

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Preparação e Controlo de Qualidade de Medicamentos em Medicina Nuclear**

**Maria Leonor Farinha Martins Barbosa Rodrigues**

Monografia orientada pelo Professor Doutor António Alfaia, Professor  
Auxiliar

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2024**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Preparação e Controlo de Qualidade de Medicamentos em Medicina Nuclear**

**Maria Leonor Farinha Martins Barbosa Rodrigues**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor António Alfaia, Professor  
Auxiliar

**2024**

# Agradecimentos

Gostaria de expressar a minha profunda gratidão a todos que contribuíram para a realização desta monografia. Primeiramente, agradeço ao meu orientador, Professor António Alfaia, pela orientação, apoio e paciência ao longo de todo o processo.

Agradeço também aos meus amigos, que me proporcionaram discussões enriquecedoras e momentos de apoio, essenciais para a superação dos desafios enfrentados. À minha família, pelo compreensão e encorajamento constante.

Por fim, gostaria de estender os meus agradecimentos a todos os professores que me disponibilizaram bibliografia de forma a contribuir para a construção do conhecimento acerca do tema, que me permitiu desenvolver esta monografia.

## **Declaração Código de Conduta**

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa. Mais concretamente, afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude académica, que aqui declaro conhecer, e que atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, assumindo na íntegra as responsabilidades da autoria.

## Resumo

A Medicina Nuclear utiliza substâncias radioativas de forma a obter imagens detalhadas de órgãos e tecidos ou para tratar determinadas patologias. A preparação e o controlo de qualidade de medicamentos em Medicina Nuclear englobam processos críticos que garantem a segurança e eficácia dos radiofármacos. Deste modo, a preparação rigorosa e o controlo de qualidade destes medicamentos são essenciais para assegurar resultados precisos, bem como para a segurança dos doentes.

Os radiofármacos são especialidades médicas caracterizados por apresentarem radioisótopos na sua composição. A produção dos radionuclídeos é realizada, frequentemente, através de reatores nucleares, aceleradores de partículas e/ou geradores. Estes são, então, incorporados em compostos químicos específicos que direcionam a radioatividade para áreas alvo no corpo. Este processo requer instalações especializadas, a fim de manipular os materiais radioativos, com protocolos de segurança, para evitar contaminações e exposições desnecessárias.

O controlo de qualidade de radiofármacos envolve a realização de vários testes que garantem que o produto final está dentro das especificações necessárias, a nível físico-químico, radioquímico e biológico. De uma forma geral, os ensaios são realizados para assegurar que o radiofármaco está isento de impurezas, livre de microrganismos, verificar se a radioatividade está associada à substância química desejada, garantir que o radiofármaco contém apenas o radionuclídeo desejado e controlar o pH, força iónica, isotonicidade e osmolalidade. Adicionalmente, devem ser realizados testes de rotina a todo o material.

A presente monografia expõe, numa primeira instância, uma abordagem geral sobre a Medicina Nuclear, fazendo referência a breves noções de radioatividade e uma perspetiva legal dos radiofármacos. Depois, faz alusão aos tipos e métodos de obtenção de radionuclídeos e à preparação de radiofármacos e, por último, dá grande ênfase aos ensaios de controlo de qualidade.

**Palavras-chave:** Medicina Nuclear; Radiofármaco; Radionuclídeos; Radioatividade; Tecnécio-99m.

# Abstract

Nuclear medicine uses radioactive substances to obtain detailed images of organs and tissues or to treat certain pathologies. The preparation and quality control of medicines in Nuclear Medicine encompass critical processes that guarantee the safety and efficacy of radiopharmaceuticals. Therefore, rigorous preparation and quality control of these drugs are essential to ensure accurate results and patient safety.

Radiopharmaceuticals are medical specialties characterised by having radioisotopes in their composition. Radionuclides are often produced using nuclear reactors, particle accelerators and/or generators. These are then incorporated into specific chemical compounds that direct the radioactivity to target areas in the body. This process requires specialised facilities to handle the radioactive materials, with safety protocols in place to avoid contamination and unnecessary exposure.

The quality control of radiopharmaceuticals involves carrying out various tests to ensure that the final product is within the required specifications at a physicochemical, radiochemical and biological level. In general, tests are carried out to ensure that the radiopharmaceutical is free of impurities, free of microorganisms, to check that the radioactivity is associated with the desired chemical substance, to ensure that the radiopharmaceutical contains only the desired radionuclide and to check the pH, ionic strength, isotonicity and osmolality. In addition, routine tests must be carried out on all the material.

This monograph first presents a general approach to Nuclear Medicine, referring to brief notions of radioactivity and giving a legal perspective on radiopharmaceuticals, then alludes to the types and methods of obtaining radionuclides and the preparation of radiopharmaceuticals, and finally emphasises quality control tests.

**Keywords:** Nuclear Medicine; Radiopharmaceutical; Radionuclides; Radioactivity; Technetium-99m.

## Abreviaturas e Símbolos

A	Número de massa
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CE	Comissão Europeia
COR	Centro de Rotação
CQ	Controlo de Qualidade
CTDI	Índice de dose de CT
EMA	Agência Europeia do Medicamento
FWHM	Percentagem da largura total a meio máximo
GM	Geiger-Mueller
HU	<i>Hounsfield Units</i>
IAEA	Agência Internacional de Energia Atómica
LAL	<i>Limulus amoebocytes lysates</i>
MCA	Analisador Multicanal
MN	Medicina Nuclear
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
PET/CT	Tomografia por Emissão de Positrões Computadorizada
PMT	Tubo Fotomultiplicador
ROI	Região de Interesse
SD	Derivação <i>Standard</i>
SPECT	Tomografia por Emissão de Fotão Simples
SPECT/CT	Tomografia por Emissão de Fotão Simples Computadorizada
SPMN	Sociedade Portuguesa de Medicina Nuclear
$t_{1/2}$	Tempo de Semi-vida
UE	União Europeia
UI	Unidades Internacionais

WHO	Organização Mundial de Saúde
X	Radiação X
Z	Número Atômico
$\alpha$	Alfa
$\beta^-$	Beta-
$\beta^+$	Beta+
$\gamma$	Gama
$\sim$	Aproximadamente

## Índice:

1	Introdução .....	10
2	Métodos de Pesquisa.....	12
3	Breves noções de Medicina Nuclear.....	13
4	Breves noções de Radioatividade .....	14
5	Enquadramento legal dos Radiofármacos.....	16
6	Tipos de Radionuclídeos.....	17
6.1	Radionuclídeos Naturais .....	17
6.2	Radionuclídeos Artificiais .....	17
7	Métodos de Obtenção de radionuclídeos .....	19
7.1	Produção em aceleradores de partículas .....	19
7.2	Produção por gerador .....	20
7.2.1	Gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ .....	22
7.3	Reator Nuclear .....	22
8	Preparação de Radiofármacos.....	24
9	Controlo de Qualidade de Radiofármacos .....	26
9.1	Controlo Físico-Químico .....	26
9.1.1	Características físicas.....	26
9.1.2	pH e Força iónica .....	27
9.1.3	Isotonicidade e Osmolalidade .....	27
9.1.4	Pureza Química.....	28
9.1.5	Pureza Radionuclídica .....	29
9.1.6	Pureza Radioquímica .....	29
9.1.7	Concentração Radioativa .....	30
9.2	Controlo Biológico.....	31
9.2.1	Esterilidade .....	31
9.2.2	Pirogénios .....	32
9.2.3	Endotoxinas bacterianas.....	32
9.3	Controlo de Qualidade de Rotina do Material .....	33
9.3.1	Medidores de exposição.....	34
9.3.2	Calibradores de dose .....	35
9.3.3	Contadores de poços .....	37
9.3.4	Sondas intra-operatórias.....	39
9.3.5	Sondas de captação de órgãos (tiroide).....	40
9.3.6	Camaras gama ( $\gamma$ ).....	41
9.3.7	<i>Scanners</i> SPECT .....	43
9.3.8	<i>Scanners</i> PET .....	45
9.3.9	<i>Scanners</i> CT.....	47
9.3.10	Registo de imagens SPECT/CT e PET/CT .....	49
10	Conclusões .....	51
	Referências Bibliográficas .....	52

## Índice de Figuras:

Figura 1: Esquema de um ciclotrão que ilustra o íman de confinamento e a configuração "dee" de aceleração (24) .....	20
Figura 2: Sistema gerador típico. O eluente no frasco A é arrastado através da coluna e o nuclídeo-filho é recolhido no frasco B, sob vácuo (8).....	21
Figura 3: Esquema do núcleo de um reator de água pressurizada (24).....	23
Figura 4: Imagem do fantoma desmontado e montado (41) .....	44
Figura 5: (A) Histograma de dados SPECT ou PET. (B-D) Histograma PET sem quaisquer descontinuidades visualmente perceptíveis (B), com uma linha diagonal indicativa de um elemento detetor defeituoso (C) banda diagonal indicativa de um bloco detetor defeituoso (D) (41).....	47

## Índice de Tabelas:

Tabela 1: Resumo dos métodos de obtenção de radionuclídeos (22,23) .....	19
Tabela 2: Testes de rotina de CQ dos medidores de exposição Adaptada de (40) .....	35
Tabela 3: Testes de rotina de CQ dos calibradores de doses Adaptada de (40) .....	36
Tabela 4: Radionuclídeos de longa duração que constituem fontes de referência para o CQ dos instrumentos Adaptada de (41) .....	37
Tabela 5: Testes de rotina de CQ dos calibradores de poços Adaptada de (40,41).....	38
Tabela 6: Testes de rotina de CQ das sondas intra-operatórias Adaptada de (40).....	39
Tabela 6 (continuação): Testes de rotina de CQ das sondas intra-operatórias Adaptada de (40) .....	40
Tabela 7: Testes de rotina de CQ das sondas de captação da tiroide Adaptada de (40) .....	41
Tabela 8: Testes de rotina de CQ das câmaras $\gamma$ Adaptada de (40,41) .....	42
Tabela 8 (continuação): Testes de rotina de CQ das câmaras $\gamma$ Adaptada de (40,41).....	43
Tabela 9: Testes de rotina de CQ dos <i>Scanners SPECT e SPECT/CT</i> Adaptada de (40) .....	44
Tabela 10: Testes de rotina de CQ dos <i>Scanners PET e PET/CT</i> Adaptada de (40,41) .....	46

# 1 Introdução

A Medicina Nuclear (MN) é uma especialidade médica que faz a avaliação funcional e metabólica dos diferentes órgãos, aparelhos e sistemas do corpo, com recurso a radiofármacos (1).

Os radiofármacos são compostos, sem ação farmacológica, que apresentam características diferenciais, nomeadamente, a presença de radioisótopos, capazes de acoplar um ou mais radionuclídeos, a necessidade de serem submetidos a um processo de preparação antes de serem administrados e uma utilização limitada ao seu prazo de validade/atividade (2,3). Além disto, são utilizados tanto em processos de diagnóstico quanto terapêuticos, sendo que o que determina a sua aplicação é o tipo de radionuclídeo utilizado (4).

Relativamente à escolha do radiofármaco a utilizar, deve-se ter em conta as características físicas, o tempo de semi-vida ( $t_{1/2}$ ), o método de produção e pureza, o tipo de emissão radioativa, a retenção da radioatividade, a toxicidade, a estabilidade *in vivo* e a sua finalidade para o local alvo (5).

No que diz respeito à produção dos radionuclídeos, estes podem ser produzidos através de aceleradores de partículas, reatores nucleares ou por geradores. A sua produção envolve numerosos processos químicos e uma determinada quantidade de compostos radioativos, razão pela qual, é imposto que apenas pessoal especializado possa dispensar e administrar radiofármacos (6).

Atualmente, os radiofármacos marcados com o radionuclídeo Tecnécio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) são os mais utilizados, apresentado algumas vantagens, de entre as quais, a elevada disponibilidade, o baixo  $t_{1/2}$ , a facilidade de ligação com outros compostos e o baixo custo (7).

O controlo de qualidade (CQ) em MN é utilizado para detetar a deterioração ou irregularidades relativas ao dispositivo de imagiologia (por exemplo, a câmara gama ( $\gamma$ )), ao calibrador de dose ou ao radiofármaco, entre outros. O objetivo do CQ é então assegurar que a qualidade do radiofármaco produzido satisfaz os critérios de aceitação predefinidos. Estes critérios devem basear-se no radionuclídeo e na natureza do vetor utilizado (se existir, estrutura química/biológica), no processo de preparação, na formulação e na via de administração prevista (8).

Para a visualização de imagem tomográfica pode-se utilizar duas técnicas distintas: a SPECT (*Single-photon emission computed tomography*) que utiliza radiofármacos emissores de radiação  $\gamma$  e a PET (*Positron emission tomography*) que utiliza radiofármacos emissores de positrões (8).

Nos últimos anos, a aplicação de radiofármacos tem vindo a aumentar, não só devido à maior disponibilidade de radionuclídeos com propriedades de decaimento nuclear, como também ao desenvolvimento de moléculas portadoras de características aprimoradas (9).

A presente monografia expõe uma abordagem geral sobre os radiofármacos, destacando a importância do CQ.

## 2 Métodos de Pesquisa

Para a elaboração desta monografia, de uma forma geral, foi necessária uma pesquisa minuciosa do acervo bibliográfico, decorrida entre os meses de Março de 2024 a Agosto de 2024.

Os primeiros meses consistiram numa pesquisa generalizada do tema consultando fontes de indexação online como o Google, Google School, *PubMed*, *Elsevier*, *British Journal of Radiology* e *The Journal of Nuclear Medicine*, IAEA (*International Atomic Energy Agency*), SPMN (Sociedade Portuguesa de Medicina Nuclear) e WHO (*World Health Organization*) através da utilização de palavras-chave como: “*radiopharmaceutical*”, “*radioactivity*”, “*radionuclides*”, “*quality control of radiopharmaceuticals*” and “*production of radionuclides*”. Foram considerados os artigos em língua inglesa e língua portuguesa, cuja data de publicação tenha ocorrido nos últimos 10 anos, salvo raras exceções.

Além disso, foram consultados livros, tais como, *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*, *Practical Nuclear Medicine*, *Basic Sciences of Nuclear Medicine*, *Compendium of Quantum Physics*, *Physics in Nuclear Medicine*, *The physics of radiation therapy*, *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes* e *Technetium-99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality control in Nuclear Medicine*, entre outros, de forma a obter informação fundamentada sobre o tema.

Por último, ainda como fonte de informação, foram consultadas as aulas teóricas da Unidade Curricular opcional de “Medicamentos em Medicina Nuclear”, lecionadas no ano letivo de 2023/2024, na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

### **3 Breves noções de Medicina Nuclear**

A MN consiste numa especialidade multidisciplinar que recorre à utilização das várias propriedades do material radioativo com a finalidade de obter informações acerca do funcionamento, metabolismo, fisiologia e/ou patologia presente num determinado órgão ou tecido, para fins de diagnóstico e/ou terapêuticos (1).

Os procedimentos utilizados na MN caracterizam-se por serem métodos complementares seguros, fáceis de executar e estão associados a uma baixa mortalidade, requerendo apenas da administração de uma reduzida concentração molecular do radiofármaco, não provocando alteração dos processos fisiológicos. Todavia, devido à multiplicidade de áreas científicas e técnicas, a atividade de MN exige sempre uma equipa especializada (1).

Além do que já foi referido, a MN permite obter informações clínicas do doente através da administração do fármaco, fármaco esse, onde é incorporado um radionuclídeo, para que seja possível medir a radioatividade que provém da sua distribuição no organismo do doente (10).

Posto isto, o radionuclídeo emite radiação que é detetada recorrendo a câmaras  $\gamma$ , sendo possível observar o interior do organismo e detetar, se for o caso, alguma anomalia (11). Ou seja, permitem a deteção precoce da doença na medida em que, a esta precedem alterações funcionais e moleculares em órgãos e/ou tecidos que podem ser detetadas por recurso a imagem funcional e molecular, tendo em consideração o radiofármaco escolhido (10,11).

Por fim, a metodologia associada à MN caracteriza-se pela capacidade de identificar atempadamente qualquer anomalia no desenvolvimento da doença, permitindo, deste modo, uma intervenção médica precoce, a nível de várias especialidades médicas (12,13).

## 4 Breves noções de Radioatividade

Um nuclídeo define-se como uma espécie atômica caracterizada pelo seu número atômico ( $Z$ ) e o seu número de massa ( $A$ ) cuja estabilidade é determinada pela relação entre o número de prótons e neutrões (8).

Assim, um radionuclídeo caracteriza-se por possuir um núcleo radioativo instável que se transforma, espontaneamente, num núcleo mais estável emitindo radiação ( $\alpha$ ,  $\beta^-$ ,  $\beta^+$ , elétrons Auger) e/ou radiação eletromagnética (raios X ou  $\gamma$ ), fenómeno este que se denomina radioatividade (8).

A radioatividade de uma substância pode ser medida pelo número de núcleos que decaem por unidade de tempo, sendo o processo que ocorre quando um átomo instável liberta o excesso de energia atômica acoplada e, desta forma, torna-se mais estável. De salientar que, a perda gradual de radiatividade leva à diminuição do  $t_{1/2}$  do átomo (14).

Posto isto, cada radiofármaco é caracterizado por um  $t_{1/2}$  físico, que é definido como o tempo necessário para reduzir a sua atividade a metade (14). No contexto da produção e obtenção de radiofármacos é importante ter em consideração o  $t_{1/2}$  biológico e o  $t_{1/2}$  efetivo. Desta forma, o  $t_{1/2}$  biológico consiste no tempo necessário para que a concentração do radiofármaco seja reduzida em 50% da sua concentração máxima num determinado tecido ou órgão, sem considerar o decaimento radioativo. O  $t_{1/2}$  efetivo consiste na semi-vida do radiofármaco num determinado tecido ou órgão e é determinado pela relação entre o  $t_{1/2}$  físico e o  $t_{1/2}$  biológico. Este último, é relevante para o cálculo da dose ótima de radiofármaco a administrar e para a monitorização da exposição à radiação (8).

Por conseguinte, Ernest Rutherford e Frederick Soddy formularam a lei do decaimento radioativo, onde defenderam que a radioatividade pode ser explicada como um fenómeno atômico acompanhado por mudanças químicas. Isto é, um elemento químico é transformado noutra através da emissão de partículas carregadas (partículas  $\alpha$ , partículas  $\beta$ , radiação  $\gamma$ ) (15).

Desta forma, o radionuclídeo “pai” sofre decaimento para se tornar mais estável originando o radionuclídeo “filho” que pode ou não ter estabilidade. Quando o radionuclídeo “filho” obtido não é estável, poderá sofrer outro decaimento sequencial. Os radionuclídeos sofrem decaimento por processos como: fissão espontânea,

decaimento  $\alpha$ , decaimento  $\beta^+$ , captura eletrônica, decaimento  $\beta^-$  e transição isomérica (16).

Relativamente aos processos de fissão espontânea ou emissão de partículas  $\alpha$ , o núcleo do radionuclídeo possui um excesso de prótons e nêutrons. A fissão de um núcleo pode acontecer devido à sua fragmentação espontânea ou ao bombardeamento com partículas energéticas e é caracterizada pela fragmentação de um núcleo pesado em dois núcleos mais leves, com a emissão de dois ou três nêutrons e com a libertação de energia, sob a forma de calor (17). Ocorre então o decréscimo de quatro unidades de A e duas unidades de Z, comparativamente ao núcleo inicial (8).

No decaimento  $\alpha$  os núcleos são mais pesados e têm excesso de massa emitindo partículas  $\alpha$  (dois nêutrons e dois prótons), sendo que, o radionuclídeo-filho vai ter o seu Z reduzido em dois números em relação ao radionuclídeo-pai (8,17).

Contrariamente, quando um núcleo tem deficiência em nêutrons pode decair através do decaimento  $\beta^+$  ou através de captura eletrônica (16).

No decaimento  $\beta^+$  há emissão de um pósitron, seguido da emissão de fótons de aniquilação. Nesta forma de decaimento, existe a transformação de um próton num nêutron, um pósitron e um neutrino (partícula sem massa nem carga). Após emissão da partícula  $\beta$ , o radionuclídeo-filho possui menos um Z, quando comparado com o radionuclídeo-pai (16).

Por outro lado, no método de decaimento por captura eletrônica o núcleo com excesso de prótons atrai um elétron que, ao combinar-se com um próton, origina um nêutron e um neutrino no processo, verificando-se a perda de uma unidade de Z mantendo-se o A (17).

Os núcleos que possuem excesso de nêutrons sofrem decaimento  $\beta^-$ , que é caracterizado pela conversão de um nêutron num próton. O decaimento ocorre por emissão de uma partícula  $\beta$  juntamente com a emissão de um antineutrino que tem como função conservar a energia ao longo do decaimento (16).

Finalmente, no decaimento por transição isomérica o núcleo encontra-se em diversos estados excitados, superiores ao seu estado fundamental (estados de transição). Assim, quando os elétrons excitados voltam ao seu estado fundamental sofrem uma transição isomérica, com libertação de energia (16).

## 5 Enquadramento legal dos Radiofármacos

A Comissão Europeia (CE) emite diversas comunicações e *guidelines* para simplificar a compreensão jurídica da legislação em causa. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) abrange a avaliação científica, supervisão e monitorização da segurança de medicamentos em toda a União Europeia (UE). Em colaboração com os seus comités consultivos científicos, a EMA emite vários pareceres que são depois ratificados em decisões juridicamente vinculativas pela CE (9).

Na Europa, os radiofármacos foram isentos de diversas legislações farmacêuticas durante um período razoavelmente longo e mantidos à parte com outros produtos exclusivos. O foco estava na proteção contra radiação e na conformidade da Farmacopeia para satisfazer os parâmetros de qualidade (9).

Perante a ausência de legislação, entrou em vigor a Diretiva 65/65/CEE de 1965, que estipulou, pela primeira vez, a necessidade de uma autorização de introdução no mercado (AIM), nos países da UE. Além disso, a Diretiva 89/343/CEE do Conselho de 1989 alargou o âmbito da Diretiva 65/65/CEE aos radiofármacos, o que mudou completamente o seu panorama existente. Esta última, exigia a aprovação imediata de radiofármacos bem estabelecidos que já estavam no mercado há muitos anos. Também instituiu “disposições adicionais para radiofármacos”, uma vez que se previa que as disposições, ações administrativas e enquadramentos legais aplicáveis a medicamentos patenteados eram inadequados para os radiofármacos. Com o tempo, entrou em vigor a Diretiva 2001/83/CE que continha a definição de radiofármacos, *kits*, precursores e geradores. Continha também vários artigos, de entre os quais, dois deles, estabeleciam a necessidade de AIM para radiofármacos fabricados industrialmente (9).

## 6 Tipos de Radionuclídeos

Os radionuclídeos são espécies atômicas distintas, oriundas de um núcleo instável, definidas pelo número de prótons e nêutrons no núcleo, pelo tipo de decaimento radioativo e pelo  $t_{1/2}$ , capazes de emitir radiação com energia suficiente para penetrar a massa tecidual do doente (18).

Atualmente, os radionuclídeos podem ser encontrados na natureza ou ser produzidos artificialmente, diretamente, em reatores nucleares e aceleradores de partículas, ou indiretamente, por geradores (19).

### 6.1 Radionuclídeos Naturais

Os radionuclídeos de origem natural, resultam da exalação para a atmosfera de radão (Rn), na forma dos radionuclídeos  $^{222}\text{Rn}$  e  $^{220}\text{Rn}$ , formados através da desintegração radioativa dos radionuclídeos de rádio (Ra),  $^{226}\text{Ra}$  e do  $^{224}\text{Ra}$  (constituintes naturais de solos e rochas) pertencentes às séries radioativas naturais do urânio e do tório, respetivamente. Um bom exemplo é a ocorrência do chumbo,  $^{210}\text{Pb}$ , descendente com um longo  $t_{1/2}$  do  $^{222}\text{Rn}$  (18,20).

Os isótopos radioativos presentes nas rochas são designados por fontes primordiais de radiação, uma vez que foram produzidos em eventos cósmicos anteriores à formação da Terra (21). Poderão resultar da formação de radionuclídeos cosmogénicos, como por exemplo o berílio,  $^7\text{Be}$ , através da interação da radiação cósmica com gases atmosféricos como o carbono e o trítio (18,21).

Assim, os radionuclídeos naturais poderão ter origem da radioatividade natural tecnologicamente aumentada, resultante da utilização industrial de matérias-primas que contêm radionuclídeos naturais (20).

### 6.2 Radionuclídeos Artificiais

A radiação artificial ocorre a partir do bombardeamento com diferentes partículas em núcleos estáveis de elementos naturais, que se transformam em núcleos de outro elemento. Ou seja, é a transformação de um átomo num elemento que não aconteceria

naturalmente. Concretamente, há formação de um núcleo instável de um determinado elemento e emissão de radioatividade pelo núcleo (18).

Os diferentes tipos de emissão (partículas  $\alpha$ ,  $\beta^-$ ,  $\beta^+$ , emissão  $\gamma$ , raios X, neutrões), energias de decaimento e  $t_{1/2}$  dos radionuclídeos, determinam o tipo de radionuclídeo obtido (aplicações industriais; aplicações médicas, diagnóstico ou terapêutica; acidentes nucleares, tratamento de resíduos radioativos, entre outras aplicações) (18).

Devido ao  $t_{1/2}$  longo, comparativamente aos radionuclídeos naturais, os artificiais apresentam maior interesse para medicina, daí ser preferível produzir artificialmente os radioisótopos desejados que permitam ativar, de forma controlada, os núcleos contidos num alvo (21).

## 7 Métodos de Obtenção de radionuclídeos

Os radionuclídeos utilizados em MN são produzidos artificialmente, em reatores nucleares ou aceleradores de partículas. Podem ainda, ser obtidos através de geradores de radioisótopos, que permitem a utilização de radionuclídeos de  $t_{1/2}$  curto, a partir do decaimento de um radionuclídeo com  $t_{1/2}$  longo. Estes últimos, são produzidos em reatores ou em aceleradores de partículas (8).

A Tabela 1 resume os métodos de obtenção dos radionuclídeos mais utilizados (22,23).

**Tabela 1: Resumo dos métodos de obtenção de radionuclídeos (22,23)**

Método	Radionuclídeo
Reator Nuclear	$^{131}\text{I}$ ; $^{32}\text{P}$ ; $^{67}\text{Cu}$ ; $^{177}\text{Lu}$ ; $^{89}\text{Sr}$ ; $^{186}\text{Re}$ ; $^{153}\text{Sm}$ ; $^{99}\text{Mo}$ ; $^{133}\text{Xe}$ ; $^{137}\text{Cs}$ ; $^{125}\text{I}$ ; $^{51}\text{Cr}$
Acelerador de partículas (ciclotrão)	$^{123}\text{I}$ , $^{67}\text{Ga}$ ; $^{111}\text{In}$ ; $^{201}\text{Tl}$ ; $^{11}\text{C}$ ; $^{13}\text{N}$ ; $^{15}\text{O}$ ; $^{18}\text{F}$ ; $^{124}\text{I}$ ; $^{211}\text{At}$ ; $^{64}\text{Cu}$ ; $^{57}\text{Co}$
Gerador	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ ; $^{68}\text{Ga}$ ; $^{90}\text{Y}$ ; $^{188}\text{Re}$ ; $^{212}\text{Bi}$ ; $^{213}\text{Bi}$ ; $^{82}\text{Rb}$ ; $^{81\text{m}}\text{Kr}$

### 7.1 Produção em aceleradores de partículas

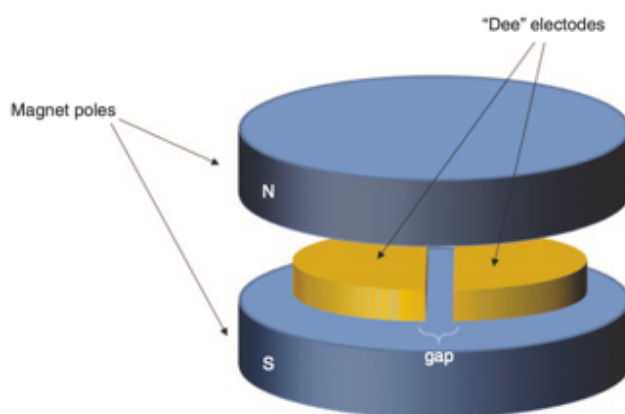
Os ciclotrões são o tipo mais comum de acelerador de partículas utilizado para produzir radionuclídeos através do bombardeamento com partículas carregadas. Como as partículas são aceleradas em trajetórias circulares em “dees” sob vácuo (Figura 1), por meio de um campo eletromagnético, os ciclotrões ocupam menos espaço do que os seus equivalentes lineares. Assim, quanto maior for o raio da trajetória da partícula, maior será a sua energia (8,24). Os ciclotrões podem acelerar íons positivos (prótons, partículas  $\alpha$ ) ou negativos (íons hidreto), mas a maioria das máquinas comerciais fabricadas atualmente são de íons negativos (24).

Quando alvos de elementos estáveis são irradiados, colocando-os no feixe externo de partículas aceleradas ou no feixe interno num determinado raio de um ciclotrão, as partículas aceleradas irradiam os núcleos dos alvos e ocorrem reações nucleares. Numa reação nuclear, a partícula incidente pode abandonar o núcleo após a interação,

deixando nele alguma da sua energia, ou pode ser completamente absorvida pelo núcleo, dependendo da energia da partícula incidente. Em qualquer dos casos, forma-se um núcleo com energia de excitação e essa energia é eliminada pela emissão de nucleões (prótons e neutrões). À medida que a energia da partícula irradiante aumenta, são emitidos mais nucleões e, por conseguinte, é produzida uma variedade muito maior de nuclídeos. Depois, a emissão de partículas é seguida pela emissão de raios- $\gamma$  quando a primeira já não é energeticamente viável (8).

O material-alvo para irradiação deve ser puro e, de preferência, mono-isotópico, a fim de evitar a produção de radionuclídeos estranhos. A energia e o tipo de partícula irradiadora devem ser escolhidos de modo a evitar a contaminação com radionuclídeos indesejáveis resultantes de reações nucleares estranhas (8).

Uma vez que podem ser produzidos vários isótopos de diferentes elementos num determinado sistema de irradiação, é necessário isolar os isótopos de um único elemento; isto pode ser conseguido através de métodos químicos adequados, como a extração por solventes, a precipitação, a permuta iónica e a destilação. Os radionuclídeos produzidos por ciclotrões são geralmente deficientes em neutrões e, por conseguinte, decaem por emissão  $\beta^+$  ou por captura de eletrões (8).



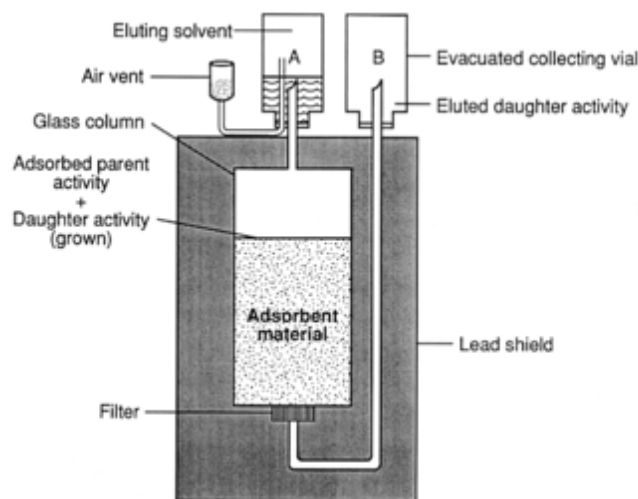
**Figura 1: Esquema de um ciclotrão que ilustra o íman de confinamento e a configuração "dee" de aceleração (24)**

## 7.2 Produção por gerador

Um gerador de radionuclídeos é construído com base no princípio da relação de decaimento-crescimento entre um radionuclídeo-pai de  $t_{1/2}$  longo e o seu radionuclídeo-filho de  $t_{1/2}$  curto (8). Essencialmente, num gerador, o radionuclídeo-pai, ligado a uma

resina, decai para um radionuclídeo-filho quimicamente diferente, que pode subsequentemente ser facilmente separado do pai (24).

Consequentemente, um gerador consiste numa coluna de vidro ou de plástico equipada no fundo com um disco fendido. A coluna é preenchida com material adsorvente, como por exemplo uma resina permutadora de catiões ou aniões, alumínio e zircónio, no qual é adsorvido o radionuclídeo-pai. O radionuclídeo-filho cresce como resultado do decaimento do pai até ser atingido um equilíbrio transitório ou secular dentro de várias semi-vidas do filho. Uma vez que existem diferenças nas propriedades químicas, a atividade do radionuclídeo-filho é eluída com um solvente adequado, deixando a atividade do radionuclídeo-pai na coluna. Após a eluição, a atividade do radionuclídeo-filho começa a crescer novamente na coluna, até ser atingido um equilíbrio da forma acima mencionada (a eluição da atividade pode ser feita repetidamente). A ampola que contém o eluente é primeiro invertida na agulha A e uma outra ampola evacuada é invertida na agulha B. O vácuo na ampola da agulha B arrasta o eluente através da coluna e elui o radionuclídeo-filho, deixando o radionuclídeo-pai na coluna (Figura 2) (8).



**Figura 2: Sistema gerador típico. O eluente no frasco A é arrastado através da coluna e o nuclídeo-filho é recolhido no frasco B, sob vácuo (8)**

Deste modo, um gerador ideal deverá apresentar uma proteção de chumbo de forma a minimizar a exposição do operador à radiação, ser simples, rápido de utilizar e originar eluições isentas de radionuclídeo-pai, do material que constitui a coluna, bem como, de outros possíveis contaminantes (8).

### 7.2.1 Gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

O  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  é o radionuclídeo mais utilizado em MN. Este apresenta um tempo semi-vida de seis horas (23).

Para além disto, o molibdenato ( $^{99}\text{Mo}$ ) tem uma semi-vida de sessenta e sete horas e é um “pai” perfeito para um gerador de radionuclídeos, na medida em que, é produzido por cisão e carregado numa coluna de alumínio por adsorção no gerador com o molibdenato de amónio (23).

Assim, como o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  tem propriedades químicas distintas das do  $^{99}\text{Mo}$ , no caso do gerador  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ , a atividade do radionuclídeo-filho ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) vai aumentando à medida que o radionuclídeo-pai ( $^{99}\text{Mo}$ ) vai decaindo. O  $^{99}\text{Mo}$ , na forma química de  $\text{MoO}_4^{2-}$ , encontra-se adsorvido na coluna de alumínio e, por eluição com soro fisiológico (eluyente), é apenas eluído o  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ , recolhido sob vácuo, enquanto o molibdato fica retido na coluna (8,23).

## 7.3 Reator Nuclear

Nos reatores nucleares, os neutrões são gerados por cisão nuclear, há divisão de um núcleo em duas partes mais pequenas com a co-emissão de vários neutrões e são construídos com barras de combustível feitas de materiais cindíveis, tais como Urânio-235 ( $^{235}\text{U}$ ) e Plutónio-239 ( $^{239}\text{Pu}$ ) (24).

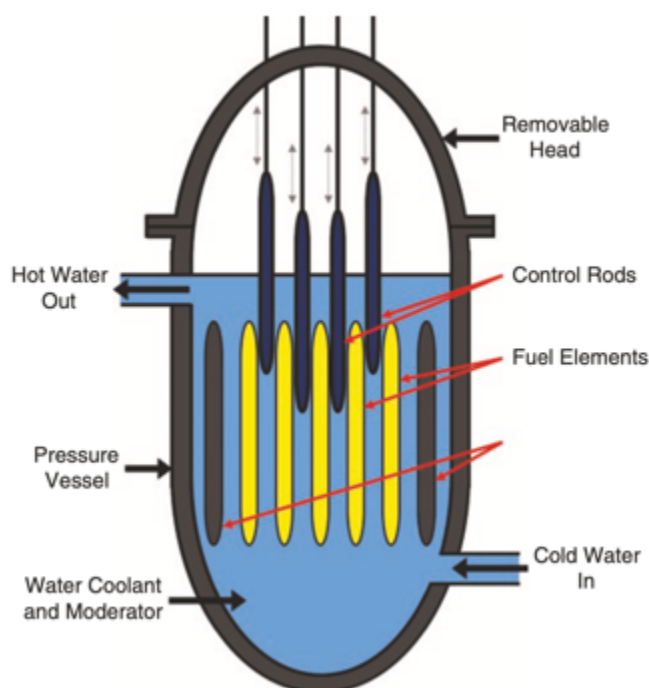
Por definição, a cisão nuclear é considerada como a quebra de um núcleo pesado em dois fragmentos de massa aproximadamente igual, acompanhada pela emissão de dois a três neutrões. Em cada cisão, há uma libertação concomitante de energia sob a forma de calor (8).

Os neutrões emitidos podem provocar a cisão de outros núcleos cindíveis na barra de combustível, desde que existam as condições adequadas. Obviamente, isto dará início a uma reação em cadeia, conduzindo, em última análise, a uma possível situação de fusão do reator. Esta reação deve ser controlada, o que é conseguido através do tamanho, forma e massa adequados do material combustível, entre outras técnicas (25,26).

Para além disto, para tornar mais úteis os neutrões de alta energia ou os chamados neutrões rápidos, estes são termalizados através da interação com materiais de baixo peso molecular, como a água, o berílio e a grafite, que se encontram distribuídos nos espaços entre as barras de combustível (8).

Conclui-se então que, no reator, existem dois tipos de interação com neutrões térmicos importantes na produção de vários radionuclídeos úteis: a cisão de elementos pesados e a captura ou reação de neutrões (26).

Na figura 3, está representada uma imagem esquemática do núcleo de um reator de água pressurizada. Os elementos de combustível contêm material fissionável e estão rodeados por água, que atua como refrigerante e moderador. As barras de controlo podem ser inseridas ou removidas do topo do núcleo, entre os elementos combustíveis, para diminuir ou aumentar o fluxo de neutrões (24).



**Figura 3: Esquema do núcleo de um reator de água pressurizada (24)**

## 8 Preparação de Radiofármacos

A finalidade da preparação farmacêutica é determinada pela dose. Isto é, por um lado, em diagnóstico são aplicados os radiofármacos com decaimento por emissão de radiações  $\gamma$ , enquanto em terapêutica são aplicados os radiofármacos cujo decaimento seja por partículas  $\alpha$  ou  $\beta$  (2).

Por conseguinte, os radiofármacos podem ser entregues no serviço de MN numa forma pronta a usar por fabricantes industriais ou por uma radiofarmácia central, ou podem ainda ser formulados na sua forma final na radiofarmácia do hospital. Isto irá depender do  $t_{1/2}$  do radionuclídeo contido no radiofármaco específico (27,28).

Primeiramente, as preparações radiofarmacêuticas prontas para uso incorporam radionuclídeos com um  $t_{1/2}$  suficientemente longo que permita a produção industrial e distribuição, desde o laboratório produtor até ao local de administração. Estas preparações são fornecidas na sua forma final, prontas a utilizar ou exigindo apenas operações simples, como diluição ou reconstituição, para preparação de doses individuais, de acordo com uma determinada prescrição (2).

Relativamente aos “Kits frios”, estes são constituídos pelo composto a marcar e pelos reagentes e excipientes essenciais à reação, na forma de liofilizado e em atmosfera inerte de azoto, ou seja, contêm um ligando (molécula ou composto que se liga ao radionuclídeo), um agente redutor (ião estanho, por exemplo) e estabilizadores e/ou agentes solubilizantes (8). A preparação de radiofármacos recorrendo ao método de “kit frio”, pode exigir procedimentos adicionais tais como: ebulição, aquecimento, filtração, entre outros (29).

Existem ainda as preparações radiofarmacêuticas de  $^{99m}\text{Tc}$ . Como já foi referido, o  $^{99m}\text{Tc}$  é o radionuclídeo mais utilizado em MN devido às suas propriedades nucleares ideais e por ser de fácil obtenção por gerador; assim, nestas preparações o tecnécio é misturado ao *kit*, na forma de pertecnetato de sódio, num recipiente adequado, na forma de liofilizado e em atmosfera de azoto, garantido a sua correta conservação (7).

Além das preparações referidas, as preparações radiofarmacêuticas autólogas derivam da marcação do radiofármaco com um radionuclídeo proveniente de células sanguíneas do doente que posteriormente são re-administradas. A marcação de células sanguíneas pode ser efetuada *in vivo* ou *in vitro*, sendo a marcação *in vitro* a que produz melhor

imagem de cintilografia. Pelas exigências deste tipo de preparação de carácter individual é necessário considerar estas preparações como uma fórmula magistral injetável, devendo cumprir os requisitos legislados (7).

Assim, torna-se importante ter em consideração alguns fatores na preparação de um radiofármaco, nomeadamente, a eficiência do processo de marcação, a estabilidade química do composto, as condições físico-químicas da marcação, as condições de armazenamento, a radiólise e, por fim, o prazo de validade (8).

## 9 Controlo de Qualidade de Radiofármacos

Uma vez que os radiofármacos se destinam a ser administrados a seres humanos, é imperativo que sejam submetidos a medidas rigorosas de CQ. Os procedimentos de CQ devem ser sempre realizados antes e após a preparação do radiofármaco e antes da administração ao doente, onde o principal objetivo é assegurar a otimização das propriedades do produto radiofarmacêutico. A existência de impurezas nos radiofármacos provoca uma carga de radiação desnecessária para o doente, sem aumentar a informação de diagnóstico ou melhorar o tratamento (8,30).

De uma forma geral, o CQ envolve vários testes específicos que garantam a pureza, a potência, a identidade do produto, a segurança biológica e a eficácia do produto.

Os testes de CQ dividem-se em duas categorias: testes físico-químicos e testes biológicos. Os testes físico-químicos indicam o nível de impurezas químicas, radionuclídicas e radioquímicas e determinam o pH, a força iónica, a isotonicidade e osmolalidade e o estado físico da amostra. Os testes biológicos estabelecem a esterilidade, apirogenicidade e endotoxinas bacterianas (8,31).

Além disso, todo o material deve ser alvo de testes de CQ com frequência dependente do tipo de ensaio (32).

### 9.1 Controlo Físico-Químico

Os testes físico-químicos *in vitro* são essenciais para a determinação da pureza e integridade do radiofármaco, onde, alguns deles, são exclusivos dos produtos radiofarmacêuticos por conterem radionuclídeos (8).

#### 9.1.1 Características físicas

As características físicas de um radiofármaco são muito importantes, tanto na receção do medicamento, como posteriormente (8).

A cor e o aspeto de um radiofármaco são duas das características a ter em consideração. Isto é, o radiofármaco não deve conter quaisquer partículas associadas e, qualquer modificação da cor e da transparência originais, devem ser encaradas com preocupação,

podendo refletir mudanças no radiofármaco, alterando o seu comportamento biológico (8).

As preparações coloidais ou agregados devem ter um intervalo de tamanho adequado de partículas para um determinado objetivo, podendo variar de lote para lote, devendo ser verificado através de um microscópio (8).

O número de partículas numa preparação é igualmente importante e pode ser determinado através da contagem das partículas num hemocitómetro, sob um microscópio de luz (8).

### **9.1.2 pH e Força iónica**

Todos os radiofármacos devem ter uma concentração de iões de hidrogénio ou pH adequado para assegurar a sua estabilidade e integridade (8). O pH ideal deve ser de 7,4 (pH do sangue), embora possa variar entre 3,5 e 8,5, não só devido ao baixo volume de ejeção do radiofármaco (normalmente < 10 ml), bem como à elevada capacidade tampão do sangue (33). O pH de uma solução é medido, com precisão, por um medidor de pH. Assim, qualquer desvio do pH desejado deve ser corrigido (8).

A força iónica pode ser obtida através da adição de um ácido, uma base ou um eletrólito adequado e calculada a partir das concentrações dos eletrólitos adicionados (8).

Assim, uma vez que a força iónica e o pH são fatores importantes para a estabilidade de um radiofármaco, é importante utilizar o diluente adequado, de preferência o mesmo solvente utilizado na preparação original, ao diluir o radiofármaco (8).

### **9.1.3 Isotonicidade e Osmolalidade**

A osmolalidade controla as transições entre o intracelular e o extracelular.

Relativamente à isotonicidade, a forma final do radiofármaco deve ser isotónica, ou seja, a força iónica deve ser a mesma que a do sangue (o fluido isotónico tem a mesma pressão osmótica que o soro humano) (34).

Os radiofármacos com 250 a 350 mOsm.kg<sup>-1</sup> são considerados isotónicos e o teste é realizado com um osmómetro. Quando a concentração de soluto é igual entre o interior e o exterior da célula, as células não são danificadas, uma vez que, a pressão dentro e

fora da célula será igual. Pelo contrário, os líquidos hipertônicos ou hipotônicos são capazes de danificar as células (34).

Deste modo, a solução de cloreto de sódio a 0,9% é uma solução isotônica, e os radiofármacos são normalmente injetados nesta solução. Consequentemente, devido à elevada capacidade de diluição e de tamponamento do sangue, as tolerâncias para o pH e a osmolalidade das injeções intravenosas são amplas. No entanto, as tolerâncias de osmolalidade são críticas para as administrações intratecais (34).

#### **9.1.4 Pureza Química**

A fração do material na forma química desejada designa-se pela pureza química de um radiofármaco (31), requerendo a identificação e a quantificação de todos os constituintes químicos individuais e possíveis impurezas (35).

As impurezas químicas poderão ter origem em diferentes áreas, incluindo a decomposição do material antes ou depois da rotulagem, a adição inadvertida durante a rotulagem e o acompanhamento errático na preparação do composto (31).

Por conseguinte, as impurezas químicas são todas as estruturas químicas não radioativas presentes no radiofármaco e que causam, direta ou indiretamente, possíveis efeitos adversos (36).

Em contexto de exemplo, o alumínio é uma impureza química no eluato de  $^{99m}\text{Tc}$  que pode causar problemas graves, incluindo toxicidade (31). Ou seja, no caso dos eluatos do gerador de  $^{99m}\text{Tc}$ , este último, implica a realização de um teste de forma a detetar a fuga de iões de alumínio da coluna. Este teste deve ser efetuado, se forem utilizados produtos para os quais o fabricante especifica um limite para o teor de alumínio do eluato e produtos relativamente aos quais tenham sido notificadas interações medicamentosas (36).

É de salientar que a purificação de radiofármacos a partir destas impurezas é inevitável e muitas vezes realizada por métodos de separação química, tais como precipitação, extração por solvente, troca iónica e destilação (31).

### 9.1.5 Pureza Radionuclídica

A pureza radionuclídica refere-se à presença de outros radionuclídeos que não o de interesse e é definida como a proporção da radioatividade total presente como o radionuclídeo indicado. Assim, as impurezas radionuclídicas podem pertencer ao mesmo elemento do radionuclídeo desejado ou a um elemento diferente (17).

Desta forma, a medição da pureza dos radionuclídeos requer a determinação da identidade e das quantidades de todos os radionuclídeos presentes na formulação, uma vez que estas podem afetar a dose total de radiação administrada no doente (17).

Além disto, a pureza radionuclídica é determinada através da medição das semi-vidas (pelo menos 10 semi-vidas) e as radiações características emitidas por cada radionuclídeo (33).

Os radionuclídeos que emitem raios  $\gamma$  podem ser diferenciados através da identificação das suas energias nos espectros obtidos por um detetor de NaI(Tl) ou de germânio derivado de lítio [Ge(Li)] acoplado a um analisador multicanal (MCA). Já os emissores  $\beta$ , podem ser testados por um beta-espectrómetro ou por um contador de cintilação líquida (17,31).

A especificação exige um valor dependente do isótopo. Por exemplo, para o  $^{99m}\text{Tc}$ , o valor de 99,88% é recomendado pela Farmacopeia Europeia (33).

### 9.1.6 Pureza Radioquímica

A pureza radioquímica é definida como a proporção do radionuclídeo indicado que está presente na forma química indicada. As impurezas radioquímicas são produzidas por decomposição devido à ação do solvente, alteração da temperatura ou do pH, luz, presença de agentes oxidantes ou redutores e radiólise (17).

A título de exemplo, o  $^{99m}\text{TcO}_4$  livre e o  $^{99m}\text{Tc}$  hidrolisado em complexos marcados com  $^{99m}\text{Tc}$  (complexos de  $^{99m}\text{Tc}$  com co-ligante ou ligante de transferência) são as principais impurezas radioquímicas dos radiofármacos à base de  $^{99m}\text{Tc}$  (31).

Aquando da presença de impurezas radioquímicas num radiofármaco, estas poderão reduzir a qualidade da imagiologia devido à elevada radiação de fundo proveniente dos tecidos e do sangue circundantes, dando ao doente uma carga de radiação desnecessária.

A atividade específica do material radioativo, o tipo e a energia da radiação emitida e a semi-vida do radionuclídeo contribuem também para as impurezas radioquímicas (31).

Face ao acima descrito, a absorção de radiações por moléculas marcadas resulta na formação de radicais livres com eletrões não emparelhados (espécies quimicamente ativas) que decompõem outras moléculas através de reações químicas. Além disso, os radicais livres são capazes de decompor a água e produzir  $H_2O_2$  ou  $HO^{2-}$ , podendo reagir com moléculas marcadas (31,34).

A estabilidade de um composto depende do tempo de exposição à luz, da mudança de temperatura e da radiólise, e quanto maior for o tempo de exposição, maior será a probabilidade de decomposição. Assim, o ascorbato de sódio, o ácido ascórbico e o sulfito de sódio são normalmente utilizados para manter a estabilidade de um radiofármaco (17).

Por conseguinte, são utilizados vários métodos analíticos para detetar e determinar as impurezas radioquímicas de um determinado medicamento radiofarmacêutico, entre os quais, a precipitação, a cromatografia em papel, em camada fina e em gel, a eletroforese em papel e em gel, a permuta iónica, a extração por solventes, a cromatografia líquida de alta eficiência e a destilação (33).

### **9.1.7 Concentração Radioativa**

O principal objetivo é determinar a quantidade de radioatividade por volume de uma solução radiofarmacêutica num determinado momento (33).

Desta forma, para determinar a concentração radioativa presente na solução, o método utilizado consiste na medição da radioatividade total num calibrador de dose em determinado momento e, de seguida, o valor de radioatividade obtido é dividido pelo volume total da solução (33).

Tendo isto em consideração, a especificação estabelece que as agências reguladoras utilizam a concentração radioativa no final da síntese como uma medida da "força" do radiofármaco. Assim, os estudos de validação e estabilidade devem ser efetuados com a concentração radioativa mais elevada que se pretende utilizar na prática clínica (33,34).

## 9.2 Controlo Biológico

Os ensaios biológicos, antes da administração dos radiofármacos, são realizados para avaliar a esterilidade, a apirogenicidade e as suas endotoxinas bacterianas (8).

Deve ter-se em consideração que é possível que uma determinada solução radiofarmacêutica seja estéril, mas, ainda assim, altamente pirogénica. Enquanto os radiofármacos se tornam não estéreis devido ao crescimento de bactérias, fungos e leveduras, a pirogenicidade resulta de certos subprodutos metabólicos (endotoxinas) destes microrganismos (8).

### 9.2.1 Esterilidade

As preparações radiofarmacêuticas devem ser preparadas utilizando precauções destinadas a excluir a contaminação microbiana e a assegurar a esterilidade (29).

Segundo a Farmacopeia Portuguesa 9.0, o ensaio de esterilidade é efetuado segundo o método geral (FP 9.0, 2.6.1). No caso dos produtos radiofarmacêuticos, surgem algumas dificuldades, como por exemplo, a semi-vida curta de certos radionuclídeos, o tamanho reduzido dos lotes e os riscos de libertação (3).

Nem sempre é possível esperar pelo resultado dos ensaios antes de autorizar a libertação do lote. Nestes casos, a libertação paramétrica (FP 9.0, 5.1.1) é o método preferido (3).

Se, por vezes, o tamanho de um lote está limitado a um pequeno número de amostras, a amostragem do lote para o ensaio de esterilidade não pode ser aplicada. Caso, a preparação radiofarmacêutica tenha sido esterilizada por filtração e/ou produzida por um processo asséptico, a validação do procedimento é essencial (3).

Da mesma forma, se o  $t_{1/2}$  do radionuclídeo é muito curto (por exemplo, inferior a 20 minutos), a administração da preparação ao doente é efetuada “em linha” com um sistema de produção validado (3).

Por razões de segurança (nível elevado de radioatividade), isto é, para reduzir os riscos de irradiação do operador, a filtração por membrana é o método escolhido (3). O ensaio de esterilização pode ser efetuado por autoclavagem a 121°C e 15 psi de pressão, ou por filtração por membrana de 0,22 µm em condições assépticas (34).

A filtração por membrana consiste em filtrar o radiofármaco através de um filtro de membrana que remove microrganismos através de um mecanismo de peneiração (3).

Os filtros *Millipore* disponíveis no mercado são filtros de membrana feitos de ésteres de celulose e estão disponíveis em vários tamanhos de poros e unidades descartáveis. O tamanho mais comum dos filtros de membrana é de 0,45  $\mu\text{m}$ , mas é necessário um tamanho de poro mais pequeno, de 0,22  $\mu\text{m}$ , para a esterilização de produtos sanguíneos e preparações suscetíveis de contaminação com microrganismos mais pequenos (37).

Resumidamente, o ensaio é efetuado retirando uma amostra do radiofármaco e faz-se uma cultura num meio adequado. Seguidamente, precede-se à incubação durante 14 dias a 30-35°C em meio de tioglicolato líquido ou durante 14 dias a 20-25°C em meio de caseína de soja. Se não for observado qualquer crescimento microbiano, o radiofármaco é considerado estéril (34).

### **9.2.2 Pirogénios**

Os pirogénios são produtos solúveis (polissacarídeos ou proteínas) e termoestáveis que resultam do metabolismo de microrganismos, pelo que, todas as preparações devem ser isentas de pirogénios (8).

A esterilidade não garante a apirogenicidade, assim, é necessário que a preparação de radiofármacos seja efetuada assepticamente (38).

Para a determinação de pirogénios pode recorrer-se a dois métodos, nomeadamente: a medição da elevação da temperatura após injeção intravenosa da solução estéril no coelho, conforme prescrito da Farmacopeia Europeia ou; recorrendo ao teste LAL (*Limulus amoebocytes lysates*) que consiste na medição do nível de endotoxinas presentes na preparação de um lisado (38).

### **9.2.3 Endotoxinas bacterianas**

Para determinadas preparações radiofarmacêuticas está prescrito um ensaio de endotoxinas bacterianas. Segundos a FP 9.0, o ensaio é efetuado conforme o prescrito no método geral (2.6.14), tomando as precauções necessárias para reduzir o risco de irradiação do operador (3).

Este ensaio destina-se à deteção ou à quantificação das endotoxinas produzidas por bactérias gram-negativas por meio de um lisado de amebócitos de límulo (*Limulus polyphemus* ou *Tachypleus tridentatus*) (3,39).

Posto isto, o ensaio pode ser realizado por meio de uma de três técnicas: gelificação (indução da formação de um gel), turbidimetria (desenvolvimento de uma turvação por libertação de um substrato endógeno), colorimetria (desenvolvimento de uma coloração por libertação de um complexo peptídeo cromogénico sintético) (3).

A especificação deste ensaio exige que o limite de endotoxinas para um radiofármaco administrado por via parentérica seja especificado em UI/mL ou UI/V. Assim, o valor pode variar consoante o radiofármaco analisado, ou seja, o valor descrito na bibliografia é  $\leq 17,5$  UI/mL ou  $\leq 175$  UI/injeção (33). Para os radiofármacos destinados a administração intratecal, o limite é de 14 UI/ml devido ao maior risco de toxicidade do sistema nervoso central (39).

### **9.3 Controlo de Qualidade de Rotina do Material**

Após a instalação, e antes de ser colocado para utilização clínica, um instrumento de MN tem de ser submetido a testes de aceitação minuciosos e cuidadosos, com o objetivo de se verificar se o material funciona de acordo com as suas especificações e com o seu objetivo clínico (40).

Os testes devem ser efetuados por pessoal qualificado, devendo ser redigidos procedimentos operacionais detalhados. Todos os resultados dos testes devem ser registados e monitorizados quanto a variações e devem ser tomadas medidas adequadas quando estas são observadas (40).

Atualmente, os procedimentos de CQ de rotina do material de MN, incluem o medidor de exposição, o calibrador de dose, o contador de poços, a sonda intraoperatória, a sonda de captação de órgãos (“tiroide”), a câmara  $\gamma$ , a scanner SPECT e SPECT/CT e a scanner PET e PET/CT (41).

### 9.3.1 Medidores de exposição

Os medidores de exposição são detetores de ionização portáteis, alimentados por baterias, cheios de gás ou detetores de cintilação de estado sólido, usados para monitorizar os níveis de radiação ambiente, ou seja, taxas de exposição ou taxas de contagem (32).

Os medidores com detetor de ionização, os chamados “*cutie-pies*”, são câmaras de ionização de sensibilidade relativamente baixa (isto é, são operados com uma diferença de potencial relativamente baixa entre o ânodo e o cátodo) e são indicados para uso em locais onde com altos fluxos de raios X e  $\gamma$  (32).

Os contadores Geiger-Mueller (GM), funcionam com uma diferença de potencial elevada, proporcionando um elevado fator de amplificação de elétrons e, conseqüentemente, uma elevada sensibilidade, sendo, por conseguinte, adequados para a verificação da contaminação radioativa (32).

Os detetores de estado sólido utilizam um cristal não equivalente ao ar como meio de detecção, pelo que não podem medir as taxas de exposição, podendo apenas medir as taxas de contagem (32).

Os testes de CQ incluem geralmente uma verificação diária do estado da bateria, constatando se o visor que indica que a tensão fornecida pela bateria está dentro do intervalo de funcionamento aceitável (40,41).

Para confirmar que o medidor de exposição não foi contaminado (ou seja, produz uma taxa de exposição reprodutivamente baixa na ausência de radioatividade), a exposição de fundo deve ser medida diariamente numa área afastada de fontes radioativas (40,41).

Além disso, devem fazer-se verificações diárias quanto à constância da resposta, medindo a exposição ou a taxa de contagem de uma fonte de referência com semi-vida longa. Para além do decaimento a curto prazo da fonte de referência, as taxas devem ser concordantes em 10%; caso contrário, o medidor deve ser recalibrado (40,41).

Anualmente e após qualquer reparação, devem ser ainda calibrados, ou seja, analisados quanto à exatidão, utilizando fontes de referência adequadas aquando da instalação (40,41).

Todos estes testes de rotina estão descritos, resumidamente, na Tabela 2 (40).

**Tabela 2: Testes de rotina de CQ dos medidores de exposição** Adaptada de (40)

<b>Testes</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Frequência</b>	<b>Comentários</b>
<b>Tensão da bateria</b>	Para verificar se o nível da bateria é suficiente	Antes do uso e diariamente	A baixa tensão da bateria resultará em medições imprecisas e pouco fiáveis
<b>Taxa de contagem de fundo</b>	Para medir o nível da taxa de contagem num ambiente sem radioatividade	Antes do uso e diariamente	--
<b>Exatidão, precisão e linearidade da resposta</b>	Para medir a exatidão, a precisão e a linearidade da resposta	Anualmente	Medir, uma fonte radioativa de semi-vida longa, adaptada à utilização e ao grau de eficácia do instrumento
<b>Sensibilidade</b>	Para testar a constância	Diariamente	--

### 9.3.2 Calibradores de dose

O calibrador de dose é uma câmara de ionização pressurizada cheia de gás. Entre os testes de rotina de CQ, a constância deve ser verificada diariamente e a exatidão e linearidade, anualmente (Tabela 3) (8,41).

Relativamente ao teste de constância, coloca-se uma fonte de referência, como o  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{133}\text{Ba}$ ,  $^{68}\text{Ge}$  ou  $^{137}\text{Cs}$  (Tabela 4), no calibrador de dose e regista-se a leitura da atividade em cada escala; as leituras diárias devem coincidir com uma margem de 10% (8,41).

Para o teste de exatidão colocam-se, separadamente no calibrador fontes de referência de, pelo menos, dois dos radioisótopos discriminados na Tabela 4 e é registada a leitura da atividade em cada escala. Da mesma forma, para cada fonte, a atividade medida em cada escala e a sua atividade real atual devem coincidir com uma margem de 10% (8,41).

A verificação da linearidade é realizada através do método de decaimento, onde se começa com uma fonte de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  de elevada atividade e avalia-se a sua atividade, a

intervalos de doze horas, durante três dias consecutivos. Durante esse tempo, que é equivalente a 12 semi-vidas de  $^{99m}\text{Tc}$ , a atividade decai. Mais uma vez, para cada ponto de dados, a diferença entre a atividade medida e a atividade na reta de melhor ajuste nesse ponto deve ser inferior a 10% (8,41).

**Tabela 3: Testes de rotina de CQ dos calibradores de doses** Adaptada de (40)

<b>Testes</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Frequência</b>	<b>Comentários</b>
<b>Constância</b>	Verificar a estabilidade e a reprodutibilidade das definições da câmara de ionização, do eletrômetro e dos nuclídeos do calibrador	Diariamente	--
<b>Exatidão</b>	Para verificar a exatidão da leitura da atividade	Anualmente	--
<b>Linearidade</b>	Para confirmar que a definição de calibração para um determinado radionuclídeo indica a atividade correta em toda a gama de utilização	Semestral/ anualmente	A alteração da resposta quando a gama de medição é alterada deve ser mínima; a gama de utilização deve ser escolhida entre a atividade máxima a medir e a atividade mais baixa a medir para um determinado radionuclídeo

**Tabela 4: Radionuclídeos de longa duração que constituem fontes de referência para o CQ dos instrumentos** Adaptada de (41)

Radionuclídeo	Tempo de semi-vida	Instrumentos (Aplicação no CQ)
$^{57}\text{Co}$	272 dias	Contador de poços e calibrador de dose (constância/exatidão) Camara $\gamma$ (uniformidade)
$^{68}\text{Ge}$	278 dias	Contador de poços e calibrador de dose (constância/exatidão) Scanner PET (reprodutibilidade)
$^{133}\text{Ba}$	10,7 anos	Contador de poços e calibrador de dose (constância/exatidão)
$^{137}\text{Cs}$	30 anos	Contador de poços e calibrador de dose (constância/exatidão)

### 9.3.3 Contadores de poços

Os contadores de poços são utilizados para a contagem de alta sensibilidade de amostras radioativas, tais como amostras de sangue ou urina. Estes dispositivos são geralmente constituídos por um cristal de cintilação cilíndrico (vulgarmente iodeto de sódio dopado com tálio) com um orifício circular (poço) para a amostra, apoiado por um tubo fotomultiplicador (PMT) e o respetivo sistema eletrónico. Os contadores de poços de cintilação modernos estão frequentemente equipados com um analisador multicanal (MCA) para a contagem seletiva de energia (ou seja, isótopos) e um trocador automático de amostras para a contagem não assistida de múltiplas amostras (41).

Os testes de rotina de CQ incluem verificações da janela de energia do foto-pico (isto é, pico de energia), se o contador estiver equipado com um MCA, e do fundo, constância e eficiência (ou sensibilidade) (Tabela 5) (40).

Antes de contar amostras que contenham um determinado radionuclídeo, deve verificar-se o espectro de energia para constatar se o contador tem um pico de energia correto, ou seja, se o foto-pico do radionuclídeo coincide com a janela de energia do

foto-pico predefinida. A contagem de radionuclídeos específicos de isótopos ou a obtenção de imagens com um detetor de cintilação é normalmente efetuada utilizando uma janela de energia de foto-pico de 20% (41).

Para cada janela de energia do foto-pico utilizado, deve verificar-se diariamente a taxa de contagem do retrocesso. A resolução energética (expressa como a percentagem da largura total a meio máximo [FWHM] do foto-pico) deve ser verificada, pelo menos, trimestralmente, utilizando um radionuclídeo de referência ( $^{57}\text{Co}$ ) (41).

Além disso, mesmo uma contaminação residual do poço de contagem produzirá valores de taxa de contagem imprecisas. Consequentemente, deve ser incluído um tubo ou frasco de contagem vazio para determinar a taxa de contagem de fundo atual (41).

Para verificar a constância, pelo menos uma fonte de referência deve ser contada todos os dias (41).

**Tabela 5: Testes de rotina de CQ dos calibradores de poços** Adaptada de (40,41)

<b>Testes</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Frequência</b>	<b>Comentários</b>
<b>Calibração da janela de energia</b>	Para garantir que as definições das janelas do analisador de altura de impulsos estão corretamente ajustadas	Trimestralmente	--
<b>Taxa de contagem de fundo</b>	Para medir a taxa de contagem sem radioatividade; para detetar contaminação	Antes do uso	O fundo deve ser estável sob condições operacionais constantes;
<b>Constância</b>	Para testar a constância do instrumento e das definições	Diariamente	--
<b>Eficiência</b>	Verificar a estabilidade e a reprodutibilidade das definições da câmara de ionização, do eletrómetro e dos nuclídeos do calibrador	Antes do uso, anualmente e após qualquer reparação	--

### 9.3.4 Sondas intra-operatórias

As sondas intra-operatórias são dispositivos portáteis de contagem altamente colimados (ou seja, detectores de cintilação ou de ionização, isto é, semicondutores, no estado sólido) (42).

Para além das verificações diárias da bateria e do fundo, os testes de CQ devem incluir uma verificação diária da polarização, tanto da bateria principal, como de qualquer bateria de reserva, para verificar se a tensão de polarização se encontra dentro do intervalo aceitável (42). A constância e a estabilidade são também outros pontos a ter em consideração (Tabela 6) (40).

É importante realçar que estas sondas podem não fornecer uma visualização do espetro de energia, não sendo possível verificar se a sonda está corretamente em pico, isto é, se o foto-pico coincide com a janela de energia predefinida. Assim, as taxas de contagem mais baixas, resultantes de uma janela de energia inadequada, podem passar despercebidas (42).

Posto isto, deve estar disponível uma fonte de referência de longa duração ou um conjunto de fontes de referência (Tabela 4) para verificações diárias da constância da taxa de contagem (40).

**Tabela 6: Testes de rotina de CQ das sondas intra-operatórias** Adaptada de (40)

<b>Testes</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Frequência</b>	<b>Comentários</b>
<b>Fonte de alimentação (para sistemas alimentados por bateria)</b>	Verificar a tensão de funcionamento total e a carga suficiente	Diariamente ou antes de utilizar	A capacidade da bateria deve ser suficiente para fornecer os requisitos totais de energia durante o procedimento
<b>Taxa de contagem do fundo</b>	Verificar o nível de fundo quando não há atividade; e uma possível contaminação	Diariamente ou antes de utilizar	O nível de fundo determina a atividade mínima que pode ser medida

**Tabela 6 (continuação): Testes de rotina de CQ das sondas intra-operatórias**  
Adaptada de (40)

<b>Testes</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Frequência</b>	<b>Comentários</b>
<b>Espetro de energia</b>	Verificar a resposta na gama de energia do detetor	Semestralmente	--
<b>Sensibilidade/ Constância</b>	Testar a constância e a reprodutibilidade	Diariamente ou antes de utilizar	Utilizar uma fonte de semi-vida longa adequada
<b>Estabilidade</b>	Verificar a exatidão da contagem a curto-prazo	Semestralmente	--

### 9.3.5 Sondas de captação de órgãos (tiroide)

As sondas de captação de órgãos são utilizadas, quase exclusivamente, para medir a captação da tiroide, sendo geralmente conhecidas como sondas de captação da tiroide (41).

A sonda de captação é um sistema de contagem de radionuclídeos que inclui um colimador divergente; um cristal de iodeto de sódio dopado com tálio; PMT e o sistema eletrónico associado; um MCA; e um *gantry* (suporte) (41).

Relativamente aos procedimentos de CQ, são feitas verificações da janela de energia do fotopico, do fundo, da constância, da eficiência e da estabilidade (Tabela 7). É importante referir que, a eficiência destas sondas deve ser medida com maior frequência, de modo que as taxas de contagem líquida da sonda possam ser convertidas, de forma fiável, na captação da tiroide para cada doente (41).

**Tabela 7: Testes de rotina de CQ das sondas de captação da tiroide** Adaptada de (40)

<b>Testes</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Frequência</b>	<b>Comentários</b>
<b>Calibração do espectro de energia/janela de energia</b>	Garantir que a janela de energia está centrada no foto-pico	Antes de utilizar	--
<b>Taxa de contagem do fundo</b>	Avaliar o nível da taxa de contagem sem radioatividade; para detetar uma possível contaminação	Antes de utilizar	Esta medição deve ser estável ao longo do tempo; o nível de fundo determina o nível mínimo de atividade detetado
<b>Eficiência (Sensibilidade)</b>	Testar a constância do instrumento; isto irá testar se a definição de alta tensão e da janela de energia estão corretamente definidas	Antes de utilizar	Para efeitos de CQ, pode ser utilizada uma fonte de radionuclídeo de semi-vida longa $^{133}\text{Ba}$ para medições da absorção de $^{131}\text{I}$ pela tiroide
<b>Estabilidade</b>	Verificar a exatidão da contagem a curto-prazo	Semestralmente	--

### 9.3.6 Camaras gama ( $\gamma$ )

Os parâmetros de desempenho geralmente avaliados como parte dos testes de rotina de CQ da câmara  $\gamma$  incluem a uniformidade, a resolução espacial, a linearidade espacial, a resolução energética e o pico de energia (Tabela 8) (40,41).

A uniformidade da câmara  $\gamma$  pode ser avaliada intrinsecamente (sem colimação) ou extrinsecamente (com colimação). Intrinsecamente, uma fonte pontual de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  é

colocada e centrada sobre o detetor não colimado para proporcionar um fluxo de fótons quase uniforme que incide no detetor. Extrinsicamente, um fluxo uniforme ou fonte em folha de  $^{57}\text{Co}$  é colocado diretamente sobre o detetor colimado. Adquire-se um total de dez a quinze milhões de contagens e quantifica-se a uniformidade para as uniformidades integral e diferencial (41).

A resolução e linearidade espacial são avaliadas de forma semiquantitativa utilizando um fantoma de barra de quatro quadrantes, que consiste em quatro setores de barras de chumbo radiopacas e tiras de plástico intermédias. Uma fonte pontual de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  é colocada a cinco dimensões do cristal e centrada sobre o detetor não colimado, com o fantoma colocado diretamente sobre o detetor. É assim obtida uma imagem de cinco a dez milhões de contagens que deve ser analisada visualmente (41).

A resolução energética pode ser avaliada pela percentagem de FWHM da energia do foto-pico. O espectro de energia deve ser verificado, pelo menos, uma vez por dia e idealmente, para cada doente, a fim de verificar se o foto-pico está centrado nas janelas de energia definidas (41).

**Tabela 8: Testes de rotina de CQ das câmaras  $\gamma$  Adaptada de (40,41)**

<b>Testes</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Frequência</b>	<b>Comentários</b>
<b>Uniformidade</b> ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ou $^{57}\text{Co}$ )	Acompanhar a evolução da uniformidade com índices de uniformidade quantitativos	Diariamente	Se for selecionado o método intrínseco, é necessária uma medição extrínseca
<b>Uniformidade</b> (restantes radionuclídeos utilizados clinicamente)	Testar a resposta de um fluxo espacialmente uniforme de fótons emitidos por outros radionuclídeos Acompanhar a evolução da uniformidade com índices de uniformidade quantitativos	Trimestral/ mensalmente	A frequência do teste deve ser ajustada à frequência de utilização do radionuclídeo em questão

**Tabela 8 (continuação): Testes de rotina de CQ das câmaras  $\gamma$  Adaptada de (40,41)**

<b>Testes</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Frequência</b>	<b>Comentários</b>
<b>Resolução e linearidade espacial</b>	Para detetar distorções da resolução espacial e da linearidade	Semanalmente	--
<b>Energia do pico</b>	Verificar e centrar a janela de energia predefinida no foto-pico do $^{99m}\text{Tc}$ e de outros radionuclídeos	Diariamente	--

### 9.3.7 *Scanners SPECT*

Entre os componentes de um programa de CQ de rotina para SPECT estão a avaliação periódica do alinhamento e calibração do centro de rotação (COR), a uniformidade tomográfica e o desempenho geral do sistema. Estes testes de CQ aplicam-se tanto a scanners SPECT como ao subsistema SPECT de scanners SPECT/CT (Tabela 9) (41,43).

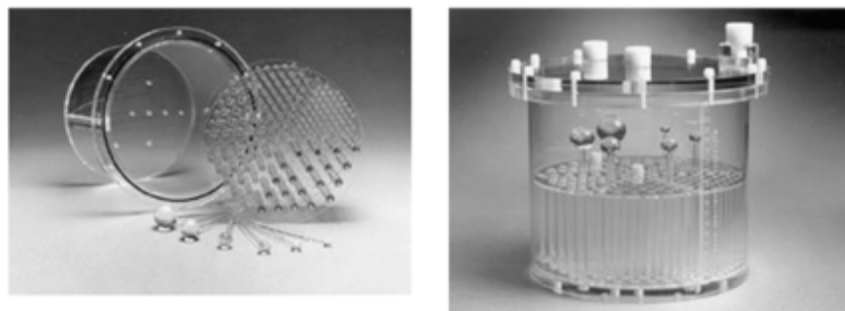
O alinhamento adequado dos CORs mecânicos e eletrónicos é fundamental e deve ser verificado, se necessário, a correção do desalinhamento dos CORs. Nos atuais sistemas SPECT, o desalinhamento dos COR pode ser facilmente medido e as correções criadas e aplicadas automaticamente utilizando o software integrado do sistema (41,43).

A uniformidade tomográfica deve ser avaliada através da aquisição de imagens de alta contagem de uma fonte cilíndrica cheia de  $^{99m}\text{Tc}$  e da inspeção visual das imagens resultantes. Quanto à ausência de artefactos de não uniformidade perceptíveis, isto deve ser feito conforme necessário (41).

O desempenho geral do sistema pode ser avaliado utilizando qualquer número de fantasmas preenchíveis disponíveis no mercado que contenham inserções não radioativas (esferas frias) de diferentes tamanhos, visualizando sempre as imagens resultantes (Figura 4) (44).

**Tabela 9: Testes de rotina de CQ dos *Scanners SPECT e SPECT/CT* Adaptada de (40)**

<b>Testes</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Frequência</b>	<b>Comentários</b>
<b>Calibração do COR</b>	Para atualizar os desvios do COR	Conforme necessário	Efetuada quando os desvios do COR ultrapassam os limites de aceitabilidade
<b>Alinhamento do COR</b>	Verificar se o COR mecânico e eletrônicos estão alinhados, ou seja, se os desvios dos CR estão dentro das especificações	Semanal/ mensalmente	A frequência do teste depende da estabilidade do detetor COR e deve ser ajustada
<b>Uniformidade Tomográfica</b>	Para atualizar um mapa de uniformidade de forma a corrigir a uniformidade do software	Conforme necessário	A realizar sempre que a uniformidade do detetor ultrapasse os limites de aceitabilidade
<b>Desempenho geral do sistema</b>	Para testar a uniformidade tomográfica e a resolução do contraste, e a correção da atenuação, se disponível	Semestralmente	--



**Figura 4: Imagem do fantoma desmontado e montado (41)**

### 9.3.8 *Scanners* PET

O teste em branco e a uniformidade tomográfica são dois dos ensaios de rotina mais utilizados. A avaliação periódica e, se necessário, a atualização de determinadas calibrações, nomeadamente a normalização e a calibração do contador de poços, são componentes adicionais do CQ. Estes ensaios aplicam-se, tanto aos scanners exclusivamente PET, como ao subsistema PET/CT (Tabela 10) (41).

Os ensaios em branco são efetuados diariamente através da irradiação uniforme dos elementos detetores, utilizando a fonte de transmissão de  $^{68}\text{Ge}$  ou  $^{137}\text{Cs}$  (se aplicável) do *scanner*. Uma abordagem para avaliar o exame em branco é a simples inspeção visual dos seus histogramas. O histograma é o conjunto completo de dados de projeção bidimensionais representados como uma matriz bidimensional em coordenadas polares, em que cada linha representa a intensidade projetada através de um único plano direto e cada coluna a intensidade projetada à mesma distância através da projeção em ângulos azimutais sucessivos. O aparecimento de uma linha diagonal em branco ou de uma banda no histograma, indica que um elemento detetor não está a funcionar corretamente (Figura 5). Concluindo-se que, ou não está a funcionar ou tem uma sensibilidade substancialmente inferior à dos outros detetores (11,45).

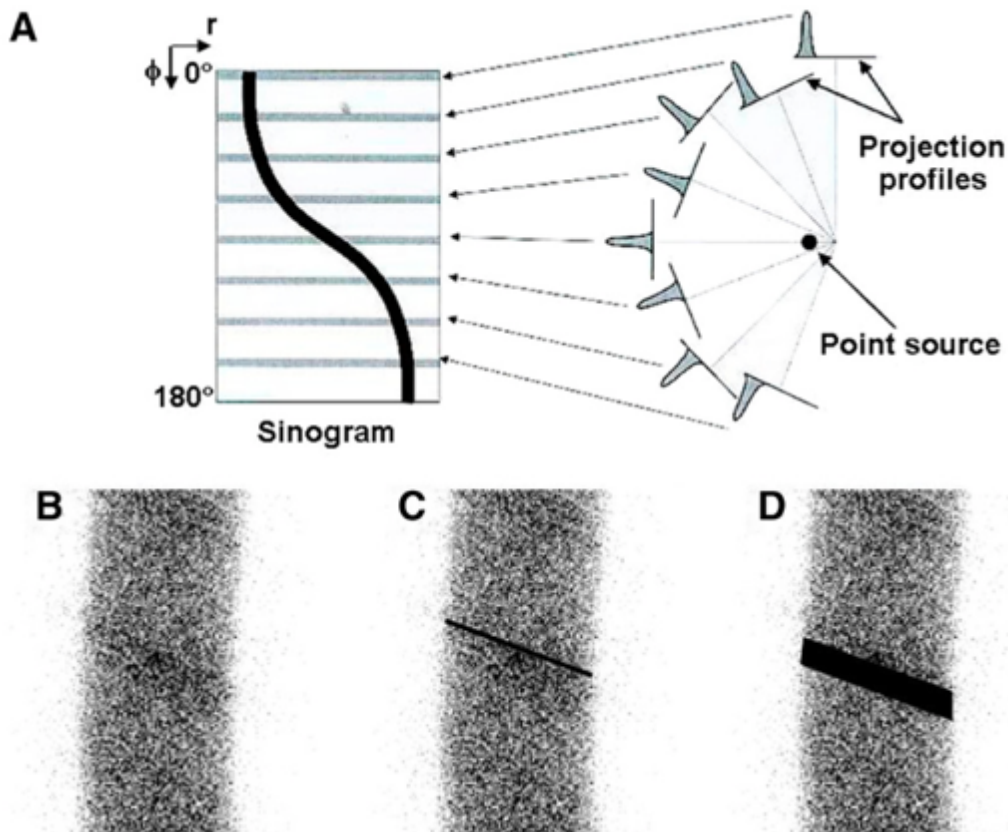
A uniformidade tomográfica para a PET é essencialmente a mesma que para a SPECT e deve ser avaliada diariamente ou, pelo menos, semanalmente (40,41).

O teste de normalização pode ser efetuado utilizando uma fonte de positrões ( $^{68}\text{Ge}$ ) que abranja todo o campo de visão axial e rodando-a em torno da periferia do campo de visão, expondo os pares de detetores a um fluxo uniforme de fótons por rotação. A normalização do scanner PET deve ser criada, ou atualizada, aquando da instalação, após um serviço importante, sempre que a deterioração da qualidade da imagem sugira a necessidade de uma nova normalização ou, pelo menos, anualmente (11,45).

A calibração do contador de poços deve ser criada, ou atualizada, aquando da instalação, após uma manutenção importante ou, pelo menos, anualmente (11,45).

**Tabela 10: Testes de rotina de CQ dos Scanners PET e PET/CT Adaptada de (40,41)**

<b>Testes</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Frequência</b>	<b>Comentários</b>
<b>CQ diário (ensaio em branco)</b>	Para testar e visualizar o funcionamento dos módulos detetores; inspeção visual de histogramas	Diariamente	--
<b>Uniformidade tomográfica</b>	Para estimar a uniformidade axial nos planos de imagem	Semanalmente	É preferível a utilização de fonte cilíndrica de $^{68}\text{Ge}$ de longa duração, uma vez que se evita o enchimento constante de um cilindro com $^{18}\text{F}$ de curta duração
<b>Normalização</b>	Para determinar a resposta do sistema à atividade dentro do campo de visão	Anualmente	Utilizar fantomas e instruções conforme recomendado pelo fabricante
<b>Calibração</b>	Para determinar o fator de calibração da intensidade da imagem para a concentração de atividade real	Anualmente	Deve seguir uma nova normalização



**Figura 5: (A) Histograma de dados SPECT ou PET. (B-D) Histograma PET sem quaisquer discontinuidades visualmente perceptíveis (B), com uma linha diagonal indicativa de um elemento detetor defeituoso (C) banda diagonal indicativa de um bloco detetor defeituoso (D) (41)**

### 9.3.9 Scanners CT

Os *scanners* de CT têm sido amplamente utilizados na clínica, muito antes da sua incorporação em dispositivos multimodais (ou seja, *scanners* de SPECT/CT e PET/CT), e estão detalhados os protocolos para testes de aceitação e avaliação de numerosos parâmetros de desempenho de CT. Os testes e calibrações de CQ aplicam-se aos subsistemas de CT dos *scanners* SPECT/CT e PET/CT (46,47).

O teste diário de um *scanner* de CT começa com o procedimento de aquecimento da ampola de raios X prescrito pelo fabricante e a monitorização automática. Os testes de CQ incluem, no mínimo, a avaliação da uniformidade tomográfica, a exatidão do número de água da CT e o ruído da imagem (ou seja, a incerteza estatística), com base na digitalização de um fantoma cilíndrico cheio de água. A uniformidade aceitável da

imagem pode ser confirmada por inspeção visual e por análise quantitativa da região de interesse (ROI) da imagem reconstruída (43,48).

A exatidão do número CT da água e do ruído da imagem também podem ser avaliadas utilizando as mesmas ROIs. A precisão do número de CT da água é verificada comparando o número médio de CT para cada ROI com o número de CT, 0 HU (*Hounsfield units*), esperado para a água. Todos os números médios de CT assim derivados devem estar dentro de 5 HU do número de CT da água, ou seja,  $0 \pm 5$  HU. O ruído da imagem é avaliado, comparando o desvio padrão do número CT em cada uma das ROI com o desvio padrão de referência do *scanner*, estabelecido aquando da sua instalação, isto é, para cada ROI, o desvio padrão não deve ser superior ao dobro do desvio padrão de referência (41).

Para além destas verificações diárias do desempenho da CT, são necessárias avaliações mensais ou, pelo menos, trimestrais do alinhamento do laser, da espessura do corte da imagem, da resolução espacial, da linearidade (ou seja, da precisão do número da CT) e da resolução do contraste de alto e baixo. Simultaneamente, a uniformidade e o ruído da imagem, conforme discutido anteriormente, também devem ser avaliados para diferentes tensões do tubo (41).

As luzes laser devem situar-se exatamente na ranhura da superfície circunferencial do fantoma. Se os lasers estiverem corretamente alinhados, as 2 cavidades de alinhamento do laser na imagem transversal reconstruída serão horizontais e estarão precisamente na mesma coordenada de posição (41).

Uma vez que, as cavidades de linha em cada um dos 2 componentes de medição da espessura do corte da inserção estão escalonadas (deslocadas) com 1 mm de distância na direção longitudinal, o número de linhas pretas (utilizando um ecrã de alto contraste), que aparecem numa imagem reconstruída transversal corresponde à espessura do corte em milímetros. No entanto, se uma das linhas aparecer como cinzenta em vez de preta, a espessura do corte em milímetros é igual ao número de linhas pretas mais metade, com 0,5 mm de espessura do corte contribuído pela cavidade que aparece como linha cinzenta (41).

Utilizando um fantoma de barra de 4 quadrantes, a resolução espacial é avaliada identificando o conjunto mais estreito de cavidades lineares em que as cavidades separadas podem ser visualizadas (41).

A linearidade é verificada através da verificação de que o número médio de CT (em HU) numa ROI de 10 x 10 mm no ar, água e acrílico, corresponde ao número de CT esperado, 21000, 0 e 100 HU, respetivamente (41).

A resolução de alto contraste é expressa como derivação *standard* (SD) do número de CT (em HU) numa ROI de 10 x 10 mm, centrada sobre o conjunto em que as linhas têm 1,6 mm de largura. Quanto maior for o contraste da imagem, maior será a diferença entre os números de CT da água e do acrílico dentro desta ROI e maior será o SD do número de CT. De acordo com as informações publicadas pela GE Healthcare, o valor aceitável do SD do número CT nesta ROI é de  $37 \pm 4$  HU (41).

A resolução de baixo contraste é avaliada, utilizando a inserção e as ROIs, com uma área de  $\sim 400 \times 400$  mm, e é expressa como a diferença percentual entre os números de CT (em UH) nas ROIs da água e da membrana de poliestireno. Esta diferença deve estar de acordo com 0,1% (1 HU) da resolução de baixo contraste de referência do *scanner*, estabelecida aquando da sua instalação (41).

A uniformidade e o ruído das imagens diárias e mensais (ou trimestrais) podem ser avaliados utilizando a secção uniforme (plana) do fantoma de garantia de qualidade (41).

Pelo menos numa base anual, a dose de radiação deve ser avaliada, medindo o índice de dose de CT (CTDI) para vários parâmetros de exame que abrangem a gama de valores utilizados clinicamente (49).

### **9.3.10 Registo de imagens SPECT/CT e PET/CT**

Os procedimentos de CQ assentam na verificação da exatidão do registo de imagens e das correções de atenuação baseadas na CT (50).

O registo de imagens pode ser verificado com recurso a um fantoma com marcadores de pontos, linhas ou volumes bem delineados que sejam visíveis tanto por SPECT ou PET como por CT. Por exemplo, cada marcador, deve poder ser preenchido com uma solução que contenha um radionuclídeo, como  $^{99m}\text{Tc}$  (para SPECT) ou  $^{18}\text{F}$  (para PET) e um agente de contraste radiopaco, como o iohexol. Como alternativa, podem ser utilizados marcadores reutilizáveis selados compostos por  $^{57}\text{Co}$  (para SPECT) ou  $^{68}\text{Ge}$

(para PET) de longa duração, uniformemente dispersos numa resina ou plástico radiopacos (50).

A vantagem dos fantasmas com marcadores de pontos ou linhas é que qualquer erro de registo entre imagens é facilmente detetável, através da inspeção visual da sua visualização sobreposta ou fundida. No entanto, os marcadores de pontos e linhas têm a desvantagem das suas dimensões serem normalmente inferiores à resolução espacial dos scanners SPECT ou PET e, por conseguinte, as suas atividades não podem ser medidas de forma fiável, devido ao cálculo da média de volumes parciais (50).

Deste modo, é preferível um fantoma de registo com marcadores de volume com dimensões de, pelo menos, três vezes superiores à resolução espacial SPECT ou PET (50).

Por último, estes testes de registo de imagens multimodais devem ser realizados, pelo menos, uma vez por mês (41).

## 10 Conclusões

Atualmente, a MN oferece procedimentos que são imensamente úteis para um vasto leque de especialidades médicas, procedimentos esses, que são efetuados principalmente através da administração de determinadas quantidades de preparações radiofarmacêuticas, os radiofármacos.

A preparação e o CQ dos radiofármacos são fundamentais para a prática da MN, garantindo a segurança e eficácia do fármaco no diagnóstico e/ou tratamento de diversas patologias, ou seja, os radiofármacos devem apresentar elevada pureza, esterilidade e apirogenicidade, bem como, uma concentração radioativa específica, dentro dos limites de aceitação, de acordo com a sua finalidade.

Pelo exposto, começando na produção dos radionuclídeos e terminado da preparação e CQ dos radiofármacos, são utilizadas inúmeras técnicas e procedimentos padronizados para cada radiofármaco, dependendo das características que cada um apresenta.

Além disso, a integração dos processos de CQ é crucial para assegurar a confiabilidade dos resultados de diagnóstico e/ou terapêuticos, melhorando o prognóstico e a qualidade de vida dos doentes.

Conclui-se, que o cumprimento rigoroso das normas de preparação e CQ dos radiofármacos é indispensável para a produção de um radiofármaco, contribuindo para o sucesso e evolução da MN, promovendo ainda, avanços significativos na área da saúde.

## Referências Bibliográficas

1. British Nuclear Medicine Society. What is Nuclear Medicine? 2013 [citado 19 de Agosto de 2024]. British Nuclear Medicine Society. Disponível em: <https://www.bnms.org.uk/page/WhatisNuclearMedicineImagingandTherapies>
2. Gad SC. Pharmaceutical manufacturing handbook: Production and Processes. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2008.
3. Infarmed. Farmacopeia Portuguesa 9.0. 9.<sup>a</sup> ed. Vol. 1. Lisboa: Infarmed; 2008.
4. World Health Organization. The International Pharmacopeia - Radiopharmaceuticals: general monograph. 2017.
5. Yeong CH, Cheng M hua, Ng KH. Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: Current and future prospects. J Zhejiang Univ Sci B. 16 de Outubro de 2014;15(10):845–63.
6. Qaim SM. The present and future of medical radionuclide production. Radiochimica Acta . 2012;100(8–9):635–51.
7. Zolle I. Technetium-99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality control in Nuclear Medicine. Vol. 1. Vienna: Springer Berlin Heidelberg; 2007.
8. Saha GB. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. Fifth Edition. Nova York: Springer; 2010.
9. Sharma S, Jain S, Baldi A, Singh RK, Sharma RK. Intricacies in the approval of radiopharmaceuticals - regulatory perspectives and the way forward. Curr Sci. 10 de Janeiro de 2019;116(1):47–55.
10. Sharp PF, Gemmell HG, Murray AD. Practical Nuclear Medicine. Third Edition. Vol. 26. London: Springer; 2005.
11. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. Physics in Nuclear Medicine. Fourth Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
12. Jarwerth N. Radiation and radionuclides in medicine: a brief overview of Nuclear Medicine and Radiotherapy. IEAEA Bulletin [Internet]. 2014 [citado 19 de Agosto de 2024];55(4):5–7. Disponível em:

- <https://www.iaea.org/sites/default/files/publications/magazines/bulletin/bull55-4/55405810507.pdf>
13. Britton KE. Nuclear medicine, state of the art and science. *Radiography*. 1995;1(1):13–27.
  14. Khan FM. *The physics of radiation therapy*. Third edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
  15. Greenberg D, Hentschel K, Weinert F. *Compendium of Quantum Physics: concepts, experiments, history and philosophy*. *Compendium of Quantum Physics*. Springer Science & Business Media; 2009.
  16. Weatherman KD. *Nuclear Pharmacy Operations*. Em: Smith BT, editor. *Nuclear Pharmacy*. London: Pharmaceutical Press; 2010. p. 67–86.
  17. Khalil MM. *Basic Sciences of Nuclear Medicine*. Second Edition. Berlin : Springer Nature Switzerland AG; 2021.
  18. Pinheiro LMV. *Medicamentos em medicina nuclear*. Lisboa; 2024.
  19. Comissão assessora de Radiofarmácia. *Radiofarmácia*. 1ª Edição. Brasil: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo; 2019.
  20. Agência Portuguesa do Ambiente. *Riscos Ambientais: controlo radiológico do ambiente*. 2024 [citado 30 de Junho de 2024]. Relatório do Estado do Ambiente. Disponível em: <https://rea.apambiente.pt/content/controlo-radiologico-do-ambiente>
  21. Volterrani D, Erba PA, Carrió I, Strauss HW, Mariani G. *Nuclear Medicine Textbook - Methodology and Clinical Applications*. Spring. New York, NY, USA: Springer; 2019.
  22. Oliveira R, Santos D, Ferreira D, Coelho P, Veiga F. *Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações*. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006;42(2):152–65.
  23. Currie GM, Wheat JM, Davidson R, Kiat H. Radionuclide production. *J Med Radiat Sci*. 1 de Setembro de 2011;58(3):46–52.
  24. Radford LL, Lapi SE. *Methods for the Production of Radionuclides for Medicine*. *Radiopharmaceutical Chemistry*. 1 de Janeiro de 2019;63–83.

25. Rayudu GVS. Production of Radionuclides for Medicine. Semin Nucl Med. 1990;20(2):100–10.
26. Institut de Radiofarmàcia aplicada de Barcelona. Produção de Radionuclídeos. 2024 [citado 9 de Agosto de 2024]. Institut de Radiofarmàcia aplicada de Barcelona. Disponível em: <https://www.irab.cat/en/production-of-radionuclides/#1536054067841-1ffb8d97-3d6e>
27. International Atomic Energy Agency. Introduction to Radiopharmaceutical Preparation. 2016 [citado 1 de Agosto de 2024]. IAEA Human Health Campus. Disponível em: <https://humanhealth.iaea.org/HHW/Radiopharmacy/VirRad/Introduction/index.html>
28. Colégio de Medicina Nuclear. Manual de Boas Praticas de Medicina Nuclear. Ordem dos médicos; 2003.
29. World Health Organization. The International Pharmacopeia - Radiopharmaceuticals General Monograph [Internet]. 2017 [citado 9 de Junho de 2024]. Disponível em: [https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/current-projects/qas13-542rev2-general-chapter-radiopharmaceuticals.pdf?sfvrsn=516dbf81\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/current-projects/qas13-542rev2-general-chapter-radiopharmaceuticals.pdf?sfvrsn=516dbf81_2)
30. Khalil MM. Basic Sciences of Nuclear Medicine. First Edition. Vol. 1. London: Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2011.
31. Molavipordanjani S, Hosseinimehr SJ. Fundamental concepts of radiopharmaceuticals quality controls. Pharmaceutical and Biomedical Research. 13 de Março de 2018;4(3).
32. Costa PF, Rep S, Vuleta G, Dondi M, Pascual T, Paes D, et al. Quality control of nuclear medicine instrumentation and protocol satandardisation. European Association of Nuclear Medicine; 2017.
33. Fukumori NTO. Quality Control in the Production of Radiopharmaceuticals. Internation Atamic Energy Agency. Vienna: IAEA ; 2018.
34. Ekinci M, Santos-Oliveira R, Ilem-Özdemir D. Quality Assurance and Quality Control of Radiopharmaceuticals: An Overview. Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University. 2022;46(3):1044–63.

35. Maltby P. Radiopharmacy quality control. Liverpool; 2013.
36. UK Radiopharmacy Group. Quality Assurance of Radiopharmaceuticals with addition of Critical Impact Assessment. NHS Pharmaceutical Quality Assurance Committee. 2016;
37. Alfaia A. Medicamentos em Medicina Nuclear. Lisboa; 2024.
38. Khurshid SJ. Quality assurance in nuclear medicine-biological quality control of radiopharmaceuticals. Pak J Pharm Sci [Internet]. 1996;9(1):43–54. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/7357139>
39. Loveless VS. Quality Control of Compounded Radiopharmaceuticals [Continuing Education for Nuclear Pharmacists And Nuclear Medicine Professionals]. Vol. 15, Continuing education for nuclear pharmacists and nuclear medicine professionals. [New Mexico]: University of New Mexico Health Sciences Center; 2009.
40. Busemann Sokole E, Płachcińska A, Britten A, Lyra Georgosopoulou M, Tindale W, Klett R. Routine quality control recommendations for nuclear medicine instrumentation. Eur J Nucl Med Mol Imaging. Março de 2010;37(3):662–71.
41. Zanzonico P. Routine quality control of clinical nuclear medicine instrumentation: A brief review. Journal of Nuclear Medicine. 1 de Julho de 2008;49(7):1114–31.
42. Zanzonico P, Heller S. The Intraoperative Gamma Probe: Basic Principles and Choices Available. Semin Nucl Med. 2000;30(1):33–48.
43. Nichols KJ, Bacharach SL, Bergmann SR, Cullom SJ, Ficaro EP, Galt JR, et al. Instrumentation quality assurance and performance. Journal of Nuclear Cardiology. 2006;13(6):e25–41.
44. Graham LS, Fahey FH, Madsen MT, Van Aswegen A, Yester M V. Quantitation of SPECT Performance: Report of Task Group 4, Nuclear Medicine Committee. Med Phys. 1995;22(4):401–9.
45. Zanzonico P. Positron Emission Tomography: A Review of Basic Principles, Scanner Design and Performance, and Current Systems. Semin Nucl Med. 2004;34(2):87–111.

46. Shepard SJ, Lin PJP, Bonne JM, Cody DD, Fisher JR, Frey GD, et al. Quality control in diagnostic radiology. College Park: Published for the American Association of Physicists in Medicine by the American Institute of Physics; 2002.
47. Lin PJP, Beck TJ, Borrás C, Cohen G, Jucius RA, Kriz Robert J, et al. Specification and acceptance testing of computed tomography scanners. American Association of Physicists in Medicine. New York: Published for American Association of Physicists in Medicine by the American Institute of Physics; 1993.
48. Morin RL, Gerber TC, McCollough CH. Physics and dosimetry in computed tomography. *Cardiol Clin.* 2003;21(4):515–20.
49. Gerber TC, Kuzo RS, Morin RL. Techniques and parameters for estimating radiation exposure and dose in cardiac computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2005;21(1):165–76.
50. Hoffman EJ, Huang SC, Phelps ME. Quantitation in Positron Emission Computed Tomography: Effect of object size. *J Comput Assist Tomogr.* 1979;3(3):299–308.