HCl 0,1 ou 0,005 M (conforme fabricante), um dia antes de retomar o uso clínico do gerador (EANM, 2019).

O estudo realizado por Vis e colaboradores em 2015 discute a relevância da análise de Ge-68 no eluato, visto que somente o produto final é administrado em pacientes. Apesar dos estudos demonstrando que a quantidade de Ge-68 nos radiofármacos está abaixo do nível tóxico para humanos (VELIKYAN et al., 2013), a farmacopeia europeia determinou que esta impureza não deve ultrapassar o limite de 0,001%,

sendo necessária a adoção de um método para quantificar essa impureza e não apenas procedimentos para removê-la (EPPARD et al, 2014). Contudo, essa definição foi baseada na hipótese de acúmulo total e retenção infinita do Ge-68 (+4) em órgãos sensíveis como a medula óssea, devido à ausência de estudos de dosimetria (ROMERO, 2020; VELIKYAN et al, 2013).

O Ge-68 pode ser detectado (utilizando meios radioquímicos) indiretamente pela emissão de pósitrons do radionuclídeo filho, Ga-68. Contudo, não é possível detectar o Ge-68 quando existe excesso de Ga-68 na amostra (EPPARD et al, 2014). O método recomendado para avaliação desta impureza requer o decaimento total do Ga-68 e, em geral, recomenda-se o mínimo de 48 horas.

Para a realização do teste, mede-se a atividade total do eluato imediatamente após a eluição na janela de Ga-68, aguarda-se o decaimento deste frasco por no mínimo 48 horas, mede-se novamente e realiza-se o cálculo utilizando-se a equação 4:

$$\text{Arraste Ge68} = \frac{\text{leitura eluato após 48 horas}}{\text{leitura imediata eluato}} \times 100\% \quad (4)$$

Considerando que a análise requer o conteúdo total do eluato, e o resultado só é obtido pelo menos 48 horas após a eluição. conclui-se que é uma análise inviável para aprovação de um radiofármaco marcado durante a rotina diária. Além do resultado do ensaio ser obtido após a administração do radiofármaco no paciente, a atividade obtida da eluição não é suficiente para a realização do teste e para a dispensação do medicamento.

Diante do exposto, é recomendável realizar uma eluição do gerador semanalmente, apenas para acompanhamento da performance da qualidade do gerador. Para tal, o gerador não deve estar mais do que 48 horas parado pois poderá aumentar a possibilidade de arraste de Ge-68.

2.7. PUREZA QUÍMICA

Os eluatos podem conter metais não radioativos como zinco-68 (+2), que é o elemento neto da cadeia de decaimento do sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ e, o ferro (+3), que é uma impureza química geral. De acordo com a farmacopeia europeia, o eluato de cloreto de gálio-68 não deve conter mais do que 10 μg de Fe e Zn por GBq de Ga-68

(ROMERO, 2020). Estes metais podem competir com o gálio-68 (+3) pela complexação com os precursores radiofarmacêuticos e, como consequência, os rendimentos de marcação e atividades específicas podem não atingir valores máximos devido à presença dessas impurezas metálicas. Quando o processo de marcação não envolve o uso de cassetes e módulos, que possuem etapas de purificação de impurezas, pode haver reprovação do radiofármaco nos ensaios de Pureza Radioquímica.

Como exemplo, para um gerador novo de 30 mCi (1110 MBq), o número de átomos estáveis de Zn-68 gerados em um dia é $8,93 \times 10^{13}$, ou seja, 10 ng de Zn (+2), comparado com $4,69 \times 10^{12}$ átomos de Ga-68 em 800 MBq de Ga-68 eluído (ROESCH; RISS, 2010).

Caso a radiofarmácia hospitalar utilize gerador e reagentes não licenciados, é necessário realizar o ensaio de pureza química por espectrometria de absorção atômica ou ICP-MS (Espectrometria de Massa com Fonte de Plasma) para avaliação desses metais.

Considerando que os materiais utilizados na produção do gerador, tais como os reagentes liofilizados grau GMP, seringas e agulhas são isentos ou reduzidos em metais, considera-se que os testes para aprovação de cada gerador realizados pelo fabricante antes da liberação são suficientes para atender a esse requisito.

Os fabricantes recomendam a realização do controle de horas que o gerador permaneceu sem uso para garantir que a quantidade de zinco proveniente do decaimento do Ga-68 esteja dentro do aceitável. Contudo, uma maneira de minimizar a quantidade de impurezas metálicas no momento da marcação do Ga-68 com peptídeos é a realização de uma eluição prévia com descarte do eluato (ASTI et al, 2008). A Eckert Ziegler recomenda que o gerador não permaneça mais do que 24 horas parado, devendo ser eluído com 5 mL todos os dias. A ITM recomenda que, caso o gerador fique parado durante um fim de semana, ele seja lavado com 10 mL de solução eluente e, em caso de ficar parado por mais de 3 dias, seja lavado com 20 mL de solução eluente.

2.8. ENSAIOS MICROBIOLÓGICOS

Os radiofármacos marcados com Ga-68 a partir de sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ em grau GMP são enquadrados no conceito de preparação extemporânea, ou seja, o

tempo entre o preparo e a administração do produto não pode ultrapassar 48 horas. Esses tipos de preparações estão isentos de ensaios de esterilidade e endotoxinas bacterianas cujas análises são realizadas pelo fabricante (BRASIL, 2007). Apesar do ambiente ácido, em geral, não favorecer o crescimento microbiano, cabe à radiofarmácia hospitalar garantir a manutenção da esterilidade e apirogenicidade com a adoção de processos que estejam adequados sob os preceitos de boas práticas de manipulação de injetáveis, conforme determinações do anexo IV da RDC 67/2007.

3. TESTES DE ACEITAÇÃO PARA GERADORES NOVOS

No momento da liberação de um lote de geradores novos pelo fabricante é emitido um certificado de análise, que deve ser enviado à radiofarmácia hospitalar para que ocorra uma avaliação prévia de todos os resultados dos ensaios de controle de qualidade.

Quando este gerador novo chega na radiofarmácia, é recomendável realizar uma série de ensaios conhecidos como testes de aceitação. Durante o transporte internacional pode ocorrer alguma batida ou queda que pode comprometer a qualidade da coluna no interior do gerador e que não é visualmente percebida apenas pela análise visual do sistema. De acordo com a UK Radiopharmacy Group (2020), um primeiro ensaio completo deve ser realizado antes de colocar o gerador para uso na rotina, e uma avaliação complementar em pelo menos 5 eluatos consecutivos com emissão de um relatório final atestando a qualidade para aceite do gerador para uso. Os ensaios recomendados, descritos neste *guideline* são:

- ✓ Aparência do eluato
- ✓ Teste de identidade radionuclídica por medida da meia vida
- ✓ Eficiência de eluição em 05 eluatos consecutivos
- ✓ Arraste de Ge-68 em 05 eluatos consecutivos

4. CONTROLE DE QUALIDADE DO PRODUTO MARCADO

Estão apresentados os ensaios previstos na farmacopeia europeia, mas com as devidas ressalvas para os processos envolvendo apenas produtos em grau GMP, objeto de discussão desse *guideline*.

4.1 RADIOFÁRMACO DOTATOC-⁶⁸Ga

Os principais ensaios previstos pela farmacopeia europeia para o radiofármaco DOTATOC-⁶⁸Ga podem ser observados na tabela 2, adaptada do trabalho de Vis e colaboradores de 2015.

Tabela 2 – Ensaios farmacopeicos para DOTATOC-⁶⁸Ga

Parâmetro	Especificação
Identidade	DOTATOC
Conteúdo: Ga-68	90-110% da radioatividade de Ga-68 declarada
Conteúdo: DOTATOC	Máximo 50 µg
Aparência	Solução límpida e incolor
pH	4,0 a 8,0
Etanol	Máximo de 10%
Esterilidade	Estéril, teste de bolha > 3,450 mbar
Endotoxinas Bacterianas	Menos de 175 UI por dose
Impureza A (Ga-68 na forma coloidal)	≤ 3%
Impureza B (Ga-68 livre)	≤ 2%
Impureza C (Ge-68)	≤ 0,001%
Impureza D (HEPES)	200 µg/V

Fonte: Adaptado de VIS et al, 2015.

4.1.1. Identidade

O teste de identidade é descrito para avaliação do peptídeo, componente principal da formulação e responsável pela complexação com o radionuclídeo Ga-68. Considerando que os kits utilizados são grau GMP, este teste deve ser realizado apenas pelo fabricante do kit.

4.1.2. Conteúdo de Ga-68

Este parâmetro está relacionado com a atividade fracionada para administração no paciente. A atividade da dose é prescrita pelo médico nuclear devendo estar no intervalo de 100 a 200 MBq (3,7 a 5,4 mCi) de acordo com a *European Agency of Nuclear Medicine* (2020). O conteúdo radioativo da dose não deve diferir do rótulo em 10% para mais ou para menos, deve ser medida em 100% das doses dispensadas e registradas de cada paciente para manutenção da rastreabilidade.

4.1.3. Conteúdo DOTATOC

Este é um parâmetro que pode sofrer variações dependendo do fabricante sem que se caracterize como um desvio. O kit de DOTATOC presente no Brasil contém 40 µg de peptídeo e possui perfil GMP, ou seja, fabricação dentro dos preceitos das boas práticas de fabricação, o que garante a adequação a este critério.

4.1.4. Aspecto da solução

A solução deve se apresentar de aspecto límpido, incolor e ausente de partículas estranhas.

4.1.5. pH

O pH do DOTATOC-⁶⁸Ga deve estar entre 4 e 8, podendo ser utilizada uma fita indicadora como método. Recomenda-se o uso de fitas com parâmetros mais estreitos para que possam ser observadas pequenas variações no resultado, como a fita de 2,0 a 9,0 ou uma associação das fitas de 4,0 a 7,0 e de 6,5 a 10,0, todas do fabricante Merck conforme figuras 7, 8 e 9.

Figura 7 – Papel Indicador de pH faixa 4,0 a 7,0 – fabricante Merck



Fonte: PRÓ-ANÁLISE, 2022.

Figura 8 – Papel Indicador de pH faixa 6,5 a 10,0 – fabricante Merck



Fonte: PRÓ-ANÁLISE, 2022.

Figura 9 – Papel Indicador de pH faixa 2,0 a 9,0 – fabricante Merck



Fonte: PRÓ-ANÁLISE, 2022.

4.1.6. Teor de etanol

O teor alcoólico de uma pequena amostra de solução pode ser realizado por um equipamento de cromatografia gasosa. Contudo, a aquisição de kits em grau GMP, garante que o teor etanólico de cada solução esteja devidamente quantificada e, a partir de um cálculo matemático é possível obter o teor de etanol na solução final do radiofármaco preparado. Para o kit de DOTATOC do fabricante Grupo RPH, segue análise descritiva de cada etapa do processo:

Etapa 1 – Acondicionamento do cartucho C18: Neste processo, ocorre ativação das cadeias carbônicas do cartucho C18 com 5 mL de etanol 70%. Em seguida o

cartucho é acondicionado com 10 mL de solução NaCl 0,9%. Considera-se que o teor de etanol incorporado por esta etapa na formulação final é desprezível.

Etapa 2 – Reconstituição do peptídeo DOTATOC com tampão fosfato: Esta etapa não possui envolvimento de solução de etanol.

Etapa 3 – Eluição do gerador de Ga-68 com HCl para o frasco reator contendo peptídeo solubilizado: Esta etapa não requer o uso de solução de etanol.

Etapa 4 – Purificação do produto marcado em C18: O peptídeo marcado com Ga-68 é forçado a passar pelo cartucho C18 já acondicionado. Nesta etapa o produto marcado fica retido enquanto o Ga-68 e Ge-68 livres, se estiverem presentes, passarão direto e irão para o frasco de resíduo. Nesta etapa não envolve o uso de etanol.

Etapa 5 – Lavagem do frasco reator onde ocorreu a reação com NaCl 0,9%: Processo que visa o melhor aproveitamento do produto, não possui etanol envolvido.

Etapa 6 – Reconstituição do peptídeo retido no cartucho com 2 mL de etanol 30% do kit GMP: Este processo envolve o uso de etanol e deve ser considerado no cálculo final do teor.

Etapa 7 – Diluição do produto com 5 mL de NaCl 0,9%: Etapa que visa diluir o teor alcoólico do produto final. Dessa forma, a partir do cálculo detalhado na tabela 3, obtém-se um produto com teor de 8,57%, ou seja, dentro do limite estabelecido na farmacopeia que é de 10%.

Tabela 3 – Cálculo do teor de etanol no produto final de DOTATOC-⁶⁸Ga

$C \times V = C' \times V'$
$30\% \times 2 \text{ mL} = C' \times 7 \text{ mL (volume final)}$
$30\% \div 7 = C'$
$C' = 8,57 \%$

4.1.7. Testes microbiológicos

Os kits utilizados no preparo do radiofármacos são grau GMP, assim como o sistema gerador de ⁶⁸Ga/⁶⁸Ga, em que as análises de esterilidade e apirogenicidade são garantidas pelo fabricante. Utilizando-se do conceito de preparação extemporânea da RDC 67/2007, cabe a radiofarmácia hospitalar garantir a manutenção da esterilidade e apirogenicidade com a adoção de processos que estejam adequados sob os preceitos de boas práticas de manipulação de injetáveis (BRASIL, 2007).

4.1.8. Pureza radioquímica

A pureza radioquímica é um ensaio extremamente importante que deve ser realizado na rotina de uma radiofarmácia hospitalar (LARENKOV, 2019). Embora o processo envolvendo o uso de módulo de marcação possua uma etapa de purificação para remoção de Ga-68 na forma livre (que vai para o frasco de resíduo) e Ga-68 coloidal (que fica retido no cartucho C18), a realização deste ensaio continua como obrigatório antes da administração do radiofármaco no paciente, para ambos os tipos de kits existentes, conforme descrito na bula do fabricante.

Os ensaios de controle de qualidade são importantes para evitar a ocorrência de má qualidade de imagem do paciente devido à produtos não conformes que podem impossibilitar o laudo médico, levando à necessidade de repetição do procedimento e nova exposição à radiação, em desacordo com os princípios de radioproteção.

A presença de Ga-68 coloidal e Ga-68 livre ocorre geralmente devido à um desequilíbrio entre as quantidades de solução eluente (ácida) e de solução tampão durante a marcação do peptídeo. Quando a quantidade de solução eluente está desproporcionalmente maior, a impureza formada tende a ser o Ga-68 livre. Quando a quantidade de solução tampão está desproporcionalmente maior, existe a tendência de formação de impureza coloidal.

4.1.8.1. Impureza A (Ga-68 na forma coloidal)

A presença de impurezas coloidais no radiofármaco gera captação não desejada, principalmente no fígado. O prejuízo na imagem pode ser tanto pela captação estar próxima do órgão alvo como na redução da captação no órgão interesse. Em ambos os casos interfere e prejudica a avaliação da imagem diagnóstica pelo médico nuclear. O método preconizado pelo fabricante Grupo RPH está descrito na tabela 4.

Tabela 4 – Sistema cromatográfico para Impureza A do DOTATOC-⁶⁸Ga

SISTEMA CROMATOGRÁFICO		ESPÉCIES DE Ga-68	
Fase estacionária	Fase móvel	Origem	Fronte
Sílica gel 60	Ac. Amônio 1M: Metanol (1:1)	Coloide de Ga-68	DOTATOC- ⁶⁸ Ga

Fonte: GRUPO RPH, 2022.

4.1.8.2. Impureza B (Ga-68 livre)

A presença de Ga-68 livre no radiofármaco, devido à sua analogia ao ferro, gera uma atividade indesejada que fica circulante nas veias e artérias ligada à transferrina, ferritina ou lactoferrina, proteínas transportadoras de ferro no sangue (AUTIO et al, 2015). O prejuízo neste caso ocorre principalmente devido à redução da captação do órgão interesse, interferindo e prejudicando a avaliação da imagem diagnóstica pelo médico nuclear. O método preconizado pelo fabricante Grupo RPH para avaliação desta impureza está descrito na tabela 5.

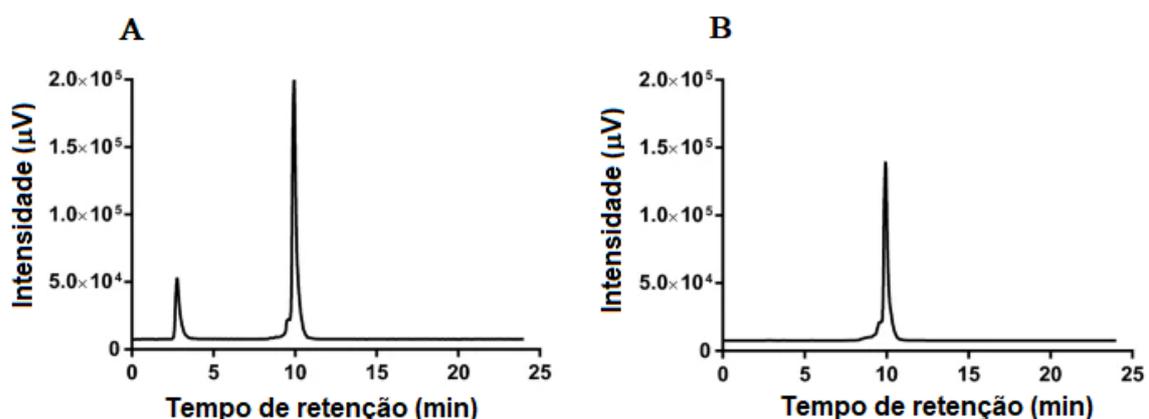
Tabela 5 – Sistema cromatográfico para Impureza B do DOTATOC-⁶⁸Ga

SISTEMA CROMATOGRÁFICO		ESPÉCIES DE Ga-68	
Fase estacionária	Fase móvel	Origem	Fronte
Sílica gel 60	Citrato de sódio 0,1 M	DOTATOC- ⁶⁸ Ga	⁶⁸ Ga ⁺³

Fonte: GRUPO RPH, 2022.

O método recomendado pela farmacopeia para essa impureza é a técnica por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Em geral, esse método é sensível e rápido podendo ser obtido o resultado e até 25 minutos de corrida cromatográfica. Exemplo de perfil cromatográfico de DOTATOC-⁶⁸Ga em CLAE está na figura 10. Na figura 10A, perfil cromatográfico do DOTATOC-⁶⁸Ga e da impureza Ga-68 livre em CLAE e na 10B amostra de DOTATOC-⁶⁸Ga sem a presença de Ga-68 livre.

Figura 10 – Corrida cromatográfica de DOTATOC-⁶⁸Ga em CLAE



Fonte: ROMERO et al, 2020

Contudo, o trabalho publicado por Larenkov e colaboradores (2019) demonstrou que o resultado de pureza radioquímica de peptídeos marcados com Ga-68 utilizando a CLAE nem sempre é concordante com o obtido em cromatografia planar. Isso pode ocorrer devido à adsorção não específica do Ga-68 livre na coluna de fase reversa C18 da CLAE. Essa condição parece predominar quando o pH está entre 3,0 e 6,0, mas também depende da natureza e concentração da solução tampão presente na formulação. Nos casos onde esse método for adotado, uma avaliação dessa condição deve ser cuidadosamente realizada.

4.1.9. Impureza C (Arraste de Ge-68)

Devido a etapa de purificação no processo de preparo que utiliza módulo de marcação, o Ge-68 quando presente, será direcionado para o frasco de resíduo e não deve estar presente no frasco de contendo o produto final.

Contudo, devido à necessidade de utilização de todo o eluato para este ensaio e para a segurança dos produtos manipulados utilizando o produto *one step*, recomenda-se o acompanhamento do arraste de Ge-68 no eluato semanalmente, conforme descrito no item 2.6 deste guia.

4.1.10. Impureza D (HEPES)

O HEPES é o ácido 2-[4-(2-hidroxietil)1-piperazinil]-etanosulfônico, ou seja, um tampão de ácido sulfônico, produto tóxico e não recomendado para uso em humanos. O ensaio da impureza D está prevista apenas na farmacopeia, mas não na bula dos fabricantes descritos nesse *guideline*, por não utilizarem este tampão na formulação.

4.2. RADIOFÁRMACO PSMA-⁶⁸Ga

O Kit de PSMA é comercializado pelo Grupo RPH com o nome comercial ILLUCIX® através de concessão de excepcionalidade emitida pela ANVISA em 2021. Anteriormente, o Grupo RPH possuía em seu portfólio outro produto com o peptídeo PSMA chamado PROSTAPET, para marcação utilizando módulo de marcação como o atual kit de DOTATOC. A seguir, os ensaios de controle de qualidade recomendados pela farmacopeia e pelo fabricante.

4.2.2. Impureza A (Ga-68 na forma coloidal) + Impureza B (Ga-68 livre)

As duas impurezas que podem ocorrer durante a preparação do kit podem ser avaliadas por um único sistema cromatográfico utilizando Sílica gel como fase estacionária e, uma mistura de Acetato de amônio 1M e Metanol (1:1) como fase móvel. As impurezas permanecem na origem após a corrida cromatográfica, enquanto o produto marcado (PSMA-⁶⁸Ga) migra para o frente da placa, conforme detalhe na tabela 6.

Tabela 6 – Sistema cromatográfico para Impurezas A e B do PSMA-⁶⁸Ga

SISTEMA CROMATOGRÁFICO		ESPÉCIES DE Ga-68	
Fase estacionária	Fase móvel	Origem	Fronte
Sílica gel 60	Ac. Amônio 1M: Metanol (1:1)	Coloide de Ga-68 + ⁶⁸ Ga ⁺³	PSMA- ⁶⁸ Ga

Fonte: GRUPO RPH, 2022.

5. CONCLUSÕES

A realização de ensaios de controle de qualidade do eluato e dos radiofármacos marcados com Ga-68 como DOTATOC-⁶⁸Ga e PSMA-⁶⁸Ga, além de ser uma exigência normativa da RDC 38/2008, é de extrema importância para a rotina de uma radiofarmácia hospitalar. O tipo de matéria-prima utilizado no processo de preparo dos radiofármacos é que determina quais ensaios são obrigatórios para assegurar a qualidade do produto final. Produtos preparados utilizando IFA no conceito *in house*, com sistema gerador e peptídeo em grau não GMP, requerem a realização de todos os ensaios de controle de qualidade previstos nas farmacopeias. Radiofármacos oriundos de geradores e cold kits com grau GMP requerem apenas os ensaios recomendados pelo fabricante. A execução dos ensaios traz segurança para o processo por garantir que o radiofármaco tem a qualidade necessária para permitir um laudo diagnóstico preciso da condição de saúde de um paciente e reduz necessidade de repetição do procedimento.

6. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses para o assunto abordado neste *guideline*.

7. REFERÊNCIAS

AUTIO A. et al. Absorption, distribution and excretion of intravenously injected $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator eluate in healthy rats, and estimation of human radiation dosimetry. *EJNMMI Research*, v. 5, n. 40, 2015.

AMOR-COARASA, A et al. Comprehensive Quality Control of the ITG $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Generator and Synthesis of ^{68}Ga -DOTATOC and ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC for Clinical Imaging. *J Nucl Med*, v. 57, n.9, p. 1402–1405, 2016.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 6. ed. Volume 2. Brasília, 2019. Acesso em: 04 Jun. 2022. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>.

ASTI, M. et al. Validation of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator processing by chemical purification for routine clinical application of ^{68}Ga -DOTATOC. *Nuclear Medicine and Biology*, n. 35, p. 721–724, 2008. Acesso em 24 Jan 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0969805108001030?via%3Dihub>

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 222, de 18 de março de 2018, regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 29 de mar. 2018, ed. 61, Seção 1, p. 76.

CHAKRAVARTY, R., CHAKRABORTY, S., DASH, A. & PILLAI, M. R. Detailed evaluation on the effect of metal ion impurities on complexation of generator eluted ^{68}Ga with different bifunctional chelators. *Nuclear Medicine and Biology*. v. 40, p. 197–205, 2013.

DASH, A; CHAKRAVARTY, R. Radionuclide generators: the prospect of availing PET radiotracers to meet current clinical needs and future research demands. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, n. 9, v. 1, p. 30-66, 2019.

DOTATOC: octreotida. [Bula]. Porto Alegre: Grupo RPH; 2020.

EANM - European Association of Nuclear Medicine. RADIOPHARMACY: AN UPDATE. A TECHNOLOGIST'S GUIDE. Vienna: 2019. Acesso em 29 de mar. de 2020. Disponível em: <https://www.eanm.org/>

EBENHAN, T. et al. Development of a Single Vial Kit Solution for Radiolabeling of ^{68}Ga -DKFZ-PSMA-11 and Its Performance in Prostate Cancer Patients. *Molecules* 2015, 20, 14860-14878

EPPARD, E; LOKTIONOVA, N. S; RÖSCH, F. ^{68}Ge content quality control of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -generator eluates and ^{68}Ga radiopharmaceuticals – A protocol for determining the ^{68}Ge content using thin-layer chromatography. *Applied Radiation and Isotopes*, n. 91, p. 92–96, 2014. Acesso em 09 Jan 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S096980431400205X?via%3Di> hub

ECKERT ZIEGLER – Portfolio de Produto. Disponível em: <https://radiopharma.com/product-portfolio/>. Acesso em: 14 de fev. de 2022.

FDA – Food and Drug Administration. FDA Approves First PSMA-Targeted PET Imaging Drug for Men with Prostate Cancer. Acesso em: 02 Dez. 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-psma-targeted-pet-imaging-drug-men-prostate-cancer>

IAEA - INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Production of long lived parent radionuclides for generators: ^{68}Ge , ^{82}Sr , ^{90}Sr and ^{188}W . In IAEA Radioisotopes and radiopharmaceuticals Series 2, (IAEA, 2010).

IAEA - INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Radiotracers generator for industrial applications. In Radiations Technology Series 5, (IAEA, 2013).

IAEA - INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Quality Control in the Production of Radiopharmaceuticals. IAEA-TECDOC-1856, (IAEA, 2018).

ITM – Portfolio de produto. Disponível em: <https://isotope-technologies-munich.com/products/equipment>. Acesso em: 29 de mar. de 2020.

HENNRICH, U.; EDER, M. [^{68}Ga]Ga-PSMA-11: The First FDA-Approved ^{68}Ga -Radiopharmaceutical for PET Imaging of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals*, n. 14, v. 713, 2021. Acesso em: 11 Jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph14080713>

KAYA M. Determination of germanium at trace levels by chloride generation atomic absorption spectrometry. Ancara. Dissertação [Mestrado em Ciências Químicas] - The Graduate School of Natural and Applied Sciences of Middle East Technical University. Acesso em: 11 Ago. 2022. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/255740575_Determination_of_germanium_at_trace_levels_in_environmental_matrices_by_chloride_generation-inductively_coupled_plasma_atomic_emission_spectrometry

LARENKOV, A.; MARUK, A.; KODINA, G. Quality control of ^{68}Ga radiopharmaceuticals: pitfalls and solutions. Conference: International Symposium on Trends in Radiopharmaceuticals (ISTR2019) Local: Vienna, Austria (2019). Acesso em: 11 Ago. 2022. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/337257292_Quality_control_of_68Ga_radio_pharmaceuticals_pitfalls_and_solutions

MARGANIEC-GAŁAZKA, JUSTYNA; NÄHLE, OLE J.; KOSSERT, KARSTEN. Activity determination of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ by means of $4\pi\beta(\check{\text{C}})\text{-}\gamma$ coincidence counting. *Applied Radiation and Isotopes*, v. 134, p. 240-244, 2018. Acesso em: 26 Jul. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969804317302841>

MU L. et al. Identification, characterization and suppression of side-products formed during the synthesis of high dose ^{68}Ga -DOTA-TATE. *Applied Radiation and Isotopes*, v, 76, p. 63-69, 2013.

OWUNWANNE, A et al. Preparation of radiopharmaceuticals. In:_. *The Handbook of Radiopharmaceuticals*. Springer US 1995

PETRIK, M. et al. Microbial challenge tests on nonradioactive TiO_2 -based $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator columns. *Nucl. Med. Commun.*, v. 33, p. 819–823, 2012.

ROESCH F; RISS P. R. The Renaissance of the $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Radionuclide Generator Initiates New Developments in ^{68}Ga Radiopharmaceutical Chemistry. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 10, p. 1633-1668, 2010.

ROESCH, F. & FILOSOV, D.V. Production, radiochemical processing and quality evaluation of ^{68}Ge . In *Production of Long Lives Parent Radionuclides for Generators: ^{68}Ge , ^{82}Sr , ^{90}Sr and ^{188}W* . Radioisotopes and radiopharmaceuticals Series 2, 11–30 (IAEA, 2010).

ROMERO, E. et al. Development and long-term evaluation of a new $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator based on nano- SnO_2 for PET imaging. *Scientific Reports*, v. 10, n. 12756, 2020.

RPHPROSTAPET: amespro hibedila. [Bula]. Porto Alegre: Grupo RPH; 2020.

SAHA, G. B. *Fundamentals of nuclear pharmacy*. 6 ed. Springer, 1998.

SAMMARTANO A, MIGLIARI S, SCARLATTEI M, BALDARI G, RUFFINI L. Validation of quality control parameters of cassette-based gallium-68-DOTA-Tyr3-octreotate synthesis. *Indian J Nucl Med [serial online]* 2020 [cited 2022 Apr 21];35:291-8. Available from: <https://www.ijnm.in/text.asp?2020/35/4/291/298750>

UK RADIOPHARMACY GROUP. Guidance for Introduction of a $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Generator and Labelling Service into Routine Clinical Practice. 2019. Acesso em: 10 abr 2022. Disponível em: https://cdn.ymaws.com/www.bnms.org.uk/resource/resmgr/ukrg/gallium_guidance_ukrg_march_.pdf

VELIKYAN, I., GUNNAR A., SÖRENSEN, ESTRADA, J.S. Organ biodistribution of Germanium-68 in rat in the presence and absence of ^{68}Ga DOTA-TOC for the extrapolation to the human organ and whole-body radiation dosimetry. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, v. 3, n. 2 p. 154-165, 2013.

VIS, R. et al. GMP-compliant ^{68}Ga radiolabelling in a conventional small-scale radiopharmacy: a feasible approach for routine clinical use. *EJNMMI Research*, n. 5, v. 27, 2015.

6. CONCLUSÕES

A segurança na implantação e utilização de sistema geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ por um indivíduo ocupacionalmente exposto (IOE) na rotina de uma radiofarmácia hospitalar dependem em grande parte de uma infraestrutura adequada, com blindagens em espessura apropriada para as atividades realizadas, assim como o layout e os equipamentos disponíveis. O radionuclídeo de maior impacto presente no sistema é o gálio-68 devido à energia alta de 511 KeV que gera impactos de exposição tanto para o IOE como para os indivíduos de público.

Uma radiofarmácia que possui o sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ em um regime de eluições de até 4 vezes ao dia, 6 vezes por semana necessita de blindagem adicional nas paredes, mesmo quando as fontes de radiação possuem blindagem no local de armazenamento e manipulação.

A dosimetria esperada para um IOE realizando todas as atividades relacionadas às práticas com sistema gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ não deve ultrapassar os limites previstos pela norma da CNEN 3.01. Apesar desse cálculo estimado, em decorrência de férias ou ausência de um colaborador por qualquer outro motivo, é recomendável que exista pelo menos dois profissionais treinados para realizar as atividades relacionadas à manipulação de radiofármacos marcados com gálio-68 em uma radiofarmácia hospitalar.

A blindagem calculada no exemplo descrito neste *guideline* é apenas uma referência. Cada instalação deve realizar um cálculo específico baseado em sua realidade, geometrias, cercanias e rotina clínica.

Uma radiofarmácia hospitalar gera resíduos de todas as classes e, na maioria das vezes, esses resíduos se enquadram em mais de um grupo ao mesmo tempo. A classificação, identificação e a segregação em recipientes no momento da geração são etapas de extrema importância para o gerenciamento dos resíduos. No grupo de rejeitos radioativos, o Ge-68 apresenta destaque especial devido a de meia vida longa de 270,95 dias e, o espaço para armazenamento necessita ser previsto desde a etapa de concepção do projeto. Os rejeitos gerados em 12 meses de operação necessitam ser armazenados por um longo período, podendo chegar a 8,4 anos para os rejeitos líquidos. A segregação em sólidos e líquidos é de extrema importância para o gerenciamento de rejeitos e reduz significativamente o volume (30%) e o tempo total de armazenamento. Contudo, faz-se necessário avaliar o melhor momento para

realizar da extração do conteúdo líquido dos frascos e minimizar o impacto na dosimetria da equipe. A diluição dos rejeitos líquidos na rede de esgoto é válida para os eluatos contendo HCl 0,05M, Ge-68 e Zn-68 respeitando a necessidade de neutralização do ácido, ajuste do pH e garantindo o limite de Zn-68 de acordo com as normas ambientais. Os rejeitos líquidos contendo uma molécula marcadas com Ga-68, mesmo após o decaimento do Ga-68 contém substâncias químicas de maior complexidade da formulação farmacêutica e devem ser armazenados de forma segregada dos eluatos até o decaimento e tratados como “Resíduos Farmacêuticos Grupo B.a”, não podendo ser eliminados na rede de esgoto.

A realização de ensaios de controle de qualidade do eluato e dos radiofármacos marcados com Ga-68 como DOTATOC-⁶⁸Ga e PSMA-⁶⁸Ga, além de ser uma exigência normativa da RDC 38/2008, é de extrema importância para a rotina de uma radiofarmácia hospitalar. O tipo de matéria-prima utilizado no processo de preparo dos radiofármacos é que determina quais ensaios são obrigatórios para assegurar a qualidade do produto final. Produtos preparados utilizando IFA no conceito *in house*, com sistema gerador e peptídeo em grau não GMP, requerem a realização de todos os ensaios de controle de qualidade previstos nas farmacopeias. Radiofármacos oriundos de geradores e cold kits com grau GMP requerem apenas os ensaios recomendados pelo fabricante. A execução dos ensaios traz segurança para o processo por garantir que o radiofármaco tem a qualidade necessária para permitir um laudo diagnóstico preciso da condição de saúde de um paciente e reduz necessidade de repetição do procedimento.

Os *guidelines* elaborados, uma vez disponibilizados à sociedade científica, contribuirão para a capacitação de profissionais e também para a segurança da instalação e dos IOE, assim como a obtenção de radiofármacos de qualidade para serem administrados aos pacientes.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AUTIO A. et al. Absorption, distribution and excretion of intravenously injected $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator eluate in healthy rats, and estimation of human radiation dosimetry. *EJNMMI Research*, v. 5, n. 40, 2015.

AMOR-COARASA, A et al. Comprehensive Quality Control of the ITG $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Generator and Synthesis of ^{68}Ga -DOTATOC and ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC for Clinical Imaging. *J Nucl Med*, v. 57, n.9, p. 1402–1405, 2016.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 6. ed. Volume 2. Brasília, 2019. Acesso em: 04 Jun. 2022. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>.

ASTI, M. et al. Validation of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator processing by chemical purification for routine clinical application of ^{68}Ga -DOTATOC. *Nuclear Medicine and Biology*, n. 35, p. 721–724, 2008. Acesso em 24 Jan 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0969805108001030?via%3Dihub>

BANERJEE, S. R.; POMPER, M. G. Clinical applications of Gallium-68. *Applied Radiation and Isotopes*, n. 76, p. 2–13, 2013.

BLOIS, E. et al. Reduction of ^{68}Ge activity containing liquid waste from ^{68}Ga PET chemistry in nuclear medicine and radiopharmacy by solidification, *J Radioanal Nucl Chem*, n. 288, v. 1, p. 303–306, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 50, de 21 de fevereiro de 2002, dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 de fev. 2002, Seção 1, p. 39.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007, dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 222, de 18 de março de 2018, regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 29 de mar. 2018, ed. 61, Seção 1, p. 76.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 38, de 4 de junho de 2018, dispõe sobre a instalação e o funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear "in vivo". Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 5 de jun. 2008, ed. 106.

BREEMAN, W.A.P., VERBRUGGEN, A.M. The $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator has high potential, but when can we use ^{68}Ga -labelled tracers in clinical routine? *Eur J Nucl*

Med Mol Imaging 34, 978–981 (2007). Acesso em: 13 Mar 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0387-4>

CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear. Instalações Autorizadas. <http://www.cnen.gov.br/index.php/instalacoes-autorizadas-2>. Acesso em: 29 de mar. 2020.

CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear. Instalações Autorizadas. Disponível em: <http://www.cnen.gov.br/index.php/instalacoes-autorizadas-2>. Acesso em: 15 de Jun. 2022.

CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear. RESOLUÇÃO CNEN 164/14. Norma NN 3.01 - Diretrizes básicas de proteção radiológica. Março/2014. Acesso em: 25 out. 2020. Disponível em: <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm301.pdf>

CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear. RESOLUÇÃO CNEN 167/14. Norma NN 8.01 - Gerência de rejeitos radioativos de baixo e médio níveis de radiação. Abril / 2014. Acesso em: 25 de out. De 2020. Disponível em: <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm801.pdf>

CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear. RESOLUÇÃO CNEN 231/18 - Norma NN 3.02 - Serviços de radioproteção. Setembro / 2018. Acesso em: 22 de Ago. 2022. Disponível em: <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm302.pdf>

CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear. RESOLUÇÃO CNEN 261/20. Norma NN 6.02 - Licenciamento de instalações radiativas. Maio/ 2020. Acesso em: 13 jun. 2021. Disponível em: <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm602.pdf>

CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear. RESOLUÇÃO CNEN 271/21. Norma NN 5.01 - Regulamento para o transporte seguro de materiais radioativos. Março/ 2021. Acesso em: 11 ago. 2022. Disponível em: <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm571.pdf>

CESSNA, J. T. et al. Results of an international comparison of activity measurements of ⁶⁸Ge. *Applied Radiation and Isotopes*, v. 134, p. 385–390, 2018.

CHAKRAVARTY, R., CHAKRABORTY, S., DASH, A. & PILLAI, M. R. Detailed evaluation on the effect of metal ion impurities on complexation of generator eluted ⁶⁸Ga with different bifunctional chelators. *Nuclear Medicine and Biology*. v. 40, p. 197–205, 2013.

CYCLOTRON CO., LTD. Portfolio de Produto. Disponível em: <http://www.cyclotronzao.ru/en/products/generator-gallium-68/> Acesso em: 12 de mai. de 2022.

DASH, A; CHAKRAVARTY, R. Radionuclide generators: the prospect of availing PET radiotracers to meet current clinical needs and future research demands. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, n. 9, v. 1, p. 30-66, 2019.

DOTATOC: octreotida. [Bula]. Porto Alegre: Grupo RPH; 2020.

EANM - European Association of Nuclear Medicine. RADIOPHARMACY: AN UPDATE. A TECHNOLOGIST'S GUIDE. Vienna: 2019. Disponível em: <https://www.eanm.org/>. Acesso em 29 de mar. de 2020.

EBENHAN, T. et al. Development of a Single Vial Kit Solution for Radiolabeling of ⁶⁸Ga-DKFZ-PSMA-11 and Its Performance in Prostate Cancer Patients. *Molecules* 2015, 20, 14860-14878

EPPARD, E; LOKTIONOVA, N. S; RÖSCH, F. ⁶⁸Ge content quality control of ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-generator eluates and ⁶⁸Ga radiopharmaceuticals – A protocol for determining the ⁶⁸Ge content using thin-layer chromatography. *Applied Radiation and Isotopes*, n. 91, p. 92–96, 2014. Acesso em 09 Jan 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S096980431400205X?via%3Dihub>

LEPAREUR N. Cold Kit Labeling: The Future of ⁶⁸Ga Radiopharmaceuticals? *Front Med (Lausanne)*, v. 9, 2022. Acesso em 09 Jan 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8869247/>

LOC'H, C.; MAZIERE, B.; COMAR, D. A New Generator for Ionic Gallium-68. *J Nucl Med*, v.21, n. 2, p.171-173, 1980. Acesso em 24 Jan 2021. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/16234442_A_new_generator_for_ionic_gallium-68

ECKERT ZIEGLER – Portfolio de Produto. Disponível em: <https://radiopharma.com/product-portfolio/>. Acesso em: 14 de fev. de 2022.

FANI M, ANDRÉ JP, MAECKE HR. ⁶⁸Ga-PET: a powerful generator-based alternative to cyclotron-based PET radiopharmaceuticals. *Contrast Media Mol. Imaging*, v. 3, p. 67-77, 2008.

FERSING, C. et al. A Comprehensive Review of Non-Covalent Radiofluorination Approaches Using Aluminum [¹⁸F]fluoride: Will [¹⁸F]AlF Replace ⁶⁸Ga for Metal Chelate Labeling?. *Molecules*, 24, 2019. Acesso em: 22 Ago. 2022. Disponível em: https://www.mdpi.com/1420-3049/24/16/2866?type=check_update&version=1

FDA – Food and Drug Administration. FDA Approves First PSMA-Targeted PET Imaging Drug for Men with Prostate Cancer. Acesso em: 02 Dez. 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-psma-targeted-pet-imaging-drug-men-prostate-cancer>

HENNRICH, U.; EDER, M. [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11: The First FDA-Approved ⁶⁸Ga-Radiopharmaceutical for PET Imaging of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals*, n. 14, v. 713, 2021. Acesso em: 11 Jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph14080713>

IAEA - INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Production of long lived parent radionuclides for generators: ⁶⁸Ge, ⁸²Sr, ⁹⁰Sr and ¹⁸⁸W. In IAEA Radioisotopes and radiopharmaceuticals Series 2, (IAEA, 2010).

IAEA - INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Radiotracers generator for industrial applications. In Radiations Technology Series 5, (IAEA, 2013).

IAEA - INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Quality Control in the Production of Radiopharmaceuticals. IAEA-TECDOC-1856, (IAEA, 2018).

IAEA - INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Gallium-68 cyclotron production. IAEA-TECDOC-1863, (IAEA, 2019).

IRE. Acesso em: 01 Mai 2022. Disponível em: <https://www.ire.eu/en/>.

ITHEMBA. Portfolio de Produto. Disponível em: <https://tlabs.ac.za/current-radiopharmaceuticals-in-production/>. Acesso em: 12 de set. de 2020.

ITM – Portfolio de produto. Disponível em: <https://isotope-technologies-munich.com/products/equipment>. Acesso em: 29 de mar. de 2020.

JALILIAN. A. R. An overview on Ga-68 radiopharmaceuticals for positron emission tomography applications, *Iran J Nucl Med*, v. 24, n. 1, p. 1-10, 2016.

JERNSTRÖM J. et al. 68Ge/68Ga Labeling System for Efficient and Cost Effective Labeling of Radiopharmaceuticals. In: Radiokemimøde 2011, Odense, Denmark. Acesso em 24 Jan 2021. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/332179927>

KASI, P. M., SHARMA, A., & JAIN, M. K. Expanding the Indication for Novel Theranostic 177Lu-Dotatate Peptide Receptor Radionuclide Therapy: Proof-of-Concept of PRRT in Merkel Cell Cancer. *Case Reports in Oncology*, p. 98-103, 2019. Acesso em: 14 jul. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31043945/>

KAYA M. Determination of germanium at trace levels by chloride generation atomic absorption spectrometry. Ancara. Dissertação [Mestrado em Ciências Químicas] - The Graduate School of Natural and Applied Sciences of Middle East Technical University.

KUMAR, K. The Current Status of the Production and Supply of Gallium-68. *Cancer biotherapy and radiopharmaceuticals*, v. 35, n. 3, 2020. Acesso em 04 Abr 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196363/>.

LABORATOIRE NATIONAL HENRI BECQUEREL. Disponível em: <http://www.lnhb.fr/en/>. Acesso em: 29 de out. 2020.

LARENKOV, A.; MARUK, A.; KODINA, G. Quality control of 68Ga radiopharmaceuticals: pitfalls and solutions. Conference: International Symposium on Trends in Radiopharmaceuticals (ISTR2019) Local: Vienna, Austria (2019).

LEPAREUR, N. Cold Kit Labeling: The Future of 68Ga Radiopharmaceuticals? *Front. Med.*, v. 9, 2022. Acesso em 07 jul. 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.812050/full>

LIU F. et al. $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -labeled DOTA-TATE shows similar imaging and biodistribution in neuroendocrine tumor model. *Tumour Biol.*, v. 39, n. 6, 2017. Acesso em 07 jul. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28618966/>

MADERO RAMIREZ, D. A.; OREJUELA, D. M.; PLAZAS DE PINZON, M. C. Shielding Calculation for Nuclear Medicine Services. *Tecciencia*, Bogotá, v. 12, n. 23, p. 9-17, Dec. 2017. Available from <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1909-36672017000200009&lng=en&nrm=iso>. access on 17 Apr. 2022. <https://doi.org/10.18180/tecciencia.2017.23.2>.

MADSEN, M. T. et al. AAPM task group 108: PET and PET/CT shielding requirements. *Medical Physics*, 33(1), p. 4-15. 2006. Acesso em: 28 de jun 2022. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/7292550_AAPM_task_group_108_PET_and_PETCT_shielding_requirements

MARGANIEC-GAŁĄZKA, JUSTYNA; NÄHLE, OLE J.; KOSSERT, KARSTEN. Activity determination of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ by means of $4\pi\beta(\check{\text{C}})\text{-}\gamma$ coincidence counting. *Applied Radiation and Isotopes*, v. 134, p. 240-244, 2018. Acesso em Acesso em: 26 Jul. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969804317302841>

MEISENHEIMER M. et al. Gallium-68: Radiolabeling of Radiopharmaceuticals for PET Imaging - A Lot to Consider. *Medical Isotopes*, InTechOpen. 2019.

MELPOMENI FANI M.; ANDRE, J.P.; MAECKEA, H.R. ^{68}Ga -PET: a powerful generator-based alternative to cyclotron-based PET radiopharmaceuticals.

MOLLAH, A.S., & MURADUZZAMAN, S.M. Calculation of shielding and radiation doses for PET/CT nuclear medicine facility. International conference on mathematics and computational methods applied to nuclear science and engineering, Brazil, 2011. Acesso em 21 de abr de 2022. Disponível em: https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/48/028/48028745.pdf

MU L. et al. Identification, characterization and suppression of side-products formed during the synthesis of high dose ^{68}Ga -DOTA-TATE. *Applied Radiation and Isotopes*, v, 76, p. 63-69, 2013.

OCAK, M. et al. Full automation of ^{68}Ga labelling of DOTA-peptides including cation exchange prepurification. *Applied Radiation and Isotopes*, n. 68, p. 297-302, 2010. Acesso em 03 Abr 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S096980430900623X>

OLIVEIRA R. et al. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 42, n. 2, 2006.

OWUNWANNE, A et al. Preparation of radiopharmaceuticals. In:_. *The Handbook of Radiopharmaceuticals*. Springer US 1995

PARS ISOTOPE. Portfolio de Produto. Disponível em: <http://www.parsisotope.com/pages/?action=radionuclide>. Acesso em: 12 de set. de 2020.

PETRIK, M. et al. Microbial challenge tests on nonradioactive TiO₂-based ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generator columns. *Nucl. Med. Commun.*, v. 33, p. 819–823, 2012.

PLEXUS CIENTIFIC. 2022. Acesso em Acesso em: 25 de out. 2020. Disponível em: <http://www.iem-inc.com/information/tools/gamma-ray-dose-constants>

ROESCH F; RISS P. R. The Renaissance of the ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga Radionuclide Generator Initiates New Developments in ⁶⁸Ga Radiopharmaceutical Chemistry. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 10, p. 1633-1668, 2010.

ROESCH, F. & FILOSOV, D.V. Production, radiochemical processing and quality evaluation of ⁶⁸Ge. In Production of Long Lives Parent Radionuclides for Generators: ⁶⁸Ge, ⁸²Sr, ⁹⁰Sr and ¹⁸⁸W. Radioisotopes and radiopharmaceuticals Series 2, 11–30 (IAEA, 2010).

ROMERO, E. & MORCILLO, M. A. Inorganic materials with potential application in the preparation of ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generator system. *Appl. Radiat. Isot.*, n. 119, p. 28–35, 2017.

ROMERO, E. et al. Development and long-term evaluation of a new ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generator based on nano-SnO₂ for PET imaging. *Scientific Reports*, v. 10, n. 12756, 2020.

ROSCHE, F. Past, present and future of ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generators. *Applied Radiation and Isotopes*, n. 76, p. 24-30, 2013.

RESOLUÇÃO CNEN 164/14. Norma NN 3.01 - Diretrizes básicas de proteção radiológica. Março/2014. Acesso em: 25 out. 2020. Disponível em: <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm301.pdf>

RESOLUÇÃO CNEN 167/14. Norma NN 8.01 - Gerência de rejeitos radioativos de baixo e médio níveis de radiação. Abril / 2014. Acesso em: 25 de out. De 2020. Disponível em: <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm801.pdf>

RESOLUÇÃO CNEN 261/20. Norma NN 6.02 - Licenciamento de instalações radiativas. Maio/ 2020. Acesso em: 13 jun. 2021. Disponível em: <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm602.pdf>

RPHPROSTAPET: amespro hibedila. [Bula]. Porto Alegre: Grupo RPH; 2020.

SAHA, G. B. *Fundamentals of nuclear pharmacy*. 6 ed. Springer, 1998.

SAMMARTANO A, MIGLIARI S, SCARLATTEI M, BALDARI G, RUFFINI L. Validation of quality control parameters of cassette-based gallium-68-DOTA-Tyr³-octreotate synthesis. *Indian J Nucl Med [serial online]* 2020 [cited 2022 Apr 21];35:291-8. Available from: <https://www.ijnm.in/text.asp?2020/35/4/291/298750>

SÃO PAULO. Decreto nº 8.468, de 08 de setembro DE 1976. Dispõe sobre a prevenção e o controle da poluição do meio ambiente. Diário Oficial do Estado de São Paulo Câmara Estadual de 09 set 1976. Acesso em: 12 jul. 2022. Disponível em: <https://www.cetesb.sp.gov.br/Institucional/documentos/Dec8468.pdf>

TWOROWSKA I et al. Radiosynthesis of clinical doses of ^{68}Ga -DOTATATE (GalioMedix™) and validation of organic-matrix-based $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generators. *Nuclear Medicine and Biology*, v. 43 p. 19–26, 2016.

UK RADIOPHARMACY GROUP. Guidance for Introduction of a $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Generator and Labelling Service into Routine Clinical Practice. 2019. Acesso em: 10 abr 2022. Disponível em: https://cdn.ymaws.com/www.bnms.org.uk/resource/resmgr/ukrg/gallium_guidance_ukrg_march_.pdf

UNGER, L.M., & TRUBEY, D.K. (1982). Specific gamma-ray dose constants for nuclides important to dosimetry and radiological assessment. **Oak Ridge National Laboratory**, 1982. Disponível em: http://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:14724519. Acesso em 17 Abr. 2022.

VELIKYAN, I., GUNNAR A., SÖRENSEN, ESTRADA, J.S. Organ biodistribution of Germanium-68 in rat in the presence and absence of ^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC for the extrapolation to the human organ and whole-body radiation dosimetry. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, v. 3, n. 2 p. 154-165, 2013.

VELIKYAN, I. ^{68}Ga -Based Radiopharmaceuticals: Production and Application Relationship, *Molecules*, n. 20, p. 12913-12943, 2015.

VIS, R. et al. GMP-compliant ^{68}Ga radiolabelling in a conventional small-scale radiopharmacy: a feasible approach for routine clinical use. *EJNMMI Research*, n. 5, v. 27, 2015.

RADIOPHARMACEUTICALS. Acesso: em 06 jul. 2022. Disponível em: <http://www.radiopharmaceuticals.info/generator-elution-calcs.html>

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.