AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**ESTUDO E DETERMINAÇÃO DE FATORES DE INFLUÊNCIA DAS DIMENSÕES DOS
FRASCOS DE RADIOFÁRMACOS UTILIZADOS NO IPEN PARA CALIBRAÇÃO DE
ATIVÍMETROS**

Elaine Wirney Martins

**Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências na Área de Tecnologia Nuclear –
Aplicações.**

**Orientadora:
Profa. Dra. Maria da Penha Albuquerque Potiens**

**São Paulo
2010**

Dedico este trabalho à minha querida mamãe Célia

“Ainda que eu fale a língua dos homens e dos anjos, se não tiver amor, serei como o bronze que soa ou como o címbalo que retine.”

1 coríntios 13:1

Agradecimentos

Em especial a Deus, por conceder-me a oportunidade de estudar, ter compreensão e sabedoria para concluir com bom êxito todas as etapas de minha vida.

À minha orientadora Dra. Maria da Penha Albuquerque Potiens pelo ensinamento, ajuda nas discussões e leituras do trabalho, carinho e amizade.

À Dra. Linda V. E. Caldas, pela confiança no projeto e pelo empenho em fornecer a estrutura para realização da parte experimental.

À Dra. Letícia Lucente Campos Rodrigues pelo apoio e disponibilidade sempre que necessário.

À minha mãe Célia Rodrigues Martins pelo incentivo constante, por todo amor, esforço, compreensão incansável ao longo de toda a minha vida. Também por toda educação que na sua forma mais simples de transmitir, me levou a ser o eu de hoje.

Ao meu irmão Edilson Walney Martins, pelos conselhos, sugestões, ensinamentos, carinho e compreensão.

Ao meu professor, amigo MSc. Amaury de Castro Junior pela oportunidade proporcionada desde minha Iniciação Científica e acima de tudo pela confiança depositada em mim.

À Dra. Mércia L. de Oliveira, à M. Sc. Maria da Conceição F. Gomes e ao Sr. Antonio pela cooperação na realização dos testes de controle de qualidade.

À Dra. Sandra Damatto, M. Sc. Marcelo Bessa e Dr. Lúcio Leonardo, pela amizade e sempre dispostos em dividir seus conhecimentos.

À amiga M. Sc. Simone Alberigi por estar presente sempre em todos os momentos de dificuldades e alegrias., desde minha iniciação científica.

Às amigas pós-graduandas, Amanda Bravin, Andréia Barreto Brito, Kátia Suemi Tanimoto e Kelly P. Nunes, pelas longas conversas, carinho, companheirismo, profissionalismo, pelas conversas, risadas e ajuda nas dificuldades encontradas.

Ao amigo Roberto Hazenfratz Marks pela dedicação, prontidão, paciência e por dividir seus conhecimentos científicos.

Ao DIRF-IPEN por permitir a utilização de sua infraestrutura e fornecer os radiofármacos utilizados neste trabalho, em especial à Dra. Carla Roberta de Barros Rodrigues Dias e ao M. Sc. Eduardo Gerulis.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela oportunidade e pelos recursos financeiros, sem os quais não seria possível a realização desse projeto.

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) por possibilitar o meu desenvolvimento acadêmico.

A todos os outros não mencionados que, direta ou indiretamente, contribuíram para a conclusão desse trabalho.

ESTUDO E DETERMINAÇÃO DE FATORES DE INFLUÊNCIA DAS DIMENSÕES DOS FRASCOS DE RADIOFÁRMACOS UTILIZADOS NO IPEN PARA CALIBRAÇÃO DE ATIVÍMETROS

Elaine Wirney Martins

RESUMO

A eficiência e a segurança de uma prática de medicina nuclear dependem, entre outros fatores, de um programa de controle de qualidade, principalmente no que diz respeito à utilização de medidores de atividade de radionuclídeos (ativímetros). Dentre as maiores fontes de erro nas medidas realizadas com um ativímetro estão: a espessura, o tamanho e o volume do frasco que contém o radiofármaco, considerando que um ativímetro típico tem a sua resposta reconhecidamente dependente do frasco utilizado.

O propósito desse trabalho foi implantar um programa de controle de qualidade além de estabelecer fatores de correção referente à geometria do frasco de vidro para distribuição de radiofármacos e calibração de ativímetros, considerando que o Laboratório de Calibração de Instrumentos (LCI) do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) possui um Sistema Padrão Secundário NPL-CRC radionuclide calibrator, fabricado pela Southern Scientific, composto por uma câmara de ionização tipo poço e um sistema de medida de corrente, com rastreabilidade ao National Physical Laboratory (NPL) e calibrado com um frasco de vidro tipo P6 que possui dimensões diferentes dos utilizados pelo IPEN. Foram testados os radiofármacos ^{67}Ga , ^{131}I , ^{201}Tl e $^{99\text{m}}\text{Tc}$, todos produzidos pelo IPEN. Os resultados demonstraram uma variação de até 22% para o radiofármaco ^{201}Tl , sendo que a menor variação foi encontrada para o ^{131}I (2,98%). Os fatores de correção encontrados devem ser incorporados na calibração rotineira dos ativímetros.

STUDY AND DETERMINATION OF THE INFLUENCE FACTORS OF THE RADIOPHARMACEUTICAL VIALS DIMENSIONS USED FOR ACTIVIMETER CALIBRATION AT IPEN

Elaine Wirney Martins

ABSTRACT

The efficiency and safety of the nuclear medicine practice depend, among others factors, of a quality control programme, mainly related to the use of the nuclide activity meters (activimeter). One of the most important sources of errors in the activimeter measurements is the thickness, size and volume of the vial that contains the radiopharmaceutical considering that a typical activimeter has its response dependent of the vial used.

The objective of this work was to establish a quality control programme and the correction factors for the geometry of the vials used for distribution of radiopharmaceutical and activimeters calibration, considering that the Calibration Laboratory of Instrumentos (LCI) of the Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) has a NPL-CRC Secondary Standard Radionuclide Calibrator System, manufactured for the Southern Scientific plc, compound by an ionization chamber well type and a current measurement system, with traceability to National Physical Laboratory (NPL) and calibrated with a P6 vial type with different dimensions of the one used for the IPEN. The radiopharmaceutical produced by IPEN ^{67}Ga , ^{131}I , ^{201}Tl and $^{99\text{m}}\text{Tc}$, had been tested using the two different vials. The results shown a maximum variation of 22% for ^{201}Tl , and the minimum variation was 2.98% for ^{131}I . The correction factors must be incorporated in the routine calibration of the activimeters.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos	iii
RESUMO.....	v
ABSTRACT.....	vi
SUMÁRIO	vii
1 INTRODUÇÃO	1
2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS	6
2.1 Medicina Nuclear.....	6
2.2 Aplicação dos Radionuclídeos na Medicina	8
2.2.1 Radionuclídeos.....	8
2.2.2 Comportamento biológico da molécula	9
2.2.3 Meia-vida física do radioisótopo	9
2.2.4 Produção de radionuclídeos	10
2.2.5 Radionuclídeos para diagnóstico	14
2.2.6 Radionuclídeos para terapia.....	15
2.3 Radiofármacos	16
2.4 Programa de Controle de Qualidade em Medicina Nuclear	19
2.4.1 Formação da imagem	19
2.4.2 Calibração	20
2.4.3 Geometria	21
2.4.4 Posição da amostra	21
2.5 Geometria dos Frascos e seus Efeitos	22
2.5.1 Espessura da parede do frasco	22
2.5.2 Tipos de frascos.....	23
2.5.3 Volume do frasco.....	23
2.5.4 Posição do frasco.....	23
2.6 Instrumentação	25
2.6.1 Descrição de um ativímetro	26
2.7 Testes de Controle de Qualidade do Ativímetro	29
2.7.1 Precisão e Exatidão	30

2.7.2	<i>Linearidade</i>	31
2.7.3	<i>Estabilidade</i>	32
2.7.4	<i>Ajuste automático</i>	33
2.7.5	<i>Tensão</i>	33
2.7.6	<i>Radiação de fundo</i>	33
3	MATERIAIS E MÉTODOS	35
3.1	Instalação	35
3.2	Equipamentos e Sistemas de Medição	35
3.2.1	<i>Sistema de Referência</i>	36
3.2.2	<i>Sistema de trabalho</i>	37
3.3	Fontes Padrão de Referência	38
3.4	Fontes não seladas	39
3.5	Frascos de vidro	40
3.6	Métodos	41
3.6.1	<i>Testes: Ajuste automático, Tensão e Radiação de Fundo</i>	41
3.6.2	<i>Testes de Precisão e Exatidão</i>	42
3.6.3	<i>Teste de Linearidade</i>	43
3.6.4	<i>Teste de Estabilidade</i>	44
3.6.5	<i>Teste de Geometria</i>	44
3.6.6	<i>Incertezas</i>	45
4	RESULTADOS.....	47
4.1	Testes de Controle de Qualidade	47
4.1.1	<i>Testes de Ajuste automático, Radiação de Fundo e Tensão</i>	47
4.1.2	<i>Testes de Precisão e Exatidão</i>	49
4.1.3	<i>Teste de Linearidade</i>	51
4.1.4	<i>Testes de Estabilidade</i>	52
4.1.5	<i>Teste de Geometria</i>	54
5	CONCLUSÕES	57
6	REFERÊNCIAS.....	59

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Características dos principais radionuclídeos produzidos por reator nuclear e ciclotron	11
TABELA 2. Características dos principais radionuclídeos obtidos por gerador	12
TABELA 3. Características dos geradores utilizados em medicina nuclear	14
TABELA 4. Características do radionuclídeos utilizados em diagnóstico	15
TABELA 5 Exemplos de radiofármacos utilizados em medicina nuclear e suas principais aplicações	18
TABELA 6. Dimensões do frasco tipo P6	22
TABELA 7. Testes estabelecidos pela CNEN para controle de qualidade de ativímetros	29
TABELA 8. Testes estabelecidos por órgãos internacionais para controle de qualidade de ativímetros	30
TABELA 9 Principais características das fontes <i>E&Z</i>	39
TABELA 10 Principais características das amostras fornecidas pelo DIRF	39
TABELA 11 Dimensões dos frascos utilizados para o teste de geometria	40
TABELA 12 Resultados obtidos para os testes: Ajuste Automático, Radiação de Fundo e Tensão para os dois ativímetros estudados.	48
TABELA 13 Resultados obtidos para o teste de precisão com a fonte padrão de ^{133}Ba .	49
TABELA 14 Resultados obtidos para o teste de precisão com a fonte padrão de ^{137}Cs	50
TABELA 15 Resultados obtidos para o teste de precisão com a fonte padrão de ^{57}Co	50
TABELA 16 Resultados obtidos para o teste de exatidão para as fontes de referência nos dois ativímetros	51
TABELA 17 Variação na resposta dos ativímetros em relação à diferença de dimensão dos frascos (valor de referência frasco tipo NPL-P6), com ^{67}Ga	54

TABELA 18 Variação na resposta dos ativímetros em relação à diferença de dimensão dos frascos (valor de referência frasco tipo NPL-P6), com ^{131}I	54
TABELA 19 Variação na resposta dos ativímetros em relação à diferença de dimensão dos frascos (valor de referência frasco tipo NPL-P6), com ^{201}Tl	55
TABELA 20 Variação na resposta dos ativímetros em relação à diferença de dimensão dos frascos (valor de referência frasco tipo NPL-P6), com $^{99\text{m}}\text{Tc}$	55
TABELA 21 Fatores de correção para geometria do frasco	56

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Gerador de Tecnécio – ^{99m}Tc	13
FIGURA 2	Curva de sensibilidade, em termos da resposta relativa em função da energia do fóton, para um ativímetro comercial típico	20
FIGURA 3	Frasco de vidro tipo P6	22
FIGURA 4	Sensibilidade de uma câmara de ionização típica para uma fonte de referência de ^{99m}Tc	24
FIGURA 5	Câmara de Cintilação de Anger (gama-câmara)	25
FIGURA 6	Esquema de um Ativímetro Típico	27
FIGURA 7	Esquema da câmara de ionização do ativímetro	28
FIGURA 8	Representação gráfica de um sistema de referência utilizando uma fonte de ^{99m}Tc	32
FIGURA 9	Sistema padrão secundário, NPL-CRC®, ativímetro de referência	37
FIGURA 10	Sistema padrão terciário, CRC®-15 BT, ativímetro de trabalho	37
FIGURA 11	Conjunto de fontes padrão: ^{133}Ba , ^{57}Co e ^{137}Cs	38
FIGURA 12	Esquema de uma fonte padrão Eckert & Ziegler	38
FIGURA 13	Frascos de vidro: IPEN e NPL-P6	40
FIGURA 14	Fluxograma representando a seqüência realizada para os testes diários em um ativímetro típico	42
FIGURA 15	Representação gráfica do teste de linearidade: fonte ^{99m}Tc	52
FIGURA 16	Representação gráfica do teste de estabilidade do ativímetro de referência - NPL-CRC® utilizando fonte padrão de ^{137}Cs	53
FIGURA 17	Representação gráfica do teste de estabilidade do ativímetro de referência - CRC®-15BT utilizando fonte padrão de ^{137}Cs	53

1 INTRODUÇÃO

A medicina nuclear é uma das especialidades da radiologia médica que possui a particularidade de demonstrar não só a anatomia dos órgãos, mas também o funcionamento das estruturas fisiológicas presentes nos processos patológicos. Utiliza técnicas extraordinariamente sensíveis, possibilitando a aplicação de um tratamento adequado ao paciente, antes que a patologia seja irreversível. Devido a essa eficiência no diagnóstico precoce essa especialidade tem tido uma contribuição considerável na área da medicina.

O objetivo principal da utilização de substâncias marcadas com radioisótopos através de fontes não seladas utilizadas nos serviços de medicina nuclear (SMN) é a avaliação orgânica funcional de inúmeros processos fisiológicos, tornando-se a única especialidade com essa particularidade em comparação aos serviços de imagem radiológica, que tipicamente mostra apenas a estrutura anatômica dos órgãos ⁽¹⁾.

Segundo dados da *International Atomic Energy Agency (IAEA)*, em 2008, estima-se que a cada ano são realizados aproximadamente 4 bilhões de exames de radiodiagnósticos, 30 milhões de procedimentos em medicina nuclear e 5 milhões em radioterapia ⁽²⁾. Segundo estatísticas existem no Brasil 360 serviços de medicina nuclear (SNM) *in vivo*, distribuídos em todas as regiões, Sudeste 59%, Sul 16%, Nordeste 15%, Centro-Oeste 8% e Norte 2% ⁽³⁾.

Devido à grande quantidade de procedimentos realizados na medicina com a utilização de radiações ionizantes faz-se necessário a utilização de um número significativo de equipamentos medidores de atividade suficiente para

atender todos os SMN, sendo inevitável a preocupação com o desenvolvimento de programas de controle de qualidade e proteção radiológica.

Esses dois fatores têm sido estudados com frequência, além de ser requisito de normas nacionais e internacionais, pois o seu objetivo principal é assegurar com exatidão a medida da atividade dos radiofármacos antes de sua administração aos pacientes.

A *IAEA* publicou no ano de 2006 um documento baseado nos princípios da norma ISO 17025 ⁽⁴⁾ com o objetivo de servir de guia para a implementação de programas de controle de qualidade em medidas de radioatividade em SMN ⁽⁵⁾. Neste mesmo ano a *IAEA* publicou um manual que estabelece pré-requisitos para o estabelecimento de um SMN, incluindo a infra-estrutura básica, sistemas de eletricidade, manutenção, etc ⁽⁶⁾.

Para que os radiofármacos utilizados nos procedimentos de medicina nuclear sejam administrados com suas atividades de acordo com o que foi prescrito ao paciente é essencial que sua preparação assegure a confiabilidade não só no diagnóstico como também em sua eficiência terapêutica ⁽⁷⁾, além de manter a exposição dos trabalhadores tão baixa quanto possível (Princípio Básico de Radioproteção Alara).

Além disso, a medição da atividade com exatidão contribui para a obtenção de uma boa qualidade da imagem preservando a exposição tanto do paciente quanto do trabalhador. Essa medição é realizada nos SMN com um instrumento denominado ativímetro, também conhecido como curiômetro, calibrador de dose ou medidor de atividade. Nesse trabalho adotou-se o termo ativímetro ^(8,9).

Os SMN devem possuir pelo menos um ativímetro e segundo levantamentos, no Brasil existem cerca de 420 unidades ⁽³⁾. Um dos pré-requisitos essenciais estabelecido pelo manual da *IAEA* é a escolha de um ativímetro adequado para medir a atividade dos radiofármacos recebidos, além do estabelecimento de um bom programa de garantia de qualidade que inclua a determinação e periodicidade para a realização dos testes de desempenho que

devem ser aplicados nos ativímetros. Vários estudos, no Brasil e em outros países, têm sido desenvolvidos referentes a testes de controle de qualidade que devem ser aplicados a este tipo de instrumento e também aos radionuclídeos e procedimentos utilizados, inclusive referentes à calibração ⁽⁹¹⁴⁾.

O laboratório de padronização primária *Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB)* na Alemanha ⁽¹⁵⁾ tem realizado frequentemente estudos sobre programas de controle de qualidade e o *National Physical Laboratory (NPL)* na Inglaterra publicou um protocolo nacional para o estabelecimento e manutenção da calibração de ativímetros e seu controle de qualidade ⁽¹⁶⁾.

No Brasil, a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), tem por objetivo assegurar que as instalações que utilizam radiações ionizantes obedeçam aos critérios e normas referentes à radioproteção. A norma CNEN-NN-3.05 “Requisitos de radioproteção e segurança para serviços de medicina nuclear” ⁽⁸⁾, publicada em 1996, estabelece quais são os testes e a periodicidade com que devem ser realizados nos ativímetros, proporcionando uma administração adequada dos radiofármacos contribuindo para uma imagem com boa qualidade da imagem resultando em diagnósticos precisos.

Dentre as maiores fontes de erro nas medidas realizadas com um ativímetro estão a espessura, o tamanho e o volume do frasco que contém o radiofármaco, considerando que um ativímetro típico tem sua resposta reconhecidamente dependente do frasco utilizado ⁽¹⁷⁾. Uma variação na espessura do frasco de vidro de 0,12 mm pode alterar a resposta do ativímetro em até 7% dependendo do radionuclídeo ⁽¹⁶⁾.

Para câmaras de poço com paredes muito finas, as variações para os radionuclídeos que emitem uma mistura de fótons de alta e baixa energia podem ser ainda maiores ⁽¹⁶⁾. Testes preliminares com fontes de ¹²⁵I em medidores de atividade típicos indicaram uma diferença na sua resposta de aproximadamente 10% entre dois frascos diferentes ⁽¹⁷⁾. Por esta razão a alteração do frasco utilizado na calibração e na utilização para o fornecimento de radiofármacos deve ser previamente analisada e fatores de correção devem

ser determinados e corretamente aplicados, além do que, os laboratórios que realizam calibração, devem comparar os novos frascos àqueles utilizados na calibração do seu sistema de referência (padrão).

O Laboratório de Calibração de Instrumentos (LCI) pertencente à Gerência de Metrologia das Radiações do IPEN realiza, há mais de 30 anos, calibração de instrumentos medidores de radiação, que são empregados em medidas de radioproteção, radiodiagnóstico e radioterapia, utilizando-se de sistemas padrões secundários e seguindo recomendações internacionais ^(18,19,20). Este serviço é prestado a hospitais, indústrias, clínicas e outros usuários localizados em todo o Brasil. Desde 1980 o LCI participa também de todas as intercomparações organizadas pelo Laboratório Nacional de Metrologia das Radiações Ionizantes (LNMRI), como parte de seu programa de garantia de qualidade.

Um método de calibração e intercomparação de ativímetros é utilizado no controle da produção de radioisótopos desde o ano de 2000 ⁽⁹⁾. Este serviço é aplicado aos mais de 20 ativímetros comerciais pertencentes ao Centro de Radiofarmácia do IPEN, e oferecido também aos mais de 360 SMN no Brasil, apesar da não obrigatoriedade deste serviço pela norma CNEN NN 3.05.

Para aplicação deste método o LCI possui um Sistema Padrão Secundário *NPL-CRC radionuclide calibrator*, fabricado pela *Southern Scientific plc*, composto por uma câmara de ionização tipo poço e um sistema de medida de corrente, com rastreabilidade ao *National Physical Laboratory (NPL)*, Inglaterra.

O *NPL* utilizou até o ano de 2000, para a calibração dos sistemas padrão secundário, o frasco de vidro tipo P6, e neste mesmo ano, o frasco P6 foi substituído pelo frasco do tipo 10R, ambos com dimensões diferentes. Estudos demonstraram uma diferença de até 10% nas respostas obtidas com os dois frascos, o que obrigou o *NPL* a determinar fatores de correções para os seus principais instrumentos utilizados como referência na calibração de outros

instrumentos e recomendou que os laboratórios que possuíam rastreabilidade ao *NPL* deveriam aplicar estas correções ⁽¹⁷⁾.

O frasco de vidro utilizado pelo Centro de Radiofarmácia do IPEN para o fornecimento de radioisótopos aos SMN possui dimensões ainda diferentes em relação aos frascos do tipo P6 e 10R, portanto, os fatores determinados pelo estudo desenvolvido pelo *NPL* não se aplicam diretamente.

O objetivo principal deste trabalho é estudar os fatores de influência relativos ao tamanho e espessura dos frascos utilizados no IPEN tanto para calibração de ativímetros quanto para o fornecimento de radioisótopos. Inicialmente, serão aplicados testes de controle de qualidade nos ativímetros. Após a determinação dos fatores de correção para a calibração do sistema de referência do LCI considerando a alteração da geometria dos frascos, tais fatores serão aplicados nas calibrações futuras realizadas com este sistema.

2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Neste capítulo são apresentadas as características dos principais radionuclídeos para uso em medicina nuclear e sua produção. Também são abordados conceitos relacionados ao programa de controle de garantia de qualidade em medicina nuclear, e sua instrumentação.

2.1 Medicina Nuclear

A medicina nuclear é uma especialidade médica dentro da área da radiologia que utiliza isótopos radioativos, radiações nucleares, partículas carregadas e fótons além de técnicas biofísicas, com fins preventivos, diagnósticos, terapêuticos e investigações médicas. O estudo dos fenômenos biológicos é observado através da utilização dos isótopos radioativos, assim como o emprego de ciclotrons e reatores nucleares na produção de radionuclídeos de uso médico e na aplicação de sistemas de reconstrução de imagem e de elaboração de dados ⁽²¹⁾.

Um paciente objeto de estudo, uma instrumentação específica e os radiofármacos ou radiotraçadores (moléculas simples, macromoléculas e elementos que contém átomos radioativos) que se distribuem localizando-se a nível molecular, celular, tecidual ou orgânico após ser administrado em um paciente, são os três pilares nos quais se fundamenta a medicina nuclear ⁽²¹⁾.

A distribuição dos radiofármacos quando são administrados in vivo é determinada pela própria característica do elemento radioativo utilizado. Cada

elemento radioativo é ligado a seu grupo químico, resultando num radiofármaco com afinidade por determinado tecido. O ^{131}I , por exemplo, é captado pela tireóide devido suas características semelhantes ao iodo não radioativo, já o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ligado a compostos a base de fosfato é captado pelos ossos (22).

Após se administrar o radiofármaco *in vivo*, a sua distribuição dentro do corpo do paciente pode ser visualizada e acompanhada através de imagens bidimensionais (planares) ou tomografias por emissão de pósitrons (PET e SPECT). As imagens são geradas por equipamento específico do SMN denominado câmara cintilográfica permitindo avaliar a função do alvo de interesse através de sua maior ou menor captação. A avaliação funcional realizada pela medicina nuclear traz, muitas vezes, informações diagnósticas de forma precoce em diferentes patologias permitindo que seja aplicado tratamento específico antes, até mesmo, de sua proliferação (22).

A maioria dos radionuclídeos utilizados na medicina nuclear são emissores de radiação tipo gama. O tempo de meia-vida dos radionuclídeos empregados nos SMN é relativamente curto e a dose aplicada é relativamente baixa comparada aos outros métodos diagnósticos que empregam raios X. Esse tempo ainda pode ser reduzido devido sua excreção através da urina do paciente. O $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é o isótopo mais utilizado para marcação dos radiofármacos, sua meia-vida é de apenas 6 horas e emite radiação gama com energia de 140 keV.

Radionuclídeos emissores de radiação beta podem contribuir nos SMN com finalidade terapêutica quando forem aplicados em alta atividade, pois dessa forma possuem maior poder de ionização tecidual que a radiação gama. O ^{131}I é um dos radioisótopos existente para esse fim, tem capacidade de reduzir o parênquima glandular para o tratamento de hipertireoidismo, usado também nos tratamentos de metástases do carcinoma bem diferenciado da tireóide.

2.2 Aplicação dos Radionuclídeos na Medicina

É indispensável o uso dos radionuclídeos nos SMN, pois ele é utilizado através da técnica de traçador radioativo, ou seja, uma pequena quantidade de isótopo radioativo se junta a um sistema químico, biológico ou físico para acompanhar sua evolução ⁽²³⁾. Tanto para terapia quanto para diagnóstico o uso dos radionuclídeos é empregado como fonte de radiação não selada, mas para um programa de controle de qualidade a fonte empregada pode ser selada dependendo do teste a ser realizado.

2.2.1 Radionuclídeos

A instabilidade nuclear é a característica de um isótopo radioativo, essa instabilidade é eliminada por meio de emissão de partículas (neutras ou carregadas) ou fótons, através desse processo o átomo decai para um núcleo estável, ou seja, não radioativo.

Os radionuclídeos utilizados para diagnóstico nos SMN normalmente apresentam as seguintes características:

- (I) meia-vida relativamente curta, mas longa suficiente para realização da investigação clínica;
- (II) decaimento para um isótopo radioativo estável;
- (III) não emissão de radiação gama com alta energia, pois o detector seria ineficiente ⁽²⁴⁾. A atividade específica pode ser obtida pela equação 1.

$$\text{Atividade Específica} = \frac{\text{atividade do radionuclídeo}}{\text{massa}} \quad (1)$$

Diferente das outras áreas da radiologia o objetivo principal dos SMN é avaliar a fisiologia dos órgãos ou sistema sem afetar seu estado ou função. Para esse fim é necessário utilizar alguns materiais como: (I) Traçador Radioativo: elemento radioativo que se comporta no corpo exatamente como seu isótopo estável. Exemplo: ^{131}I . (II) Traçador Físico: é um constituinte do corpo no qual um elemento radioativo foi ligado sem afetar seu comportamento inicial. Exemplo: hemácia ^{51}Cr . (III) Radiofármacos: é um fármaco no qual foi incorporado um radionuclídeo que é utilizado em concentração baixa e não afeta os processos bioquímicos. Exemplo: DMSA ^{99m}Tc ⁽²⁴⁾.

2.2.2 Comportamento biológico da molécula

Para introduzir uma molécula no organismo é necessário conhecer o comportamento normal dessa molécula, pois quando introduzida, a análise fisiológica do órgão de interesse é possível devido a captação do composto radioativo ter maior concentração do que o tecido ao redor. Para análise da tireóide é administrado o radioiodo, pois a glândula capta uma taxa mais elevada do que os tecidos circunvizinhos ⁽²⁵⁾.

Já os fosfatos quando introduzidos no organismo, inicialmente ele se distribui completamente em diferentes tecidos, depois é excretado completamente concentrando-se no tecido ósseo. Assim é realizado o tratamento de algumas moléstias sanguíneas, ou seja, pelo fósforo ativo. O fósforo ativo é concentrado no osso, irradia a medula e atua sobre a atividade hematopoiética.

2.2.3 Meia-vida física do radioisótopo

A meia-vida física ($T_{1/2}$) de um radionuclídeo representa o tempo necessário para que determinada amostra tenha sua radioatividade reduzida à metade, ou seja, para que a atividade inicial diminua 50%, como mostra a equação 2. A escolha do isótopo para utilização em rotina clínica é baseada em

sua meia-vida física, pois a dose de radiação recebida pelo tecido quando nele existe um material radioativo agregado, é totalmente dependente deste parâmetro.

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} \Rightarrow \lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} \quad (2)$$

O decaimento radioativo é característico de cada radioisótopo; varia, porém, de um para outro isótopo dentro de limites extremamente grandes, de frações de segundos até milhões de anos. Desta maneira, é essencial que o radioisótopo eleito para o procedimento tenha tempo de meia-vida ($T_{1/2}$) física suficientemente longa, a fim de se poder acompanhar todo o fenômeno em estudo. Entretanto, esses radioisótopos podem promover exposição excessiva do organismo ou acarretar riscos acentuados para o laboratório que os utiliza ⁽²⁵⁾.

2.2.4 Produção de radionuclídeos

Existem duas formas para se produzir artificialmente os radionuclídeos utilizados nos SMN: reator nuclear e ciclotron.

O reator nuclear produz geralmente os radionuclídeos que decaem por emissão β^- , podendo ser por fissão onde há ativação do ^{235}U , ou por reações de captura de nêutrons (n,γ ou n,p) numa amostra apropriada.

O ciclotron produz radionuclídeos que decaem por emissão de partículas β^+ ou por captura eletrônica. Neste processo há um bombardeamento com partículas carregadas, podem ser prótons, dêuterons, partículas α ou ^3He ⁽²⁴⁾. Na TAB. 1 características de alguns radionuclídeos produzidos através destas duas formas são mostrados.

TABELA 1– Características dos principais radionuclídeos produzidos por reator nuclear e ciclotron ⁽²⁶⁾.

	Radionuclídeo	Reação Nuclear	T _{1/2}
Reator Nuclear	¹³¹ I	²³⁵ U(n,f) ¹³¹ I ¹³⁰ Te(n,γ) → ¹³¹ Te(b-) ¹³¹ I	8 d
	³² P	³¹ P(n,γ) ³² P / ³² S(n,p) ³² P	14,3 d
	¹⁷⁷ Lu	¹⁷⁶ Lu(n,γ) ¹⁷⁷ Lu	6,7 d
	⁸⁹ Sr	⁸⁸ Sr(n,γ) ⁸⁹ Sr	50,5 d
	¹⁸⁶ Re	¹⁸⁵ Re(n,γ) ¹⁸⁶ Re	3,8 d
	¹⁵³ Sm	¹⁵² Sm(n,γ) ¹⁵³ Sm	1,9 d
Acelerador / Ciclotron	¹²³ I	¹²¹ Sb(α,2n) ¹²³ I	13,2 h
	⁶⁷ Ga	⁶⁸ Zn(p,2n) ⁶⁷ Ga	78,3 h
	¹¹¹ In	¹¹¹ Cd(p,n) ¹¹¹ In	67,2 h
	²⁰¹ Tl	²⁰³ Tl(p,3n) ²⁰¹ Pb → ²⁰¹ Tl	72 h
	¹¹ C	¹⁴ N(p,α) ¹¹ C	20,4 min
	¹³ N	¹⁶ O(p,α) ¹³ N / ¹³ C(p,n) ¹³ N	9.96 min
	¹⁵ O	¹⁴ N(d,n) ¹⁵ O / ¹⁵ N(p,n) ¹⁵ O	2,07 min
	¹⁸ F	¹⁸ O(p,n) ¹⁸ F	110 min
	²¹¹ At	²⁰⁷ Bi(α,2n) ²¹¹ At	7,2 h

NOTA: n – nêutron; f – fissão, p – próton; d – dêuteron.

Pode-se ainda obter radionuclídeos através de geradores de radioisótopos como apresentados na TAB. 2. Esse método utiliza um radionuclídeo de T_{1/2} vida longo, que através de uma separação (denominado curto.

TABELA 2 – Características dos principais radionuclídeos obtidos por gerador ⁽²⁶⁾.

Radionuclídeo	Reação Nuclear
^{99m} Tc	⁹⁹ Mo ^{β-} → ^{99m} Tc
⁶⁸ Ga	⁶⁸ Ge ^{CE} → ⁶⁸ Ga
⁹⁰ Y	²³⁵ U(n,f) ⁹⁰ Sr ^{β-} → ⁹⁰ Y
¹⁸⁸ Re	¹⁸⁷ W(n,γ) ¹⁸⁸ W ^{β-} → ¹⁸⁸ Re
²¹² Bi	²²⁸ Th → ... → ²²⁴ Rn ²¹² Pb ^{β-} → ²¹² Bi
²¹³ Bi	²²⁹ Th → ... → ²²⁵ Ac ²²⁵ Ac ^α → ²²¹ Fr ^α ²¹⁷ At ^α → ²¹³ Bi

O funcionamento do gerador ⁹⁹Mo/^{99m}Tc se dá através do aumento de atividade do radionuclídeo “filho” enquanto que o radionuclídeo “pai” (⁹⁹Mo) vai decaindo. O ⁹⁹Mo é um radionuclídeo de meia-vida longa (T_{1/2} = 66 horas), é produzido em reatores nucleares pela fissão do ²³⁵U (n, fissão). O gerador conforme FIG.1, possui uma coluna de alumina, ou resina de troca, onde o ⁹⁹Mo é colocado, ficando na forma química de MoO₄²⁻. Esta combinação é colocada dentro de um frasco de chumbo, estando pronto para ser comercializado.

FIGURA 1: Gerador de ^{99m}Tc

Por decaimento o ^{99}Mo vai produzindo o ^{99m}Tc . Para retirar o ^{99m}Tc do gerador (processo denominado eluição) é utilizado solução salina de 0,9% e um sistema de vácuo presente no preparo do gerador. O ^{99m}Tc é obtido na forma de pertecnetato (TcO_4^-), e sua combinação com um carreador irá constituir um radiofármaco. Na TAB. 3 são apresentadas as principais características dos sistemas de geradores mais utilizados na medicina nuclear.

TABELA 3 – Características dos geradores utilizados em medicina nuclear ⁽²⁶⁾.

Nuclídeo “pai”	T _{1/2} Nuclídeo “pai”	Reação Nuclear	Nuclídeo “filho”	T _{1/2} nuclídeo “filho”	Tipo de decaimento do nuclídeo filho	Energia (keV)	Eluente
⁹⁹ Mo	66 h	Fissão ⁹⁸ Mo(n,g)	^{99m} Tc	6 h	TI	140	NaCl 0,9%
¹¹³ Sn	115 d	¹¹² Sn(n,g)	^{113m} In	99,5 min	TI	392	HCl 0,05 N
⁸⁷ Y	80 h	⁸⁸ Sr(p,2n)	^{87m} Sr	2,8 h	TI	388	NaHCO ₃ 0,15M
⁶⁸ Ge	271 d	⁶⁹ Ga(p,2n)	⁶⁸ Ga	68 min	β ⁺	511	EDTA 0,005M
⁶² Zn	9,3 h	⁶³ Cu(p,2n)	⁶² Cu	9,7 min	β ⁺	511	HCl 2 N
⁸¹ Rb	4,6 h	⁷⁹ Br(a,2n)	^{81m} Kr	13 s	β ⁺	190	Água ou ar
⁸² Sr	25,5 d	⁸⁵ Rb(p,4n)	⁸² Rb	75 s	β ⁺	511	NaCl 0,9%

NOTA: TI – transição isomérica

2.2.5 Radionuclídeos para diagnóstico

Os radionuclídeos escolhidos para a produção de radiofármacos utilizados nos SMN para fins diagnósticos ou terapêuticos estão intimamente ligados principalmente as suas características físicas, ou seja, seu tempo de meia-vida, tipo de emissão nuclear, energia das partículas e/ou emissão de radiação eletromagnética.

Quando radionuclídeos emissores γ forem utilizados para a composição de radiofármacos para fins diagnósticos, sua energia deve estar entre 80 a 300 keV. Caso sua energia esteja abaixo de 80 keV, serão absorvidos pelos tecidos impossibilitando sua detecção. No entanto, se possuir energia acima de 300 keV, resultará em imagens de má qualidade devido à baixa eficiência dos detectores. De qualquer modo, o tempo de meia-vida do radionuclídeo deve ser suficiente para preparar o radiofármaco, administrar ao paciente e realizar a imagem.

Na TAB. 4 estão resumidas as características físicas de radionuclídeos utilizados em diagnóstico.

TABELA 4 – Características do radionuclídeos utilizados em diagnóstico ⁽²⁶⁾.

Radionuclídeo	T _{1/2}	Modo de decaimento	Energia dos raios γ (keV)	Abundância da emissão γ (%)
^{99m} Tc	6 h	TI	140	89
¹³¹ I	193 h	β^- , γ	364	81
¹²³ I	13 h	CE	159	83
⁶⁷ Ga	78 h	CE	93, 185, 300, 394	37, 20, 17, 5
¹¹¹ In	67 h	CE	171, 245	90, 94
²⁰¹ Tl	73 h	CE	135, 167	3, 20
¹¹ C	20,4 min	β^+	511	99,8
¹³ N	10 min	β^+	511	100
¹⁵ O	2,07 min	β^+	511	99,9
¹⁸ F	110 min	β^+	511	96,9
¹²⁴ I	4,2 dias	β^+	511	25
⁶⁴ Cu	13 h	β^+	511	38

NOTA: TI – transição isomérica; CE – captura eletrônica.

2.2.6 Radionuclídeos para terapia

A escolha do radionuclídeo para o tratamento de tumores está associada ao tipo de partícula emitida pelo radionuclídeo, de sua distribuição intratumoral, da farmacocinética do radiofármaco e do tamanho do tumor. Os radionuclídeos podem ser emissores de partículas ionizantes como α , β , ou elétrons *Auger*.

Quando utilizado o radionuclídeo para fins terapêuticos, a emissão de radiação gama pode acompanhar a emissão de partículas, porém a radiação gama apenas aumenta a dose de radiação para os tecidos saudáveis não tendo

nenhuma participação para a terapia em si. Mas, por outro lado, sua energia quando adequada contribui para visualização da distribuição do radiofármaco in vivo através da aquisição de imagens (26, 27, 28).

O radionuclídeo indicado para o tratamento do tumor deve ter o tempo de meia-vida ideal para que se adapte à farmacocinética do radiofármaco e as características do tumor. Em terapia são utilizados os radionuclídeos como ^{153}Sm , ^{131}I e ^{32}P .

2.3 Radiofármacos

Em sua forma elementar, os radionuclídeos possuem poucas propriedades biológicas de interesse. Por esse motivo, muitos exames de medicina nuclear empregam radiofármacos, nos quais radionuclídeos são incorporados a marcadores que possuem alguma propriedade biológica de interesse, porém os radiofármacos não têm ação farmacológica.

Radiofármacos utilizados com a finalidade diagnóstica devem ter em sua composição radionuclídeos emissores de radiação γ ou emissores de pósitrons (β^+), pois através de seu decaimento eles geram a radiação eletromagnética que tem o poder de penetrar os tecidos podendo ser detectada para a obtenção das imagens. A energia dos fótons deve estar entre 50 e 600 keV. Fótons com energias muito baixas (< 50 keV) possuem uma grande probabilidade de interação com o corpo, podendo não escapar para detecção externa. A presença dessa baixa energia representa um aumento de dose para o paciente.

Radiofármacos utilizados com a finalidade terapêutica devem ter o poder de destruição seletiva do tecido de interesse, assim os radionuclídeos empregados nesta composição devem emitir partículas α , β^- ou elétrons *Auger*.

A meia-vida física do radionuclídeo deve estar no intervalo de segundos a dias para a aplicação clínica. Se a meia-vida for muito curta, o tempo é insuficiente para a preparação do radiofármaco e injeção no paciente. Se for muito longa pode ocorrer oxidação do fármaco. Além disso, o número de

desintegrações durante o exame seria muito baixo, isso resultaria em alta dose de radiação para o paciente em relação ao número de decaimentos detectados durante o estudo.

A atividade específica do radionuclídeo determina a massa necessária do componente para alcançar a atividade adequada para a realização do exame. Esta deve ser pequena e com alta atividade específica. Para uma baixa atividade específica apenas uma pequena parte das moléculas de uma amostra é radioativa.

As propriedades químicas de um radionuclídeo também são muito importantes, pois estas determinarão se o radionuclídeo reagirá facilmente com os fármacos ou com biomoléculas.

Em resumo, os radiofármacos a serem utilizados devem apresentar radiação gama adequado para a obtenção de imagens e partículas α , β - ou elétrons Auger de energia alta para fins terapêuticos, mas devem também apresentar: esterilidade alta; meia-vida curta; toxicidade química baixa; purezas isotópica e química altas ⁽¹³⁾.

Além de suas propriedades físicas e biológicas os radiofármacos devem ser de fácil produção, baixo custo e facilmente acessível aos SMN. A distância geográfica entre o utilizador e o fornecedor não deixa de limitar sua utilização, pois alguns radiofármacos contêm radionuclídeos com $T_{1/2}$ curto e que não se encontram disponíveis comercialmente na forma de geradores de radionuclídeos. Na TAB. 5 encontram-se alguns dos radiofármacos mais utilizados e os procedimentos clínicos mais comuns ⁽²⁴⁾.

TABELA 5: Exemplos de radiofármacos utilizados em Medicina Nuclear e suas principais aplicações.

Nuclídeo	Componente	Tipo imagem	Aplicação	Uso clínico
^{99m}Tc	(MDP)	Planar	Metabolismo ósseo	Metástase Osteomielite
^{99m}Tc	Sestamibi	SPECT / planar	Perfusão miocárdica	Doenças da artéria coronária
^{99m}Tc	Tetrofosmin			
^{201}Tl	Cloreto de tálio			
^{99m}Tc	MAG3	planar	Função renal e cerebral	Disfunção renal
^{99m}Tc	DTPA			
^{99m}Tc	HMPAO	SPECT	Fluxo sanguíneo cerebral	Disfunções neurológicas
^{99m}Tc	ECD			
^{131}I	Iodeto de sódio	Planar	Função da tireóide	Disfunções tireoidianas
^{67}Ga	Citrato de gálio	Planar	Metabolismo tumoral	Localização tumoral
^{111}In	Linfócitos marcados	Planar	Locais de infecção	Detecção de inflamações
^{99m}Tc	DMSA	Planar	Função renal	Cintilografia Renal
^{99m}Tc	GHA	Planar	Função renal e cerebral	Cintilografia Renal e Cerebral
^{99m}Tc	Estanho Coloidal	Planar	Função hepáto- esplênica	Esvaziamento gástrico

2.4 Programa de Controle de Qualidade em Medicina Nuclear

A metodologia adotada em um programa de controle de qualidade deve ter como objetivo contribuir com a obtenção de uma imagem de boa qualidade, isto é, com nitidez suficiente para a visualização dos detalhes das estruturas anatômicas de interesse, assim como, assegurar o nível de radioatividade administrada ao paciente principalmente pela necessidade de otimizar a dose de radiação empregada.

2.4.1 Formação da imagem

A característica principal da formação da imagem em medicina nuclear, é que a fonte de radiação está dentro do corpo do paciente, ao contrário das técnicas que utilizam raios X, por isso normalmente se fala em imagens de emissão ⁽²⁹⁾.

Assim a formação da imagem em medicina nuclear tem sua origem parte da administração do radiofármaco, tornando-se necessário implementar um programa de controle de qualidade para medições de radioatividade destes radiofármacos antes de serem administrados ao paciente. Essa implementação é determinante para o uso seguro e eficaz dos radiofármacos utilizados nos procedimentos diagnósticos e terapêuticos.

A formação da imagem de boa qualidade depende de vários fatores. Um deles é a atividade do radiofármaco, que deve ser bem determinada em instrumento específico, em perfeito funcionamento, chamado de ativímetro.

2.4.2 Calibração

Todo radiofármaco antes de ser administrado ao paciente deve ter sua atividade medida em um ativímetro, que, além dos testes operacionais regulares, deve ser calibrado por um Laboratório de Calibração autorizado para esta atividade ⁽³⁰⁾.

A calibração do ativímetro é realizada pelo fabricante utilizando um conjunto de fontes rastreadas a um laboratório nacional de padronização. O ativímetro deve estar calibrado para todos os radionuclídeos utilizados clinicamente ^(4,8). Quando um novo radionuclídeo é introduzido na rotina de um SMN é recomendado que se consulte a curva de calibração, obtendo assim, através de sua sensibilidade a resposta relativa em função da energia do fóton, para um ativímetro típico.

A resposta característica de um ativímetro típico em função da energia do fóton está representada na FIG. 2. Pode-se observar que as energias acima de 200 keV há um aumento contínuo em relação à energia. O comportamento dessa curva depende da natureza e da pressão do gás, do material e da espessura da parede da câmara (geralmente alumínio).

FIGURA 2: Curva de sensibilidade, em termos da resposta relativa em função da energia do fóton, para um ativímetro comercial típico

2.4.3 Geometria

A resposta de um ativímetro depende das condições em que são apresentados os radionuclídeos, ou radiofármacos de interesse. Além do volume da amostra e sua posição dentro do poço do ativímetro, uma das maiores fontes de erros nas medidas realizadas com um ativímetro deve-se a geometria do frasco que está sendo utilizado no momento do procedimento.

Existem vários tipos de recipientes utilizados para distribuição dos radiofármacos utilizados clinicamente e, nem sempre, possuem a mesma geometria daquele utilizado na calibração do ativímetro. Suas diferenças são desde o material (vidro, plástico) em que são confeccionados como em suas dimensões (altura, espessura, diâmetro).

A exatidão das medições pode ter alterações significativas devido às variações na geometria do recipiente utilizado, principalmente em relação à espessura da parede do frasco. Assim, quando realizadas medições em geometrias diferentes é necessário que sejam obtidos experimentalmente novos fatores de correção. Embora as normas nacionais ⁽⁸⁾ não exijam o teste de geometria, recomenda-se a sua realização tanto na instalação do ativímetro, quanto na utilização de recipientes de geometria diferente daquela utilizada na calibração do equipamento ^(4,17,31,32,33).

Esse assunto será descrito com detalhes no item 2.5.

2.4.4 Posição da amostra

Normalmente há de se esperar uma diferença nos resultados das medições das fontes de interesse devido à dificuldade em se colocar a fonte em uma posição idêntica à das amostras no poço. A resposta do ativímetro depende da posição horizontal e vertical da fonte quando introduzida dentro da câmara de ionização ⁽¹⁶⁾.

Os efeitos da posição da amostra, assim como os efeitos da geometria do frasco, têm sido largamente estudados nos últimos anos, resultando na recomendação de uso de um recipiente bastante estável para as amostras ^(9,34, 35).

2.5 Geometria dos Frascos e seus Efeitos

2.5.1 Espessura da parede do frasco

Variações das densidades da parede interna da câmara e da parede da amostra, neste caso, do frasco de vidro que contém a amostra, também interferem no resultado da medição feita no ativímetro ⁽¹⁶⁾. No IPEN, as amostras deveriam ser distribuídas para os SMN em frascos com a mesma geometria dos frascos de vidro tipo P6 (FIG.3 e TAB. 6), pois ele foi utilizado como padrão para calibração do ativímetro de referência. Resultados experimentais demonstraram uma redução na resposta de um ativímetro de até 7% ao se utilizar um frasco com uma espessura 0,2 mm maior do que o de referência ¹⁶.

TABELA 6: Dimensões do frasco tipo P6 ⁽¹⁶⁾

Frasco Tipo P6	
Altura	$54,00 \pm 0,75$
Diâmetro	$21,75 \pm 0,25$
Espessura	$1,2 \pm 0,1$

FIGURA 3: Frasco de vidro tipo P6 ⁽¹⁶⁾

2.5.2 Tipos de frascos

Estudos mostraram que as respostas dos ativímetros referente às medições de atividade de radionuclídeos típicos são reconhecidas como dependentes do frasco utilizado, assim quando utilizada outra geometria para medidas de atividades sua validação e exatidão dos fatores de correção devem ser obtidas para a nova geometria ^(17,31).

Recipientes de geometria e volume diferentes resultarão em diferentes efeitos de atenuação. Conseqüentemente, diferenças entre tipos de recipiente, volume e materiais resultarão em diferentes fatores de calibração para radionuclídeos específicos em relação ao frasco padrão P6. Estes efeitos são mais notáveis para energias baixas, emissores gama e emissores beta ^(16,17).

2.5.3 Volume do frasco

Fatores de calibração são determinados para um volume padrão em um recipiente particular. Caso o volume e a geometria da fonte sejam diferentes, ocasionará um efeito do número e da energia dos fótons que alcançam o volume sensível do gás. Quanto mais baixa a energia dos fótons (ou partículas beta) maior será o efeito ⁽¹⁶⁾.

Os fatores de calibração utilizados no ativímetro padrão são definidos para medições do radionuclídeo individualmente, pois esses fatores são válidos somente se a medida geométrica da amostra for idêntica àquela usada no padrão. A resposta da câmara de ionização é dependente do volume da solução numa geometria do frasco específica, além de sua posição no poço ^(16,17).

2.5.4 Posição do frasco

Quando uma fonte for medida pelo método de substituição possivelmente haverá uma diferença de resposta entre as medidas devido à impossibilidade de colocar-se a fonte na mesma posição que a anterior. A

resposta do ativímetro depende de ambas as posições: horizontal e vertical em relação à câmara de ionização. Na maioria dos sistemas, a fonte é colocada no seu ponto máximo de resposta no eixo vertical da câmara, utilizando um suporte específico, garantindo que a mudança da resposta em relação a alteração da altura vertical de alguns milímetros é normalmente desprezível. Assim como, para o deslocamento horizontal do eixo vertical de simetria.

A FIG.4 demonstra a variação da sensibilidade de uma câmara de ionização mapeada com uma fonte de ^{99m}Tc (16).

FIGURA 4: Sensibilidade de uma câmara de ionização típica para uma fonte de referência de ^{99m}Tc .

2.6 Instrumentação

Como descrito no item 2.1 a instrumentação utilizada para a formação das imagens com boa qualidade é um dos três pilares em que se fundamenta a medicina nuclear, além do paciente e do radiofármaco.

Dentre a instrumentação utilizada pode-se destacar a câmara de cintilação de Anger conhecida como gama-câmara (FIG. 5), o conjunto de detectores das câmaras de cintilação, formado por colimador, cristal cintilador e tubos fotomultiplicadores e o ativímetro que é o foco deste trabalho e será discutido com mais detalhes.

FIGURA 5: Câmara de Cintilação de Anger
(gama-câmara)

Ativímetro é o nome do instrumento utilizado nos SMN para medir a atividade dos radiofármacos, também chamado de curiômetro ou calibrador de dose. A norma CNEN-NN-3.05 denomina esse instrumento como curiômetro. Nesse trabalho adotaremos a denominação ativímetro.

Sua forma de operação é simples, possui um circuito eletrônico que converte suas respostas diretamente em unidades de medida, deve apresentar boa estabilidade a curto e longo prazo, além de permitir medições de atividades em recipientes de geometrias diversas como: frasco, seringa ou ampola ⁽³⁶⁾.

É necessário que o ativímetro esteja em perfeito funcionamento, caso contrário ele poderá apresentar valores menores ou maiores que o real, resultando em doses altas desnecessárias aos pacientes sem qualquer benefício ou repetições de procedimentos acarretando exposição à radiação novamente tanto para o paciente, quanto para os indivíduos envolvidos no processo, não atendendo assim aos princípios da radioproteção ^(8,37).

Para assegurar o desempenho satisfatório dos ativímetros é necessária a realização de testes de exatidão, precisão, linearidade e reprodutibilidade. Os três primeiros devem ser realizados semestralmente e o último, diariamente, de acordo com a norma CNEN-NN-3.05. O teste de geometria como já foi citado também é necessário ^(4,9,13,17,31,32,33,38,39).

2.6.1 Descrição de um ativímetro

O ativímetro tem uma característica única em relação a outros sistemas que utilizam câmaras de ionização, que é o seu circuito eletrônico permitindo que a resposta do instrumento seja mostrada diretamente em unidades de atividade ⁽⁹⁾.

Além de sua câmara de ionização, o ativímetro é constituído de outros componentes relacionados a seguir e apresentado na FIG.6:

- ✓ uma fonte de tensão estabilizada para proporcionar a polarização adequada a câmara.
- ✓ um eletrômetro adequado para a medida das correntes de ionização baixas.
- ✓ um circuito eletrônico para processamento e apresentação dos dados.
- ✓ dispositivos de visualização e impressão de resultados das medidas.
- ✓ dispositivos para a colocação de fontes radioativas em recipientes de diversos tamanhos e formas.
- ✓ interface para seleção de opções e introduções de dados.

FIGURA 6: Esquema de um ativímetro típico.

Além dos componentes citados anteriormente o ativímetro possui uma câmara de ionização com formato de poço na sua região central para a inserção do suporte de acrílico que contém a amostra radioativa a ser medida.

Dependendo da quantidade radioativa da amostra inserida na câmara é produzida uma quantidade de corrente, assim radionuclídeos diferentes com a mesma quantidade de atividade não produzem a mesma corrente, apresentando certa dependência energética ⁽⁹⁾.

A câmara de ionização do ativímetro é selada e o gás da câmara é mantido sob pressão bastante superior a atmosfera, normalmente entre 10 e 20 atmosferas.

Os ativímetros preferencialmente são utilizados para medições de radionuclídeos emissores de radiação gama. Ao aplicar uma diferença de potencial entre os eletrodos da câmara, fornecida pela fonte de tensão, os fótons ao interagirem com o gás no interior da câmara produzem ionização originando duas cargas: uma pósitron e elétron, processo chamado de produção de pares.

As cargas são atraídas eletricamente para o eletrodo, mas com polaridade contrária a sua como mostra a FIG.7, gerando uma pequena corrente elétrica. Através do eletrômetro a corrente de ionização é convertida em sinal, amplificado, processado e apresentado em seu visor digital por meio de medidas diretas da atividade dos radionuclídeos na ordem de múltiplos ou submúltiplos de unidades de medidas em becquerel ou curie, respectivamente. Isso ocorre devido às condições geométricas serem as mesmas, pois a resposta é linear e diretamente proporcional à atividade. No entanto, a resposta de uma câmara de ionização pode variar de acordo com o tipo de radiação, e principalmente a energia do radionuclídeo necessitando de ajustes na amplificação do sinal. Por esse motivo a maioria dos ativímetros possui teclas de seleção para diversos tipos de isótopos.

FIGURA 7: Esquema da câmara de ionização do ativímetro ⁽²⁴⁾.

A blindagem ao redor do poço (câmara de ionização) é uma medida de proteção radiológica e também contribui para a redução da radiação de fundo. A espessura da parede de uma câmara deve ser relativamente grande para suportar a pressão do gás emanado. Devido à colocação da fonte no interior do poço a dependência da resposta da câmara, da posição e forma de uma fonte é minimizada.

2.7 Testes de Controle de Qualidade do Ativímetro

Vários fatores interferem na exatidão da dose apresentada pelos ativímetros. Antes de ser disponibilizado para comercialização, o ativímetro após sua fabricação é submetido à calibração utilizando um jogo de fontes certificadas. O fabricante limita sua exatidão inicial para uma variação entre $\pm 1\%$ e $\pm 5\%$. Com o tempo essa exatidão pode variar devido às mudanças de pressão no gás da câmara e da atração eletrônica. Para garantir o bom funcionamento do instrumento, devido a essas variações, foram estabelecidos testes regulares para serem aplicados em periodicidades específicas.

Existem três tipos de testes que fazem parte de um programa de controle de qualidade: (I) testes de aceitação, (II) testes de referência, (III) testes operacionais.

(I) Os testes de aceitação devem ser realizados após a aquisição de um novo ativímetro pelo SMN. Fazem parte dos testes de aceitação: inspeção física (luz do display, bateria, suporte, fiação, etc), precisão, exatidão, linearidades de resposta da atividade e radiação de fundo;

(II) Para verificação do bom desempenho do aparelho são realizados periodicamente os testes de referência relacionados na TAB. 7, compreendidos em testes de exatidão, precisão, linearidade e radiação de fundo. Esses testes devem obedecer a limites de aceitação estabelecidos pela norma CNEN ⁽⁸⁾.

TABELA 7: Testes estabelecidos pela CNEN para controle de qualidade de ativímetros.

Teste	Frequência	Fontes recomendadas	Limites de Aceitação
Precisão	semestral	^{57}Co , ^{133}Ba ou ^{137}Cs	10%
Exatidão	semestral	^{57}Co , ^{133}Ba ou ^{137}Cs	5%
Linearidade	semestral	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	20%
Reprodutibilidade	anual	^{57}Co ou ^{133}Ba	5%

(III) Nos testes operacionais são inclusos os de reprodutibilidade e radiação de fundo ⁽⁴⁰⁾ e são realizados em conjunto com os testes diários.

A periodicidade para os testes de controle de qualidade dos ativímetros recomendados por órgãos internacionais difere-se pouco dos recomendados pela CNEN e que estão apresentados na TAB. 8 ^(8,39,33).

TABELA 8: Periodicidade para a realização dos testes estabelecidos por órgãos internacionais para controle de qualidade em ativímetros ⁽³³⁾.

	Precisão	Exatidão	Linearidade	Geometria
IAEA	trimestral	trimestral	Trimestral	N. E.
NPL	anual	anual	Anual	N. E.
ANSI	anual	diário	Diário	na instalação
NCR	anual	diário	Diário	na instalação
LNHB	anual	diário	Diário	N. E.

N. E.: não especificado

Os testes de: ajuste automático, tensão e radiação de fundo devem ser realizados diariamente e são recomendados pelos Laboratórios: National Physical Laboratory (NPL); National Henri Becquerel (LNHB) ⁽⁴¹⁾; CIEMAT⁽²¹⁾; e também pelo próprio fabricante através de seu manual do usuário ^(42,43).

2.7.1 Precisão e Exatidão

O teste de precisão refere-se ao grau de concordância entre as várias indicações do valor de uma mesma grandeza dentro de um conjunto de medidas ou instrumentos, ou seja, a média durante dez aquisições consecutivas. A exatidão representa a variação da leitura da atividade média em relação à atividade corrigida da fonte padrão, ou seja, refere-se ao grau de proximidade ou concordância entre o valor medido e o valor verdadeiro ^(8,39,40).

No Brasil, de acordo com a norma CNEN NN 3.05, os resultados dos testes de precisão e exatidão devem apresentar valores do desvio percentual

máximo de $\pm 5\%$ e $\pm 10\%$ respectivamente ⁽⁸⁾. Segundo a *IAEA* ⁽⁴⁾ e a *European Pharmacopoeia* ⁽⁴⁴⁾ o valor do teste de exatidão não deve exceder o valor de desvio percentual de $\pm 5\%$ ^(4,9,13,45)

A norma CNEN NN 3.05 também estabelece quais radionuclídeos devem ser utilizados, a periodicidade dos testes e os limites que os ativímetros devem apresentar. No entanto, não existem recomendações claras quanto aos procedimentos de realização destes testes.

Alguns estudos sugerem que os testes de precisão e exatidão devem ser realizados também com os radionuclídeos utilizados clinicamente e não apenas com aqueles determinados por normas ^(37,33).

2.7.2 Linearidade

Este teste verifica se a resposta do ativímetro é linear entre os diferentes intervalos de leitura ⁽⁸⁾. Para realizar esse teste é escolhida uma fonte de meia-vida física baixa e com atividade mais próxima à leitura máxima do ativímetro. O teste deve ser realizado com medições sequenciais, com intervalos de aproximadamente 10 segundos entre as leituras. Esta sequência deve ser realizada até que a atividade da fonte utilizada esteja próxima à radiação de fundo ⁽⁴⁰⁾.

Geralmente é utilizada uma fonte de ^{99m}Tc observando seu decaimento ($T_{1/2} \approx 6$ h). São registradas 10 medidas sucessivas para cada intervalo de tempo e para avaliação dos dados é necessário subtrair a radiação de fundo. Os valores corrigidos são plotados em um gráfico tipo monolog, como apresentado na FIG.8. No Brasil o limite de aceitação para este teste é de $\pm 20\%$. ⁽⁸⁾.

FIGURA 8: Representação gráfica de um teste de linearidade para um sistema de referência utilizando uma fonte de ^{99m}Tc (33).

2.7.3 Estabilidade

A estabilidade de um sistema de medida é verificada pela realização e avaliação dos testes de repetibilidade e de reprodutibilidade.

Repetibilidade: é definida pela realização de medições sucessivas de um mesmo mensurando sob as mesmas condições de medição. Pode ser expressa, quantitativamente, em função das características da dispersão dos resultados (46).

Reprodutibilidade: com este teste verifica-se o grau de concordância entre os resultados das medições de um mesmo mensurando, efetuadas sob condições variadas de medição, que pode incluir diferentes locais, operadores de sistemas de medição, e medições repetidas nas mesmas condições ou objetos semelhantes (46).

A CNEN recomenda que este teste seja realizado utilizando-se uma fonte de ^{57}Co ou ^{133}Ba , mas o NPL recomenda fontes radioativas que possuam

meia-vida longa como o ^{137}Cs e sem presença de quaisquer impurezas. O limite de aceitação é de até $\pm 5\%$ da medida de atividade para a fonte de ^{137}Cs ⁽⁸⁾.

2.7.4 Ajuste automático

O teste de ajuste automático, também conhecido como auto zero, é compreendido como uma verificação automática do ativímetro. Ele fornece um parâmetro expresso em valor que pode ser observado no visor do eletrômetro. É o ponto inicial de funcionamento do equipamento, ou seja, deve ser executado diariamente e o valor obtido deverá ser sempre comparado com os valores anteriores e mantido constante. Uma variação poderá significar a necessidade de manutenção.

Existem alguns equipamentos que permitem o ajuste desse valor quando o mesmo é um número diferente de zero ⁽⁴¹⁾. O procedimento deve ser realizado sem nenhuma fonte dentro do poço ou próximo do ativímetro.

2.7.5 Tensão

A tensão de operação indicada pelo fabricante é a tensão na qual se obtém a maior eficiência de contagem. Portanto, diariamente deve ser feita a sua verificação para garantir o bom funcionamento do instrumento. O fabricante determina o limite máximo de variação desta tensão. Normalmente esta medição é feita por uma tecla específica do próprio equipamento.

2.7.6 Radiação de fundo

O teste de radiação de fundo (*background*) deve ser realizado diariamente e comparado com os resultados anteriores. O ambiente onde está localizado o ativímetro deve ser mantido com o mínimo possível de material que possa influenciar nas medições. O fabricante determina o limite de aceitação desses valores que normalmente estão entre 1MBq e 20MBq.

Um aumento inesperado nas medidas de radiação de fundo pode indicar contaminação do ativímetro ou fontes radioativas próximas ao equipamento ⁽¹⁶⁾.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta seção serão apresentados os ativímetros, as fontes de radiação para o programa de controle de qualidade, as amostras fornecidas pela Diretoria de Radiofarmácia (DIRF) do IPEN para o estudo em relação à geometria e os procedimentos utilizados para o desenvolvimento deste trabalho.

3.1 Instalação

Este trabalho foi desenvolvido utilizando duas instalações pertencentes ao IPEN: Laboratório de Calibração de Instrumentos da Gerência de Metrologia das Radiações (GMR) e sala de calibração de ativímetros da Diretoria de Radiofarmácia (DIRF).

3.2 Equipamentos e Sistemas de Medição

Os ativímetros testados nesse trabalho foram: o sistema de referência, padrão secundário NPL-CRC® *radionuclide calibrator* e o sistema terciário Capintec *basic* CRC®-15BT. São constituídos de duas partes: o console onde está situado o eletrômetro e a câmara de ionização. Possuem uma característica única em relação a outros sistemas que utilizam câmara de ionização, pois fornecem respostas em leituras diretas, ou seja, podem ser observadas em seu visor em unidades de atividade como curie (Ci) e/ou bequerel (Bq), devido ao seu circuito eletrônico.

Os dois equipamentos utilizados neste trabalho permitem efetuar cálculos de decaimentos, testes diários pré-estabelecidos, ajuste de tensão e conversão de unidades de medidas, de Bq para Ci, ou vice-versa. A leitura máxima permitida é de até 300 GBq para o ^{99m}Tc e para todos os outros radionuclídeos é de 240 GBq⁽¹³⁾.

Os dois ativímetros são da marca Capintec e a forma de operação é muito parecida entre eles. Não há necessidade de correções em suas respostas devido às condições ambientais*, pois sua câmara de ionização do tipo poço é pressurizada. Os resultados das medições são apresentados no visor dos eletrômetros e pode ser instalada uma impressora para os registros necessários.

Após a instalação é necessário aguardar pelo menos 30 minutos antes de seu uso para completa estabilização e depois disso recomenda-se que permaneça ligado diariamente.

3.2.1 Sistema de Referência

O sistema de referência padrão secundário é da marca Capintec, modelo NPL-CRC® *radionuclide calibrator*, número de série 111113, fabricado pela *Southern Scientific plc*, com rastreabilidade ao *National Physical Laboratory (NPL)* apresentado na FIG. 9.

* Temperatura, pressão atmosférica e umidade do ar.

FIGURA 9: Sistema de referência padrão secundário NPL-CRC®
(ativímetro de referência)

3.2.2 Sistema de trabalho

O sistema a ser utilizado como padrão de trabalho é da marca Capintec, modelo CRC®-15BT, número de série 180020, calibrado pelo *Accredited Dosimetry Calibration Laboratory da Medical Radiation Research Center – University of Wisconsin*, com rastreabilidade ao *National Institute of Standard and Technology (NIST)* apresentado na FIG.10.

FIGURA 10: Sistema padrão terciário CRC®-15 BT
(ativímetro de trabalho)

3.3 Fontes Padrão de Referência

Um conjunto de fontes padrão utilizado como referência foi cedido pelo Centro de Tecnologia das Radiações (CTR) do IPEN para realização dos testes de controle de qualidade. São três fontes seladas: ^{133}Ba , ^{57}Co e ^{137}Cs , apresentadas na FIG.11.

FIGURA 11: Conjunto de fontes padrão: ^{133}Ba , ^{57}Co e ^{137}Cs

Cada fonte padrão é fornecida em frasco de polietileno de 27 ml com distribuição uniforme do elemento ativo em 20 ml de resina epóxi, composto por uma densidade de aproximadamente $1,0 \text{ g/cm}^3$, apresentado na FIG.12 ⁽⁴⁷⁾.

FIGURA 12: Esquema de uma fonte padrão Eckert & Ziegler.

Estas fontes foram fabricadas pela empresa Alemã *Eckert & Ziegler Isotope Products (E&Z)*, com certificados de rastreabilidade ao *National Institute of Standards and Technology (NIST)*. Na TAB. 9 estão relacionadas suas características.

TABELA 9: Principais características das fontes *E&Z*.

Radionuclídeos	Energia do fóton principal (keV)	Atividade (MBq)	T _{1/2}	Incerteza (%)	Data de referência
¹³³ Ba	81; 356	9,5	10,574 ± 0,0041 a	± 3,0	01/11/09
⁵⁷ Co	122	206,8	271,79 ± 0,09 d	± 3,0	01/13/10
¹³⁷ Cs	662	7,3	30,17 ± 0,16 a	± 3,0	01/11/09

3.4 Fontes não seladas

As principais características das fontes não seladas fornecidas pelo DIRF estão relacionadas na TAB. 10. Devido à dificuldade de fornecimento das amostras com a mesma atividade, foi utilizado então o mesmo volume (4 ml), em todos os casos. Os valores de atividades demonstrados foram medidos com o ativímetro de referência, o NPL-CRC®.

TABELA 10: Principais características das amostras radioativas fornecidas pelo DIRF

Radionuclídeos	Energia do fóton principal (keV)	Atividade (MBq) Frascos		T _{1/2}	Incerteza
		IPEN	NPL		
⁶⁷ Ga	93	164,2	154,0	3,26154 ± 0,00054 d	0,00015
¹³¹ I	364	74,2	76,9	8,0197 ± 0,0022 d	0,0005
²⁰¹ Tl	69, 83, 135	163,5	209,0	3,0456 ± 0,0015 d	0,0004
^{99m} Tc	140	1245,7	1173,7	6,00718 ± 0,00087 d	0,00015

Fonte: National Institute of Standards and Technology ⁽⁴⁸⁾

3.5 Frascos de vidro

Foram utilizados dois tipos de frascos de vidro de geometrias diferentes denominados: Frasco IPEN e Frasco NPL-P6, conforme FIG.13. As dimensões destes frascos podem ser verificadas na TAB. 11

FIGURA 13: Frascos de vidro tipos: (a) NPL-P6, (b) IPEN

TABELA 11: Dimensões dos frascos utilizados para o teste de geometria.

Frascos Tipo:	IPEN	NPL-P6
Altura (mm)	$57,80 \pm 0,05$	$54,00 \pm 0,75$
Diâmetro (mm)	$26,50 \pm 0,05$	$21,75 \pm 0,25$
Espessura da parede (mm)	$1,50 \pm 0,04$	$1,2 \pm 0,1$
Volume máximo (ml)	22,9	13,8

3.6 Métodos

Todos os procedimentos apresentados neste trabalho foram aplicados igualmente para os dois atívimetros: NPL-CRC® e CRC®-15BT.

Para realização dos testes a fonte radioativa foi colocada no seu suporte de acrílico e introduzida dentro da cavidade interna da câmara de ionização (poço). A radiação ionizante que passa pelo volume sensível da câmara ioniza o gás (argônio) e produz corrente elétrica cuja magnitude é proporcional à atividade do radionuclídeo que está sendo analisado.

3.6.1 Testes: Ajuste automático, Tensão e Radiação de Fundo

Para a realização destes testes diariamente foram seguidas as recomendações internacionais e do próprio manual do fabricante ^(16,21,41,42,43).

Antes do início dos procedimentos deve-se assegurar que não há nenhum tipo de fonte próxima ao equipamento ou dentro do poço da câmara de ionização.

A seqüência de teclas que devem ser selecionadas para cada teste seguiu o fluxograma demonstrados na FIG. 14.

FIGURA 14: Fluxograma representando a sequência realizada para os testes diários em um ativímetro típico

3.6.2 Testes de Precisão e Exatidão

Foi utilizado o conjunto de fontes da Eckert & Ziegler Isotope Products (FIG.11 e TAB. 9) cada fonte foi colocada no poço da câmara de ionização e selecionada a tecla correspondente ao radionuclídeo utilizado. Após a estabilização do aparelho, foram realizadas 10 leituras com um intervalo de tempo de 30 segundos entre elas.

O teste de precisão foi calculado pelo desvio percentual (P) entre a medida da atividade individual (A_i) e a média das medidas ($\bar{A}$) conforme equação 4 (8,9,13,33).

$$P (\%) = 100 \times \frac{(A_i - \bar{A})}{\bar{A}} \quad (4)$$

Onde: $\bar{A}$ = Média aritmética das medidas da atividade

A_i = Atividade da fonte individual

O teste de exatidão (E) foi calculado pelo desvio percentual entre a média das atividades medidas ($\bar{A}$) em relação à média das dez primeiras medidas no sistema padrão com correção para o decaimento ($\bar{A}_{10}$), dado pela equação 5 (8,9,13,33):

$$E(\%) = 100 \times \frac{(\bar{A} - \bar{A}_{10})}{\bar{A}_{10}} \quad (5)$$

Onde: $\bar{A}$ = Média aritmética de todas as medidas de atividade

$\bar{A}_{10}$ = Média aritmética das dez primeiras medidas no sistema padrão com correção do decaimento para a data em que foi efetuado o teste.

3.6.3 Teste de Linearidade

Esse teste foi realizado com uma fonte de ^{99m}Tc fornecida pelo DIRF em 4ml de solução salina num frasco tipo penicilina com volume máximo de 20ml, com atividade inicial de 5,1 GBq. A fonte foi inserida no poço e após a estabilização do ativímetro iniciaram-se as medições. As respostas dos ativímetros foram registradas e apresentadas graficamente acompanhando seu decaimento.

3.6.4 Teste de Estabilidade

Para garantir o controle de qualidade do equipamento referente à sua estabilidade foram aplicados os testes de repetibilidade e reprodutibilidade. O teste foi realizado periodicamente igualmente nos dois ativímetros utilizando-se uma fonte de ^{137}Cs (TAB. 9).

O valor verdadeiro utilizado para a comparação dos resultados foi calculado pela média aritmética das 10 primeiras medidas realizadas no ativímetro padrão secundário.

Os resultados registrados foram apresentados graficamente com a atividade em função do tempo. Foram realizadas 10 leituras sucessivas com intervalo de tempo de 30 segundos entre elas diariamente.

3.6.5 Teste de Geometria

Para a realização do teste de geometria foram utilizadas amostras dos radionuclídeos ^{67}Ga , ^{131}I , ^{201}Tl e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ inseridos em frascos de vidro tipo IPEN e NPL-P6, conforme TABs. 10 e 11, respectivamente.

As amostras foram cedidas pelo DIRF diluídas homogeneamente em 4ml de solução salina. Foram realizadas 10 medições consecutivas com intervalo de 30 segundos entre elas.

Os resultados das medições realizadas com o frasco tipo IPEN foram registrados e comparados com o de referência NPL-P6. O fator de correção referente ao tipo de recipiente da amostra foi dado por ⁽⁴¹⁾:

$$\text{Fator de correção do recipiente} = \frac{\bar{A}_s}{\bar{A}_{fp}} \quad (6)$$

Onde: $\bar{A}_s$ = Média das atividades medidas no frasco tipo NPL-P6

$\bar{A}_{fp}$ = Média das atividades medidas no frasco tipo IPEN

3.6.6 Incertezas

Para a estimativa das incertezas apresentadas nas medições realizadas em laboratório foram utilizadas as recomendações do Guia Para a Expressão da Incerteza de Medição ⁽⁴⁹⁾ e foram consideradas as incertezas do tipos A e B, para um nível de confiança de 95% (k=2).

Para estimar a incerteza do tipo A para cada medição foi calculado o desvio padrão e o desvio padrão da média e para a incerteza do tipo B foi considerado a resolução dos equipamentos, a calibração das fontes pelo fabricante, e a resolução do paquímetro usado na medição da espessura dos frascos.

A incerteza do fator de correção para a geometria foi calculada a partir da propagação de incertezas em variáveis correlacionadas conforme equação 7 ⁽⁵⁰⁾:

$$\frac{\sigma_{FC}}{FC} = \sqrt{\left(\frac{\sigma_{\bar{A}_s}}{\bar{A}_s}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_{\bar{A}_f}}{\bar{A}_f}\right)^2 - 2 \frac{\text{cov}(\bar{A}_s, \bar{A}_{fp})}{\bar{A}_s \cdot \bar{A}_f}} \quad (7)$$

Onde: σ_{FC} = incerteza do fator de correção

FC = fator de correção

Em que: $\sigma_{\bar{A}_s} = \frac{\sqrt{\frac{A's}{T_{amostra}} + \frac{BG}{T_{BG}}}}{\sqrt{n}} \quad (8)$

$$\sigma_{\bar{A}_f} = \frac{\sqrt{\frac{A'fp}{T_{amostra}} + \frac{BG}{TB}}}{\sqrt{n}} \quad (9)$$

$$\text{cov}(\overline{A}_s, \overline{A}_{fp}) = \sqrt{\frac{\overline{BG}}{T_{BG}}} \quad (10)$$

$\sigma_{\overline{A}_s}$ = propagação de incerteza para a média das atividades medidas no frasco NPL-P6

$\sigma_{\overline{A}_{fp}}$ = propagação de incerteza para a média das atividades medidas no frasco IPEN

$\overline{A}'_s$ = atividade líquida (descontado o background) para o frasco NPL-P6

$\overline{A}'_{fp}$ = atividade líquida (descontado o background) para o frasco IPEN

T_{amostra} = tempo de medida da amostra

T_{BG} = tempo de medida do background

n = tamanho da amostra ou número de medidas

4 RESULTADOS

Nesta seção serão apresentados os resultados obtidos no programa de controle de qualidade do sistema de referência e também os fatores de correção para geometria dos frascos que são utilizados na calibração de ativímetros e para a distribuição dos radiofármacos produzidos pelo IPEN.

4.1 Testes de Controle de Qualidade

Os testes de ajuste automático, tensão, radiação de fundo, exatidão, precisão e reprodutibilidade foram aplicados regularmente sempre antes qualquer utilização dos ativímetros para quaisquer outros testes. O teste de linearidade foi realizado apenas uma vez e o de geometria uma vez para cada radionuclídeo.

4.1.1 Testes de Ajuste automático, Radiação de Fundo e Tensão

Ajuste Automático: o valor de referência sugerido pelo fabricante para o NPL-CRC® é 0,03 mV e para o CRC®-15BT -0,50 mV. O comportamento dos dois ativímetros foi estável não apresentando nenhuma variação destes valores, obedecendo ao limite de aceitação de $\pm 5\%$ sugerido pelo manual do fabricante.

Radiação de Fundo: durante o período de teste, diariamente foram registradas dez medições. O ativímetro NPL-CRC®, apesar de ter apresentado valores maiores em relação ao CRC®-15BT, nenhum valor ultrapassou o intervalo aceitável pelo fabricante ($> 1\text{MBq}$ e $< 20\text{MBq}$).

Tensão: Os dois ativímetros apresentaram constância nos resultados e dentro do limite sugerido pelo fabricante ($< 1.512\text{V}$ e $< 504,7\text{V}$) para os sistemas de referência e de trabalho respectivamente. Cada valor apresentado na TAB. 12 representa uma média de dez medições. Os resultados obtidos nos testes de ajuste automático, radiação de fundo e tensão estão apresentados na TAB. 12.

TABELA 12: Resultados obtidos para os testes de Ajuste Automático, Radiação de Fundo e Tensão para os dois ativímetros estudados.

NPL-CRC®			CRC-15BT®		
Ajuste Automático	Radiação de Fundo	Tensão	Ajuste Automático	Radiação de Fundo	Tensão
(mV)	(MBq)	(V)	(mV)	(MBq)	(V)
0,05	$0,380 \pm 0,014$	1460	-0,50	$0,052 \pm 0,012$	500,80
0,05	$0,390 \pm 0,008$	1460	-0,50	$0,270 \pm 0,015$	500,80
0,05	$0,370 \pm 0,015$	1460	-0,50	$0,114 \pm 0,002$	500,80
0,05	$0,390 \pm 0,008$	1460	-0,50	$0,118 \pm 0,004$	500,80
0,05	$0,389 \pm 0,010$	1460	-0,50	$0,133 \pm 0,003$	500,80
0,05	$0,387 \pm 0,009$	1460	-0,50	$0,118 \pm 0,010$	500,80
0,05	$0,380 \pm 0,014$	1460	-0,50	$0,107 \pm 0,007$	500,50
0,05	$0,380 \pm 0,014$	1460	-0,50	$0,163 \pm 0,012$	501,10
0,05	$0,370 \pm 0,015$	1460	-0,50	$0,148 \pm 0,005$	499,40
0,05	$0,373 \pm 0,014$	1460	-0,50	$0,155 \pm 0,004$	500,20
0,05	$0,370 \pm 0,015$	1460	-0,50	$0,144 \pm 0,002$	499,90
0,05	$0,352 \pm 0,007$	1460	-0,50	$0,163 \pm 0,005$	501,10
0,05	$0,365 \pm 0,008$	1460	-0,50	$0,120 \pm 0,007$	500,20
0,05	$0,385 \pm 0,013$	1460	-0,50	$0,111 \pm 0,002$	499,90
0,05	$0,373 \pm 0,014$	1460	-0,50	$0,103 \pm 0,010$	500,50
0,05	$0,365 \pm 0,011$	1460	-0,50	$0,135 \pm 0,006$	499,60
0,05	$0,387 \pm 0,009$	1460	-0,50	$0,142 \pm 0,012$	500,20
0,05	$0,375 \pm 0,012$	1460	-0,50	$0,117 \pm 0,008$	500,20

No caso dos testes de ajuste automático não foram observadas variações nas suas leituras em todo o intervalo sua realização. Já para o teste de tensão, embora observado algumas variações na medida com o ativímetro CRC-15BT, a coleta destes valores não permite que se realizem dez medições.

4.1.2 Testes de Precisão e Exatidão

Precisão: o desvio percentual máximo entre a medida da atividade individual (A_i) com relação à média ($\bar{A}$) das atividades medidas esteve menor que 0,32% para todos os testes realizados, não ultrapassando o limite recomendado de $\pm 5\%$, apresentando assim resultados satisfatórios com confiabilidade de 95% ⁽⁸⁾. Os resultados obtidos podem ser vistos nas TABs. 13, 14 e 15, para as fontes de ^{133}Ba , ^{137}Cs e ^{57}Co , respectivamente.

TABELA 13: Resultados obtidos para o teste de precisão com a fonte padrão de ^{133}Ba .

Bário -133			
NPL-CRC® $\bar{A} = 8,03 \pm 0,02$		CRC®-15BT $\bar{A} = 7,93 \pm 0,01$	
Ai (MBq)	Precisão (%)	Ai (MBq)	Precisão (%)
$8,05 \pm 0,02$	0,32	$7,93 \pm 0,01$	0,08
$8,05 \pm 0,02$	0,32	$7,93 \pm 0,01$	0,08
$8,03 \pm 0,01$	0,07	$7,93 \pm 0,02$	0,08
$8,00 \pm 0,02$	-0,30	$7,90 \pm 0,03$	-0,30
$8,01 \pm 0,02$	-0,17	$7,90 \pm 0,03$	-0,30
$8,04 \pm 0,01$	0,20	$7,93 \pm 0,02$	0,08
$8,05 \pm 0,02$	-0,05	$7,93 \pm 0,02$	0,08
$8,00 \pm 0,02$	-0,30	$7,93 \pm 0,02$	0,08
$8,01 \pm 0,02$	-0,17	$7,93 \pm 0,01$	0,08
$8,03 \pm 0,01$	0,07	$7,93 \pm 0,01$	0,08

TABELA 14: Resultados obtidos para o teste de precisão com a fonte padrão de ^{137}Cs .

Césio - 137			
NPL-CRC® $\bar{A} = 6,93 \pm 0,02$		CRC®-15BT $\bar{A} = 7,40 \pm 0,02$	
Ai (MBq)	Precisão (%)	Ai (MBq)	Precisão (%)
$6,92 \pm 0,02$	-0,19	$7,41 \pm 0,04$	0,16
$6,95 \pm 0,03$	0,25	$7,37 \pm 0,01$	-0,38
$6,96 \pm 0,03$	0,39	$7,37 \pm 0,01$	-0,38
$6,95 \pm 0,01$	0,25	$7,41 \pm 0,03$	0,16
$6,95 \pm 0,03$	0,25	$7,41 \pm 0,02$	0,16
$6,92 \pm 0,02$	-0,19	$7,41 \pm 0,02$	0,16
$6,92 \pm 0,02$	-0,19	$7,41 \pm 0,02$	0,16
$6,92 \pm 0,02$	-0,19	$7,41 \pm 0,03$	0,16
$6,92 \pm 0,02$	-0,19	$7,37 \pm 0,02$	-0,38
$6,92 \pm 0,02$	-0,19	$7,41 \pm 0,04$	0,16

TABELA 15: Resultados obtidos para o teste de precisão com a fonte padrão de ^{57}Co .

Cobalto -57			
NPL-CRC® $\bar{A} = 169,3 \pm 0,08$		CRC®-15BT $\bar{A} = 170,0 \pm 0,19$	
Ai (MBq)	Precisão (%)	Ai (MBq)	Precisão (%)
$169,2 \pm 0,01$	-0,1	$170,0 \pm 0,02$	0
$169,2 \pm 0,01$	-0,1	$170,0 \pm 0,02$	0
$169,3 \pm 0,02$	0	$170,0 \pm 0,02$	0
$169,4 \pm 0,01$	0,1	$170,4 \pm 0,01$	0,2
$169,3 \pm 0,02$	0	$170,0 \pm 0,01$	0
$169,4 \pm 0,01$	0,1	$170,0 \pm 0,01$	0
$169,3 \pm 0,02$	0	$170,0 \pm 0,01$	0
$169,2 \pm 0,01$	-0,1	$169,6 \pm 0,02$	-0,2
$169,3 \pm 0,02$	0	$170,0 \pm 0,02$	0
$169,4 \pm 0,02$	0,1	$170,0 \pm 0,02$	0

Exatidão: o limite de aceitação é de $\pm 10\%$ com confiabilidade de 90% recomendado pela norma da CNEN ⁽⁸⁾. Todos os testes realizados foram satisfatórios não ultrapassando o limite recomendado. Na TAB. 16 pode ser observado os resultados do teste de exatidão, que é o desvio percentual entre a média das atividades medidas (10 medidas) e a atividade da fonte padrão já com a aplicação do fator de correção para o decaimento.

TABELA 16: Resultados obtidos para o teste de exatidão para as fontes de referência nos dois ativímetros.

	NPL-CRC®			CRC®-15BT		
	$\bar{A}$ (MBq)	A (MBq)	Exatidão (%)	$\bar{A}$ (MBq)	A (MBq)	Exatidão (%)
Bário -133	8,03	8,01	0,27	7,93	7,90	0,29
Césio -137	6,93	6,92	0,14	7,40	7,38	0,26
Cobalto - 57	169,3	169,2	0,06	170,0	169,9	0,06

4.1.3 Teste de Linearidade

O resultado do teste de linearidade pode ser observado na FIG.15. A resposta dos dois ativímetros foi acompanhada pelo decaimento de uma fonte de ^{99m}Tc , com atividade inicial de 5,01 (GBq).

Os dias e horários das medidas foram registrados em intervalo de tempo de uma hora entre elas por um período de 56 horas.

O sistema de referência (NPL-CRC®) e o de trabalho (CRC®-15BT) apresentaram resultados dentro do limite de aceitação recomendado pelo manual do fabricante ($\pm 10\%$), assim os dois ativímetros revelaram respostas lineares entre os valores da atividade medida e a curva teórica estando em concordância com os valores experimentais.

FIGURA 15: Teste de linearidade da resposta dos ativímetros utilizando a fonte ^{99m}Tc , com atividade inicial de 5,01 GBq. Intervalo de medidas: 56 horas.

4.1.4 Teste de Estabilidade

Para o teste de estabilidade foi realizada uma sequência de medições com a fonte padrão de ^{137}Cs . As 10 primeiras medições foram utilizadas para a determinação do valor a ser utilizado como referência, o máximo coeficiente de variação obtido foi de 1% e o aceitável é de 5% ⁽⁵¹⁾.

Nas FIGs 16 e 17 observa-se a estabilidade ao longo do tempo (desvio padrão da média) do sistema de referência e de trabalho, respectivamente. No sistema de referência a variação máxima de seus resultados foi 1% durante todo o período de testes e no sistema de trabalho 1,5% estando assim dentro do limite de aceitação recomendado pelos protocolos internacionais ^(16,41).

FIGURA16: Teste de estabilidade do ativímetro de referência - NPL-CRC[®] utilizando fonte padrão de ^{137}Cs

FIGURA17: Teste de estabilidade do ativímetro de referência - CRC[®]-15BT utilizando fonte padrão de ^{137}Cs

4.1.5 Teste de Geometria

Neste teste foi avaliada a variação da atividade medida em função da geometria do frasco, considerando-se a diferença entre a geometria do frasco utilizado na calibração de ativímetros e aquele utilizado na calibração do ativímetro de referência, conforme especificações descritas no item 3.5 (TAB. 11). Foram realizadas 10 medições de atividade consecutivas com intervalo de tempo de 30 segundos entre elas. O desvio relativo em relação aos dois tipos de frascos para cada ativímetro e para cada amostra podem ser vistos nas TABs. 17, 18, 19 e 20:

TABELA 17: Variação na resposta dos ativímetros em relação à diferença de dimensão dos frascos (referência frasco tipo NPL-P6), com ^{67}Ga . Volume da amostra: 4 ml.

Galio -67		
Tipo de Frasco	Ativímetros	
	NPL-CRC [®] (MBq)	CRC [®] -15BT (MBq)
NPL-P6	154,03 $\pm$ 0,13	152,58 $\pm$ 0,19
IPEN	164,27 $\pm$ 0,13	162,41 $\pm$ 0,90
Fator de Correção	0,938 $\pm$ 0,001	0,940 $\pm$ 0,005
Desvio Relativo (%)	6,65	6,43

TABELA 18: Variação na resposta dos ativímetros em relação à diferença de dimensão dos frascos (referência frasco tipo NPL-P6), com ^{131}I . Volume da amostra: 4 ml.

Iodo - 131		
Tipo de Frasco	Ativímetros	
	NPL-CRC [®] (MBq)	CRC [®] -15BT (MBq)
NPL-P6	76,94 $\pm$ 0,05	92,86 $\pm$ 0,02
IPEN	74,20 $\pm$ 0,05	90,09 $\pm$ 0,20
Fator de Correção	1,037 $\pm$ 0,001	1,031 $\pm$ 0,002
Desvio Relativo (%)	3,56	2,98

TABELA 19: Variação na resposta dos ativímetros em relação à diferença de dimensão dos frascos (referência frasco tipo NPL-P6), com ^{201}Tl . Volume da amostra: 4 ml.

Tálio -201		
Tipo de Frasco	Ativímetros	
	NPL-CRC® (MBq)	CRC®-15BT (MBq)
NPL-P6	209,01 ± 0,03	194,44 ± 0,20
IPEN	163,45 ± 0,11	150,97 ± 0,25
Fator de Correção	1,279 ± 0,001	1,288 ± 0,002
Desvio Relativo (%)	21,80	22,36

TABELA 20: Variação na resposta dos ativímetros em relação à diferença de dimensão dos frascos (referência frasco tipo NPL-P6), com $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Volume da amostra: 4 ml.

Tecnécio - 99m		
Tipo de Frasco	Ativímetros	
	NPL-CRC® (MBq)	CRC®-15BT (MBq)
NPL-P6	1173,70 ± 0,68	1117,15 ± 0,35
IPEN	1246,10 ± 0,99	1185,58 ± 0,84
Fator de Correção	0,942 ± 0,001	0,942 ± 0,001
Desvio Relativo (%)	6,17	6,13

A diferença encontrada nas medições com os 2 ativímetros mostra a necessidade de calibração do instrumento que está sendo utilizado. Neste caso, o instrumento de referência, o NPL-CRC, tendo sido calibrado no Laboratório Primário de Dosimetria Inglês, NPL, será a nossa referência na calibração do CRC-15BT. Portanto, no uso deste último deverá ser aplicado um fator de calibração para que o resultado seja o mais próximo possível do instrumento de referência.

No entanto, a diferença encontrada na medição com os dois frascos, demonstra a necessidade de correção também para o tipo de frasco que está sendo

utilizado. Percebe-se que um desvio de até 22% pode ocorrer se isto não for levado em consideração, no caso da amostra de ^{201}Tl .

Portanto, as calibrações dos ativímetros do IPEN utilizados na medida dos radiofármacos que são fornecidos aos diversos SMN deverão ser corrigidas utilizando os fatores de correção constantes na TAB. 21.

TABELA 21: Fatores de correção para geometria do frasco

Radiofármacos	Fator de correção	
	NPL-CRC [®]	CRC [®] -15 BT
Gálio - 67	$0,938 \pm 0,001$	$0,940 \pm 0,005$
Iodo - 131	$1,037 \pm 0,001$	$1,031 \pm 0,002$
Tálio - 201	$1,279 \pm 0,001$	$1,288 \pm 0,002$
Tecnécio – 99m	$0,942 \pm 0,001$	$0,942 \pm 0,001$

5 CONCLUSÕES

O programa de controle de qualidade implantado para os ativímetros do LCI demonstrou que os dois instrumentos estão em bom estado de funcionamento e o instrumento CRC® - 15 BT, com as devidas correções e calibração, poderá ser utilizado como padrão de trabalho.

Os testes diários de ajuste automático, radiação de fundo e tensão para os dois ativímetros apresentaram resultados satisfatórios e dentro dos limites estabelecidos pelo fabricante.

Para os testes de precisão, exatidão e de reprodutibilidade foi utilizado como referência a norma brasileira para os serviços de medicina nuclear, CNEN-NE 3.05 que recomenda o limite de variação de até 10%, 5% e 5% respectivamente. Neste caso também os resultados foram satisfatórios.

Os resultados obtidos para o teste de repetibilidade apresentaram uma variação sempre menor de 1,5%, estando dentro da recomendação de até 3% da norma internacional IEC 61674 ⁽⁵¹⁾.

A resposta dos ativímetros em relação à linearidade apresentou concordância entre as atividades medidas e a curva teórica para ambos os ativímetros.

Em relação ao teste de geometria dos frascos, foi observada uma variação considerável ao se utilizar um frasco diferente daquele no qual o instrumento de referência foi calibrado. Como o frasco em questão não é mais fabricado, foi necessária a compra de frascos remanescentes diretamente do Laboratório Primário Inglês para a realização deste teste, comparando-se os resultados com os frascos utilizados no IPEN. As medidas foram realizadas para 04 radiofármacos, ⁶⁷Ga, ¹³¹I, ²⁰¹Tl e ^{99m}Tc.

O maior desvio relativo encontrado foi de 22,36 % para o ^{201}Tl . Este teste mostra a necessidade de utilização de fatores de correção relativos à geometria ao se calibrar os ativímetros utilizados na medida da atividade dos radiofármacos enviados aos SMN de todo o Brasil.

Considerando a diferença entre os fatores de correção (de 0,938 a 1,288) encontrados haverá a necessidade, também, de determinação de fatores para todos os outros radiofármacos fornecidos pelo IPEN utilizando o frasco atual.

Deve-se ter em mente que ao se alterar o fabricante dos frascos ou suas dimensões, este estudo deve ser novamente aplicado e novos fatores deverão ser determinados.

6 REFERÊNCIAS

- 1 SIEGEL, J.A. Guide for Diagnostic Nuclear Medicine. Nuclear Regulatory Commission. ***Regulation of Nuclear Medicine***. NRC, Reston Virgínia, 2001.
- 2 AGÊNCIA INTERNACIONAL DE ENERGIA ATÔMICA. Disponível em:<<http://www.iaea.org/NewsCenter/News/2008/needprotection.html>>. Acesso em 05 fev. 2010.
- 3 MENDES, L. C. G., FONSECA, L. M. B., CARVALHO, A. C. P. Proposta de um método de inspeção de radioproteção aplicada em instalações de medicina nuclear. ***Radiol. Bras.***, v. 37, n. 2, p. 115-123, 2004.
- 4 INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. ***Quality assurance for radioactivity measurement in Nuclear Medicine. Technical report Series***. IAEA, TRS 454, Vienna, 2006.
- 5 INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. INTERNATIONAL ELECTROTECHNICAL COMMISSION. ***General requirements for the competence of testing and calibration laboratories***. ISO/IEC 17025, Genève, 2005.
- 6 INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. ***Nuclear medicine resources manual***. IAEA, Vienna, 2006.
- 7 OROPESA, P.; HERNÁNDEZ, A. T.; SERRA, R.; MARTINEZ, E.; VARELA, C. Comparisons of activity measurements with radionuclide calibrators. ***Appl. Radiat. Isot.***, v. 59, p 383-387, 2003.
- 8 COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. CNEN-NN-3.05. ***Requisitos de radioproteção e segurança para serviços de medicina nuclear***. Resolução CNEN-10/96. Diário Oficial da União, 19/4/1996.
- 9 COSTA, A.M. ***Métodos de calibração e de intercomparação de calibradores de dose utilizados em serviços de medicina nuclear***. São Paulo: 1999. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. IPEN/USP.
- 10 VALLEY, J.F.; BULLING; S.; LERESCHE; M.; WASTIEL,C. Determination of the efficiency of commercially available dose calibrators for emitters. ***Radiopharmacy***, v. 31, n.1, 2003.
- 11 WOODS, M.J.; BAKERB, M. Establishing equivalence for activity standards of short-lived radionuclides using the NPL secondary standard

radionuclide calibrator. *Applied Radiation and Isotopes*, v. 60, p. 499–504, 2004.

12 OROPESA, P., SERRA, R., GUTIÉRREZ, S., HERNANDEZ, A.T. A procedure for the standardization of gamma reference sources for quality assurance in activity measurements of radiopharmaceuticals. *Applied Radiation and Isotopes*, v. 56, p. 787–79, 2002.

13 CECATTI, S. G.P.. *Desenvolvimento de sistemas Tandem de activímetros e estabelecimento de dosimetria beta em serviços de medicina nuclear*. São Paulo: 2004. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo. IPEN/USP.

14 SANTOS, J.A.; IWAHARA, A.; OLIVEIRA, A.E.; SILVA, M.A.L.; SILVA, C.J.; TAUHATA, L.; LOPES, R.T. National intercomparison program for radiopharmaceutical activity measurements. *Applied Radiation and Isotopes*, v. 60, p. 523–527, 2004.

15 KOSSERT, K.; THIEME, K. Comparison for quality assurance of ^{99m}Tc activity measurements with radionuclide calibrators. *Applied Radiation and Isotopes*, v. 65, p. 866–871, 2007.

16 NATIONAL PHYSICAL LABORATORY. *Protocol for establishing and maintaining the calibration of medical radionuclide calibrators and their quality control*. A National Measurement Good Practice Guide, n. 93, NPL. Middlesex, United Kingdom, 2006.

17 BAKER, M. Calibration of the NPL secondary standard radionuclide calibrator for the new 10R Schott, Type 1+ vials. *Applied Radiation and Isotopes*, v. 63, p. 71–77, 2005.

18 INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Calibration of radiation protection monitoring instruments*. IAEA, Vienna, 2000 (Safety Report Serie n° 16).

19 INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Absorbed dose determination in external beam radiotherapy*. An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose to Water. IAEA, Vienna, 2000. (Technical Reports Series No. 398).

20 INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Dosimetry in diagnostic radiology: an international code of practice*, IAEA, Vienna, 2007. (Technical Reports Series N° 457).

21 CENTRO DE INVESTIGACIONES ENERGÉTICAS, MEDIOAMBIENTALES Y TECNOLÓGICAS (CIEMAT), Laboratório de

metrologia de radioaciones ionizantes. *Protocolo para la calibración y el uso de activímetros*. Madrid, 2003.

22 SILVA, C. B.. *Caracterização de uma matriz detectora cintiladora para aquisição de imagem 2D da região folicular da glândula tireóide por emissão radioativa usando simulação Monte Carlo*. Rio de Janeiro: 2007. Tese (Doutorado). – Universidade Federal do Rio de Janeiro – COPPE.

23 XAVIER, A. M.; MORO, J. T.; HEILBRON, P. F. *Princípios básicos de segurança e proteção radiológica*. Terceira Edição Revisada. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Setembro de 2006.

24 LABORATÓRIO DE MEDICINA NUCLEAR. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Faculdade de Medicina de Botucatu. Disponível em: <<http://www.scribd.com/doc/19265288/Laboratorio-de-Medicina-Nuclear-Estudo-Dirigido-1-I-Fisica-Medica-Unesp-2006>>. Acesso em 10 mar. 2010.

25 BITELLI, T.. *Física e dosimetria das radiações*. Atheneu. 308 – 310, 2006.

26 OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; FERREIRA, D.; COELHO, P.; VEIGA, F. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. V. 42, n. 2, abr./jun., 2006.

27 VOLKERT, W. A.; HOFFMAN, T. J. Therapeutic Radiopharmaceuticals. *Chemical Review.*, v. 99, p. 2269 – 2292, 1999.

28 HEEG, M. J.; JURISSON, S. S.. The role of inorganic chemistry in the development of radiometal agents for cancer therapy. *Ass. Chemical Review.*, v. 32, p. 1053 – 1060, 1999.

29 JUNIOR, A. C.; *Introdução à Radiologia*. Ed. Rideel, cap. 7, p. 71-72, 2006.

30 DEWERD, L. A.; WAGNER, L. K.. Characteristics of radiation detectors for diagnostic radiology. *Applied Radiation and Isotopes*. v. 50, p. 125-136, 1999.

31 ZIMMERMAN, B.E.; CESSNA, J.T. Experimental determinations of commercial “dose calibrator” settings for nuclides used in nuclear medicine. *Appl. Radiat. Isotopes*. v. 52, p. 615-619, 2000.

32 IWAHARA, A. *Garantia da qualidade em medição de atividade de radiofármacos*. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2001.

- 33 FRAGOSO, M. C. F.. *Implantação de um programa de intercomparação de medidas de atividade de radiofármacos utilizados em serviços de medicina nuclear no Nordeste*. Recife: 2010. Tese (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco.
- 34 CALHOUN, J. M.; GOLAS, D. B.; HARRIS, S. G. Effects of varying geometry on dose calibrator response: cobalt-57 and technetium-99m. *J. Nucl. Med.* v. 28, p. 1478 – 1483, 1987.
- 35 HARRIS, C. C., JASZCZAK, R. J., GREER, K. L.; BRINER, W. H.; COLEMAN, R. E.. Effects of characteristic X-rays on Assay of I-123 by dose calibrator. *J. Nucl. Med.* v. 25, p. 167 – 1370, 1984.
- 36 COSTA, A. M.; CALDAS, L.V.E. Intercomparason and calibration of dose calibrators used in nuclear medicine facilities. *Radiol. Bras.*, v. 36, n 5, p. 293 – 297, 2003.
- 37 BESSA, A. C. M.; COSTA, A. M.; CALDAS, L. V. E. Levantamento do controle de qualidade de calibradores de dose de radiofármacos em serviços de medicina nuclear na cidade de São Paulo. *Radiol. Bras.* v. 51, p. 115-118, 2008.
- 38 DANSEREAU, R. N.; METHE B. M. Dose variance associated with calibration and administration of radiopharmaceuticals. *Am J Health Syst Pharm.* v. 58, p. 580 – 584, 2001.
- 39 AGUADO M.M.; GARCÍA A. D.; NAVARRO A. R. Control de calidad de activímetros. *Rev Esp Med Nucl.* v. 23, p. 434 – 443, 2004.
- 40 INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Quality control of nuclear medicine instruments*. TecDoc-602, 1991.
- 41 LABORATOIRE NATIONAL HENRI BECQUEREL. *Guide d'utilisation et de controle qualité des activimètres*. Societé française de radiopharmacie, França, 2006.
- 42 NATIONAL PHYSICS LABORATORY CAPINTEC NPL – CRC® *Radionuclide calibrator user's manual*. Ramsey, New Jersey, 1997.
- 43 CAPINTEC CRC®-15 BT. *Radioisotope dose calibrator owner's manual*. Pittsburg, PA, 2001.
- 44 EUROPEAN PHARMACOPOEIA: *European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM)*, 4th edn. Council of Europe, Strasbourg, 2002.
- 45 IWAHARA, A; TAUHATA, L.; OLIVEIRA, E.A.E; NÍCOLE, I.G.; ALABARSE, F.G.; XAVIER, A.M.; OLIVEIRA, M.L.; KOSKINAS, M.F;

ALMEIDA, M.C.M. Proficiency test for radioactivity measurements in nuclear medicine. *J Radioanal Nucl Chem* 281:3–6, Budapest, Hungary, 2009.

46 JOINT COMMITTEE FOR GUIDES IN METROLOGY. (BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP and OIML). *International vocabulary of metrology* — Basic and general concepts and associated terms (VIM). France, 2008.

47 ECKERT & ZIEGLER. Isotope Products Laboratories. Disponível em: <<http://www.isotopeproducts.com/>> Acesso em 28 de mar. 2010.

48 NATIONAL INSTITUTE OF STANDARDS AND TECHNOLOGY. *Radionuclide half-life measurements*. Disponível em: <<http://www.nist.gov/phylab/data/half-life.html.cfm>>. Acesso em: 21 de julho de 2010.

49 INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL (INMETRO), *Guia para a expressão da incerteza de medição*. Rio de Janeiro, 2003.

50 VUOLO, J. H. *Fundamentos da teoria de erros*. Editora Edgard Blucher. São Paulo, 1996.

51 INTERNATIONAL ELECTROTECHNICAL COMMISSION. Medical electrical equipment – Dosimeters with ionization chambers and or semiconductor detectors as used in X-ray diagnostic imaging. IEC 61674 Geneva, 1997.