AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**DESENVOLVIMENTO DE UMA METODOLOGIA DE CALIBRAÇÃO
"IN SITU" DE MEDIDORES DE ATIVIDADE**

Lilian Toshie Kuahara

**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
2017**

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Autarquia associada à Universidade de São Paulo

DESENVOLVIMENTO DE UMA METODOLOGIA DE CALIBRAÇÃO
"IN SITU" DE MEDIDORES DE ATIVIDADE

Lilian Toshie Kuahara

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

Versão Original
Versão Original disponível no IPEN

São Paulo
2017

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus, por conceder-me a oportunidade de estudar, e conseguir alcançar com êxito mais essa etapa de minha vida.

À minha orientadora Dra. Maria da Penha Albuquerque Potiens pelo seu ensinamento e dedicação, carinho e paciência no decorrer do trabalho.

À Dra. Linda V.E. Caldas, pelo apoio e disponibilidade sempre que necessário.

À Dra. Letícia Lucente Campos Rodrigues, pela confiança no projeto e pelo empenho em fornecer a estrutura para realização da parte experimental.

Ao Dr. Vitor Vivolo, pela amizade, dedicação, paciência, apoio e disponibilidade sempre que necessário.

À minha professora e amiga Dra. Elaine Wirney Martins pela confiança depositada em mim desde a iniciação científica.

A Diretoria de Radiofarmácia do Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares por permitir a utilização de sua infraestrutura e fornecer os radiofármacos utilizados neste trabalho, em especial à Dra. Regina Célia Gorni Carneiro, Dra. Regina Ribeiro de Lima Bezerra e ao Sr. Luiz Antonio Villela.

Ao setor de controle de qualidade do DIRF-IPEN, por permitir a utilização de seus laboratórios para a realização do trabalho em especial à Dra. Neuza Taeko Okasaki Fukumori e a Dra. Margareth Mie Nakamura Matsuda.

Aos meus pais pelo incentivo constante, por todo amor, esforço, compreensão incansável ao longo de toda a minha vida.

À minha madrinha querida pelo apoio, compreensão e conselhos quando necessários, por ter acreditado que eu chegaria aonde cheguei, e que eu iria mais longe.

À Dra. Elaine Bortoleti de Araujo, pelo apoio e disponibilidade em contribuir na execução deste trabalho.

À Dra. Ivani Bortoleti Melo, Karen Alessandra Kazumi Sato, sempre prestativas e atenciosas contribuindo no aprendizado e realização do trabalho de campo.

Ao IPEN-CNEN/SP, pela infraestrutura para execução deste trabalho e apoio financeiro.

Ao Aldo Ramos de Oliveira pela amizade, dedicação, paciência, apoio e disponibilidade sempre que necessário.

À Dra Kellen Adriana Curci Daros, Bianca Maciel e Eduardo Osório sempre prestativos e atenciosos e pelo apoio e a disponibilidade em contribuir na execução deste trabalho, permitindo a realização do trabalho de campo. (Cedimen Centro de Diagnósticos em Medicina Nuclear; Centro de Medicina Nuclear em Santo André e Hospital São Paulo - HU/UNIFESP.

Ao Eduardo de Lima Corrêa, Caio Cesar Santos Valeriano pela amizade e sempre dispostos em dividir seus conhecimentos.

Ao CNPQ, pela oportunidade e pelos recursos financeiros, sem os quais não seria possível a realização do projeto.

Aos amigos do IPEN: Shirley, Ivon, Renata, Nathalia, Fábio, Daniel e todos os alunos e funcionários do GMR, em especial Edna, Tereza e Ana Maria, que de maneira direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho.

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

DESENVOLVIMENTO DE UMA METODOLOGIA DE CALIBRAÇÃO “IN SITU” DE MEDIDORES DE ATIVIDADE

Lilian Toshie Kuahara

RESUMO

O desempenho de uma prática segura e eficiente de um serviço de medicina nuclear depende, entre outros fatores, de um programa de controle de qualidade completo, principalmente em se tratando dos instrumentos medidores de atividade dos radionuclídeos, os ativímetros. Um programa de controle de qualidade completo deve incluir a calibração de todos os instrumentos de medição utilizados no procedimento. No entanto, no Brasil, a atual norma que estabelece os requisitos de proteção radiológica para serviços de medicina nuclear (SMN), não inclui, ainda, a calibração do ativímetro. Considerando que estes instrumentos, por diversas razões, são de difícil remoção para envio a um serviço de calibração, o propósito deste trabalho foi desenvolver uma metodologia de calibração de medidores de atividades que possa ser aplicada “in situ”, para o principal radiofármaco utilizado atualmente, o ^{99m}Tc . Foram definidos os parâmetros de influência que devem ser levados em conta durante a calibração, assim como uma logística de transporte dos radiofármacos. Um programa de controle de qualidade foi aplicado aos ativímetros do Laboratório de Calibração de Instrumento (LCI). Neste trabalho foram desenvolvidas três metodologias diferentes de calibração, considerando a logística disponível e também a origem da fonte de referência. Na primeira metodologia poderá ser aplicada nos casos em que o LCI envia uma fonte de referência ao SMN. Na segunda o SMN envia uma fonte previamente medida ao LCI que determinará sua atividade real. A terceira metodologia foi aplicada para calibração dos ativímetros pertencentes ao setor de produção de radiofármacos do IPEN. Neste caso a fonte de referência foi enviada ao LCI após uma medição prévia pelo setor de produção. Foi possível aplicar as metodologias em alguns instrumentos pertencentes a clínicas e ao setor de produção. Em todos eles foram encontrados coeficientes de calibração diferentes entre si. A maior variação encontrada foi de 5%, indicando que a medição com este ativímetro está menor em 5% do que é necessário aplicar no paciente. Verificou-se que a troca de recipientes deixa um resíduo que não tem sido considerado nas medições clínicas, podendo acrescentar uma diferença de até 3% nas medições.

DEVELOPMENT OF AN“IN SITU” CALIBRATION METHODOLOGY TO ACTIVITY METERS

Lilian Toshie Kuahara

ABSTRACT

The performance of a safety and efficient practice of a nuclear medicine service depends, among other factors, on a complete quality control program, especially in the case of the radionuclide activity measuring instrument, the activimeter. A complete quality control program should include the calibration of all measurement instruments used in the procedure. However, in Brazil, the actual standard that establishes the requirements of radiological protection for nuclear medicine services (NMS), does not include the calibration of the activimeter. Considering that these instruments, for various reasons, are difficult to remove for sending to a Calibration Service, the purpose of this work is to develop a methodology for activimeter calibration that can be applied "in situ" to the most used radiopharmaceutical, ^{99m}Tc . The parameters of influence that should be taken into account during the calibration were defined, as well as a transport logistics of the radiopharmaceuticals. A quality control program was applied to LCI activimeters. In this study, three calibration methodologies have been established, considering the available logistics and the reference source origin. The first can be applied in cases that LCI sends the reference sample to the NMS. In the second, the NMS sends an already measured sample to the LCI that will determine its real activity. The third methodology was developed to be applied to the activimeters belonging to the radiopharmaceutical sector of IPEN. In this case, the reference source was sent to the LCI after a previous measurement by the production sector. It was possible to apply the methodologies in some instruments belonging to clinics and the production sector. In all of them, different calibration coefficients were found. The largest variation found was 5%, indicating that the measurement with this activimeter is 5% lower than that required for the patient. It was found that the exchange of containers leaves a residue that has not been considered in clinical measurements, and may add a difference of up to 3% in the measurements.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
2.2 Justificativa	17
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	18
3.1 Medicina Nuclear	18
3.2 Radionuclídeos e suas aplicações na Medicina	19
3.2.1 Radionuclídeos para diagnóstico.....	20
3.2.2 Radionuclídeos para terapia	22
3.2.3 Radiofármacos.....	23
3.3 Normas e recomendações.....	24
3.3.1 Normas nacionais	24
3.3.2 Normas Internacionais.....	25
3.4 Grandezas e unidades	27
3.4.1 Radioatividade.....	27
3.4.2 Atividade	27
3.4.3 Meia-vida física do radionuclídeo ($T_{1/2}$).....	27
3.5 Medidor de atividade (Ativímetro)	29
3.5.1 Fatores que influenciam a resposta de um ativímetro ⁽¹⁵⁾	31
3.5.2 Programa de controle de qualidade	32
3.5.2.1 Ajuste do zero.....	32
3.5.2.2 Radiação de Fundo	32
3.5.2.3 Alta Tensão	33
3.5.2.4 Repetibilidade.....	33
3.5.2.5 Precisão	33
3.5.2.6 Exatidão.....	33
3.5.2.7 Linearidade.....	34
3.5.3 Calibração.....	34
3.6 Garantia da qualidade de medição em medicina nuclear	35
3.6.1 Controles internos	36
3.6.2 Controles externos.....	36
3.6.3 Sistema de Gestão	36

4. MATERIAS E MÉTODOS.....	37
4.1 Materiais.....	37
4.1.1 Instalações.....	37
4.1.2 Sistemas de Medição.....	37
4.1.3 Fontes de Controle de Referência e fonte de ^{99m}Tc	39
4.1.4 Tipos de recipientes.....	41
4.2 Métodos.....	42
4.2.1 Controle de qualidade.....	43
4.2.1.1 Testes: Ajuste do zero, Radiação de fundo e Alta tensão.....	43
4.2.1.2 Teste de Precisão e Exatidão.....	44
4.2.1.3 Repetibilidade.....	45
4.2.1.4 Linearidade.....	45
4.2.2 Determinação dos fatores de influência na geometria de medição.....	45
4.2.2.1 Tipos de frascos.....	45
4.2.2.2 Variação do volume da amostra.....	46
4.2.2.3 Determinação da melhor profundidade de medição na câmara do poço.....	47
4.2.2.4 Avaliação da influência do uso do invólucro de plástico no frasco que contém o radiofármaco.....	49
4.2.3 Teste para a seleção de chave diferente do radiofármaco em uso.....	49
4.2.4 Procedimentos de calibração.....	50
4.2.4.1 Primeira metodologia: Amostra de referência (^{99m}Tc) enviada pelo LCI ao SMN.	50
4.2.4.2 Segunda metodologia: Amostra enviada pelo SMN ao LCI-IPEN no frasco IPEN	51
4.2.4.3 Terceira metodologia: Amostra enviada pelo setor de produção ao LCI para calibração dos seus ativímetros.....	51
4.2.5 Procedimentos de preparo de marcação do kit liofilizado em um SMN.....	52
4.2.6 Incertezas.....	53
5 RESULTADOS.....	55
5.1 Controle de Qualidade.....	55
5.1.1 Ajuste do zero, radiação de fundo e alta tensão.....	55
5.1.2 Exatidão e precisão.....	56
5.1.3 Repetibilidade.....	56
5.1.4 Linearidade.....	57
5.2 Fatores que influenciam na medição da atividade de uma amostra.....	59
5.2.1 Determinação dos fatores de influência na geometria de medição.....	59
5.2.1.1 Tipos de frascos.....	59

5.2.1.2 Variação do volume	60
5.2.1.3 Determinação da melhor profundidade de medição na câmara do poço	62
5.3 Teste para a seleção de chave diferente do radiofármaco em uso	64
5.4 Teste do invólucro de plástico utilizado na leitura de radiofármaco	65
5.5 Metodologia proposta para a calibração de ativímetros “in situ”	65
5.5.1 Primeira metodologia: Amostra de referência (^{99m}Tc) enviada pelo LCI ao SMN	65
5.5.1.1 Detalhamento da Metodologia	66
5.5.1.2 Aplicação da primeira metodologia de calibração proposta	67
5.5.2 Segunda metodologia: Amostra enviada pelo SMN ao LCI-IPEN no frasco IPEN	69
5.5.2.1 Detalhamento da Metodologia	70
5.5.2.2 Aplicação da segunda metodologia de calibração proposta	72
5.5.3 Terceira metodologia: Amostra enviada pelo setor de produção ao LCI para calibração dos seus ativímetros	74
5.5.3.1 Detalhamento da Metodologia	75
5.5.3.2 Aplicação da terceira metodologia de calibração proposta	76
5.5.4 Apresentação dos resultados de calibração/ensaio	78
6 CONCLUSÕES	80
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83
APÊNDICE A – MODELO DE CERTIFICADO DE CALIBRAÇÃO	88
APÊNDICE B – MODELO DE RELATÓRIO DE ATIVIDADE	90

Lista de Siglas

ANSI	American National Standards Institute
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
CTR	Centro de Tecnologia das Radiações
DIRF-IPEN	Diretoria de Radiofármacos do Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares
IAEA	International Atomic Energy Agency
IPEN	Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares
LCI	Laboratório de Calibração de Instrumentos
LNHB	Laboratoire National Henri Becquerel
LNMRI	Laboratório Nacional de Metrologia das Radiações Ionizantes
NPL	National Physical Laboratory
NRC	Nuclear Regulatory Commission
PTB	Physikalisch Technische Bundesanstalt
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SMN	Serviço de Medicina Nuclear

Lista de Tabelas

Tabela 1- Principais características de radionuclídeos utilizados para diagnóstico	20
Tabela 2-Principais aplicações do ^{99m}Tc encontradas em publicações que fazem parte do serviço Pubmed ⁰	22
Tabela 3 - Principais características de radionuclídeos utilizados para terapia.....	23
Tabela 4 - Testes de controle de qualidade do medidor de atividade estabelecidos pela CNEN-NN-3.05	25
Tabela 5- Periodicidade para os testes estabelecidos por órgãos internacionais para controle de qualidade em ativímetro	26
Tabela 6 - Principais características das fontes utilizadas para os testes de controle de qualidade do ativímetro	40
Tabela 7- Dimensões dos frascos utilizados neste trabalho	41
Tabela 8 - Dimensões das seringas utilizadas para os testes	42
Tabela 9 - Valores do ajuste zero fornecidos pelo fabricante para cada ativímetro do LCI.....	55
Tabela 10- Fatores de correção para os frascos testados neste trabalho, para um volume de 1,0 mL. .	59
Tabela 11 - Fatores de correção para a seringa de 1,0 mL com variações de 0,2 mL de solução salina	60
Tabela 12 - Fatores de correção para a seringa 3,0 mL com variações de 0,5 mL de solução salina ...	61
Tabela 13 - Fatores de correção para a seringa 5,0 mL com variações de 0,5 mL de solução salina ...	61
Tabela 14- Fatores de correção para o frasco 10R com variações de 0,5 ml de solução salina	61
Tabela15- Fatores de correção para o frasco IPEN com variações de 0,5 ml de solução salina.....	62
Tabela 16- Resumo dos valores máximos encontradas no teste de variação do volume da amostra para os diferentes frascos testados.	62
Tabela 17- Resposta do ativímetro para diferentes profundidades de medição no poço, utilizando o frasco 10R e o frasco IPEN com uma fonte de ^{99m}Tc	63
Tabela 18- Resposta do ativímetro para diferentes profundidades de medição no poço, utilizando seringas 3,0 e 5,0 mL com uma fonte de ^{99m}Tc	64
Tabela 19 - Variação entre a medida de referência e o valor obtido usando as chaves de outros radioisótopos	64
Tabela 20-Resultados encontrados nos ativímetros NPL-CRC e CRC-25R para as amostras dentro do invólucro de plástico	65
Tabela 21 – Principais características dos ativímetros testados na primeira metodologia.	68
Tabela -22Coeficientes de Calibração obtidos aplicando a Primeira Metodologia para os ativímetros SMN-A e SMN-B.	69
Tabela 23 – Principais características do ativímetro testado na segunda metodologia.	72
Tabela -24Coeficientes de Calibração obtidos aplicando a Segunda Metodologia para o ativímetro SMN-C.	73
Tabela 25 – Principais características dos ativímetros testados na terceira metodologia.	76
Tabela 26-Coeficientes de Calibração obtidos aplicando a Terceira Metodologia para os ativímetros pertencentes ao Setor de Produção, para o volume de 4,9 mL.....	77
Tabela 27-Coeficientes de Calibração obtidos aplicando a Terceira Metodologia para os ativímetros pertencentes ao Setor de Produção, para o volume de 6,0 mL.....	77
Tabela 28- Coeficientes de Calibração obtidos aplicando a Terceira Metodologia para os ativímetros pertencentes ao Setor de Produção, para o volume de 7,9 mL	77

Lista de Figuras

Figura 1– Distribuição de radiofármacos no Brasil, por região geográfica.	12
Figura 2 - Gerador de Tecnécio e os kits de radiofármacos a serem marcados com ^{99m}Tc	21
Figura 3- Representação gráfica do decaimento Radioativo	28
Figura 4- Esquema básico de um ativímetro	30
Figura 5- Sistema de referência Padrão Secundário NPL-CRC®	38
Figura 6- Sistemas Padrão Terciário (sistema de trabalho):.....	38
Figura 7 – Suporte em acrílico para acomodar os recipientes dentro da câmara poço.....	38
Figura 8- Fontes de controle de qualidade de ^{133}Ba , ^{57}Co e ^{137}Cs	39
Figura 9- Fonte de ^{99m}Tc acondicionadas no frasco IPEN e sua blindagem de transporte.....	40
Figura 10- Tipos de frascos de vidro utilizados neste trabalho: (a) IPEN, (b) 10R Schott	41
Figura 11- Tipos de Seringas utilizadas nos Serviço de Medicina Nuclear, volumes de 1,0 mL (a), 3.0 mL (b) e 5.0 mL (c).....	42
Figura 12- Esquema de funcionamento de uma câmara de ionização do tipo poço em um ativímetro	43
Figura 13– Etapas de execução do procedimento para determinar os fatores de correção para diferentes recipientes	46
Figura 14 - Esquema de acomodação dos diferentes recipientes dentro da câmara do poço	47
Figura 15- Base de material polimérico para elevar o suporte de acrílico	48
Figura 16- Base de material polimérico usado para suspender o suporte de acrílico dentro da câmara do poço	48
Figura 17 - Invólucro de plástico utilizado para evitar a contaminação da câmara do poço do ativímetro do DIRF: a) recipiente fora do invólucro e b) recipiente dentro do invólucro	49
Figura 18 - Etapas executadas para a marcação para um kit liofilizado com ^{99m}Tc	52
Figura 19 - Teste Linearidade ativímetro (NPL-CRC®).....	57
Figura 20- Teste Linearidade ativímetro (CRC®-25R)	58
Figura 21- Teste Linearidade ativímetro (CRC®-15BT)	58
Figura 22 - Esquema do procedimento de calibração de um ativímetro pela primeira metodologia	66
Figura 23- Imagens dos dois ativímetros testados nesta metodologia. Os dois instrumentos ficam em salas de acesso controlado nas clínicas.	68
Figura 24-Esquema do procedimento de calibração de um ativímetro pela segunda metodologia.....	70
Figura 25- Imagens do ativímetro testado nesta metodologia. O instrumento permanece em uma sala de acesso controlado na clínica.	72
Figura 26 -Esquema do procedimento de calibração de um ativímetro pela terceira metodologia.....	74

1 INTRODUÇÃO

A medicina nuclear é uma especialidade da área médica no campo de imagiologia que envolve o uso de radionuclídeos para fins diagnósticos ou terapêuticos e difere de outras modalidades de imagem, pois possibilita avaliar a morfologia e a funcionalidade de inúmeros processos fisiológicos do sistema em estudo. Sendo assim é necessário verificar com precisão a presença, o tipo, a intensidade e a energia das radiações emitidas pelo radionuclídeos antes da administração ao paciente ⁽¹⁾.

Em 2011 foi realizada uma análise da distribuição de radiofármacos para serviços de Medicina Nuclear no Brasil, a partir dos dados cadastrais registrados pelo setor comercial do IPEN. Este levantamento mostrou que cerca de aproximadamente 365 clínicas recebem o material no serviço, e que os principais radiofármacos utilizados foram: ^{99m}Tc , ^{131}I e ^{68}Ga ⁽²⁾. Atualmente, este número já foi ultrapassado, tendo sido registrados mais de 430 serviços de medicina nuclear distribuídos por todo o território brasileiro, conforme ilustra a Figura 1. Os radiofármacos fornecidos pelo Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares de São Paulo propiciam a realização de aproximadamente um milhão e meio de procedimentos de medicina nuclear por ano, sendo a principal unidade produtora da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). O IPEN produz atualmente 38 diferentes radiofármacos, incluindo o flúor FDG-18F, além de ser o único produtor de Geradores de Tecnécio (^{99m}Tc) no país ⁽³⁾. O ^{99m}Tc é o radiofármaco mais utilizado nestes serviços sendo o responsável por cerca de 90% da rotina clínica ⁽⁴⁾.

Figura 1– Distribuição de radiofármacos no Brasil, por região geográfica.

Fonte: KUAHARA ET AL, 2013⁽²⁾.

Para garantir que a dose aplicada ao paciente seja adequada, um serviço de medicina nuclear (SMN) precisa dispor de um equipamento de medição, ativímetro, que é utilizado para determinar a atividade dos fármacos marcados com radioisótopos emissores de raios gama e beta (radiofármacos)⁽⁵⁾. Além disso, a norma CNEN-NN-3.05, com sua última revisão no ano de 2013, exige que cada SMN tenha pelo menos um ativímetro além dos instrumentos para proteção radiológica⁽⁶⁾.

O grande número de procedimentos realizados nos SMN simplifica na utilização de um número significativo de equipamentos medidores de atividade, sendo inevitável a preocupação com o desenvolvimento de programas de controle de qualidade e proteção radiológica.

O ativímetro é constituído basicamente de uma câmara de ionização do tipo poço. É projetado e calibrado de forma a fornecer a medição da atividade de um elemento radioativo presente em uma amostra, geralmente acondicionado em uma ampola ou seringa. Esses instrumentos são amplamente utilizados devido as suas vantagens operacionais, como sensibilidade e estabilidade de resposta por um período relativamente longo de tempo⁽⁷⁾.

A eficiência da câmara de ionização tipo poço é definida como a relação entre as taxas de radiação detectadas e as emitidas pela fonte, a sua resposta depende das condições em que são apresentados os radionuclídeos ou radiofármacos de interesse. As maiores fontes de erros nas medições realizadas com um ativímetro estão relacionadas com 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 (8,9).

A geometria da fonte é provavelmente a fonte mais significativa de erros de ensaio, especificamente, a diferença entre o recipiente usado para obter as configurações de calibração iniciais e os recipientes utilizados para a dosagem na prática clínica. Idealmente, a geometria da fonte padrão deve ser idêntica à geometria da fonte a ser ensaiada. Se a geometria da fonte não for idêntica, o erro na medição deve ser quantificado e, se significativo, um novo ajuste de calibração é determinado ou um fator de correção deve ser aplicado ⁽¹⁰⁾.

A posição da fonte dentro da câmara do poço introduz uma incerteza adicional, diferente da do padrão de referência na calibração. O suporte da fonte fornecido com o ativímetro geralmente assegura que a posição vertical da fonte seja mantida. Contudo, as alterações verticais e horizontais na posição da fonte dentro do suporte (por exemplo, o ângulo da seringa na altura do suporte e o volume da fonte) podem afetar a resposta da câmara ⁽¹⁰⁾.

Para que a atividade administrada ao paciente esteja a mais próxima possível à prescrita pelo médico, é fundamental que as calibrações sejam rastreadas aos padrões dos laboratórios nacionais de metrologia, de modo a não expor os pacientes a doses desnecessárias. A exatidão necessária para a medição da atividade de diferentes radionuclídeos é especificada por organismos com responsabilidade legais nesta área, por meio de normas e recomendações ⁽⁴⁾.

Os benefícios da técnica somente podem ser alcançados quando todos os agentes envolvidos no processo (equipamentos, radiofármacos e profissionais) apresentem alto grau de qualidade. Devido aos riscos associados ao uso das radiações ionizantes, foram estabelecidas internacionalmente algumas normas e procedimentos relacionados à implementação de ações de proteção radiológica nos SMNs e de controle de qualidade de equipamentos ^(11,12).

O laboratório de padronização primário na Alemanha Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB) ⁽¹³⁾ tem realizado frequentemente comparações 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 ⁽¹⁴⁾.

No Brasil, a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), por meio da Norma CNEN-NN-3.05, recomenda os testes necessários ao controle da qualidade e suas respectivas periodicidades, utilizando fontes de referência de ^{57}Co , ^{133}Ba e ^{137}Cs ⁽⁶⁾. É importante ressaltar que as fontes de controle não são fontes de calibração ⁽¹⁵⁾. O radiofármaco mais aplicado clinicamente é $^{99\text{m}}\text{Tc}$, que consegue marcar um número muito grande de kits liofilizados que são compostos químicos que se ligam ao radionuclídeo ⁽¹⁶⁾.

A Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) no-63, publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2009, recomenda a calibração dos ativímetros em intervalos regulares ⁽¹⁷⁾. Para que se tenha confiança na leitura obtida em um ativímetro, é importante que a calibração seja realizada para o radionuclídeo selecionado e na geometria específica a ser utilizada ⁽¹⁰⁾.

Durante muitos anos o NPL utilizou o frasco de vidro do tipo P6 que possui as seguintes especificações: altura 57,7mm, diâmetro 26,5 mm e espessura do vidro de 1,2 mm com um volume de 22,9 mL para a realização das calibrações dos sistemas padrão secundário. As medições da atividade eram realizadas nesta geometria e, por muito tempo o sistema de calibração do Reino Unido para medicina nuclear baseou-se neste recipiente como um padrão. No entanto, um dos principais fornecedores de produtos radiofarmacêuticos substituiu o frasco P6 para o frasco do tipo 10R Schott que tem as seguintes especificações: altura 45,0 mm, diâmetro de 24,0 mm e espessura do vidro de 1,0 mm com um volume de 13,5 mL. Como as dimensões de ambos os frascos são diferentes e as respostas dos calibradores de radionuclídeos são conhecidas por ser dependente do recipiente, a necessidade de recalibração tornou-se evidente. Os estudos demonstraram uma diferença de até 10% nos dois frascos, o que obrigou o NPL a determinar fatores de correção 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 ⁽⁸⁾.

Há mais de 30 anos o Laboratório de Calibração de Instrumentos (LCI), do IPEN, realiza calibração de instrumentos medidores de radiação, que são empregados em medidas de radioproteção, radiodiagnóstico e radioterapia. Os procedimentos são realizados

utilizando sistemas padrões secundários e seguindo recomendações internacionais e nacionais ^(6, 18, 19, 20, 21). Estes serviços são prestados a hospitais, indústrias e clínicas localizados em todo o Brasil.

Para estabelecer a rastreabilidade e fazer o controle de qualidade das medições de atividade no país o Laboratório Nacional de Metrologia das Radiações Ionizantes (LNMRI) promove programas de comparações nas áreas de metrologia de radionuclídeos e dosimetria das radiações tendo como participantes laboratórios de análises de amostras ambientais e os serviços de medicina nuclear ^(22,23). O LCI, desde 1980, vem participando de todas as comparações interlaboratoriais organizadas pelo LNMRI, na área de metrologia das radiações.

Embora a norma CNEN-NN-3.05 estabeleça a necessidade de programas de controle de qualidade que devam ser aplicados aos ativímetros, ainda não existe, no Brasil, a obrigatoriedade de aplicação de um programa de calibração neste tipo de instrumento. A utilização de instrumentos não calibrados pode acrescentar incertezas nas suas medições.

No entanto, muitas vezes, os ativímetros em um SMN estão localizados dentro de celas quentes ou blindagens de difícil acesso ou manipulação, dificultando a sua retirada para encaminhamento a um Laboratório de Calibração. Portanto, se faz necessário o desenvolvimento de uma metodologia de calibração que leve estes fatos em consideração e que possa ser aplicada, preferencialmente no próprio SMN.

2. OBJETIVOS

- ✓ Desenvolver a metodologia de calibração “in situ” nos medidores de atividade (ativímetro), que possa ser aplicado tanto ao setor de produção de radiofármacos do IPEN, como nos serviços de medicina nuclear

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Determinar os componentes de influência na resposta de um ativímetro: tipo, volume e posição do frasco no poço da câmara de ionização;
- ✓ Determinar os coeficientes de calibração que considere as variáveis normalmente encontradas devido aos componentes de geometria e volume.
- ✓ Acompanhar alguns procedimentos de controle de qualidade realizados em algumas clínicas de medicina nuclear, com o objetivo de desenvolver métodos de manuseio de radiofármacos em aplicações “in situ”, com a finalidade de manter a segurança da equipe e dos pacientes, na hora de sua aplicação;
- ✓ Estabelecer uma logística de aplicação da metodologia desenvolvida
- ✓ Aplicar a metodologia desenvolvida

2.2 Justificativa

Um programa de controle de qualidade completo deve incluir a calibração de todos os instrumentos de medição utilizados no procedimento. No entanto, no Brasil, a atual norma que estabelece os requisitos de proteção radiológica para serviços de medicina nuclear, não inclui, ainda, a calibração do ativímetro. Considerando que estes instrumentos, por diversas razões, são de difícil remoção para envio a um Serviço de Calibração, se faz necessário um programa de calibração que possa ser aplicado no próprio Serviço de Medicina Nuclear. Além disso, os testes de controle de qualidade atualmente empregados são realizados utilizando-se fontes de referência, que não são aquelas empregadas no procedimento clínico. De acordo com protocolos internacionais, um ativímetro deve ser calibrado para os radionuclídeos utilizados clinicamente.

Estudos realizados mostram que alguns equipamentos em operação no Brasil estão mal calibrados ou apresentam intervalos de tempo muito longo entre as calibrações, levando a valores errôneos das medidas de atividade ⁽²⁴⁾.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Nesta seção são apresentados os principais fundamentos que se aplicam ao uso de medidores de atividade e às práticas envolvidas em um serviço medicina nuclear.

3.1 Medicina Nuclear

Após a descoberta dos raios X em 1895 por Röntgen despertou-se um grande interesse quanto à possível existência de outras radiações, muitos trabalhos foram realizados na Academia de Ciências de Paris. Desde então, muitos estudos foram conduzidos por Becquerel, Pierre e Marie Curie e Rutherford no final do século XIX e nos primeiros anos do século XX. Pode-se dizer que a história da medicina nuclear começou com as descobertas da radioatividade natural por Henri Becquerel, em 1896. A medicina nuclear consolidou-se após a Segunda Guerra Mundial com o desenvolvimento dos reatores nucleares que possibilitaram a produção de radionuclídeos em maior escala ^(25,26).

Em 1911 ocorreu a primeira aplicação prática de um radioisótopo feita por George de Hevesy, que no ano de 1913 propôs o “princípio do traçador” fornecendo o fundamento biológico para a especialidade. Ele confirmou o princípio por meio de experiências com nitrato de chumbo marcado com o nuclídeo radioativo ^{210}Pb , mostrando a sua absorção e seu movimento em plantas ⁽¹⁶⁾.

Somente a partir de 1927 iniciou-se o uso clínico do material radioativo, com Hermann Blumgart e Soma Weiss que injetaram intravenosamente em um voluntário o radioisótopo natural Radio C, e mediram o intervalo de tempo que esse levou para chegar até o outro braço ⁽²⁷⁾.

Com o passar dos anos grandes evoluções ocorreram na medicina nuclear, inúmeros procedimentos com diversos radionuclídeos foram realizados através da administração de Radiofármacos no paciente *in vivo*. A radiação emitida atravessa o organismo e é medida externamente por um equipamento que faz a varredura do paciente. É um método diferente comparado com as técnicas radiológicas convencionais, nas quais o paciente é irradiado externamente e o que se mede é a radiação transmitida ⁽²⁸⁾. A diferença entre essas duas modalidades é que na medicina nuclear é possível obter informações fisiológicas do paciente, enquanto que na radiologia convencional obtêm-se apenas informações anatômicas.

Nos exames de Tomografia por Emissão de Pósitrons ou Tomografia Computadorizada Multislice (PET-CT) pode-se utilizar essas duas técnicas, sendo que um aparelho de tomografia computadorizada trabalha em conjunto com detectores de radiação gama fornecendo, ao mesmo tempo, uma imagem com informações anatômicas e fisiológicas do paciente, o que torna esse exame capaz de detectar com grande precisão possíveis patologias. Mas, por outro lado, a distribuição da dose é maior o que acaba resultando em um aumento na dose do paciente e dos trabalhadores envolvidos⁽²⁹⁾.

Para cada procedimento aplicado na medicina nuclear são produzidos e utilizados radiofármaco específicos. A escolha do radionuclídeo a ser utilizado está relacionada diretamente com os parâmetros nucleares (decaimento radioativo, meia-vida e energia das partículas ou radiação eletromagnética emitida). No que diz respeito à terapia, são indicadas as partículas alfa (α) e beta (β^-) ou elétron Auger⁽²⁸⁾. Recentemente foi aprovado pela ANVISA o uso do radiofármaco Xofigo[®] (cloreto de rádio ^{223}Ra) que é um medicamento terapêutico emissor de partícula alfa (α) com efeito antitumoral, para tratamento de câncer de próstata resistente à castração com metástases ósseas sintomáticas e sem metástase viscerais conhecidas⁽³⁰⁾. Os radiofármacos para propósito de diagnósticos clínicos apresentam em sua composição um radioisótopo emissor gama (γ) e/ou pósitrons (β^+), sendo um dos principais radiofármacos utilizados o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ⁽²⁸⁾.

Desta forma a detecção da radiação é fundamental para a prática da medicina nuclear. A quantidade e o tipo de material radioativo administrado ao paciente deve ser medida e documentada, e inclusive os locais onde este trabalho é exercido devem ser monitorados para manter a segurança da equipe e também dos pacientes⁽³¹⁾.

Na rotina de uma instituição de medicina nuclear o equipamento essencial para determinar a atividade dos radionuclídeos que serão administrados ao paciente é conhecido como ativímetro, curiômetro ou calibrador de dose, sendo necessário que estejam sempre funcionando de forma adequada⁽³²⁾.

3.2 Radionuclídeos e suas aplicações na Medicina

A medicina nuclear faz uso de uma ampla variedade de radionuclídeos para procedimentos de diagnósticos e terapia, que são utilizados 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⁽³³⁾.

Os radionuclídeos utilizados em medicina nuclear para diagnóstico e terapia são produzidos artificialmente em reatores ou aceleradores de partículas, e também podem ser

acessíveis através de geradores de radioisótopos, que permitem a utilização de radionuclídeos de tempo de meia vida curto, a partir do decaimento de um radionuclídeo com tempo de meia vida longo, sendo estes produzidos em reatores ou aceleradores cíclotron⁽³⁴⁾.

Para se obter um exame de boa qualidade os radionuclídeos devem emitir fótons com energia entre 80 keV e 300 keV⁽³¹⁾. Portanto fótons de energia menor do que 80 keV podem ser absorvidos pelo corpo do paciente, e não são detectados exteriormente. Por outro lado os fótons com energia acima de 300 keV podem fazer com que a eficiência dos detectores seja reduzida.

A característica de um isótopo radioativo é a sua instabilidade nuclear, 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.

3.2.1 Radionuclídeos para diagnóstico

Os radionuclídeos utilizados para diagnósticos em medicina nuclear em grande parte são emissores de radiação tipo gama como apresentado na Tabela 1. O tempo de meia-vida dos radionuclídeos empregados é relativamente curto e a dose aplicada é relativamente baixa comparada aos outros métodos de diagnósticos que empregam raios X.

Tabela 1- Principais características de radionuclídeos utilizados para diagnóstico

Radionuclídeo	Tempo de meia-vida	Modo de decaimento	Energia raios γ (keV)	Abundância da emissão γ (%)
^{99m} Tc	6 h	TI	140	89
¹³¹ I	193 h	β^- , g	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.

Fonte: Oliveira, R2006⁽²⁸⁾

Atualmente o isótopo mais utilizado para diagnóstico é o ^{99m}Tc , que são produzidos por geradores, sendo continuamente produzido pela integração do ^{99}Mo . Sua extração periódica possibilita um fornecimento constante na forma de gerador nos próprios centros de medicina nuclear. As suas características principais são meia-vida de apenas 6 horas, emissão de radiação gama com energia de 140 keV, e a facilidade em marcar um número muito grande de fármacos, o que o torna aplicável em estudos de quase todos os órgãos e sistemas do corpo humano. Como citado anteriormente o ^{99m}Tc é o responsável por cerca de 90% da rotina clínica, sendo este, produzido no seu próprio local de uso através de um gerador como o apresentado na Figura 2⁽⁴⁾. Os geradores de tecnécio são fornecidos pelo Setor de Radiofarmácia (IPEN) e possuem atividades que variam de 9,25 GBq (250 mCi) até 74 GBq (2000 mCi).

Figura 2 - Gerador de Tecnécio e os kits de radiofármacos a serem marcados com ^{99m}Tc

Fonte: www.ipen.br

O ^{99m}Tc tem sido alvo de muitos estudos realizados recentemente. O sistema de pesquisa bibliográfica desenvolvido pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI), uma divisão da National Library of Medicine (NLM) em Bethesda, Maryland, conhecido como Pubmed. Que fornece aos profissionais de saúde acesso as informações necessárias para a investigação a saúde e educação. A Tabela 2 mostra alguns dos trabalhos realizados com o radiofármaco ^{99m}Tc que encontram-se no banco de dados da Medline que indexa mais de 5000 revistas publicadas com os mais diversos conteúdos na área médica nos Estados Unidos e mais de 80 outros países.

Tabela 2-Principais aplicações do ^{99m}Tc encontradas em publicações que fazem parte do serviço Pubmed ⁽³⁵⁾

Trabalhos realizados na área de saúde utilizando o radiofármaco ^{99m}Tc	
^{99m}Tc-MDP (Metilenodifosfonato) Cintilografia óssea (Detectar metástases ósseas de tumores oriundos de outros órgãos)	Captação de tecido mole de ^{99m}Tc -MDP em um caso de lipossarcoma mielóide com metástase mamária
^{99m}Tc HDP (Hidroxidifosfonato) Cintilografia óssea (Estudo de doenças dos ossos e articulações)	Incidente de captação de ^{99m}Tc -HDP em um nódulo de tireoide dominante na análise de osso.
^{99m}Tc-Sestamibi Cintilografia das paratireoides Perfusão miocárdica Cintilografia da mama	Avaliação visual e diferenciação de oncocitomas renais de carcinomas de células renais por meio de ^{99m}Tc -Sestamibi SPECT / CT.

Fonte: Pubmed ⁽³⁵⁾

3.2.2 Radionuclídeos para terapia

Os radionuclídeos que emitem partículas ionizantes α , β e ou elétrons Auger são indicados para tratamento de tumores como mostra a Tabela 3. Estas partículas possuem energia para promover a destruição de células com um alcance relativamente curto, evitando a irradiação de tecidos sadios situados ao redor do tecido alvo. Os radiofármacos para terapia são utilizados para promover uma alteração em uma estrutura alvo ou um processo de doença, apresentando aplicação mais frequente na terapia de câncer (destruição do tecido tumoral) ⁽³⁶⁾.

Tabela3 - Principais características de radionuclídeos utilizados para terapia

Radionuclídeo	Tempo de meia-vida (dias)	Modo de decaimento	Energia máxima β (MeV)	Energia raios γ (MeV)	Alcance máximo nos tecidos (mm)
¹³¹ I	8,0	β^-	0,81	0,364 (81%)	2,4
³² P	14,3	β^-	1,71		8,7
⁶⁷ Cu	2,6	β^-	0,57	0,185 (48%) 0,092 (23%)	—
¹⁷⁷ Lu	6,7	β^-	0,5	0,113 (6,4%) 0,208 (11%)	—
⁸⁹ Sr	50,5	β^-	1,46		8,0
¹⁸⁶ Re	3,8	β^-	1,07	0,137 (9%)	5,0
¹⁵³ Sm	1,9	β^-	0,8	0,103 (29%)	3,0
⁹⁰ Y	2,7	β^-	2,27		12,0
¹⁸⁸ Re	0,71	β^-	2,11	0,155 (15%)	10,8
^{117m} Sn	13,6	β^-	0,13	0,158 (87%)	0,3
²¹³ Bi	0,76 h	α	8,0	0,440 (17%)	0,1
²¹² Bi	1 h	α	6,0	0,727 (7%)	70,0 mm
²¹¹ At	0,30	α	6,0	0,670 (0,3%)	65,0 mm
¹²⁵ I	60,3	C E	0,4 keV (e ⁻ Auger)	25-35 keV	10,0 nm

Nota: CE – captura eletrônica

Fonte: Oliveira, R 2006 ⁽²⁸⁾

No caso das partículas emissoras gama, seu uso não é adequado para fins terapêuticos, pois a sua emissão pode aumentar 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 a visualização da distribuição do radiofármaco in vivo através da aquisição de imagens^(37,38).

3.2.3 Radiofármacos

Os radiofármacos são preparações farmacêuticas com finalidades diagnósticas ou terapêuticas que, quando prontas para uso, contém um ou mais radionuclídeos ⁽¹⁷⁾. São compostos, sem ação farmacológica, que têm na sua composição um radionuclídeo, e são utilizados em Medicina Nuclear para diagnóstico e terapia de várias doenças. As características físico-químicas do radiofármaco determinam a sua farmacocinética, isto é, a sua fixação no órgão alvo, metabolização e eliminação do organismo. Já as características físicas do radionuclídeo determinam a aplicação do composto em diagnóstico ou terapia⁽³³⁾.

A produção do radiofármaco deve ser fácil, de baixo custo e acessível aos Serviços de Medicina Nuclear. A distância geográfica entre o utilizador e o fornecedor limita a utilização dos radiofármacos contendo radionuclídeos com tempo de meia vida curto e que não se encontrem disponíveis comercialmente na forma de geradores de radionuclídeos^(28,34).

Segundo a descrição feita pela Organização Mundial de Saúde (OMS), radiofármacos são produtos farmacêuticos que podem ser classificados em quatro categorias⁽³⁹⁾

- Produtos radioativos prontos para uso;
- Geradores de radionuclídeos;
- Componentes não radioativos (reagentes liofilizados) para preparação de compostos marcados com elementos radioativos (geralmente o eluato de um gerador de radionuclídeos);
- Precursores utilizados para marcação de outras substâncias antes da administração (por exemplo, amostras provenientes dos pacientes, como células sanguíneas).

3.3 Normas e recomendações

Para o estabelecimento de um programa de controle de qualidade e de calibração em um laboratório de metrologia, é necessário estabelecer uma rastreabilidade à cadeia metrológica internacional e obedecer às normas e recomendações nacionais e/ou internacionais que tem como objetivos a padronização, regulamentação técnicas de produtos, métodos de produção e serviços.

3.3.1 Normas nacionais

No Brasil por meio da Norma CNEN-NN-3.05, que estabelece os requisitos de radioproteção e segurança para serviços de medicina nuclear, publicada em 2013, recomenda os testes necessários ao controle da qualidade e suas respectivas periodicidades⁽⁶⁾. Alguns testes de controle da qualidade devem ser feitos diariamente, outros trimestralmente e outros semestralmente ou anualmente, como apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 - Testes de controle de qualidade do medidor de atividade estabelecidos pela CNEN-NN-3.05

Teste	Frequência	Fontes Recomendadas	Limites de Aceitação
Repetibilidade	Diário	^{57}Co ou ^{133}Ba	5%
Ajuste do zero	Diário	-	-
Radiação de fundo	Diário	-	20%
Alta voltagem	Diário	-	1%
Exatidão	Semestral	^{57}Co , ^{133}Ba ou ^{137}Cs	10%
Precisão	Semestral	^{57}Co , ^{133}Ba ou ^{137}Cs	5%
Linearidade	Anual	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	10%
Geometria	Anual	-	-

Fonte: autora da dissertação

A norma CNEN-NN-3.05 não estabelece a obrigatoriedade da calibração dos ativímetros, exige somente a realização dos testes de controle de qualidade com fontes de referência de ^{57}Co , ^{133}Ba e ^{137}Cs , e não com fontes importantes clinicamente, no entanto, é importante ressaltar que as fontes de controle não são fontes de calibração⁽¹⁵⁾. Para que se tenha confiança na leitura obtida em um ativímetro, é importante que a calibração seja realizada para os radionuclídeos selecionados e na geometria específica a ser utilizada⁽¹⁰⁾.

A Resolução-RDC no-63, publicada no ano de 2009 pela Agência de Vigilância Sanitária, ANVISA, exige que se elabore uma lista dos equipamentos mais críticos para boas práticas de fabricação de Radiofármacos tais como balanças, estufas de despirogenização, filtros esterilizados e inclusive os calibradores de dose. Este documento cita a importância de que esses equipamentos sejam calibrados e testados em intervalos regulares, além de verificados antes do início da produção⁽¹⁷⁾.

3.3.2 Normas Internacionais

As normas internacionais aplicadas aos testes de controle de qualidade de ativímetros são mais restritivas quando comparadas às normas brasileiras. Por exemplo, a Agência Internacional de Energia Atômica, (International Atomic Energy Agency-IAEA)⁽⁴⁰⁾ e a Farmacopéia Européia recomendam um desvio máximo $\pm 5\%$ na exatidão das medições de atividade⁽⁴¹⁾ enquanto que, a norma CNEN-NN 3.05 exige um desvio percentual máximo de $\pm 10\%$ ⁽⁶⁾. Realizaram-se uma compilação sobre a periodicidade dos testes de controle de qualidade recomendada por instituições como a International Atomic

Energy Agency, IAEA, o National Physical Laboratory (NPL), a American National Standard Institut (ANSI), a Nuclear Regulatory Commission, NRC e o Laboratoire National Henri Becquerel, LNHB. O resultado deste estudo pode ser visto na Tabela5 ⁽⁹⁾.

Tabela5- Periodicidade para os testes estabelecidos por órgãos internacionais para controle de qualidade em ativímetro

	Precisão	Exatidão	Linearidade	Geometria
IAEA	Trimestral	Trimestral	Trimestral	N.E
NPL	Anual	Anual	Anual	N.E
ANSI	Anual	Diário	Diário	Na instalação
NRC	Anual	Diário	Diário	Na instalação
LNHB	Anual	Diário	Diário	N.E

N.E: Não Especificado

Fonte: Martins; E, W 2010⁽⁹⁾

O NPL realiza a rastreabilidade das suas medições seguindo padrões apropriados, geralmente padrões internacionais ou nacionais, por meio de uma cadeia continua de comparações. Segundo o NPL um método prático para assegurar a rastreabilidade ao padrão nacional é calibrar o ativímetro anualmente, ou seja, um instrumento de rotina (instrumento de campo) contra um instrumento de referência ⁽¹⁴⁾.

A IAEA, por meio de um projeto ARCAL (Acuerdo Regional de Cooperación para La Promoción de la Ciencia y la Tecnologia Nucleares em América Latina y el Caribe), publicou um protocolo, no ano de 2015, para garantia da qualidade das medições com ativímetros ⁽¹⁵⁾. Este documento recomenda como uma boa pratica de medição, o monitoramento periódico dos resultados fornecidos pelo instrumento com o objetivo de garantir que a sua resposta seja constante ao longo do tempo e os resultados de medição confiáveis. Recomenda-se que para cada ativímetro sejam realizados e registrados:

- ✓ Controle do pessoal que prepara os Radiofármacos nos laboratórios de medicina nuclear
- ✓ Controle de qualidades diário: ajuste do zero, radiação de fundo ($\pm 20\%$), alta voltagem e teste de estabilidade ($\pm 2\%$).
- ✓ Controle de qualidade mensal: repetibilidade não superior a $\pm 1,5\%$ e a resposta relativa dentro de $\pm 2\%$.
- ✓ Controle de qualidade anual: linearidade ($\pm 5\%$) e exatidão ($\pm 10\%$)

3.4 Grandezas e unidades

3.4.1 Radioatividade

A radioatividade refere-se aos fenômenos associados com transformações espontâneas que envolvem alterações nos núcleos dos átomos ou dos estados de energia dos núcleos dos átomos. A energia liberada em tais transformações é emitida na forma de partículas nucleares (por exemplo, partículas alfa, elétrons e pósitrons) e/ou fótons ⁽⁴²⁾. É a propriedade de determinados tipos de elementos químicos radioativos emitirem radiações. Este fenômeno pode ocorrer de forma natural ou artificial.

A grandeza definida para medição da quantidade de transformações que ocorrem numa fonte radioativa, dando origem aos diversos tipos de radiação, é a atividade. Entretanto, devido ao fato das medições estarem associadas a uma amostra, que possui um determinado volume ou massa, muitas vezes são utilizadas as grandezas: atividade por unidade de volume ou atividade por unidade de massa, que anteriormente eram denominadas de atividade específica ⁽⁴³⁾.

3.4.2 Atividade

Atividade radioativa corresponde ao número de desintegrações por unidade de tempo. A unidade de atividade no Sistema Internacional (SI) é o Becquerel (Bq), que corresponde a uma desintegração por segundo (dps). A unidade antiga é o Curie (Ci), sendo essa mais utilizada nos serviços de medicina nuclear.

Sendo assim um $1\text{Ci} = 3,7 \times 10^{10}$ desintegrações/s $= 3,7 \times 10^{10}\text{Bq} = 37\text{GBq}$ ⁽⁴⁴⁾

3.4.3 Meia-vida física do radionuclídeo ($T_{1/2}$)

A meia vida física de um elemento radioativo é o intervalo de tempo necessário para que uma determinada amostra tenha a sua atividade reduzida a metade, ou seja, para que a atividade inicial diminua 50%, como mostra a equação 1. Essa redução sofrida pela amostra é indicada por tempo de meia-vida ($T_{1/2}$) ⁽⁴²⁾.

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

Desta forma quanto maior o tempo transcorrido do início de uma reação nuclear, menor a quantidade de átomos originais que permanecem intactos. A figura 3 mostra uma representação gráfica de um decaimento radioativo.

Figura 3- Representação gráfica do decaimento Radioativo

T - Tempo de meia-vida ($T_{1/2}$)

N/N_0 - Número de átomos radioativos

Fonte: autora da dissertação

O decaimento radioativo de um radioisótopo varia de um isótopo a outro dentro de limites extremamente grandes, variando de questões de frações de segundo até milhões de anos. Desta maneira, é essencial que o radioisótopo escolhido para o procedimento tenha tempo de meia-vida ($T_{1/2}$) física suficientemente longa, a fim de se poder acompanhar todo fenômeno em estudo. Entretanto, esses radioisótopos podem promover exposição excessiva do organismo ou acarretar riscos acentuados para o laboratório que os utiliza⁽⁴⁵⁾.

3.5 Medidor de atividade (Ativímetro)

Em um SMN a detecção da radiação é fundamental, não apenas para a verificação da atividade do radiofármaco a ser aplicado ao paciente, mas também nas áreas onde o trabalho será exercido. É necessária a realização de monitorações nessas áreas a fim de manter a segurança tanto da equipe como dos pacientes.

Este monitoramento é realizado utilizando-se instrumentos medidores de radiação de contaminação de superfície, medidores de taxa de exposição e calibradores de dose, ou seja, ativímetros (câmaras de ionização do tipo poço).

Portanto os detectores de radiação mais usados são aqueles baseados nos efeitos de interação da radiação quando a mesma passa por um gás. Quando ocorre esse processo, a radiação transfere parcial ou totalmente a sua energia, produzindo então pares de íon-elétron que são coletados por eletrodos. Devido a uma eletrônica associada é possível fazer, então, uma medição da corrente formada pela coleta dos íons liberados pela radiação⁽⁴⁶⁾.

O ativímetro é formado basicamente de uma câmara de ionização tipo poço, que consiste em um cilindro de gás e um eletrodo coletor. Ao ser aplicada uma diferença de potencial entre o eletrodo central e a parede da câmara os elétrons produzidos na ionização podem ser coletados e medidos. A aplicação de fatores de correção, realizado pelo sistema eletrônico desse equipamento, permite que a resposta do instrumento seja mostrada diretamente em unidades de atividade⁽⁴⁷⁾ A Figura 4 ilustra um ativímetro típico com os seguintes componentes:

- Um suporte de acrílico para acomodar os diferentes tipos de recipientes;
- Uma capa de proteção para evitar contaminação interna do poço;
- Um eletrômetro adequado para a medida das correntes de ionização baixas;
- Uma fonte de tensão estabilizada para proporcionar a polarização adequada à câmara;
- Um circuito eletrônico para processamento e apresentações das medições.
- Dispositivos de visualização e impressão dos resultados;
- Display que possibilita a interface para a seleção de opções e introduções de dados.

Figura 4- Esquema básico de um ativímetro

Fonte: autora da dissertação

A blindagem de chumbo ao redor da 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⁽⁸⁾.

A maioria das câmaras de ionização é selada e o gás da câmara é mantido sob pressão bastante superior a atmosfera, normalmente entre 10 e 20 atmosfera. A passagem da radiação ionizante através do volume sensível da câmara de ionização produz uma corrente elétrica, cuja magnitude é proporcional a atividade do radionuclídeo a ser medido. A razão da corrente para a atividade é normalmente referida como o fator de calibração para esse radionuclídeo. O fator de calibração não depende apenas das emissões do radionuclídeos, mas também de outros tipos de fatores, incluindo, por exemplo, a natureza do recipiente e o volume da solução. A corrente que é gerada entre os eletrodos varia tipicamente de 10's de femtoampères (fA) até talvez microampères (μA), uma gama dinâmica de $10^{8(14)}$.

A sua corrente de ionização é diretamente proporcional a atividade, assim diferentes radionuclídeos com a mesma quantidade de atividade não produzem a mesma corrente, apresentando certa dependência energética⁽⁴⁸⁾.

3.5.1 Fatores que influenciam a resposta de um ativímetro ⁽¹⁵⁾.

A intensidade da corrente de ionização medida por um ativímetro depende de diversos parâmetros:

- a) **Radionuclídeo:** devido à variedade de tipos, energias e probabilidade de emissão das radiações características dos esquemas de desintegração dos diferentes radionuclídeos, existem diferentes proporcionalidades entre a atividade e a corrente de ionização obtida;
- b) **Atividade da fonte:** para um mesmo radionuclídeo, em condições reprodutíveis de medição e assumindo uma resposta linear do instrumento, a sua corrente de ionização será diretamente proporcional à atividade da fonte. Os medidores de atividade medem da ordem de 100 kBq a centenas de GBq;
- c) **Câmara de ionização:** a resposta característica da câmara depende da energia dos fótons, o seu comportamento a energias baixas está sujeito a dois fatores principais, a atenuação dos fótons para passar através das paredes da câmara de ionização e ao efeito fotoelétrico. À medida que a energia aumenta, é predominante a contribuição o efeito Compton produzido na interação dos fótons com as paredes da câmara e o gás de preenchimento. A forma das curvas resposta em função da energia dos fótons é uma característica da natureza do gás de preenchimento. Parâmetros como a dimensão e volume do poço também influenciam na amplitude da resposta;
- d) **Geometria da medição:** um conjunto de variáveis que podem, individualmente, introduzir incertezas significativas no resultado de uma determinação da atividade de uma fonte radioativa. Estas variáveis são: posição da fonte no poço; tipo e material do frasco, incluindo espessura das paredes e homogeneidade desta espessura; o volume e densidade do material radioativo na fonte;
- e) **Blindagem e radiação de fundo:** os ativímetros possuem em sua câmara de ionização uma blindagem de chumbo que serve para proteger o operador e reduzir o efeito da radiação de fundo na resposta da câmara. Também é comum o uso de um porta-amostra e um protetor removível de fácil limpeza, para evitar contaminação radioativa. Estes componentes também podem influenciar a quantidade de radiação que interage com o gás no interior da câmara de ionização. Desta forma a remoção ou modificação destes componentes pode invalidar o uso de fatores de calibração determinados na presença ou na ausência deles. Além do que dependendo do tamanho e da atividade da fonte radioativa para a medição, a radiação de fundo

também pode influenciar na medição do ativímetro. Atualmente na maior parte dos instrumentos fabricados, este valor pode ser subtraído automaticamente nas medições e caso esta subtração não esteja disponível, é necessário subtrair a contribuição nas medições realizadas com o instrumento;

f) Estabilidade de resposta do instrumento: Os ativímetros são instrumentos com uma resposta estável ao longo do tempo. Porém fatores como a diminuição da pressão de gás no interior da câmara, instabilidade da tensão de polarização e a deterioração da eletrônica associadas podem causar instabilidade na sua resposta.

3.5.2 Programa de controle de qualidade

As boas práticas de medição consistem no controle periódico dos resultados obtidos pelo instrumento. O objetivo de um programa de controle de qualidade em um instrumento é assegurar que a sua resposta seja constante ao longo do tempo e que os seus resultados sejam confiáveis.

Nesta seção serão apresentados os testes necessários para se executar um programa de controle de qualidade em ativímetros:

3.5.2.1 Ajuste do zero

O procedimento para ajustar o zero de um ativímetro deve ser realizado sem nenhuma amostra dentro do poço ou próximo do ativímetro. Alguns equipamentos permitem o ajuste desse valor quando o mesmo é um número diferente de zero⁽⁴⁹⁾. O teste de ajuste zero é compreendido como uma verificação automática do ativímetro, sendo o ponto inicial de funcionamento do equipamento, ou seja, deve ser realizado diariamente e o valor obtido deverá ser sempre comparado com os valores anteriores e mantido constante. Caso ocorra uma variação poderá significar a necessidade de manutenção.

3.5.2.2 Radiação de Fundo

Para a obtenção do valor da radiação de fundo, a atividade deve ser medida sem qualquer amostra dentro da câmara do poço do ativímetro, esse teste 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. A norma CNEN NN 3.05 determina que seu limite de aceitação seja de $\pm 20\%$ ⁽⁶⁾.

Caso ocorra um aumento inesperado nas medições de radiação de fundo, isso pode indicar uma possível contaminação do ativímetro ou fontes radioativas próximas ao equipamento⁽¹²⁾.

3.5.2.3 Alta Tensão

A tensão de operação é fornecida pelo fabricante do instrumento, sendo essa responsável em obter a maior eficiência de contagem. Diariamente deve ser feita a sua verificação para garantir o bom funcionamento. O fabricante, normalmente, determina um limite máximo de variação desta tensão. A norma CNEN NN 3.05 determina este limite de aceitação em $\pm 1\%$ ⁽⁶⁾.

3.5.2.4 Repetibilidade

O teste de repetibilidade verifica as medições sucessivas de um mesmo mensurando sob as mesmas condições de medição. Pode ser expressa, quantitativamente em função das características da dispersão dos resultados. De acordo com o Vocabulário Internacional de Metrologia, a repetibilidade de medição pode ser representada pela precisão de medição⁽⁵⁰⁾.

3.5.2.5 Precisão

A precisão representa o grau de concordância entre indicações ou valores medidos, obtidos por medições repetidas, no mesmo objeto ou em objetos similares, sob condições específicas. A precisão normalmente é expressa numericamente por indicadores de incerteza tais como: dispersão, desvio padrão, variância ou coeficiente de variação. A dispersão dessas medidas pode ser designada por σ_E , que significa o desvio-padrão da medição. O instrumento torna-se mais preciso quanto mais baixo for o valor de σ_E ^(51,52,53).

3.5.2.6 Exatidão

O teste de exatidão refere-se ao grau com que a média de uma série de medições repetidas, feitas por um dado instrumento em uma única amostra, difere do valor verdadeiro. Essa diferença é, geralmente, devida a um “erro sistemático” do processo de medição, ou seja, a uma diferença entre o valor que foi medido e um valor de referência, que quando feito de maneira repetida, permanece constante ou varia de maneira previsível^(51,52,53).

3.5.2.7 Linearidade

O teste de linearidade permite avaliar a resposta linear do equipamento produzida por diferentes atividades de um dado radioisótopo, desde uma fonte com atividade próxima à resolução mínima do sistema de medida (MBq) até uma fonte de alta atividade (GBq). Para realizar esse teste, normalmente é escolhido uma fonte de meia-vida física curta, o ^{99m}Tc (6 horas), devido a sua facilidade de obtenção, baixo custo e de ser o elemento com maior representativa nas clínicas de medicina nuclear⁽⁵⁴⁾.

3.5.3 Calibração

O método usual de caracterizar o desempenho metrológico de um sistema de medição é por meio de um procedimento experimental denominado calibração, que corresponde ao conjunto de operações que estabelece a relação entre os valores indicados por um instrumento ou sistema de medição e os valores correspondentes das grandezas estabelecidas por padrões. A calibração permite obter tanto o estabelecimento do valor mensurado para as indicações como a determinação das correções que podem vir a serem aplicadas⁽⁵⁵⁾. Esta relação se expressa por meio dos coeficientes ou fatores de calibração que permitem obter o valor correto da atividade do radionuclídeo na fonte radioativa em medição diretamente na unidade de atividade.

A calibração inicial de um ativímetro deve ser realizada pelo fabricante, onde se utilizam um conjunto de fontes rastreadas a um laboratório nacional de padronização. Após a instalação do equipamento é necessário realizar os testes de aceitação para verificar se o equipamento está em conformidade com as especificações técnicas certificadas pelo fabricante⁽³⁷⁾.

O ativímetro deve ser calibrado para os radionuclídeos utilizados clinicamente. No entanto, estudos realizados mostram que alguns equipamentos em operação no Brasil estão mal calibrados ou apresentam intervalos de tempo muito longo entre as calibrações, levando a valores errôneos das medidas de atividade. A calibração torna-se imprescindível na suspeita de mau funcionamento de sistemas de medição, sendo rotineiramente utilizada como uma forma de assegurar a manutenção da confiabilidade das medições ao longo do tempo⁽²⁴⁾.

Existem várias maneiras de se estabelecer uma rastreabilidade de um resultado de medição e a incerteza associada ao fator de calibração dependerá do método de calibração

empregado. Dois métodos de calibração podem ser aplicados para se estabelecer os limites da incerteza associadas aos fatores de calibração individuais de cada ativímetro e se baseiam em:

- Uso de um ativímetro de referência rastreável a um padrão primário, com calibração para cada radionuclídeo utilizado;
- Determinação de fatores de calibração para um número limitado de radionuclídeos empregando padrões rastreáveis e construindo uma curva resposta em função da energia para o ativímetro de referência. Deste modo os fatores de calibração para cada radionuclídeo serão determinado pelo conhecimento de suas emissões e da curva resposta.

No segundo caso, existe uma componente de incerteza maior, pois deve se levar em conta as diferenças de fabricação dos equipamentos envolvidos, o de referência e o que está em calibração ⁽¹⁵⁾.

Levando em conta todos os fatores que influenciam na medição da corrente de ionização, recomenda-se que a determinação dos fatores de calibração se realize em condições de medições idênticas aquelas empregadas tanto na preparação como na administração ao paciente. Em todos os casos, ao concluir a calibração, devem ser executados os testes com as fontes de controle, para servir como uma referência na manutenção da calibração.

3.6 Garantia da qualidade de medição em medicina nuclear

Um programa de garantia da qualidade em um serviço de medicina nuclear pode ser definido como um conjunto estabelecido de medições contínuas e análises destinadas a assegurar que o desempenho de um procedimento ou de um instrumento esteja dentro de um intervalo predefinido aceitável, sendo o principal objetivo a obtenção de um tratamento mais eficaz ou de uma imagem adequada, obedecendo aos princípios de proteção radiológica que estabelecem que todas as exposições devem ser mantidas tão baixas quanto razoavelmente exequíveis (princípio Alara , as low as reasonably achievable). ⁽⁵⁶⁾.

Os controles que devem ser realizados para a eficiência de um programa de garantia da qualidade podem ser divididos em:

3.6.1 Controles internos

Os controles dos instrumentos que devem ser realizados tanto pelo pessoal dos serviços de medicina nuclear quanto pelo produtor de radiofármaco são aqueles constantes do programa de controle de qualidade citados no item 3.5.2 e são divididos entre controles diários, mensais e anuais de acordo com as recomendações das normas aplicadas. Também é responsabilidade do pessoal o registro dos resultados destes controles e a data de realização deve estar no registro individual de cada ativímetro.

3.6.2 Controles externos

O controle externo de um ativímetro é composto por comprovações realizadas por um Laboratório de Calibração que incluem a calibração dos instrumentos e a execução de programas de comparações interlaboratoriais, que devem ser realizados para os radiofármacos de maior uso na prática clínica.

3.6.3 Sistema de Gestão

A implementação de um Sistema de Gestão da Qualidade é uma ferramenta que permite assegurar a qualidade das medições em um ativímetro. Devem ser observados todos os requisitos técnicos e de gestão necessários para manter uma operação adequada dos instrumentos. Alguns aspectos devem ser enfatizados:

- Qualificação e treinamento do pessoal que opera os ativímetros;
- Registro e tratamento de resultados fora dos limites (não conforme);
- Manutenção dos registros e documentação que comprovem que os procedimentos de controle de qualidade são cumpridos e que a instrumentação esteja funcionando adequadamente;
- Possuir todos os equipamentos básicos necessários para se executar as medições de atividade, incluindo o ativímetro, o monitor de contaminação e de área e seus acessórios.

4. MATERIAS E MÉTODOS

4.1 Materiais

4.1.1 Instalações

As instalações utilizadas neste trabalho foram:

- ✓ Programa de controle de qualidade e procedimentos de calibração – sala de controle de ativímetros LCI;
- ✓ Fornecimentos dos radiofármacos – setor de produção de radiofármacos do IPEN;
- ✓ Aplicação da metodologia: três Serviços de Medicina Nuclear na cidade de São Paulo e centro de Radiofarmácia do IPEN.

4.1.2 Sistemas de Medição

Os ativímetros utilizados nesse trabalho foram: o sistema de referência padrão secundário do (LCI) do IPEN, rastreável ao National Physical Laboratory (NPL), Inglaterra, da marca Capintec, número de série 111113 mostrado na Figura 5; dois ativímetros padrão terciário CRC-25Re CRC-15BT que são utilizados como padrão de trabalho também da marca Capintec, número de série 252669e 180020 mostrados nas Figuras 6. Ambos os equipamentos possuem um suporte de acrílico para acomodar os diferentes tipos de recipientes dentro do poço como mostra a Figura 7.

Figura 5-Sistema de referência Padrão Secundário NPL-CRC®

Fonte: autora da dissertação

Figura 6 - Sistemas Padrão Terciário (sistema de trabalho):
a) CRC®-15BT e b) CRC®-25R

Fonte: autora da dissertação

Figura 7- Suporte em acrílico para acomodar os recipientes dentro da câmara poço

Fonte: autora da dissertação

Os três ativímetros 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 resposta em leituras diretas, ou seja, podem ser observadas em seu visor em unidades de atividade como Curie (Ci) ou Bequerel (Bq), devido ao seu circuito eletrônico. No ativímetro modelo CRC[®]-15BT foram realizados alguns testes como o de controle de qualidade e a calibração, não foi possível a realização do teste de geometria com seringas, pois o suporte deste modelo de ativímetro não possui acomodação para elas.

4.1.3 Fontes de Controle de Referência e fonte de ^{99m}Tc

As fontes de referência utilizadas para as realizações dos testes de controle de qualidade foram cedidas pelo Centro de Tecnologia das Radiações (CTR) do IPEN, sendo três fontes seladas: ¹³³Ba, ⁵⁷Co e ¹³⁷Cs, apresentadas na Figura 8.

Figura 8- Fontes de controle de qualidade de ¹³³Ba, ⁵⁷Co e ¹³⁷Cs

Fonte: Martins; E, W

Essas fontes de controle de qualidade são fornecidas em um recipiente de polietileno de 27 mL com distribuição uniforme do elemento ativo em 20 mL de resina epóxi, composto por uma densidade de aproximadamente 1,0g/cm³. As fontes foram fabricadas pela empresa alemã Eckert & Ziegler Isotope Products (E & Z), com certificado de rastreabilidade ao National Institute of Standards and Technology (NIST). As principais características das fontes estão apresentadas na Tabela 6.

Tabela6 - Principais características das fontes utilizadas para os testes de controle de qualidade do ativímetro

Radionuclídeos	Energia do		Atividade (MBq)	Atividade (mCi)	$T_{1/2}$	Incerteza (%)	Data de referência
	Fóton principal (keV)						
^{133}Ba	81,356		9,5	0,256	$10,574 \pm 0,0041 \text{ a}$	$\pm 3,0$	01/11/2009
^{67}Co	122		206,8	5,589	$271,79 \pm 0,09 \text{ d}$	$\pm 3,0$	01/13/2010
^{137}Cs	662		7,3	0,197	$30,17 \pm 0,16 \text{ a}$	$\pm 3,0$	01/11/2009

Fonte: autora da dissertação

Para o desenvolvimento da metodologia de calibração neste trabalho, optou-se pelo uso da fonte de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ por ter larga disponibilidade e por ser o radiofármaco mais utilizado, representando cerca de 90% da rotina clínica. O pertecnetato de sódio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) pode ser utilizado para marcar uma grande variedade de moléculas com o objetivo de obter imagens das mais diversas estruturas ou órgãos, o que lhe proporciona um papel fundamental em um serviço de medicina nuclear. As várias amostras de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ fornecidas pelo setor de produção de radiofármacos do IPEN tinham um volume inicial de 1,0 mL. O frasco fornecido pelo IPEN contendo uma fonte de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pode ser visto na Figura 9.

Figura 9- Fonte de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ acondicionadas no frasco IPEN e sua blindagem de transporte.

Fonte: autora da dissertação

Para realização dos testes de volume foram adicionadas porções de solução salina de 0,9% na amostra com o $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Para medir a atividade residual nos recipientes, quando a amostra é transferida para outro recipiente, foi adicionado o mesmo volume inicial da amostra com solução salina, evitando que ocorram medições com volumes diferentes das condições iniciais de medição.

4.1.4 Tipos de recipientes

Foram testados dois tipos de frascos de vidro de geometria diferentes: o frasco IPEN que é utilizado pelo setor de produção de radiofármacos do IPEN e encaminhado às clínicas para realização de ensaios com radionuclídeo ^{99m}Tc , e o Frasco10R Schott utilizado pelo National Physical Laboratory apresentados na figura 10. As dimensões destes frascos podem ser verificadas na Tabela 7.

Figura 10- Tipos de frascos de vidro utilizados neste trabalho: (a) IPEN, (b) 10R Schott

Fonte: autora da dissertação

Tabela7- Dimensões dos frascos utilizados neste trabalho

Frascos	10R	IPEN
Altura (mm)	$45,0 \pm 0,5$	$57,7 \pm 0,02$
Diâmetro (mm)	$24,0 \pm 0,2$	$26,5 \pm 0,02$
Espessura da parede (mm)	$1,00 \pm 0,04$	$1,2 \pm 0,02$
Volume máximo (mL)	13,5	$22,9 \pm 0,02$

Fonte: autora da dissertação

Os serviços de medicina nuclear utilizam diversos tipos de seringas para realizar a preparação da marcação do kit liofilizado e também para administrar a dose final ao paciente. Essas seringas podem variar de tamanho dependendo da sua utilização, sendo as mais utilizadas de 1.0, 3.0 e 5.0 mL como mostra a Figura 11. As dimensões das seringas utilizadas neste trabalho estão apresentadas na Tabela 8.

Figura 11- Tipos de Seringas utilizadas nos Serviço de Medicina Nuclear, volumes de 1, 0 mL (a), 3.0 mL (b) e 5.0 mL (c)

Fonte: autora da dissertação

Tabela8 - Dimensões das seringas utilizadas para os testes

Seringa	1.0 mL	3.0 mL	5.0 mL
Altura (mm)	$77,35 \pm 0,02$	$65,0 \pm 0,02$	$68,95 \pm 0,02$
Diâmetro (mm)	$6,35 \pm 0,02$	$13,6 \pm 0,02$	$10,1 \pm 0,02$
Espessura da parede (mm)	$1,0 \pm 0,02$	$1,0 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,02$
Volume máximo (ml)	$1,0 \pm 0,02$	$3,0 \pm 0,02$	$5,0 \pm 0,02$

Fonte: autora da dissertação

4.2 Métodos

Para determinar a atividade de um material radioativo, a fonte é introduzida no interior do poço da câmara de ionização onde terá sua atividade quantificada em função da corrente gerada pela ionização do gás no volume sensível da câmara. O número de pares de íons produzidos, por unidade de tempo, é diretamente proporcional á atividade do radionuclídeo. A aplicação de uma diferença de potencial fará com que os elétrons migrem para o ânodo e os íons positivos para o cátodo ⁽⁵⁷⁾ como mostra a Figura 12. Está corrente produzida é convertida em tensão e amplificada pelo eletrômetro e mostrada no display em unidades da atividade (Bq ou Ci). Embora no Sistema Internacional de Medidas (SI), a unidade de atividade seja o Bq, as medições foram realizadas em mCi pois o instrumento testados estavam programados para esta unidade. A relação entre estas duas unidades está apresentada no item 3.4.2.

Figura 12- Esquema de funcionamento de uma câmara de ionização do tipo poço em um ativímetro

Fonte: Martins E,W (9)

Em todos os testes realizados o intervalo de tempo foi de 10 segundos e todos os valores obtidos foram corrigidos para o decaimento. As atividades das amostras variaram de 27,0 mCi até 100,0 mCi em um volume de 1,0 mL. Para a determinação dos fatores de influência na medida da atividade foram realizados os seguintes testes: estudo da melhor posição da fonte de ^{99m}Tc dentro da câmara de poço; teste com o invólucro de plástico para verificar a sua atenuação ; diferentes tipos de recipientes para analisar a resposta em relação a sua geometria; volume da amostra dentro do frasco e, análise do comportamento da resposta de um ativímetro quando selecionado uma tecla não correspondente ao radionuclídeo que será introduzido na câmara.

4.2.1 Controle de qualidade

Os ativímetros de referência do Laboratório de Calibração de Instrumentos são submetidos constantemente a um programa de controle de qualidade, estabelecido de acordo com as recomendações da norma da CNEN-NN 3.05. Todas as medições foram realizadas com as fontes de controle de ^{133}Ba , ^{57}Co e ^{137}Cs , com exceção do teste de linearidade, que foi realizado com a fonte ^{99m}Tc .

4.2.1.1 Testes: Ajuste do zero, Radiação de fundo e Alta tensão

O ajuste do zero do instrumento, medição da radiação de fundo e verificação da alta tensão aplicada ao ativímetros, foram realizados diariamente como recomenda a norma da CNEN-3.05. 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. Esses testes são realizados a partir do próprio sistema do equipamento que possui essa função no momento que se inicia a realização dos testes diários.

4.2.1.2 Teste de Precisão e Exatidão

O teste de precisão, para cada fonte, foi obtido a partir do cálculo da média das 10 leituras com intervalo de 10 segundos entre elas. A precisão P do medidor de atividade foi obtida pelo desvio percentual entre o valor individual da atividade e a média das medições conforme a equação 2:

$$P(\%) = 100 \times \frac{(A_i - \bar{A})}{\bar{A}} \quad (2)$$

onde

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

A_i = Atividade da fonte individual

O teste de exatidão foi calculado pelo desvio percentual entre a média das atividades medidas em relação ao valor de referência indicado no certificado de cada fonte e registrado em cada ativímetro, corrigidos para o decaimento. O desvio percentual E foi obtido utilizando a equação 3:

$$E(\%) = 100 \times \frac{(\bar{A} - A_{Ref})}{A_{Ref}} \quad (3)$$

onde,

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

A_{Ref} = Valor de referência da atividade da fonte, corrigido para o decaimento.

4.2.1.3 Repetibilidade

O teste de repetibilidade do sistema foi realizado a partir das dez leituras de cada fonte em particular, calculando-se a média, o desvio padrão e o desvio percentual de cada fonte. Verifica a constância na resposta do equipamento para diferentes fontes de referência, devendo as medidas estar dentro de um intervalo de $\pm 5\%$.

4.2.1.4 Linearidade

Este teste foi realizado com uma fonte de ^{99m}Tc fornecida pelo setor de produção de radiofármacos do IPEN com um volume de 6 mL e com atividade inicial de 356,0 mCi. A fonte foi introduzida no poço e após a estabilização do ativímetro, foi registrado o valor da atividade, esse procedimento foi realizado em intervalos de 60 minutos entre as medições, até completar uma meia vida do ^{99m}Tc . As respostas dos ativímetros foram registradas e apresentadas graficamente acompanhando o seu decaimento.

4.2.2 Determinação dos fatores de influência na geometria de medição

Os fatores apresentados nesta seção foram determinados utilizando como ativímetro de referência o padrão secundário NPL-CRC.

4.2.2.1 Tipos de frascos

Para se determinar fatores de correção para diferentes tipos frascos, foi utilizado como referência o frasco do tipo 10R Schott com uma amostra de ^{99m}Tc com volume de 1,0 mL. Foram analisadas as atividades medidas com o frasco IPEN e com as seringas utilizadas nos SMN, com volumes de 1,0, 3,0 e 5,0 mL. As medições foram realizadas para o mesmo volume e atividade no frasco de referência e na sequência a amostra foi transferida para os frascos em estudo. Todas as medições foram corrigidas para o decaimento da fonte. Foram realizadas 10 medições de atividade consecutivas com intervalo de tempo de 10 segundos entre elas, com um volume de 1,0 mL. As atividades variaram na faixa de 26,0 a 116,0 mCi. O procedimento de medição está esquematizado na Figura 13 e o fator de correção é dado pela equação 4.

$$F_{cg} = \frac{A_{gr}}{A_{gx}} \quad (4)$$

onde: F_{cg} = Fator de correção para tipo do frasco,

A_{gr} = Valor da atividade inicial com o frasco 10R de referência e

A_{gx} = Valor da atividade inicial com um recipiente x.

O resíduo será somado com a atividade A_{gx} .

Figura 13– Etapas de execução do procedimento para determinar os fatores de correção para diferentes recipientes

Fonte: autora da dissertação

4.2.2.2 Variação do volume da amostra

Um fator importante que deve ser considerado na geometria é o volume da amostra que pode afetar a resposta da câmara devido à atenuação e/ou a posição do frasco no poço⁽⁸⁻¹⁴⁾. Este estudo foi realizado com uma amostra inicial de 1,0 mL de ^{99m}Tc puro, adicionando-se em seguida porções de 0,5 mL de solução salina de 0,9% em cada medição até atingir um volume de 3,0 mL para todos os frascos mencionados anteriormente. Na seringa de 1,0 mL a amostra inicial foi de 0,2 mL de ^{99m}Tc puro, adicionando porções de 0,2 mL até completar o seu volume total. O fator de correção referente ao volume foi dado por:

$$F_{cv} = \frac{A_{ss}}{A_{cs}} \quad (5)$$

onde: F_{cv} = Fator de correção para o volume,

A_{ss} = Valor da atividade inicial sem adição de solução salina e

A_{cs} = Valor da atividade com adição de solução salina.

4.2.2.3 Determinação da melhor profundidade de medição na câmara do poço

Para determinar a melhor posição do frasco e/ou seringa dentro do poço do atímetro foram realizadas várias medições em que a profundidade para os frascos foi variada de 0 cm, no fundo do poço da câmara até 18 cm na borda da câmara. No caso das seringas o ponto inicial corresponde à posição de 8,5 cm do suporte, sendo elevado até 18 cm dentro do poço como mostra a Figura 14.

Figura 14 - Esquema de acomodação dos diferentes recipientes dentro da câmara do poço

Fonte: MANSANET et al(2007)⁽⁵⁸⁾

Foi utilizada uma base de material polimérico para elevar o suporte a cada um 1,0 cm, as bases foram posicionadas até atingir a altura de 18 cm da câmara do poço, elevando o suporte de material polimérico até o seu ponto máximo como apresentado na Figura 15. Todas as medições foram registradas e corrigidas para o seu decaimento.

Figura 15- Base de material polimérico para elevar o suporte de acrílico

Fonte: autora da dissertação

O conjunto de base é constituído por um arranjo de 12 peças, que ao total equivale a 18 cm de altura. As peças variam de 1,0 até 6,0 cm e foram produzidas pela oficina do IPEN como apresentado na Figura 16.

Figura 16- Base de material polimérico usado para suspender o suporte de acrílico dentro da câmara do poço

Fonte: autora da dissertação

4.2.2.4 Avaliação da influência do uso do invólucro de plástico no frasco que contém o radiofármaco

Para analisar a influência do uso do invólucro de plástico utilizado pelo setor de produção de radiofármacos do IPEN para a proteção contra contaminação, foram realizados medições com as fontes de ^{99m}Tc nos frascos 10R e IPEN e com a fonte de controle de ^{137}Cs no frasco IPEN. Em todos os casos as medições foram realizadas com e sem o invólucro de plástico. O invólucro de plástico possui um formato cilíndrico com as seguintes dimensões: diâmetro de 30 mm, altura de 68 mm e espessura de 1 mm como mostrado na Figura 17.

Figura 17 - Invólucro de plástico utilizado para evitar a contaminação da câmara do poço do ativímetro do DIRF: a) recipiente fora do invólucro e b) recipiente dentro do invólucro

Fonte: autora da dissertação

4.2.3 Teste para a seleção de chave diferente do radiofármaco em uso

Com o propósito de analisar o comportamento da resposta de um ativímetro foi realizado o teste de seleção de chave diferente do radiofármaco em uso. Como um ativímetro típico possui chaves específicas para cada radiofármaco utilizado, foi realizado um teste para verificação se a resposta do instrumento varia com a seleção da chave inadequada. Para este teste foram realizadas medições com as fontes de ^{99m}Tc , ^{67}Ga e ^{131}I . Antes de introduzir o radiofármaco no poço, foi selecionada uma chave para outro radioisótopo.

4.2.4 Procedimentos de calibração

O desenvolvimento deste trabalho teve como base a metodologia de calibração de ativímetros aplicada no Laboratório de Padronização Primário National Physical Laboratory (NPL), Inglaterra, ⁽¹⁴⁾. A seguir estão listadas as principais etapas da metodologia aplicada no NPL:

- a. O Hospital ou Serviço de Medicina Nuclear envia uma fonte já medida no seu ativímetro;
- b. O NPL realiza uma medição utilizando o frasco do cliente;
- c. É realizada a transferência da amostra para o frasco padrão do NPL (10R Schott);
- d. Medição da amostra no ativímetro de referência do NPL e no espectrômetro;
- e. Cálculo da atividade somando o resíduo que ficou no frasco;
- f. Relatório com o valor da atividade é enviado ao cliente.

Nota-se que neste caso, o relatório de medição refere-se à atividade medida e não ao ativímetro utilizado. Se ajustes ou fatores devem ser aplicados, esta é uma decisão do cliente.

Neste trabalho, deve ser considerado o fato de que o radiofármaco de interesse (^{99m}Tc) é fabricado na própria instituição. Portanto deve ser considerada a necessidade de controle dos ativímetros do setor de produção de radiofármacos também. Foram aplicados três procedimentos diferentes, considerando a procedência da fonte:

4.2.4.1 Primeira metodologia: Amostra de referência (^{99m}Tc) enviada pelo LCI ao SMN.

Neste procedimento o LCI solicita ao setor de produção uma amostra do radiofármaco de interesse a ser utilizada, realiza a sua caracterização no frasco de referência e encaminha ao SMN. No SMN são realizadas medições no ativímetro a ser calibrado e depois a amostra é transferida para os frascos que são utilizados na rotina clínica e novas medições são realizadas. Desta forma são gerados fatores de calibração para os diferentes frascos aplicados. Todas as medições são corrigidas pelo decaimento radioativo. Ao final é preparado um relatório de calibração do ativímetro com os fatores de correção para os diferentes frascos.

4.2.4.2 Segunda metodologia: Amostra enviada pelo SMN ao LCI-IPEN no frasco IPEN

Este procedimento é mais próximo daquele realizado no NPL: o SMN envia um frasco IPEN com uma amostra de ^{99m}Tc medido por ele e com os valores e horário de medição registrados; o LCI realiza uma medição no mesmo frasco do SMN e na sequência transfere a amostra para o frasco de referência. Todas as medições são corrigidas pelo decaimento radioativo. Neste caso, é fornecido um relatório de calibração para a atividade e não para o ativímetro. Se o SMN enviar junto com o frasco IPEN as seringas utilizadas nos seus procedimentos, é possível incluir no relatório, os fatores de correção para os diferentes tipos de frascos.

4.2.4.3 Terceira metodologia: Amostra enviada pelo setor de produção ao LCI para calibração dos seus ativímetros

Este procedimento será executado para a calibração dos ativímetros do setor de produção de radiofármacos do IPEN. O setor de produção produz uma amostra de ^{99m}Tc , realiza a medição nos seus ativímetros e depois encaminha ao LCI, que realiza uma medição no mesmo frasco e na sequência transferirá para o frasco de referência para realizar nova medição. Neste caso, o frasco IPEN é colocado dentro de um invólucro para evitar contaminação do poço. Esta influência deve ser considerada na medição. Todas as medições são corrigidas pelo decaimento radioativo. O setor de produção só utiliza um tipo de frasco. Ao final é emitido um relatório de atividade da fonte. Se as medições no setor de produção forem realizadas por um técnico do LCI, então será possível emitir um relatório de calibração do ativímetro.

4.2.5 Procedimentos de preparo de marcação do kit liofilizado em um SMN

O procedimento aplicado para a marcação do kit liofilizado com ^{99m}Tc que é fornecido pelo IPEN e executado por um Serviço de Medicina Nuclear, está esquematizado na Figura 18. Juntamente com o gerador de tecnécio são enviados os frascos IPEN para realizar a eluição e os kits reagentes liofilizados para a sua preparação, que são vendidos separadamente conforme a necessidade de cada clínica em realizar um exame específico para um órgão em análise.

Figura 18 - Etapas executadas para a marcação para um kit liofilizado com ^{99m}Tc

O esquema representado na figura 18 inclui as seguintes etapas:

- Eluição do material do gerador no frasco IPEN com um volume de 6,0 mL;
- Fracionamento de uma alíquota desse material com a atividade desejada para a marcação do kit em uma seringa de 3,0 mL ou 5,0 mL, logo em seguida adiciona-se um volume de 2,5 a 3,0 mL de solução salina de 0,9%;
- Transferência de todo o volume do material da seringa para o frasco do kit liofilizado para a marcação;
- Esperar o material reagir por alguns minutos;
- Nesta etapa o kit já está pronto para ser administrado no paciente, frações de doses são retiradas do kit com uma seringa de 1,0 mL ou 3,0 mL, adicionando-se certa alíquota de solução salina. Dependendo do kit é possível realizar entre 8 e 9 exames.

O procedimento de marcação do kit liofilizado demonstra que a fonte de ^{99m}Tc é transferida para vários recipientes até ser administrada ao paciente, toda a vez que se muda de recipiente, como foi mencionado anteriormente um fator de correção deve ser aplicado, pois a geometria é a fonte de erros mais significativa no ensaio. Idealmente, a geometria da fonte padrão deve ser idêntica à geometria da fonte a ser ensaiada. Se a geometria da fonte não for idêntica, o erro na medição deve ser quantificado e, se significativo, esses fatores de correção deverão ser aplicados.

4.2.6 Incertezas

Os cálculos necessários para a estimativa das incertezas são fornecidos pelo Guia para a Expressão da Incerteza de Medição (GUM), traduzido e adaptado pelo INMETRO⁽⁵⁹⁾. As medições realizadas em um laboratório são estimadas tendo como base dois tipos de avaliação: incerteza do tipo A e do tipo B, para um nível de confiança de 95% ($k=2$).

As incertezas do tipo A são aquelas estimadas por métodos estatísticos⁽⁶⁰⁾. Como desvio padrão e o desvio padrão da média são exemplos desse tipo de incerteza. Para estimar a incerteza do tipo B a análise é baseada em todas as informações disponíveis sobre a possível variabilidade de X_i (grandeza de entrada qualquer).

O conjunto de informações pode incluir especificações do fabricante, dados fornecidos em certificados de calibração e outros certificados, etc ⁽⁵⁹⁾. Esse tipo de incerteza está relacionado às limitações e características do instrumento utilizado, tal como resolução, fator de calibração, entre outros.

A incerteza dos fatores de correção foi calculada a partir da propagação de incertezas em variáveis correlacionadas conforme a equação 6:

$$\frac{\sigma_{FC}}{FC} = \sqrt{\left(\frac{\sigma_{\overline{AS}}}{\overline{AS}}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_{\overline{Af}}}{\overline{Af}}\right)^2 - 2 \frac{\text{cov}(\overline{AS}, \overline{Af})}{(\overline{AS} * \overline{Af})}} \quad (6)$$

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

$$\text{Em que: } \sigma_{\overline{AS}} = \frac{\sqrt{\frac{\overline{A'_S}}{T_{amostra}} + \frac{\overline{BG}}{T_{BG}}}}{\sqrt{n}} \quad (7)$$

$$\sigma_{\overline{Af}} = \frac{\sqrt{\frac{\overline{A'_{fp}}}{T_{amostra}} + \frac{\overline{BG}}{T_{BG}}}}{\sqrt{n}} \quad (8)$$

$$\text{cov}(\overline{AS}, \overline{Af}) = \sqrt{\frac{\overline{BG}}{T_{BG}}} \quad (9)$$

$\sigma_{\overline{AS}}$ = propagação de incerteza para a média das atividades medida no frasco x

$\sigma_{\overline{Af}}$ = propagação de incerteza para a média das atividades medida no frasco y

$\overline{A'_S}$ = atividade líquida (descontando o background) para o frasco de x

$\overline{A'_{fp}}$ = atividade líquida (descontando o background) para o frasco de y

$T_{amostra}$ = tempo de medida da amostra

T_{BG} = tempo de medida do background

n = tamanho da amostra ou número de medidas

5 RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados os resultados obtidos na execução deste trabalho. Inicialmente serão apresentados os testes de controle de qualidade dos ativímetros do LCI, na sequência os testes de determinação dos fatores que influenciam a medição em um ativímetro e por fim os resultados obtidos nas metodologias de calibração desenvolvidas neste trabalho.

5.1 Controle de Qualidade

Foram executados os testes relativos ao programa de controle de qualidade dos ativímetros pertencentes ao LCI, de acordo com as recomendações da norma CNEN-NN-3.05⁽⁶⁾. Os testes de ajuste do zero, radiação de fundo e tensão de operação foram realizados antes de cada utilização dos ativímetros. A cada utilização dos ativímetros foram coletados os valores para a avaliação da precisão, exatidão e repetibilidade.

5.1.1 Ajuste do zero, radiação de fundo e alta tensão

Os valores de referência para o ajuste de zero sugerido pelos fabricantes para os ativímetros estão apresentados na Tabela 9. O comportamento dos três equipamentos foi estável não apresentando nenhuma variação destes valores, obedecendo ao limite de aceitação de $\pm 5\%$ sugerido pelo manual do fabricante. No momento da realização dos testes diários o instrumento indica o valor do ajuste do zero, sendo que este valor deve estar de acordo com o valor fornecido pelo manual do fabricante.

Tabela 9 - Valores do ajuste zero fornecidos pelo fabricante para cada ativímetro do LCI

Ativímetro	Ajuste do zero (mV)
NPL-CRC [®]	0,03
CRC [®] -25R	0,01
CRC [®] -15BT	0,50

Fonte: autora da dissertação

Para o teste de radiação de fundo, os três ativímetros não apresentaram indicações maiores do que 20% do valor medido, que é o limite de aceitação recomendados pela norma CNEN-NN-3.05. A cada medição foi realizado o teste de alta tensão de acordo com o display do ativímetro. Os valores estiveram sempre dentro de $\pm 1\%$ como recomenda a norma.

5.1.2 Exatidão e precisão

Os testes de exatidão e precisão dos três sistemas de medição foram realizados utilizando as fontes de controle de ^{57}Co , ^{133}Ba e ^{137}Cs . Seleccionadas as condições operacionais no controle do ativímetro, cada fonte foi introduzida no poço da câmara de acordo com a indicação no display. Em cada série de medidas é possível realizar tanto o teste de exatidão como o de precisão. Para o teste de exatidão, os valores medidos foram comparados com o de referência, registrado no equipamento. Todos os valores encontrados estiveram dentro do limite de aceitação de 10%, com exceção da fonte de ^{133}Ba , para os ativímetros NPL-CRC e CRC-15BT, indicando uma necessidade de substituição da fonte, devido a sua baixa atividade.

A precisão dos ativímetros foi obtida pelo desvio percentual entre o valor individual da atividade e a média das medições. Na qual representa o grau de concordância entre indicações ou valores medidos, obtidos por medições repetidas, no mesmo objeto ou em objetos similares, sob condições específicas. Os valores encontrados estiveram sempre estão dentro dos limites de aceitação que é de 5%.

5.1.3 Repetibilidade

O teste de repetibilidade foi realizado, para as três fontes de referência, analisando o desvio padrão percentual das medições obtidas para o teste de precisão. Os valores encontrados indicam que os três equipamentos dentro do limite de aceitação de 5 %, sendo o maior valor obtido de 0,62% . .

5.1.4 Linearidade

O teste de linearidade de resposta dos sistemas foi testado pelo acompanhamento do decaimento radioativo de uma amostra de ^{99m}Tc de atividade inicial de 356,0 mCi, em 6,0 ml de solução. Esse teste verifica se a resposta do ativímetro se mantém linear entre os diferentes intervalos de leitura. As medições foram realizadas em intervalos de 60 minutos, até completar um meia-vida do radiofármaco ^{99m}Tc (6 horas). Foi testada a linearidade para os três ativímetros do LCI. Os valores estão indicados em Ci, pois esta é unidade de leitura nos instrumentos, lembrando que no Sistema Internacional de Unidades a atividade é dada em Bq e 1Ci equivale a $3,7 \times 10^{10}\text{Bq}$. Os gráficos das Figuras 19, 20 e 21 mostram os ajustes lineares obtidos, demonstrando linearidade para os três instrumentos na faixa estudada. Nenhuma medida individual da atividade divergiu do limite de aceitação para este teste que é de 20% recomendado pela norma da CNEN 3.05⁽⁶⁾.

Figura19 - Teste Linearidade ativímetro (NPL-CRC®)

Fonte: autora da dissertação

Figura20- Teste Linearidade ativímetro (CRC®-25R)

Fonte: autora da dissertação

Figura21- Teste Linearidade ativímetro (CRC®-15BT)

Fonte: autora da dissertação

5.2 Fatores que influenciam na medição da atividade de uma amostra

Nesta seção serão apresentados os resultados obtidos na determinação dos fatores que influenciam na medição com um ativímetro, principalmente em relação à geometria de medição. Outros testes foram realizados como a utilização correta da chave seletora e a utilização de um invólucro de plástico para evitar contaminação do poço.

5.2.1 Determinação dos fatores de influência na geometria de medição

Serão apresentados os resultados obtidos para os diferentes tipos de frascos utilizados, além da variação do volume da amostra e a determinação da melhor profundidade para medição dentro do poço da câmara de ionização.

5.2.1.1 Tipos de frascos

Neste teste foi analisada a variação da atividade de uma amostra medida em função do tipo de frasco utilizado. Inicialmente foi determinada a diferença de resposta ao se transferir o radiofármaco do frasco IPEN para o frasco de referência para a calibração (10R). Na sequência foram determinados os fatores de correção ao se utilizar as seringas de 1,0, 3, 0 e 5,0 mL. Todas as medições foram realizadas com o mesmo volume, 1,0 mL e os fatores de correção encontrados para cada tipo de recipiente estão apresentados na Tabela 10. Nota-se que a maior variação encontrada foi para o frasco IPEN (-2,1%). Mas, no caso das seringas, embora a variação seja menor, deve-se considerar o fato de que elas estão posicionadas no poço em uma profundidade que também deve ser corrigida, como será visto na seção 5.2.1.3.

Tabela10- Fatores de correção para os frascos testados neste trabalho, para um volume de 1,0 mL.
Intervalo aproximado de atividade testado: de 27 a 110 mCi.

Tipo de frasco	Fator de correção para a geometria do frasco F_{CG}
Frasco IPEN	$1,021 \pm 2,0 \%$
Seringa 1,0 ml	$1,004 \pm 1,3\%$
Seringa 3,0 ml	$0,990 \pm 2,2\%$
Seringa 5,0 ml	$0,989 \pm 1,4\%$

Fonte: autora da dissertação

5.2.1.2 Variação do volume

Para o teste de variação do volume da amostra, como explicado anteriormente, foi adicionado um volume de solução salina de 0,9%, para todos os frascos em teste e para as seringas de 1,0, 3,0 e 5,0 mL. No caso da seringa de 1,0 mL o seu volume inicial foi 0,2 mL de ^{99m}Tc puro, no qual foram adicionadas porções de 0,2 mL de solução salina entre as medições até completar o seu volume total. Para a seringa de 3,0 mL o seu volume inicial foi de 1,0 mL de ^{99m}Tc puro e porções de 0,5 mL foram adicionadas até completar o seu volume total. Nos demais frascos o volume inicial foi de 1,0 mL de ^{99m}Tc puro adicionando porções de 0,5 mL de solução salina até atingir um volume de 3,0 mL de solução salina na amostra. Os fatores de correção para o volume, F_{CV} , encontrados para todos os recipientes testados estão apresentados nas Tabelas, 11, 12, 13, 14, 15 e 16. Observa-se que houve uma queda na leitura ao se adicionar solução salina para a mesma atividade. Pois os fatores de correção encontrados foram maiores do que 1 o que significa diminuição da leitura da atividade, pois todos os fatores de correção encontrados são maiores do que um. A maior variação foi para a seringa de 1,0 mL de -7%. Um resumo com as variações máximas encontradas está na Tabela 17.

Tabela 11 - Fatores de correção para a seringa de 1,0 mL com variações de 0,2 mL de solução salina

Seringa 1,0 mL	Volume (mL)			
Atividade (mCi)	0,4	0,6	0,8	1
23,1	1,014 ± 2,0 %	1,015 ± 3,0 %	1,024 ± 3,0 %	1,047 ± 3,1 %
25,66	1,008 ± 2,8 %	1,018 ± 2,8 %	1,029 ± 2,9 %	1,048 ± 2,9 %
26,42	1,014 ± 2,8 %	1,032 ± 2,8 %	1,046 ± 2,9 %	1,071 ± 3,0 %
26,75	1,015 ± 2,7 %	1,017 ± 2,8 %	1,035 ± 2,8 %	1,055 ± 2,9 %

Fonte: autora da dissertação

Tabela12 - Fatores de correção para a seringa 3,0 mL com variações de 0,5 mL de solução salina

Seringa 3,0 mL		Volume (mL)			
Atividade (mCi)	0,5	1	1,5	2	
25,9	1,002 ± 2,7 %	1,002 ± 2,7 %	1,009 ± 2,8 %	1,021 ± 2,8 %	
31,21	1,004 ± 2,5 %	1,010 ± 2,5 %	1,018 ± 2,6 %	1,030 ± 2,6 %	
33,16	1,003 ± 2,4 %	1,009 ± 2,5 %	1,017 ± 2,5 %	1,026 ± 2,5 %	
35,25	1,001 ± 2,4 %	1,003 ± 2,4 %	1,015 ± 2,4 %	1,027 ± 2,5 %	
55,36	1,038 ± 2,0 %	1,044 ± 2,0 %	1,053 ± 2,1 %	1,063 ± 2,1 %	
73,88	1,004 ± 1,6 %	1,005 ± 1,7 %	1,016 ± 1,7 %	1,028 ± 1,7 %	
86,3	0,998 ± 1,5 %	1,007 ± 1,5 %	1,005 ± 1,6 %	1,028 ± 1,6 %	

Fonte: autora da dissertação

Tabela 13 - Fatores de correção para a seringa 5,0 mL com variações de 0,5 mL de solução salina

Seringa 5,0 mL		Volume (mL)					
Atividade (mCi)	0,5	1	1,5	2	2,5	3	
24,08	1,004 ± 2,8 %	1,010 ± 2,9 %	1,011 ± 2,9 %	1,013 ± 2,9 %	1,021 ± 2,9 %	1,024 ± 3,0 %	
25,24	1,007 ± 2,8 %	1,007 ± 2,8 %	1,010 ± 2,8 %	1,013 ± 2,8 %	1,017 ± 2,9 %	1,019 ± 2,9 %	
27,32	1,004 ± 2,7 %	1,010 ± 2,7 %	1,012 ± 2,7 %	1,015 ± 2,7 %	1,017 ± 2,8 %	1,021 ± 2,8 %	
31,7	1,002 ± 2,5 %	1,004 ± 2,5 %	1,007 ± 2,5 %	1,010 ± 2,5 %	1,014 ± 2,6 %	1,015 ± 2,6 %	
48,5	1,002 ± 2,0 %	1,006 ± 2,1 %	1,007 ± 2,1 %	1,011 ± 2,1 %	1,017 ± 2,1 %	1,016 ± 2,1 %	
69,7	1,001 ± 1,7 %	1,005 ± 1,7 %	1,007 ± 1,7 %	1,011 ± 1,7 %	1,014 ± 1,7 %	1,016 ± 1,8 %	
84,44	1,001 ± 1,5 %	1,005 ± 1,5 %	1,006 ± 1,6 %	1,010 ± 1,6 %	1,012 ± 1,6 %	1,016 ± 1,6 %	

Fonte: autora da dissertação

Tabela14- Fatores de correção para o frasco 10R com variações de 0,5 ml de solução salina

Frasco 10 R		Volume (mL)					
Atividade (mCi)	0,5	1	1,5	2	2,5	3	
25,88	1,000 ± 2,7 %	1,001 ± 2,7 %	1,001 ± 2,8 %	1,004 ± 2,8 %	1,006 ± 2,8 %	1,005 ± 2,8 %	
31,9	1,003 ± 2,5 %	1,003 ± 2,5 %	1,001 ± 2,5 %	1,006 ± 2,5 %	1,006 ± 2,5 %	1,008 ± 2,5 %	
34,66	1,002 ± 2,4 %	1,003 ± 2,4 %	1,007 ± 2,4 %	1,004 ± 2,4 %	1,008 ± 2,4 %	1,008 ± 2,4 %	
36,32	1,003 ± 2,3 %	1,001 ± 2,3 %	1,006 ± 2,4 %	1,005 ± 2,4 %	1,008 ± 2,4 %	1,011 ± 2,4 %	
63,1	1,001 ± 1,8 %	1,003 ± 1,8 %	1,005 ± 1,8 %	1,004 ± 1,8 %	1,015 ± 1,9 %	1,021 ± 1,9 %	
74,45	1,002 ± 1,6 %	1,004 ± 1,6 %	1,003 ± 1,7 %	1,007 ± 1,7 %	1,006 ± 1,7 %	1,009 ± 1,7 %	
86,8	0,986 ± 1,5 %	0,986 ± 1,5 %	0,989 ± 1,5 %	0,989 ± 1,5 %	0,993 ± 1,5 %	0,995 ± 1,5 %	

Fonte: autora da dissertação

Tabela15- Fatores de correção para o frasco IPEN com variações de 0,5 ml de solução salina

Frasco IPEN		Volume (mL)					
Atividade (mCi)	0,5	1	1,5	2	2,5	3	
25,14	1,001 ± 2,8 %	1,000 ± 2,8 %	1,003 ± 2,8 %	1,005 ± 2,8 %	1,006 ± 2,8 %	1,007 ± 2,8 %	
29,91	1,003 ± 2,6 %	1,002 ± 2,6 %	1,003 ± 2,6 %	1,006 ± 2,6 %	1,007 ± 2,6 %	1,007 ± 2,6 %	
32,83	0,999 ± 2,4 %	1,001 ± 2,4 %	1,002 ± 2,4 %	1,005 ± 2,4 %	1,006 ± 2,4 %	1,006 ± 2,4 %	
35,09	1,003 ± 2,4 %	1,002 ± 2,4 %	1,004 ± 2,4 %	1,006 ± 2,4 %	1,006 ± 2,4 %	1,007 ± 2,4 %	
57,78	1,002 ± 1,9 %	1,002 ± 1,9 %	1,004 ± 1,9 %	1,006 ± 1,9 %	1,007 ± 1,9 %	1,011 ± 1,9 %	
74,09	1,002 ± 1,6 %	1,004 ± 1,7 %	1,005 ± 1,7 %	1,007 ± 1,7 %	1,006 ± 1,7 %	1,007 ± 1,7 %	
86,42	1,000 ± 1,5 %	1,002 ± 1,5 %	1,004 ± 1,5 %	1,003 ± 1,5 %	1,005 ± 1,5 %	1,006 ± 1,5 %	

Fonte: autora da dissertação

Tabela 16- Resumo dos valores máximos encontradas no teste de variação do volume da amostra para os diferentes frascos testados.

Recipientes	Variação máxima %	Volume (mL)
Frasco 10R	2	3,0
Frasco IPEN	1,1	3,0
Seringa 1,0 ml	7	0,8
Seringa 3,0 ml	3	3,0
Seringa 5,0 ml	2,4	3,0

Fonte: autora da dissertação

5.2.1.3 Determinação da melhor profundidade de medição na câmara do poço

Para determinar a melhor profundidade de medição na câmara do poço para a fonte de ^{99m}Tc , foi utilizada uma estrutura de material polimérico para elevar a posição do suporte de acrílico que continha a fonte, em intervalos de 1 cm. Foram realizadas medições nas posições de 0 a 18 cm, lembrando que “0” significa a maior profundidade do poço e “18” a borda superior do poço. Verifica-se que para o NPL-CRC a melhor resposta do volume sensível da câmara está a 2 cm do fundo do poço. A maior variação de leitura encontrada em relação à atividade de referencia foi de ate– 35%. No CRC-25R a melhor resposta do volume sensível da câmara está 3 cm do fundo, e a sua maior variação foi de-25%. Os testes foram realizados nos dois frascos, o 10R e o frasco IPEN, conforme Tabela 16.

No caso de uso das seringas, devido ao seu projeto e ao suporte que a acomoda, elas não são posicionadas na direção da melhor resposta do ativímetro, mas a 8,5 cm do fundo do poço. Foram testadas as seringas de 3,0 e 5,0 mL e a melhor resposta encontrada foi exatamente a 8 cm de profundidade, mas neste ponto os ativímetros apresentam uma resposta até aproximadamente 5% menores, seria necessário aplicar um fator de correção para a profundidade em que está sendo realizada a medição da seringa. Na Tabela 18 pode-se observar uma variação de até -39% para o NPL-CRC a 18 cm, e para o CRC-25R a variação máxima foi de -28% a 18 cm para os frascos.

Tabela 17- Resposta do ativímetro para diferentes profundidades de medição no poço, utilizando o frasco 10R e o frasco IPEN com uma fonte de ^{99m}Tc

Determinação da melhor resposta de medição do poço para os frascos						
Profundidade	NPL-CRC	NPL-CRC	NPL-CRC	NPL-CRC	CRC-25R	CRC-25R
	Frasco 10R	Frasco 10R	Frasco IPEN	Frasco IPEN	Frasco 10R	Frasco IPEN
(cm)	mCi	mCi	mCi	mCi	mCi	mCi
0	77,88	38,39	99,22	31,29	37,44	29,63
1	78,05	38,48	99,45	31,37	37,45	29,64
2	78,11	38,43	99,3	31,35	37,49	29,66
3	77,76	38,36	99,17	31,25	37,52	29,66
4	77,4	38,16	98,58	31,14	37,52	29,65
5	76,8	37,89	97,94	30,9	37,42	29,57
6	76,31	37,61	97,14	30,67	37,28	29,45
7	75,45	37,2	96,2	30,38	37,05	29,30
8	74,44	36,74	94,96	29,97	36,76	29,07
9	73,24	36,14	93,27	29,54	36,41	28,77
10	71,95	35,00	91,66	29,01	35,95	28,43
11	70,44	34,71	89,82	28,35	35,39	28,01
12	68,67	33,82	87,39	27,65	34,75	27,46
13	66,62	32,75	84,61	26,78	34,05	26,88
14	64,13	31,48	81,67	25,77	33,26	26,22
15	61,52	30,13	78,19	24,65	32,22	25,38
16	58,41	28,67	74,26	23,37	31,13	24,53
17	54,53	26,77	69,29	21,98	29,82	23,52
18	50,11	24,67	64,32	20,23	28,16	22,26

Fonte: autora da dissertação

Tabela18- Resposta do ativímetro para diferentes profundidades de medição no poço, utilizando seringas 3,0 e 5,0 mL com uma fonte de ^{99m}Tc

Determinação da melhor resposta de medição do poço para as seringas				
Profundidade	NPL-CRC	NPL-CRC	CRC-25R	CRC-25R
	Seringa 3,0 ml	Seringa 5,0 ml	Seringa 3,0 ml	Seringa 5,0 ml
(cm)	mCi	mCi	Mci	mCi
8,5	67,48	64,19	25,98	24,62
9,5	66,35	63,07	25,64	24,38
10,5	64,88	61,81	25,26	24,06
11,5	63,28	60,35	24,84	23,67
12,5	61,22	58,72	24,34	23,23
13,5	58,90	56,77	23,72	22,73
14,5	56,21	54,53	23,00	22,12
15,5	52,96	51,68	22,19	21,37
16,5	49,34	48,71	21,22	20,50
17,5	45,24	45,04	20,05	19,49
18,5	40,82	40,81	18,59	18,28

Fonte: autora da dissertação

5.3 Teste para a seleção de chave diferente do radiofármaco em uso

Este teste foi realizado selecionando-se uma tecla específica de um radionuclídeo, mas introduzindo um radionuclídeo que não corresponde ao que foi selecionado. Os resultados desse teste mostraram uma variação de 6,1% até 75,7 % como apresentados na Tabela 20 quando a chave correta não é usada para a medição, comprovando que a calibração deve ser efetuada para cada radioisótopo utilizado⁽⁶¹⁾.

Tabela19 - Variação entre a medida de referência e o valor obtido usando as chaves de outros radioisótopos

Variação da atividade (%)			
Radionuclídeo	Radionuclídeo inserido no poço		
Selecionado	^{57}Co	^{137}Cs	^{133}Ba
^{99m}Tc	$29,4 \pm 0,9$	$63,8 \pm 1,8$	$75,7 \pm 2,2$
^{67}Ga	$6,1 \pm 0,2$	$39,5 \pm 1,1$	$72,9 \pm 2,1$
^{131}I	$- 20,1 \pm 0,7$	$22,6 \pm 0,8$	$65,4 \pm 2,0$

Fonte: autora da dissertação

5.4 Teste do invólucro de plástico utilizado na leitura de radiofármaco

O setor de produção de radiofármacos do IPEN utiliza um invólucro de plástico para proteger o frasco IPEN contra contaminação da câmara do poço no momento das medições em seus ativímetros. Este teste foi realizado para avaliar o quanto o invólucro de plástico atenua a resposta do ativímetro. Os resultados mostraram uma variação máxima de 1% como mostra a Tabela 21. Embora a variação seja pequena, deve ser sempre levada em consideração durante o seu uso. No caso de um novo tipo de invólucro for utilizado novos testes devem ser realizados.

Tabela20-Resultados encontrados nos ativímetros NPL-CRC e CRC-25R para as amostras dentro do invólucro de plástico

Variação percentual de resposta			
Amostra	Recipiente	NPL-CRC	CRC-25R
^{99m}Tc	Frasco 10 R	-0,62%	-0,45%
^{99m}Tc	Frasco IPEN	-0,55%	-0,32%
^{137}Cs	Frasco IPEN	-0,87%	-0,77%

Fonte: autora da dissertação

5.5 Metodologia proposta para a calibração de ativímetros “in situ”

Após a determinação dos fatores que podem influenciar uma medição de atividade, foram estabelecidas três metodologias diferentes de calibração que podem ser aplicadas no local, dependendo da origem da fonte.

Foi necessário estabelecer uma logística de operação que incluiu a supervisão de radioproteção tanto do IPEN como da instituição onde foi executada a calibração. As metodologias e a logística aplicada em cada uma serão demonstradas a seguir.

5.5.1 Primeira metodologia: Amostra de referência (^{99m}Tc) enviada pelo LCI ao SMN

Nesta metodologia a fonte de referência foi solicitada pelo LCI diretamente ao setor de produção de radiofármacos do IPEN, mas com autorização escrita do Supervisor de Radioproteção do LCI. Após a liberação do radiofármaco pelo supervisor de radioproteção do setor de produção, a fonte é transportada ao LCI e passa por um processo de

monitoração antes de entrar no Laboratório de Calibração de Ativímetros. A partir desta liberação, inicia-se o procedimento de calibração esquematizado na Figura 22 e descrito em detalhes na sequência.

Figura22- Esquema do procedimento de calibração de um ativímetro pela primeira metodologia

Fonte: autora da dissertação

5.5.1.1 Detalhamento da Metodologia

Procedimento executado no LCI:

- LCI solicita ao setor de produção de radiofármacos do IPEN uma amostra de ^{99m}Tc , com aproximadamente 100mCi, em um volume de 6 ml no mesmo tipo de frasco enviado ao SMN (frasco IPEN).
- É realizada uma medição no ativímetro de referência (NPL-CRC), no frasco IPEN.
- Anotar a hora e valores para a correção do decaimento.
- Transportar a amostra de referência para o SMN.

Procedimento realizado no SMN pelo técnico do IPEN

- a) Medir atividade da amostra de referência no ativímetro do SMN, no frasco IPEN.
- b) Corrigir para o decaimento e determinar a atividade da amostra e o coeficiente de calibração para o ativímetro N_A (frasco IPEN)
- c) Transferir a amostra para o frasco 10R Schott.
- d) Medição no ativímetro na clínica
- e) Correção para o decaimento. Determinar o coeficiente de calibração N_A (frasco 10R Schott).
- f) Selecionar todos os tipos de seringa e frascos utilizados nos SMN, para a marcação do kit liofilizado com ^{99m}Tc
- g) Diluir a amostra com solução salina no mesmo volume da seringa utilizada no SMN.
- h) Medir a atividade com a amostra na seringa equivalente.
- i) Correção para o decaimento e profundidade. Determinar o coeficiente de calibração na seringa com um volume X (N_A -seringa, vol. X).
- j) Transferir para o frasco do Kit liofilizado a amostra e diluir com solução salina
- k) Medir a atividade
- l) Correção para o decaimento e determinar o coeficiente de calibração, (N_A -frasco Kit)
- m) Preparar um relatório com todos os coeficientes de calibração determinados no procedimento.

5.5.1.2 Aplicação da primeira metodologia de calibração proposta

Foram testados dois ativímetros nesta metodologia. Inicialmente foi realizada uma solicitação prévia aos supervisores de radioproteção dos dois SMNs. Após esta autorização, o supervisor de radioproteção do LCI estabeleceu ações de transporte seguro do radiofármaco a ser encaminhado para o LCI. As características dos instrumentos testados estão descritas na Tabela 22 abaixo.

Tabela 21 – Principais características dos ativímetros testados na primeira metodologia.

Características	Ativímetro SMN-A	Ativímetro SMN-B
Marca	Capintec	Veccsa
Modelo	CRC-15R	Vexcal
Altura externa do poço	31,3 cm	46 cm
Tamanho do poço (profundidade X diâmetro)	16,3 cm x 6,1 cm	26,4 x 7,3 cm
Resolução	0,1 μCi	0,01 μCi

Fonte: autora da dissertação

As imagens da Figura 23 mostram os dois ativímetros testados e posicionados no seu local de aplicação na sua respectiva clínica.

Figura 23- Imagens dos dois ativímetros testados nesta metodologia. Os dois instrumentos ficam em salas de acesso controlado nas clínicas.

Fonte : autora da dissertação

O procedimento foi seguido conforme o descrito no item 5.5.1.1. O volume de amostra de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ foi de 6,0 mL nos dois casos e foram determinados coeficientes de calibração dos ativímetros, considerando que todas as medições, tanto no LCI como nos SMNs foram realizadas pela autora da dissertação. No entanto, não foi possível realizar a transferência para o frasco de referência na clínica, por não ter autorização de manipulação no local. Portanto, a sequência do procedimento foi realizada no retorno da amostra ao LCI. Os coeficientes de calibração gerados podem ser vistos na Tabela 23. Os coeficientes gerados utilizando o frasco de referência (10R Schott) foram gerados no LCI, em

comparação com a medida realizada com o frasco IPEN na clínica. Na segunda coluna, não foram aplicadas as correções referentes à geometria do frasco. Em destaque estão os coeficientes que devem ser utilizados na utilização rotineira da clínica com o frasco IPEN. Estes coeficientes somente são válidos na geometria utilizada. Qualquer alteração no tipo do frasco, ou no volume, novos coeficientes devem ser gerados.

Tabela -22 Coeficientes de Calibração obtidos aplicando a Primeira Metodologia para os ativímetros SMN-A e SMN-B.

Ativímetro	Coeficiente de Calibração		
	N_A (frasco IPEN)	N_A (frasco 10R Schott) s/correções	N_A (frasco 10R Schott) (c/correções)
	SMN	LCI	
SMN-A	$0,990 \pm 0,026$	$0,964 \pm 0,027$	$0,990 \pm 0,027$
SMN-B	$1,050 \pm 0,028$	$1,042 \pm 0,029$	$1,051 \pm 0,028$

Fonte : autora da dissertação

Considerando as correções para geometria e volume aplicados, verifica-se uma variação de até 5% para o ativímetro SMN-B. Para estes dois instrumentos deverão ser emitidos um Certificado de Calibração de Ativímetro, conforme modelo no apêndice A.

5.5.2 Segunda metodologia: Amostra enviada pelo SMN ao LCI-IPEN no frasco IPEN

Nesta metodologia a fonte de referência será fornecida ao LCI pelo SMN. Neste caso a fonte é retirada pelo IPEN da clínica, após a autorização dos supervisores de radioproteção das duas instituições para transporte do material radioativo. No LCI a fonte passa por um processo de monitoração antes de entrar no Laboratório de Calibração de Ativímetros. A partir desta liberação, inicia-se o procedimento de calibração esquematizado na Figura 24 e descrito em detalhes na sequência.

Figura 24-Esquema do procedimento de calibração de um ativímetro pela segunda metodologia

Fonte : autora da dissertação

5.5.2.1 Detalhamento da Metodologia

Procedimento no SMN

- SMN envia ao LCI um frasco IPEN (enviado com o gerador de ^{99m}Tc) com a amostra de 100mCi em 6,0 mL, e relatório de medição com valores e horário de medição.
- O SMN irá informar quais tipos de recipientes são utilizados para o preparo da marcação do Kit liofilizado com ^{99m}Tc

Procedimento no LCI

- Medir atividade da amostra que foi enviada pelo serviço de Medicina nuclear no frasco IPEN
- Anotar a hora e valores para a correção do decaimento.

- c) Correção para o decaimento. Determinar o coeficiente de calibração N_A (frasco IPEN).
- d) Transferir a amostra para o frasco de referência (10R), e realiza a medição no ativímetro de referência (NPL-CRC).
- e) Medição no ativímetro.
- f) Correção para o decaimento. Determinar o coeficiente de calibração N_A (frasco 10R Schott).
- g) Diluir a amostra com solução salina no mesmo volume da seringa utilizada no SMN.
- h) Medir a atividade com a amostra na seringa equivalente.
- i) Correção para o decaimento e profundidade. Determinar o coeficiente de calibração na seringa com um volume X (N_A -seringa, vol. X).
- j) Transferir para o frasco do Kit liofilizado a amostra e diluir a com solução salina
- k) Medir a atividade
- l) Correção para o decaimento e determinar o coeficiente de calibração
- m) Preparar um relatório da atividade da amostra para os diferentes frascos.

5.5.2.2 Aplicação da segunda metodologia de calibração proposta

Foi testado apenas um ativímetro nesta metodologia. Inicialmente foi realizada uma solicitação prévia aos supervisores de radioproteção do SMN e do IPEN. Após esta autorização, o supervisor de radioproteção do LCI estabeleceu em conjunto com o LCI, as ações de transporte seguro do radiofármaco do SMN ao LCI.

As características do instrumento testado estão descritas na Tabela 24.

Tabela 23 – Principais características do ativímetro testado na segunda metodologia.

Características	Ativímetro SMN-C
Marca	Capintec
Modelo	CRC-7
Dimensões do ativímetro (A x L x D)	43,2 cm x 31,5 cm x 45,7 cm
Tamanho do poço (profundidade X diâmetro)	25,4 cm x 6,35 cm
Resolução	0,01 μCi

Fonte: autora da dissertação

A imagem da Figura 25 mostra o ativímetro testado e posicionado no seu local de aplicação na clínica.

Figura 25- Imagens do ativímetro testado nesta metodologia. O instrumento permanece em uma sala de acesso controlado na clínica.

Fonte : autora da dissertação

O procedimento foi seguido conforme o descrito no item 5.5.2.1. O volume da amostra enviada pelo SMN de ^{99m}Tc no frasco IPEN foi de 6,0 mL. Neste caso a medida inicial da atividade da fonte, foi realizada pelo pessoal técnico da clínica. A sequência do procedimento foi realizada após a chegada da amostra ao LCI. Os coeficientes de calibração gerados podem ser vistos na Tabela 25. Os coeficientes gerados utilizando o frasco de referência (10R Schott) foram gerados no LCI, em comparação com a medida realizada com o frasco IPEN na clínica. Na segunda coluna, não foram aplicadas as correções referentes à geometria do frasco. Em destaque estão os coeficientes que devem ser utilizados na utilização rotineira da clínica com o frasco IPEN. Estes coeficientes somente são válidos na geometria utilizada. Qualquer alteração no tipo do frasco, ou no volume, novos coeficientes devem ser gerados.

Tabela -24 Coeficientes de Calibração obtidos aplicando a Segunda Metodologia para o ativímetro SMN-C.

Ativímetro	N_A (frasco IPEN)	Coeficiente de Calibração	
		N_A (frasco 10R Schott) s/correções	N_A (frasco 10R Schott) c/correções
	SMN		LCI
SMN-C	$0,981 \pm 0,026$	$0,943 \pm 0,26$	$0,982 \pm 0,027$

Fonte: autora da dissertação

Neste caso deverá ser emitido um Certificado de Atividade da Amostra, considerando que as medidas iniciais foram realizadas pelo pessoal técnica do SMN. O modelo do certificado de atividade pode ser visto no apêndice B.

5.5.3 Terceira metodologia: Amostra enviada pelo setor de produção ao LCI para calibração dos seus ativímetros

Esta metodologia é muito similar à segunda metodologia, pois a fonte será fornecida pelo usuário ao LCI. A diferença é que o usuário é o próprio produtor do radiofármaco no IPEN. Neste caso a fonte é retirada pelo LCI no setor de produção, após a autorização dos supervisores de radioproteção dos dois setores para transferência do material radioativo. No LCI a fonte passa por um processo de monitoração antes de entrar no Laboratório de Calibração de Ativímetros. A partir desta liberação, inicia-se o procedimento de calibração esquematizado na Figura 26 e descrito em detalhes na sequência.

Figura 26 - Esquema do procedimento de calibração de um ativímetro pela terceira metodologia

Fonte: autora da dissertação

5.5.3.1 Detalhamento da Metodologia

Procedimento no Setor de Produção de Radiofármacos

- a) Setor de produção envia ao LCI um frasco IPEN (como o enviado com o gerador de ^{99m}Tc) com uma amostra de aproximadamente 100mCi em 6,0 mL, e relatório de medição com valores e horário de medição.

Procedimento no LCI

- a) Medir atividade da amostra que foi enviada no frasco IPEN
- b) Anotar a hora e valores para a correção do decaimento.
- c) Correção para o decaimento. Determinar o coeficiente de calibração N_A (frasco IPEN).
- d) Transferir a amostra para o frasco de referência (10R), e realiza a medição no ativímetro de referência (NPL-CRC).
- e) Medição no ativímetro.
- f) Correção para o decaimento. Determinar o coeficiente de calibração N_A (frasco 10R Schott).
- m) Preparar um relatório da atividade da amostra ou de calibração do ativímetro.

5.5.3.2 Aplicação da terceira metodologia de calibração proposta

Foram testados cinco ativímetro pertencentes ao setor de produção. Neste caso todas as medições, tanto do setor, quanto no LCI foram realizadas pela autora deste trabalho. Inicialmente, foi solicitada a autorização dos supervisores de radioproteção dos dois setores para transferência do material radioativo.

Todos os instrumentos são de marca Capintec, possuindo as mesmas características técnicas, modelos CRC-15R e CRC-25R, cada ativímetro possui um número de controle interno para a sua identificação conforme apresentado na Tabela 26.

Tabela 25 – Principais características dos ativímetros testados na terceira metodologia.

Características	
Marca Capintec	Número de controle Interno
Modelo CRC-15R	CR-0729/ CR-0055/CR-1485/ CR-1483
Modelo CRC-25R	CR-2096
Altura externa	31,3 cm
Tamanho do poço (profundidade x diâmetro)	16,3cm x 6,1 cm
Resolução	0,1 μCi

Fonte: autora da dissertação

O procedimento foi seguido conforme o descrito no item 5.5.3.1. O volume da amostra enviada pelo SMN de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ no frasco IPEN foi variado de 4,9 a 7,5 mL conforme a disponibilidade no setor, em dias alternados. Neste caso a medida inicial da atividade de todas as fontes, foi realizada pela autora deste trabalho. A sequência do procedimento foi realizada no LCI. Os coeficientes de calibração gerados podem ser vistos nas Tabelas 27, 28 e 29 para os diferentes volumes das amostras fornecidas. Os coeficientes gerados utilizando o frasco de referência (10R Schott) foram gerados no LCI, em comparação com a medida realizada com o frasco IPEN no setor de produção. No primeiro caso, para o volume de 4,9 mL, foi possível realizar medições com o frasco de referência (10R Schott) nos ativímetros em calibração, após a medição no LCI. Em destaque estão os coeficientes que devem ser utilizados na utilização rotineira. Estes coeficientes somente são válidos na geometria utilizada. Qualquer alteração no tipo do frasco, ou no volume, novos coeficientes devem ser gerados.

Tabela 26-Coeficientes de Calibração obtidos aplicando a Terceira Metodologia para os ativímetros pertencentes ao Setor de Produção, para o volume de 4,9 mL

Ativímetro	Coeficiente de Calibração			
	N_A	N_A (frasco 10R /10R	N_A (frasco 10R	N_A (frasco 10R/10R
	(frasco IPEN Setor de produção	Schott) LCI	Schott) s/correções	Schott) c/correções Setor de produção
CR-0729	$0,997 \pm 0,023$	$0,991 \pm 0,023$	$0,970 \pm 0,023$	$0,997 \pm 0,023$
CR-0055	$0,999 \pm 0,023$	$0,999 \pm 0,023$	$0,972 \pm 0,023$	$0,999 \pm 0,023$
CR-2096	$0,980 \pm 0,023$	$0,980 \pm 0,023$	$0,945 \pm 0,023$	$0,981 \pm 0,023$
CR-1485	$0,988 \pm 0,023$	$0,986 \pm 0,023$	$0,961 \pm 0,023$	$0,988 \pm 0,023$
CR-1483	$0,988 \pm 0,023$	$0,986 \pm 0,023$	$0,961 \pm 0,023$	$0,988 \pm 0,023$

Fonte: autora da dissertação

Tabela 27-Coeficientes de Calibração obtidos aplicando a Terceira Metodologia para os ativímetros pertencentes ao Setor de Produção, para o volume de 6,0 mL.

Ativímetro	Coeficiente de Calibração		
	N_A	N_A (frasco 10R Schott)	N_A (frasco 10R Schott)
	(frasco IPEN Setor de produção	s/correções LCI	c/correções
CR-0055	$0,992 \pm 0,023$	$0,959 \pm 0,023$	$0,999 \pm 0,023$
CR-2096	$0,978 \pm 0,023$	$0,945 \pm 0,023$	$0,981 \pm 0,023$

Fonte: autora da dissertação

Tabela 28- Coeficientes de Calibração obtidos aplicando a Terceira Metodologia para os ativímetros pertencentes ao Setor de Produção, para o volume de 7,9 mL .

Ativímetro	Coeficiente de Calibração		
	N_A	N_A (frasco 10R Schott)	N_A (frasco 10R Schott)
	(frasco IPEN Setor de produção	s/correções LCI	c/correções
CR-0729	$0,979 \pm 0,023$	$0,962 \pm 0,023$	$0,979 \pm 0,023$
CR-0055	$0,985 \pm 0,023$	$0,968 \pm 0,023$	$0,985 \pm 0,023$
CR-2096	$0,971 \pm 0,023$	$0,954 \pm 0,023$	$0,970 \pm 0,023$
CR-1485	$0,991 \pm 0,023$	$0,974 \pm 0,023$	$0,991 \pm 0,023$
CR-1483	$0,970 \pm 0,023$	$0,954 \pm 0,023$	$0,970 \pm 0,023$

Fonte: autora da dissertação

Para os ativímetros do setor de produção deverá ser emitido um Certificado de Calibração dos Ativímetros (apêndice A), considerando que todas as medições foram realizadas pela própria autora do trabalho. Verificou-se uma alteração nos resultados ao se alterar o volume da solução, indicando a necessidade de correção para cada geometria específica.

5.5.4 Apresentação dos resultados de calibração/ensaio

Os resultados de cada ensaio, calibração, ou séries de ensaios ou calibrações realizadas por um laboratório de calibração devem ser relatados com exatidão, clareza, objetividade, sem ambiguidade e de acordo com quaisquer instruções específicas nos métodos de ensaio ou calibração.

A norma ABNT NBR ISO/IEC ⁽⁶²⁾ que trata dos requisitos para a competência de laboratórios de ensaio e calibração, entre outras recomendações, determina o conteúdo mínimo que os certificados e relatórios de calibração ou ensaio devem possuir.

Como resultado deste trabalho, dois tipos de relatórios podem ser emitidos:

- a. No caso em que todas as medições, incluindo aquelas executadas na clínica ou setor de produção, são executadas pelo LCI, deverá ser emitido um certificado de calibração do ativímetro, conforme modelo no Apêndice A.
- b. No caso em que as medições iniciais são executadas pela clínica e, portanto o LCI não tem controle de todas as medições, deverá ser emitido um relatório de determinação da atividade da fonte. O modelo pode ser visto no Apêndice B.

Os itens mínimos que devem compor os certificados/relatórios são:

- Título;
- Nome e endereço do laboratório;
- Identificação única do certificado de calibração;
- Nome e endereço do cliente;
- Identificação do método utilizado;
- Identificação do instrumento calibrado ou amostra ensaiada;
- Data da realização da calibração ou ensaio;
- Resultado da calibração ou ensaio com as unidades de medida. As unidades de medida devem estar relacionadas ao sistema internacional de unidades (SI). Caso

o resultado seja declarado em unidade de medida que não pertença ao SI, um fator de conversão ou tabela correspondente deve estar contido no certificado;

- Nome, função e assinatura ou identificação equivalente da pessoa autorizada para emissão do certificado de calibração;
- Declaração de que os resultados se referem somente aos itens calibrados;
- Declaração da incerteza da medição.

6 CONCLUSÕES

Os procedimentos para a aplicação dos testes de controle de qualidade foram realizados para os três ativímetros do LCI, seguindo as recomendações da norma da CNEN-NE-3.05, que estabelece requisitos de proteção radiológica para serviços de medicina nuclear.

Os testes diários de ajuste zero, radiação de fundo e alta voltagem para os três ativímetros apresentaram resultados satisfatórios e dentro dos limites estabelecidos pelo fabricante.

Para os testes de precisão, exatidão e de repetibilidade, apenas com a fonte de ^{133}Ba para o ativímetro padrão secundário, NPL-CRC e um dos padrões de trabalho, o CRC-15BT, os valores de exatidão ficaram fora dos limites de aceitação, indicando a necessidade de troca ou recalibração da fonte.

A resposta dos ativímetros em relação à linearidade foi adequada em toda a faixa de atividade em que o teste foi realizado, nenhuma medida divergiu do limite de aceitação para este teste é de 20% recomendado pela norma da CNEN 3,05.

A continuidade dos testes do programa de controle de qualidade nos três ativímetros do LCI indica que todos podem ser utilizados no serviço de calibração. Neste trabalho foi utilizado o NPL-CRC como referência.

Para a determinação dos fatores que influenciam a resposta dos ativímetros, foram realizados testes de geometria incluindo os testes de tipo do frasco, volume e posição do frasco no poço da câmara.

A maior variação máxima encontrada para os diferentes tipos de frasco em relação ao frasco de referência (10R Schott) foi de -2,1% para o frasco IPEN, considerando o fato de que as seringas estão posicionadas no poço em uma profundidade que também deve ser corrigida.

Para o volume da amostra alterações foram constatadas quando se adiciona uma alíquota de solução salina, a solução acaba atenuando a radiação que chega a câmara do poço. A maior variação encontrada foi para a seringa de 1 mL que foi de até 7%.

Em relação ao teste de profundidade, verificou-se que a melhor resposta do ativímetro NPL-CRC é na altura de 1 a 2 cm do fundo do poço para cima e para o CRC-25R é de 3,0 cm para a fonte de ^{99m}Tc , nos dois frascos de vidro utilizados. Quando são realizadas medições com as seringas, que ficam a uma altura de 8,5 cm, que não é onde está a melhor resposta dos ativímetros, um fator de correção deve ser aplicado para corrigir a resposta do ativímetro.

Adicionalmente, foram realizados dois testes que também podem influenciar ou na resposta obtida. O primeiro foi selecionar no controle um radiofármaco diferente do radiofármaco em uso, resultados mostraram uma variação de 6,1% até 75,7 % quando a chave correta não é usada para a medição, comprovando que a atenção deve ser redobrada ao selecionar a chave no display do ativímetro.

Com o objetivo de analisar a influência dos invólucros de plástico na medição da atividade de radioisótopos durante a sua produção no setor de produção de radiofármacos do IPEN, foi realizado o estudo da influencia destes invólucros. A variação máxima encontrada não ultrapassou 1%. Embora a variação seja pequena, deve ser sempre levada em consideração durante o seu uso. Seria interessante a utilização de um invólucro protetor nos serviços de medicina nuclear, pois evitaria uma possível contaminação da câmara do poço. Lembrando que para cada tipo de invólucro, é necessário realizar um estudo semelhante a esse, pois diferentes invólucros podem influenciar a medição da atividade da fonte de maneiras distintas.

Para coletar informações sobre o modo de aplicação e de medições realizadas nos SMN, foi possível acompanhar alguns procedimentos clínicos, aonde foi possível verificar a necessidade de aplicação de fatores de correção, pois, durante o processo são realizadas várias trocas de recipientes.

Neste trabalho foram propostas três metodologias diferentes de calibração, considerando a logística disponível e também da origem da fonte de referência. Em todos os casos não há a necessidade de envio do instrumento ao LCI. A primeira metodologia deverá ser aplicada nos casos em que o LCI envia uma fonte de referência ao SMN. Na segunda o SMN envia uma fonte previamente medida ao LCI que determinará sua atividade real. A terceira metodologia deverá ser aplicada para calibração dos ativímetros pertencentes ao setor de produção de radiofármacos do IPEN. Neste caso a fonte de referência será enviada ao LCI pelo setor de produção.

Foi possível aplicar as metodologias em alguns instrumentos pertencentes a clínicas e ao setor de produção. Em todos eles foram encontrados coeficientes de calibração diferentes de 1. A maior variação encontrada foi de 5%, indicando que a medição com este ativímetro está menor em 5% do que é necessário aplicar no paciente. Verificou-se que a troca de recipientes deixa um resíduo que não tem sido considerado nas medições clínicas, podendo acrescentar uma diferença de até 3% nas medições.

No caso do setor de produção, embora todos os ativímetros deste setor venham participando de um programa de controle de qualidade regular, foi possível ainda encontrar fatores que devem ser aplicados na medição final antes de ser enviado ao cliente.

Embora não seja obrigatória por norma a calibração destes instrumentos, estes resultados preliminares mostram que se faz necessária a aplicação de metodologias de controle e calibração, que considerem a atividade residual e os fatores de correção estudados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.SAHA, G.B. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy* (fourth Ed.)Springer, New York, 2010.
- 2.KUAHARA, L. T.; CORREA, E. L.; POTIENS, M. P. A. Análise da distribuição de Radiofármacos para serviços de Medicina Nuclear no Brasil. In: INTERNATIONAL NUCLEAR ATLANTIC CONFERENCE, INAC 2013, 24-29 de Novembro, 2013, Recife,PE. **Anais...**
- 3 .COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. Entidades autorizadas e registradas, medicina nuclear. Disponível em: <http://www.cnen.gov.br/seguranca/consent-prof/entidades-aut-cert.asp>>. Acesso em 10 jan.2017.
- 4 .RUZZARIN, A.; XAVIER, A. M.; IWAHARA, A.;TAUHATA, L. Aspectos metrológicos na estimativa da atividade administrada em pacientes de medicina nuclear. *Braz. J.Rad.Sci.*, v 5, n.1, p. 1-12, 2017. Disponível em :<www.bjrs.org.br>. Acesso em 01 jun. 2017.
- 5.BESSA, A.C.M.; COSTA, A.M.; CALDAS, L.V.E.; Levantamento do controle de calibradores de dose de radiofármacos em serviços de medicina nuclear de São Paulo, **Radiol. Bras.** v.41, p.115-118, 2008.
- 6 .COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, CNEN-NN-3.05, **Requisitos de radioproteção e segurança para serviços de medicina nuclear**. Resolução CNEN-156/13.Diário Oficial da União, 2013.
- 7.SANTOS, M. M. **Estudo de uma câmara de ionização tipo poço através de simulação de Monte Carlo**. 2009. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Nuclear)- Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto.
- 8.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.
- 9.MARTINS, E. W.; POTIENS, M. P. A. Determination of the influence factors of the radiopharmaceutical vials dimensions used for activimeter calibration at IPEN. **Applied Radiation and Isotopes**, v.70, p. 1281-1283, 2012.
- 10.AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICISTS IN MEDICINE.*The Selection, Use, calibration,and Quality Assurance of Radionuclide Calibrators Used in Nuclear Medicine*: 2012 (AAPAM- TG-181)
- 11 .NATIONAL ELECTRICAL MANUFACTURERS ASSOCIATION.*Performance measurements of scintillation cameras*. NU 1-2001. Washington, DC: National Electrical Manufacturers Association: 2001 (NEMA Standards Publication NU 1-2001).
- 12 .INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Quality control of nuclear medicine instruments*. Vienna, Austria:1991 (IEA TECDOC 602)

13. KOSSERT, K.; THIEME, K. Comparison for quality assurance of ^{99m}Tc activity measurements with radionuclide calibrators. *Applied Radiation and Isotopes*, v.65, p.523-527, 2004.
14. NATIONAL PHYSICAL LABORATORY. *Protocol for establishing and maintaining the calibration of medical radionuclide calibrators and their quality control*. A National Measurement Good Practice. Middlesex, United kingdom: 2006 (Guide n.93).
15. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, IAEA, *Activímetros -protocolo para el aseguramiento de la calidad de las mediciones*. Vienna, Austria: 2015 (Poyecto ARCAL RLA 6074)
16. ROBILOTTA, C. C. A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. *Rev Panam Salud Publica*, v. 20 (2/3), p. 134–142, 2006.
17. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Boas Práticas de Fabricação (BPF) de Radiofármacos*. Brasília, DF: 2009. (Resolução-RDC nº63)
18. COMITÊ DE AVALIAÇÃO DE SERVIÇOS DE ENSAIO E CALIBRAÇÃO, CASEC. *Requisitos técnicos para certificação de laboratórios de calibração de instrumentos de medição para radiação ionizante usados em radioproteção*. Rio de Janeiro : 2011. (RT-LCI-001-2001).
19. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Calibration of radiation protection monitoring instruments*. Vienna: 2000 (Safety Report Series N°16).
20. 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. (TRS N°398).
21. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Dosimetry in diagnostic radiology: An international code of practice*. IAEA, Vienna: 2007. (TRS N°457).
22. TAUHATA, L., VIANNA, M.E. The Brazilian National Intercomparison Program (PNI/IRD/CNEN): evaluation of 15 years of data. *Journal of Environmental Radioactivity*, v.86, p.384-390, 2006.
23. TAUHATA, L., IWAHARA, A., OLIVEIRA, A. E., REZENDE, E. A., DELGADO, J., SILVA, C.J. Proficiency test in the determination of activity of radionuclides in radiopharmaceutical products measured by nuclear medicine services in 8 years of comparisons programmes in Brazil. *Applied Radiation and Isotopes*, v. 66, p. 981-987, 2008.
24. ALABARSE, F. G.; SANTOS, C.E.L.; SANTOS, J. A.; XAVIER, A. M. Comparação de medidas de atividade dos radionuclídeos ^{131}I e ^{99m}Tc empregados em serviços de medicina nuclear de Porto Alegre. In: International Joint Conference- RADIO, 2005, Rio de Janeiro. *Proceedings...*
25. GAUGLITZ, E. **Estudo e levantamento de parâmetros para montagem de um laboratório de produção de fontes radioativas utilizadas na verificação de**

equipamentos. 2010. 82p. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Nuclear) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN/SP, São Paulo.

26 .CHESMAN, C.; ANDRÉ, C.; MACEDO, A. **Física Moderna: Experimental e aplicada.** (2ª.edição) São Paulo, 2004.

27.OKUNO, E.; CALDAS ,I.L.; CHOW,C. Física para Ciências Biológicas e Biomédicas. (1ª Edição), São Paulo ,1986.

28.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.

29.SHRIMPTON, P. C.; Wall, B. F. The Importance of X-ray computed tomography as a source of medical exposure. *Radiat. Prot. Dosim.*v. 57, n. 1-4, p. 413-415, 1995.

30 .AGÊNCIA NACIONAL DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA “**Registro para o medicamento Xofigo® [cloreto de rádio (223 Ra)], classificado como um radiofármaco novo pronto para o uso**”, São Paulo, 2015.

31.THRALL, J. H.; ZIESSMAN, H. A. **Medicina Nuclear.** (2ª edição) Rio de Janeiro, 2001.

32 .CORREIA, A. R. **Fatores de Correção dos Calibradores de Radionuclídeos comerciais para varias Geometrias de Medição de Radiofármacos.** 2011. Dissertação (Mestrado em Proteção Radiológica) – Instituto de Radioproteção e Dosimetria, Comissão Nacional de Energia Nuclear, Rio de Janeiro. 2011.

33. XAVIER, A. M.; MORO, J. T.; HEILBRON, P. F. **Princípios Básicos de segurança e proteção radiológica.** (3ª Edição Revisada). Porto Alegre, 2006.

34 .SAHA, G.B.**Fundamentals of Nuclear Pharmacy.**(5ªedição) Springer ,New York: 1998.

35 .PUBMED .Us National Library of Medicine National Institutes of Health. <http://www.ncbi.nlm.gov/sites/entrez?db-PubMed>. Acesso em 06 Jul.2017.

36 .BARBOZA, M.F.; FUKUMORI, N.T.O.; HERRERIAS, R.; SOUZA, A. A.; PIRES, J. A.; CERQUEIRA FILHO, A., COUTO, R., CAMPOS, D. G.; ARAÚJO, E. B.; MENGATTI, J.; LIMA, E. N. ¹¹¹In-DTPA-Octreotide: production and quality control. *Radiol.Bras*.v.39, n.2, p. 93, 2006.

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

38 .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.

39 .WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparation.**Thirty-fourth report**.Geneva, 1996(WHO- TRS 863).

- 40 .INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Quality assurance for radioactivity measurement in Nuclear Medicine.** Vienna, 2006. (TRS 454)
- 41 .EUROPEAN PHARMACOPOEIA: **European Directorate for the quality of Medicines** (EDQM), 4th ed. Council of Europe, Strasbourg, 2002.
- 42 .INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS. **Fundamental Quantities and Units for Ionizing Radiation.** Geneva, 2011 (ICRU Volume 11 No 1)
43. RAMOS, M.M.O.; TAUHATA, L. **Grandezas e Unidades para Radiação Ionizante. 2011.** Laboratório Nacional de Metrologia das Radiações Ionizantes. Rio de Janeiro, 2011.
44. SISTEMA INTERNACIONAL DE UNIDADES. (8 edição) INMETRO - **Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial**, Rio de Janeiro, 2003.
45. BITELLI, T.. **Física e dosimetria das radiações.** (2ª edição) São Paulo, 2006.
46. KNOLL, G.F. **Radiation detection and measurement.** (3ª. Edição) New York, 2000.
47. COSTA, A. M.; CALDAS, L. V. E. Intercomparação e calibração de medidores de atividade utilizados em serviços de medicina nuclear. *Radiologia Brasileira*. p.293-297 2003.
48. COSTA, A.M. **Métodos de calibração e de intercomparação de calibradores de dose utilizados em serviços de medicina nuclear.** 1999. (Mestrado em Tecnologia Nuclear) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN/SP, São Paulo.
49. LABORATOIRE NATIONAL HENRI BECQUEREL. **Guide d'utilisation et de controle qualité des activimètres.** Société française de radiopharmacie, França, 2006.
50. VOCABULÁRIO INTERNACIONAL DE METROLOGIA. **Conceitos Fundamentais e Gerais e termos Associados.** Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e qualidade industrial (INMETRO), 2009.
51. IWAHA, A. **Rastreabilidade e garantia da qualidade em medições de radionuclídeos utilizados em medicina nuclear.** 2001. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
52. SAHA, B.G. **Physics and radiobiology of nuclear medicine** (2ª. edição) Nova York: Springer, 2001.
53. FONSECA, I.M.A. **Erros Experimentais** - uma abordagem pedagógica – Parte 1. *Bol. Soc. Port. Quím.*, n. 95, p. 39-40, 2004.
54. WILLEGAIGNON, J; SAPIENZA, M. T.; COURA-FILHO, G. B.; Garcez, A. T.; Alves, C. E .G .R.; Cardona, M. A. R.; Gutterres, R.F.; Buchpiguel, C. A. Teste de linearidade em medidor de atividade: utilização do radioisótopo ^{99m}Tc versus ¹⁸F. *Radiologia Brasileira*. vol.48 n^o1-Jan/Fev, 2015.

55. ALBERTAZZI, A.; SOUZA, A. R. **Fundamentos da metrologia científica e industrial** .(1ª Edição). São Paulo, 2008.
56. ZANZONICO, P. Routine quality control of clinical nuclear medicine instrumentation: A brief review. *The Journal of Nuclear Medicine*, v. 49, n. 7, p. 1114-1131, 2008.
57. KNOLL, G. F.; **Radiation Detection and Measurement** (2ª edição). Canadá, 1989.
58. MANSANET, M. C. P.; FONTESTAD, J. F.; CALABRUIG, E. V. C.; OJEDA, M. D. R.; NOVALES, P. S.; VAL, E. M. V. D.; SANCHEZ, A. P.; TEROL, M. C. C.; MONFORTE, R. S. Determination of the dose calibrator setting of the Capintec CRC[®]-35R for Samarium-153. *Revista Española de Medicina Nuclear*. V.26, n. 6, p. 354-358, 2007.
59. INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL (INMETRO), **Guia para a expressão da incerteza de medição**. Rio de Janeiro, 2008.
60. VUOLO, J. H. Fundamentos da Teoria de Erros (2 Edição) São Paulo, 2000.
61. CORREA, E. L.; KUAHARA, L. T.; POTIENS, M. P. A. Evaluation of the errors obtained in a radiopharmaceutical activity measurement using a switch pre-set for another radioisotope. In : 9 International Topical Meeting on Industrial Radiation and Radioisotope Measurement Applications, 6-11 Julho, 2014, Valencia, ES. *Proceedings...*
62. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **Requisitos gerais para a competência de laboratórios de ensaio e calibração**. ABNT NBR ISO/IEC 17025:2005, Brasil, 2005.

APÊNDICE A

MODELO DE CERTIFICADO DE CALIBRAÇÃO DE ATIVÍMETRO

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
Laboratório de Calibração de Instrumentos – LCI
lci@ipen.br

CERTIFICADO DE CALIBRAÇÃO

Nºnnn/aaaa

Período de Medição: de dd/mm/aaaa a dd/mm/aaaa

Cliente

Nome:

Endereço:

Cidade:

UF:

Responsável:

01. Identificação dos Instrumentos Testados

Fabricante	Modelo	Identificação		Local de uso e de teste
		Câmara	Console	
CAPINTEC	CRC-15R			

02. Fontes de Referência utilizadas

Amostra de ^{99m}Tc no frasco 10R schott, com volume de 6 ml.

03. Procedimento/Método utilizado

Amostra de referência (^{99m}Tc) enviada pelo LCI ao SMN.

O LCI realiza caracterização da fonte no frasco de referência e encaminha ao SMN. No SMN são realizadas medições no ativímetro a ser calibrado e depois a amostra é transferida para os frascos que são utilizados na rotina clínica e novas medições são realizadas. Desta forma são gerados fatores de calibração para os diferentes frascos aplicados. Todas as medições são corrigidas pelo decaimento radioativo.

04. Resultados Obtidos,:

Radionuclídeo	Atividade medida no instrumento de referência A_R (MBq)	Atividade medida no instrumento sob teste A_T (MBq)	Fator de correção A_R/A_T
^{99m}Tc	295,93 ± 8,88	321,10 ± 32,11	0,922 ± 0,120

Medidas realizadas por:

Data Emissão do Relatório: dd/mm/aaaa

Signatário autorizado

Laboratório autorizado pelo Comitê de Avaliação de Serviços de Ensaio e Calibração – CASEC/IRD

Estes resultados referem-se exclusivamente às fontes e equipamentos submetidos aos testes, nas condições especificadas no texto deste relatório, não sendo extensivo a quaisquer outras fontes. Sua reprodução só poderá ser completa. A reprodução parcial dependerá da autorização formal do gerente do laboratório.

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
Laboratório de Calibração de Instrumentos – LCI
lci@ipen.br

CERTIFICADO DE CALIBRAÇÃO

Nºnnn/aaaa

05. Rastreabilidade

As atividades medidas com as fontes de referências são rastreadas a um Sistema Padrão Secundário *NPL-CRC radionuclide calibrator*, da Southern Scientific plc, composto por uma câmara de ionização tipo poço e um sistema de medida de corrente, no. de série 111.113, com rastreabilidade ao Laboratório de Padronização Primária National Physical Laboratory (NPL), Inglaterra.

06. Observações

O teste de sensibilidade de um ativímetro faz parte do programa de controle de qualidade e de estabilidade do instrumento, devendo ser realizado periodicamente. A estabilidade da sua resposta ao longo do tempo indica uma confiança na medição realizada. Qualquer alteração no seu comportamento irá influenciar diretamente na sua resposta. Os valores indicados neste certificado deverão ser utilizados como referência para medições futuras.

Recomenda-se guardar o instrumento em ambiente de baixa umidade sempre que não estiver em uso. Devemos observar que a unidade do Sistema Internacional é o Bequerel, sendo $1\text{mCi}=37\text{MBq}$.

As incertezas padrão expandidas declaradas foram calculadas de acordo com as recomendações da Edição Brasileira da ISO GUM, para um fator de abrangência $k=2,32$ e nível de confiança de 95,45%.

Responsável: _____

FM-LCI-0004-03 V3

Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 - Cidade Universitária - CEP (ZC) 05508-000
Fone: (0XX11) 3133-9661 Fax: (0XX11) 3133-9716
São Paulo - Estado de São Paulo - Brasil (BRAZIL)

2 de 2

APÊNDICE B

MODELO DE RELATÓRIO DE ATIVIDADE

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
 Laboratório de Calibração de Instrumentos – LCI
 lci@ipen.br

RELATÓRIO DE DETERMINAÇÃO DE ATIVIDADE
Nºnnn/aaaa

Período de Medição: de dd/mm/aaaa a dd/mm/aaaa

Cliente
 Nome: _____
 Endereço: _____
 Cidade: _____ UF: _____
 Responsável: _____

01. Identificação das Fontes Ensaiaada

Radonuclídeo	Tipo do frasco	Atividade Fornecida pelo usuário		Data de referência
		Ci	Bq	
^{99m} Tc	IPEN			

02. Fontes de Referência utilizadas

Amostra de ^{99m}Tc no frasco 10R schott, com volume de 6 ml.

03. Procedimento/Método utilizado

Amostra de referência (^{99m}Tc) enviada pelo cliente ao LCI.
 O LCI realiza uma medição no mesmo frasco e na sequência transfere para o frasco de referência para realizar nova medição no poço do ativímetro de referência. Todas as medições são corrigidas pelo decaimento radioativo.

04. Resultados Obtidos,:

Radionuclídeo	Atividade fornecida pelo cliente A _C (MBq)	Atividade medida no instrumento referência A _R (MBq)	Fator de correção A _R /A _C
^{99m} Tc	295,93 ± 8,88	321,10 ± 32,11	0,922 ± 0,120

Medidas realizadas por: _____

Data Emissão do Relatório: dd/mm/aaaa

 Signatário autorizado

Laboratório autorizado pelo Comitê de Avaliação de Serviços de Ensaio e Calibração – CASEC/IRD
Estes resultados referem-se exclusivamente às fontes e equipamentos submetidos aos testes, nas condições especificadas no texto deste relatório, não sendo extensivo a quaisquer outras fontes. Sua reprodução só poderá ser completa. A reprodução parcial dependerá da autorização formal do gerente do laboratório.

FM-LCI-0904-03 V3

Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 - Cidade Universitária - CEP (ZC) 05508-000
 Fone: (0XX11) 3133-9661 Fax: (0XX11) 3133-9671
 São Paulo - Estado de São Paulo - Brasil (BRASIL)

1 de 2

05. Rastreabilidade

As atividades medidas com as fontes de referências são rastreadas a um Sistema Padrão Secundário *NPL-CRC radionuclide calibrator*, da Southern Scientific plc, composto por uma câmara de ionização tipo poço e um sistema de medida de corrente, no. de série 111.113, com rastreabilidade ao Laboratório de Padronização Primária National Physical Laboratory (NPL), Inglaterra.

06. Observações

O teste de sensibilidade de um ativímetro faz parte do programa de controle de qualidade e de estabilidade do instrumento, devendo ser realizado periodicamente. A estabilidade da sua resposta ao longo do tempo indica uma confiança na medição realizada. Qualquer alteração no seu comportamento irá influenciar diretamente na sua resposta. Os valores indicados neste relatório deverão ser utilizados como referência para medições futuras. Devemos observar que a unidade do Sistema Internacional é o Bequerel, sendo $1\text{mCi}=37\text{MBq}$.

As incertezas padrão expandidas declaradas foram calculadas de acordo com as recomendações da Edição Brasileira da ISO GUM, para um fator de abrangência $k=2,32$ e nível de confiança de 95,45%.

Responsável: _____