



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ANA PAULA MARQUES DA COSTA

Teste de Pureza Radioquímica em Serviços de Medicina Nuclear: Calibrador de
Doses *versus* Contador Gama Tipo Poço

*Radiochemical Purity Test in Nuclear Medicine Services: Dose Calibrator versus
Gamma Counter*

CAMPINAS

2018

ANA PAULA MARQUES DA COSTA

Teste de Pureza Radioquímica em Serviços de Medicina Nuclear: Calibrador de Doses *versus* Contador Gama Tipo Poço

Radiochemical Purity Test in Nuclear Medicine Services: Dose Calibrator versus Gamma Counter

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de Oncologia.

Thesis presented at Faculty of Medical Sciences of University of Campinas (UNICAMP) as part of the requirements for obtaining the title of Master of Science in the area of Oncology.

ORIENTADOR: Dr. Celso Dario Ramos

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO ANA PAULA MARQUES DA COSTA E
ORIENTADO PELO PROF. DR. CELSO DARIO RAMOS.

CAMPINAS

2018

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5062-0801>

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

C823t Costa, Ana Paula Marques da, 1989-
Teste de pureza radioquímica em serviços de medicina nuclear :
calibrador de doses versus contador gama tipo poço / Ana Paula Marques
da Costa. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Celso Dario Ramos.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Radiofármacos. 2. Controle de qualidade. 3. Cromatografia em
papel. I. Ramos, Celso Dario, 1964-. II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Radiochemical purity test in nuclear medicine services : dose
calibrator versus gamma counter

Palavras-chave em inglês:

Radiopharmaceuticals

Quality control

Chromatography, Paper

Área de concentração: Oncologia

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Celso Dario Ramos [Orientador]

Kleber Roberto Pirota

Diana Rodrigues de Pina Miranda

Data de defesa: 06-11-2018

Programa de Pós-Graduação: Assistência ao Paciente Oncológico

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ANA PAULA MARQUES DA COSTA

ORIENTADOR: CELSO DARÍO RAMOS

MEMBROS:

1. PROF. DR. CELSO DARÍO RAMOS

2. PROF. DR. KLEBER ROBERTO PIROTA

3. PROF. DRA. DIANA RODRIGUES DE PINA MIRANDA

Programa de Pós-Graduação em ASSISTÊNCIA AO PACIENTE ONCOLÓGICO (MESTRADO PROFISSIONAL) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: DATA DA DEFESA [06/11/2018]

AGRADECIMENTOS

Agradeço meu orientador Professor Dr. Celso Darío Ramos pela confiança, ensinamento, incentivo e trabalho dedicado;

Aos físicos Daniel Massaro Onusic e Sérgio Querino Brunetto pela amizade, respeito, dedicação e auxílio no desenvolvimento do projeto;

Aos professores Dra. Diana Rodrigues de Pina Miranda, Dr. Fabiano Reis e Dr. Kleber Roberto Pirota por aceitarem fazer parte da banca deste trabalho;

Agradeço sinceramente a todos que estiveram comigo e que de forma direta ou indireta contribuíram para a conclusão desse trabalho;

Ao CEB e à FCM, por me receberem com respeito e atenção como aluna;

À UNICAMP, pela realização deste trabalho.

RESUMO

O uso do radionuclídeo tecnécio-99m ligado a diversos fármacos é de suma importância na medicina nuclear, devido às suas características físico-químicas e radiológicas. Dentro dos serviços, é necessário um controle de qualidade de marcação eficaz, confiável e reprodutível visando eficácia do procedimento para que não exista concentração indesejável do material radioativo em outros órgãos além daqueles de interesse, devido às falhas da marcação. Um dos controles empregados nos serviços de medicina nuclear brasileiros é conhecido como determinação da pureza radioquímica (DPR), feito pela técnica de cromatografia em papel (coluna ascendente) e as aferições das atividades presentes nas amostras são feitas no medidor de atividades conhecido, também, como calibrador de doses. Este equipamento é eficiente sob o ponto de vista de aferir as atividades das alíquotas de radiofármacos administradas aos pacientes, entretanto, para avaliar a DPR são utilizadas atividades da ordem de milionésimo das administradas aos pacientes e, nessa faixa de atividade, supõe-se que o equipamento necessita de caracterizações e condições específicas para garantir a eficácia deste controle. O método padrão ouro para a aferição da DPR utiliza o contador gama tipo poço, entretanto, no Brasil o número de serviços de medicina nuclear com este tipo de equipamento é pequeno. Assim, o trabalho visou comparar os valores de eficiência obtidos nestes dois equipamentos. Na comparação, utilizou-se do teste não paramétrico de *Wilcoxon* com valor de significância (*p-value*) de 0,05 e não se encontrou diferenças significativas entre as medidas feitas com os equipamentos. Foram também determinadas as condições confiáveis para a utilização do calibrador de doses nas faixas de atividade empregas na DPR e as condições para que a radiação de fundo (*background*) do equipamento seja tal que não interfira na quantificação do teste cromatográfico.

Palavras-chave: radiofármacos; controle de qualidade; cromatografia em papel.

ABSTRACT

The use of Technetium-99m radionuclide isotope combined with various drugs (labeling) has huge importance in nuclear medicine, due to its physico-chemical and radiological characteristics. Within the nuclear medicine services, an effective and reproducible quality control for these radiotracers is required for the security of the procedure so that there is no concentration undesirable of the radioactive material in organs other than those of interest due to marking failures. One of the controls employed in the Brazilian nuclear medicine service is known as radiochemical purity (RP), made by paper chromatography technique (ascending column) and the measurements of the activities present in the samples are made in the doses calibrator. This equipment is efficient from the point of view of checking the activities generally administered to the patients, however, in order to evaluate the RP, activities of the order of millionth of the ones administered to the patients are used and, in this range, the equipment needs specific characterizations and conditions to guarantee effectiveness of this control. The gold standard method for the RP measurement is the gamma counter, however, in Brazil the number of nuclear medicine services with this type of equipment is small. Thus, the work aimed at comparing the efficiency values obtained in these two equipments. In the comparison, the nonparametric test, Wilcoxon, with significance value (p-value) of 0.05 was used and no significant differences between the measurements made with the equipment were found. It was also determined the reliable conditions for the use of the dose calibrator in the activity ranges used in the RP and the conditions that the equipment background radiation be useful in order to not interfere in the paper chromatographic test quantification.

Keywords: radiopharmaceuticals; quality control; chromatography, paper.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Produção das imagens em medicina nuclear.....	16
Figura 2. Esquema Gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	18
Figura 3. Esquema geral da reação de oxi-redução para obtenção dos radiotraçadores com $^{99\text{m}}\text{Tc}$	19
Figura 4 - À esquerda: exame de cintilografia óssea com observação das estruturas desejadas. À direita exame de cintilografia óssea com problemas de marcação, destacando-se órgãos como tireoide e estômago.....	20
Figura 5 - Representação esquemática dos diferentes tipos de cromatografia.....	22
Figura 6 - Esquema da técnica de cromatografia obtido por CCD.....	22
Figura 7 - Figura 7.A. Fase estacionária e ponto de aplicação. Figura 7.B. Cuba cromatográfica e aparato da cromatografia de camada delgada. Figura 7.C. Placa cromatográfica após a separação dos componentes da marcação.....	23
Figura 8 - Procedimento do teste de pureza radioquímica na técnica.....	24
Figura 9 - Esquema geral calibrador de doses.....	25
Figura 10 - Esquema geral contador gama tipo poço.....	26
Figura 11 - Molécula de metilenodifosfonato, MDP.....	27
Figura 12. Exemplo de placas cromatográficas e seus respectivos pontos de aplicação do radiotraçador MDP- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, e solventes para realização do teste de pureza radioquímica.....	29
Figura 13 - Aparato experimental para determinação do volume da gota obtida com uma seringa de insulina.....	30
Figura 14 - Esquema dos valores de atividades que devem ser considerados para que a marcação seja considerada efetiva.....	33

Figura 15 A. (à esquerda) calibrador de doses CAPINTEC modelo CRC 25R. B. (à direita) contador gama tipo poço PerkinElmer, modelo Wizard2.....	35
Figura 16 - Organograma do projeto.....	35
Figura 17 - Gráfico semi-logarítmico atividade versus tempo para o Calibrador de Doses CAPINTES 25R para a faixa de atividade entre $(5,0 \pm 0,5$ e $0,001 \pm 0,0005)$ mCi.....	37
Figura 18 - Gráfico semi-logarítmico contagem <i>versus</i> tempo para o Contador Gama Tipo Poço Wizard2 para a faixa de atividade entre $(0,10 \pm 0,05$ a $0,001 \pm 0,005)$ μ Ci.....	38
Figura 19 - Valores semanais da radiação de fundo do medidor de atividades CAPINTEC modelo CRC 25R do SMN HC/UNICAMP no ano de 2017.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características do gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	19
Tabela 2 - Descrição das marcações efetuadas com as variações de atividade, volume e período de retirada da alíquota para realização do teste de pureza radioquímica.....	28
Tabela 3 - Teste de Aferição para o calibrador de doses.....	22
Tabela 4 - Valores estatísticos obtidos na determinação do valor médio na massa de uma gota.....	36
Tabela 5 - Limites da atividade da gota para as atividades específicas máximas e mínimas da marcação com $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$	37
Tabela 6 - Valores teóricos e experimentais obtidos para a constante de desintegração nuclear (λ) do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para os equipamentos medidor de atividades, CAPINTEC CRC 25R, e Contador Gama Tipo Poço, Wizard2, e o cálculo da sua exatidão.....	38
Tabela 7 - Valores de eficiência de marcação obtidos para o medidor de atividades e contador gama tipo poço, juntamente com valor de p proveniente da aplicação do teste não paramétrico de Wilcoxon.....	40
Tabela 8. Marcação 42 mCi/3 ml, analisada dentro validade de 6 horas.....	47
Tabela 9. Marcação 173 mCi/6 ml, analisada dentro validade de 6 horas.....	47
Tabela 10. Marcação 173 mCi/6 ml, analisada fora da validade (após 24 horas).....	47
Tabela 11. Marcação 329 mCi/ 3 ml, tendo sido proposital a entrada de ar no reagente, analisada dentro validade de 6 horas.....	48
Tabela 12. Marcação 137 mCi/5 ml, tendo sido proposital a entrada de ar no reagente, analisada fora da validade (após 24 horas).....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DPR - Determinação da Pureza Radioquímica

BG - Radiação de Fundo

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CNEN - Comissão Nacional de Energia Nuclear

IAEA - Agência Internacional de Energia Atômica

NRC - Comissão de Regulação Nuclear (tradução)

ALARA - Tão Baixas Quanto Razoavelmente Exequível (tradução)

Dose - alíquota de radiofármaco

^{99m}Tc - Tecnécio-99m

MDP- ^{99m}Tc - Metilenodifosfonato ligado ao Tecnécio-99m

EDTA- ^{51}Cr - sal de crômio III do ácido etilenodiaminotetracético marcado com cromo-51

$^{99m}\text{TcO}_4^-$ - Pertecnetato Livre

$^{99m}\text{TcO}_2$ - Óxido de Tecnécio-99m

CCD - Cromatografia de Camada Delgada

CLAE - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

Gama-câmara - câmara de cintilação

SPECT – Tomografia por Emissão de Fóton Único

PET – Tomografia por Emissão de Pósitrons

CT – Tomografia Computadorizada

SUMÁRIO

1.	Introdução.....	13
2.	Revisão de Literatura.....	16
2.1	Princípios de medicina nuclear.....	16
2.2	O radionuclídeo tecnécio-99m na medicina nuclear.....	17
2.3	O processo de marcação com o tecnécio-99m.....	19
2.4	Controle de qualidade das marcações.....	20
2.5	Determinação da eficiência de marcação em serviços de medicina nuclear.....	21
2.6	Equipamentos de medição de radiação: calibrador de doses.....	24
2.7	Equipamentos de medição de radiação: contador gama tipo poço....	26
3.	Materiais e Métodos.....	26
3.1	Radiotraçador.....	27
3.2	Técnica de cromatografia.....	28
3.3	Determinação do volume de uma gota.....	29
3.4	Determinação da atividade específica de uma gota.....	31
3.5	Instrumentos de aferição da atividade.....	31
3.5.1	Calibrador de doses.....	31
3.5.2	Contador gama tipo poço.....	34
3.6	Esquema geral do projeto e análise estatística.....	35
4.	Resultados.....	36
4.1	Determinação do volume da gota e sua respectiva atividade específica.....	36
4.2	Linearidade dos equipamentos de aferição.....	37
4.3	Radiação de fundo do calibrador de doses.....	39
4.4	Pureza radioquímica obtida com os equipamentos comparados.....	40
5.	Discussão.....	
6.	Conclusão.....	41
7.	Referências Bibliográficas.....	44
8.	Apêndices.....	47
8.1	Tabelas com os valores das atividades das placas cromatográficas.....	47

1. INTRODUÇÃO

A medicina nuclear é uma especialidade médica que utiliza métodos seguros, praticamente indolores, não invasivos e de relativo baixo custo para fornecer informações funcionais de órgãos e/ou tecidos com o emprego de materiais radioativos (radiotraçadores) que são administrados, habitualmente, *in vivo*, por via venosa, oral, inalatória ou subcutânea, e apresentam distribuição para essas regiões ou tipos celulares específicos (biodistribuição), com baixíssimo risco de reações alérgicas, uma vez que esses traçadores diagnósticos são utilizados abaixo da quantidade necessária para haver, de fato, um efeito farmacológico. Essa biodistribuição pode ser ditada por características do próprio elemento radioativo ou, em outras vezes, o mesmo é ligado a moléculas biologicamente ativas, formando um radiotraçador que possui afinidade por determinados tecidos [1-2].

O radionuclídeo mais utilizado e economicamente viável é o tecnécio-99m (^{99m}Tc). Este elemento possui características altamente desejáveis, tais como: ser um emissor de radiação gama na faixa de energia ideal para o trabalho das câmaras de cintilação e quimicamente versátil por apresentar vários estados de oxidação, propiciando a sua ligação com inúmeras substâncias biologicamente ativas e se concentrando, de fato, no tecido ou órgão de interesse [3].

Conforme a resolução 63 do dia 18 de dezembro de 2009, da ANVISA [2], são denominados como radiotraçadores ou radiofármacos todas as preparações farmacêuticas com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando prontas para o uso, contêm um ou mais radionuclídeos. Compreendem, também, os componentes não radioativos para marcação, chamados de reagentes liofilizados e os radionuclídeos, incluindo os componentes extraídos dos geradores de radionuclídeos.

Para este estudo, foi escolhido o metilenodifosfonato ligado ao tecnécio-99m, conhecido, na *prática* de medicina nuclear, por sua sigla, $\text{MDP-}^{99m}\text{Tc}$. Ele é usado apenas com finalidade diagnóstica para o exame denominado cintilografia óssea. Este exame apresenta muitas indicações, sendo a mais frequente a investigação de metástases ósseas de tumores como os de mama e próstata. Devido à capacidade de obter, em uma verificação, informação sobre todo o esqueleto, tornou-se uma importante ferramenta de estimativa das possíveis metástases originadas a partir de tumores primários [4-5].

O processo geral de ligação entre o material radioativo, ^{99m}Tc , com moléculas biologicamente ativas (“kits liofilizados”), comumente chamado de “marcação”, consiste na reação química com um agente redutor que promove a redução do ^{99m}Tc e favorece a combinação entre os ligantes. Como o oxigênio é um poderoso agente oxidante, o processo de redução do tecnécio-99m deve ser realizado de forma muito controlada evitando a introdução de ar e, assim, a possibilidade do oxigênio atmosférico reagir com o agente redutor antes do ^{99m}Tc .

Portanto, se o isótopo radioativo (^{99m}Tc) não reagir em sua totalidade e permanecer ligado quimicamente à molécula biológica poderá resultar na presença de pertecnetato livre ($^{99m}\text{TcO}_4^-$). Esse fenômeno acarreta um acúmulo indesejável de material radioativo em órgãos como a tireoide e glândulas salivares contribuindo

apenas para a exposição desnecessária à radiação para esses órgãos e diminuindo a sensibilidade e especificidade do exame.

A eficácia desses exames de medicina nuclear depende da produção de uma imagem de boa qualidade, ou seja, reprodutível, sem artefatos, apresentando nitidez e visibilidade dos detalhes das estruturas anatômicas de interesse e, para isso, é necessária a existência de um programa de garantia da qualidade abrangendo testes de aceitação de equipamentos, testes de referência e testes de rotina, além do controle de qualidade dos radiotraçadores, assegurando a confiabilidade no diagnóstico através destas imagens

Em específico sobre os controles de qualidade, discussões em âmbito internacional questionam a importância e a validade da realização de controles de qualidades diariamente já que tanto os geradores de ^{99m}Tc e os reagentes liofilizados já foram previamente validados por seus fabricantes, que os métodos de determinação da pureza radioquímica não são, de fato, precisos e que tanto equipamento e suplementos geram um custo elevado aos serviços [4].

Em normativa vigente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, resolução 38 de 4 de junho de 2008, para o funcionamento de serviços de medicina nuclear *in vivo*, segue proposto de que estes controles são de responsabilidade do serviço e devem seguir as recomendações e padrões propostos pelos fabricantes dos *kits* liofilizados e assim garantir que os critérios de qualidade sejam aceitáveis para que esse radiotraçador possa ser administrado ao paciente e evite, assim, repetições do exame, o que aumenta a exposição indesejada do indivíduo à radiação [6].

Dentro dos controles de qualidade preconizados pelos fabricantes e farmacopeias, o controle capaz de avaliar a presença de tecnécio-99m livre ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) na amostra é o chamado controle radioquímico que, em geral, é feito por técnicas de cromatografia em papel e é também chamado de eficiência de marcação ou pureza radioquímica.

A cromatografia é um processo de separação dos componentes de uma mistura em duas fases, uma chamada estacionária e a outra, móvel. O fundamento desta técnica é dado pela migração diferencial dos componentes desta mistura que ocorre devido a diferentes interações das fases móvel e estacionária. Dentre as técnicas cromatográficas, existem as mais simples como a cromatografia em camada delgada (CCD) até mais sofisticadas como a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), que exigem aparelhagem complexa.

As impurezas radioquímicas surgem devido à ação de mudança de temperatura, pH, luz, presença de oxidantes ou agentes redutores oriundos da reação incompleta do agente biológico com o material radioativo e radiólise. Para a avaliação das impurezas, que podem estar presentes no radiotraçador, frequentemente se utiliza o método CCD, por ser uma técnica de baixo custo, de fácil manuseio e é aplicado em serviços de medicina nuclear dentro de seus laboratórios de manipulação de radioisótopos para verificação da eficiência de marcação [7].

Nos radiotraçadores marcados com o ^{99m}Tc , além do próprio complexo agente biológico e material radioativo, podem ser identificados e quantificados o $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e o $^{99m}\text{TcO}_2$. Esta avaliação da pureza radioquímica dos radiotraçadores é essencial no processo de garantia de qualidade da imagem [7].

Na determinação da pureza radioquímica, parte do processo envolve semear quantidades de material radioativo nas placas cromatográficas e, posteriormente, é feita a medição dessas quantidades (denominadas atividades) no equipamento medidor de atividade, também chamado de “calibrador de doses” que é, em sua essência, uma câmara de ionização do tipo poço na qual o material radioativo é introduzido para medição. A atividade do material é obtida em termos das ionizações produzidas dentro da câmara e a leitura é obtida em múltiplos de unidades curie ou becquerel [8].

Estes equipamentos são extremamente eficientes sob o ponto de vista de mensurar as atividades que são administradas aos pacientes, entretanto, na técnica cromatográfica são utilizadas atividades da ordem de milionésimo das administradas aos pacientes e, para esta faixa, o equipamento precisar ser avaliado do ponto de vista de sua precisão e linearidade a fim de garantir a eficácia desse controle de qualidade. Vale ressaltar que, no presente momento, essa é a técnica de determinação de eficiência de marcação mais difundida no país.

O padrão ouro para mensurar as atividades presentes nas fitas cromatográficas é o uso de “contador gama tipo poço” que consiste de um sistema que possibilita a inserção de amostras em estruturas denominadas poços que abrigam individualmente um conjunto de cristais de iodeto de sódio dopado com tálio, $\text{NaI}(\text{Tl})$, acoplado opticamente a uma fotomultiplicadora. Cada poço (unidade de detecção) possui uma blindagem de chumbo para que a influência da radiação em um poço seja mínima nos poços adjacentes. Assim, a radiação gama presente na amostra, interage com o cristal gerando fótons de luz (cintilação) e estes eventos são processados e contabilizados obtendo, assim, as contagens da amostra.

O contador gama tipo poço é amplamente utilizado em estudos *in vitro*, como por exemplo, na medida da taxa de filtração glomerular com EDTA marcado com o radionuclídeo cromo-51. Entretanto, no Brasil o número de serviços de medicina nuclear com este tipo de equipamento é pequeno [9].

Maioli et al. dentro de um estudo de determinação da pureza radioquímica para diversos radiotraçadores utilizaram os dois equipamentos comparando entre si os valores obtidos sugerindo valores de eficiência de marcação estatisticamente semelhantes [10].

Considerando as questões levantadas sobre a necessidade de avaliação do calibrador de doses para as faixas de atividades empregadas na determinação da pureza radioquímica e o fato de existirem poucos equipamentos contador gama tipo poço no país, o objetivo deste estudo foi avaliar se há possíveis discrepâncias entre os valores de eficiências de marcação obtidas com os dois equipamentos e se é possível determinar as condições suficientes e necessárias para uma metodologia

confiável para a determinação da pureza radioquímica utilizando o medidor de atividades.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Princípios de medicina nuclear

A medicina nuclear se vale da obtenção do diagnóstico por imagem através da administração de substâncias radioativas que, no geral, ao decair, emitem em maior probabilidade radiação gama ou pósitrons. Essas substâncias radioativas podem ser administradas sozinhas ou combinadas com moléculas biologicamente ativas sendo conhecidos como radiotraçadores [1-2].

Boa parte dessa emissão de radiação atravessa o órgão e/ou tecido sem sofrer espalhamento ou atenuação e são detectadas em equipamentos conhecidos como câmeras de cintilação (gama câmeras) que dá a origem ao fato desses exames serem popularmente conhecidos por cintilografias. Esses equipamentos têm a capacidade de formar uma imagem da distribuição do radiotraçador na região de interesse, sendo possível realizar estudos fisiológicos e estruturais, conforme esquematizado na figura 1.

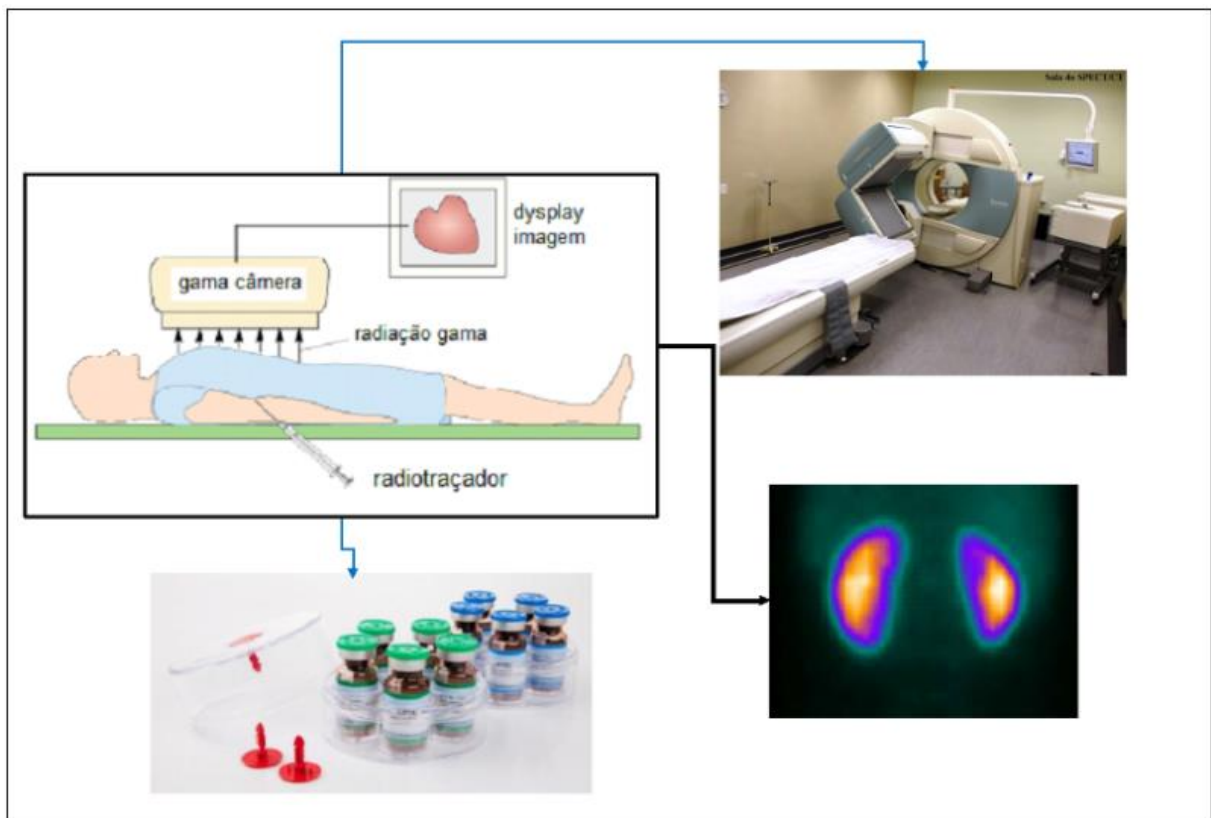


Figura 1. Produção das imagens em medicina nuclear.

Atualmente, existem duas classes de equipamentos: *SPECT* (*single photon emission computed tomography*) para detecção de radiação gama e *PET* (*positron emission tomography*), para detecção de radiação proveniente da interação dos pósitrons. As imagens obtidas com a câmera *SPECT* podem ser do tipo bidimensionais (planas) ou tridimensionais, enquanto que as imagens *PET* são sempre tridimensionais.

A vantagem da medicina nuclear frente a outras modalidades de imagem tais como ressonância magnética e tomografia computadorizada se dá pela sua capacidade de obter informações fisiológicas em relação às outras que provêm excelentes informações anatômicas, porém poucas informações funcionais de órgãos e tecidos. Além disso, é possível gerar imagens de alta qualidade em medicina nuclear com quantidades mínimas do radiotraçador (entre nano a picomols por quilograma de massa) que são de mil a um milhão de vezes menor do requerido para um efeito farmacológico (por isso, o termo traço ou radiotraçador) [11-13].

Dependendo da região de interesse, o acúmulo da radiação será maior ou menor sendo sua eliminação associada tanto ao tipo de radionuclídeo e, conseqüentemente, ao tempo de meia vida física, quanto à eliminação biológica (meia vida biológica). A atividade segura a ser administrada nos exames é estabelecida através de critérios internacionais respeitando o princípio de radioproteção conhecido como ALARA (*as low as reasonably achievable*) [14].

2.2 O radionuclídeo tecnécio-99m na medicina nuclear

Selecionar um radiotraçador para a prática medicina nuclear envolve levar em consideração vários parâmetros, visto que este material deve ter afinidade pelo órgão de interesse, ter uma eliminação do organismo considerada rápida e ser capaz de emitir radiação gama ou pósitron [3,5].

A biodistribuição desses traçadores leva em conta variáveis como o tempo em que o insumo é extraído do tecido, a ligação a receptores celulares, a difusão ou transporte celular, o metabolismo e o tempo de eliminação (*washout*). Assim, para cada tipo de molécula biologicamente ativa, haverá um comportamento do material no organismo e isso leva às diferentes formas em se adquirir as imagens dos estudos para a visualização funcional da região de interesse.

Preferencialmente, o radionuclídeo deve ser emissor gama ou pósitron puro, monoenergético e com faixa de energia entre 80 a 500 keV (ou para fótons de aniquilação, 511 keV). Essas emissões são capazes de penetrar o tecido e serem detectadas nos equipamentos de medicina nuclear para formação da imagem. As emissões alfa e beta nesse sentido são indesejáveis, pois contribuem apenas para o acúmulo dessa radiação nos tecidos já que possuem baixa penetrabilidade.

Além dessas características citadas, o radionuclídeo deve ser um elemento de fácil aquisição e economicamente viável. Dentre os disponíveis, destaca-se o

tecnécio-99m (^{99m}Tc), em função das suas seguintes características físico-químicas [15]:

- Possui meia-vida física de 6,01 horas, suficiente para execução do exame;
- É emissor gama cuja energia de emissão de maior probabilidade é 140 keV (98,6%);
- É quimicamente versátil por apresentar vários estados de oxidação, propiciando a sua ligação com inúmeras substâncias biologicamente ativas e se concentrando, de fato, no tecido ou órgão de interesse.

A possibilidade da produção do ^{99m}Tc nos serviços de medicina nuclear só foi possível na década de 50 quando foi desenvolvida a tecnologia dos geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ pelo *Brookhaven National Laboratory* [16-18]. Um gerador de radionuclídeos consiste de um dispositivo contendo radionuclídeos denominado pai (^{99}Mo) e filho (^{99m}Tc) que permite a separação e extração do núcleo filho do pai. O radionuclídeo filho é continuamente produzido pelo pai pelo processo de decaimento nuclear e pode ser extraído do aparato continuamente. A exemplo, segue na figura 2, o esquema do gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$:

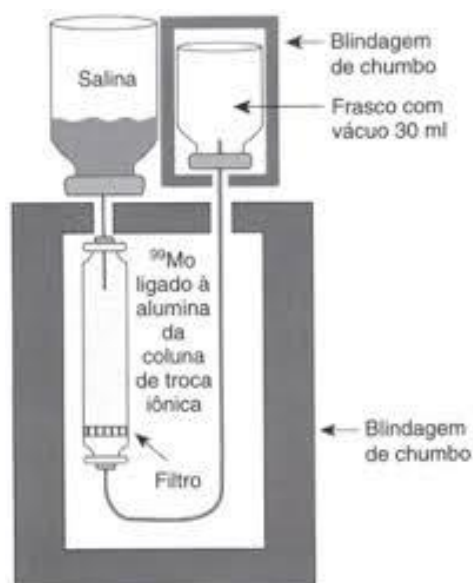


Figura 2. Esquema Gerador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ [19].

O molibdênio-99 (radionuclídeo pai), na forma química de molibdato de sódio, está fortemente adsorvido a uma coluna de alumínio (Al_2O_3). Após decair, este se transforma em pertecnetato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) que está fracamente ligado à coluna. Para a extração do radionuclídeo filho (^{99m}Tc), o sistema dispõe de um tubo conector ligado a alumina onde em uma das pontas é conectado um frasco com uma solução eluente de NaCl 0,9% (salina) e na outra um frasco à vácuo.

Quando a salina é injetada, o radionuclídeo filho é arrastado devido à diferença de pressão, ocorrendo a separação do molibdênio. O ^{99m}Tc é eluído na forma química de pertecnetato de sódio ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$) em concentração radioativa

elevada. Todo o gerador encontra-se blindado, diminuindo a exposição do operador às radiações ionizantes. Por ter finalidades clínicas, a solução eluída deve ser estéril e apirógena. As características físico-químicas do gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ encontram-se na tabela 1 abaixo:

Tabela 1. Características do gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ [20].

Elemento Pai	Modo de produção	Meia-vida (h)	Modo de decaimento	Método de separação	Elemento Filho	Meia-vida (h)	Modo de decaimento	Energia (keV)	Produto do decaimento
^{99}Mo	Fissão	65,92	β^-	Al_2O_3 ; Extração por solvente; Sublimação.	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6,01	Transição isomérica	140 (89%)	^{99}Tc

2.3 O processo de marcação com o $^{99\text{m}}\text{Tc}$

De uma forma geral, os processos que envolvem a combinação entre o material radioativo, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, e as moléculas biologicamente ativas são comumente conhecidos como marcação. Isto, na prática, ocorre com a simples reconstituição de conjuntos reativos liofilizados com o pertecnetato eluído do gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ [15,21]. O princípio da reação química desta marcação consiste na presença de um agente redutor – como o cloreto estanoso (SnCl_2) – que, ao se oxidar do íon Sn^{2+} para Sn^{4+} , promove a redução do pertecnetato que pode assumir vários estados de oxidação. A reação química geral encontra-se na figura 3, abaixo:

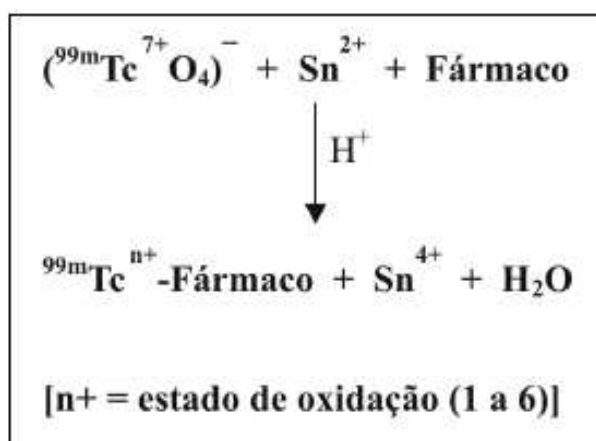


Figura 3. Esquema geral da reação de oxi-redução para obtenção dos radiotraçadores com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [21].

Com essas marcações, ou seja, com a união entre o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e a molécula biologicamente ativa (fármaco), é possível observar e avaliar a distribuição do radiofármaco (ou radiotraçador) nas imagens obtidas nas câmeras de cintilação. Dessa forma, é possível estudar o estado funcional de diversos órgãos e tecidos, tais como cérebro, coração, estômago, rins, fígado, tecido ósseo, entre outros [22].

2.4 Controle de qualidade das marcações

Como oxigênio é um poderoso agente oxidante, a reação de oxi-redução do pertecnetato, ^{99m}Tc , com o cloreto estanoso deve ocorrer de forma muito cuidadosa, evitando-se a introdução de ar na marcação e, portanto, a possibilidade do oxigênio atmosférico reagir com o cloreto estanoso antes da reação deste com o ^{99m}Tc [6].

Caso isto ocorra, surge na marcação a presença de contaminantes, ou seja, produtos da reação que são indesejáveis, pois não contribuem no diagnóstico do órgão de interesse, aumentam a dosimetria em órgãos de não interesse tais como tireoide e estômago e, em alguns casos, torna-se necessário refazer o exame com uma nova marcação [23]. Na figura 4, segue exemplo de como esses problemas com a marcação inferem na imagem:

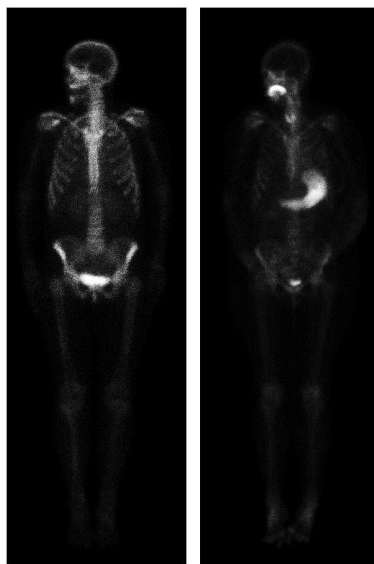


Figura 4. À esquerda: exame de cintilografia óssea com observação das estruturas desejadas. À direita exame de cintilografia óssea com problemas de marcação, destacando-se órgãos como tireoide e estômago (imagens meramente ilustrativas cedidas pelo Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Unicamp).

Sendo impossível evitar a entrada absoluta de ar no momento da marcação, é necessário estabelecer critérios de aceite para o uso deste material nos exames de medicina nuclear. Determinados critérios ou controles de qualidade tais como pH da solução, esterilidade e a apirogenia da solução e dos liofilizados é de responsabilidade do fabricante dos insumos. Porém, os controles que envolvem aferir os critérios da marcação são de responsabilidade dos serviços que devem seguir as recomendações de seus respectivos fabricantes, conforme regulamenta a resolução 38, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária datada de 4 de junho de 2008.

Dentre os controles de qualidade para os radiotraçadores com ^{99m}Tc , destacam-se:

- Pureza radionuclídica: presença de ^{99}Mo na amostra:

Durante o processo de eluição do ^{99m}Tc pode ocorrer a contaminação da solução eluída por ^{99}Mo , uma vez que este radionuclídeo pode desprender-se em pequenas quantidades da coluna de alumínio. Como o ^{99}Mo é um emissor β^- , acompanhado de radiação gama de 740keV e possui uma meia vida de 65,92h sua presença no radiotraçador acarretará um aumento da dose absorvida pelo paciente. Por estes motivos, a *Nuclear Regulatory Commission* (NRC) e *US Pharmacopeia* (USP) estabeleceram o valor de 0,15kBq de ^{99}Mo / 1 MBq de ^{99m}Tc , como limite de aceite da atividade de ^{99}Mo presente em uma solução de ^{99m}Tc [15].

- Pureza Química: presença de alumina na amostra:

A impureza química consiste na presença de formas químicas indesejáveis, não radioativas, como a presença do alumínio oriundo da coluna cromatográfica do gerador. O excesso de alumínio na solução eluída de pertecnetato de sódio torna o ^{99m}Tc insolúvel, formando contaminantes que interferem nas reações de marcação dos liofilizados, sendo a presença destes inaceitáveis para valores de concentração superiores a 10 $\mu\text{g Al}^{3+}/\text{mL}$ de solução conforme a NRC [24].

- Pureza radioquímica ou eficiência de marcação:

Dentre estes controles estabelecidos em farmacopeias internacionais para os radiotraçadores, o controle capaz de avaliar a presença dos contaminantes na marcação é conhecido como pureza radioquímica ou eficiência de marcação. Entre os possíveis contaminantes, destaca-se o pertecnetato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) e o óxido de tecnécio ($^{99m}\text{TcO}_2$).

2.5 Determinação da eficiência de marcação em serviços de medicina nuclear.

Para a determinação da pureza radioquímica das marcações com ^{99m}Tc , a técnica mais difundida nos serviços de medicina nuclear no Brasil se baseia no método de cromatografia de camada delgada (CCD) [25].

O uso do termo cromatografia foi utilizado pela primeira vez em 1906, atribuída ao botânico russo que o utilizou ao descrever a separação dos componentes do extrato de folhas sendo, portanto, a cromatografia, um método físico-químico de separação o qual se fundamenta na migração diferencial que ocorre numa mistura entre duas fases imiscíveis chamadas de fase estacionária e fase móvel [26].

A diferentes formas de utilizar a técnica cromatográfica para separação de misturas podem ser subdivididas de acordo com os seguintes critérios: forma física do sistema cromatográfico, tipo de fase móvel empregada, tipo de fase estacionária empregada e modo de separação, conforme detalhado a seguir:

- Sistema cromatográfico utilizado: a forma física do sistema de separação sendo subdividido em cromatografia em coluna ou planar;
- Fase móvel utilizada: líquida, gasosa ou supercrítica (vapor pressurizado acima da temperatura crítica);
- Fase estacionária utilizada: sólidas, líquidas e quimicamente ligadas;

- Modo de separação: adsorção, partição, troca iônica exclusão ou misturas desses mecanismos.

Esquemáticamente, pode-se observar os diferentes tipos de cromatografia na figura 5:

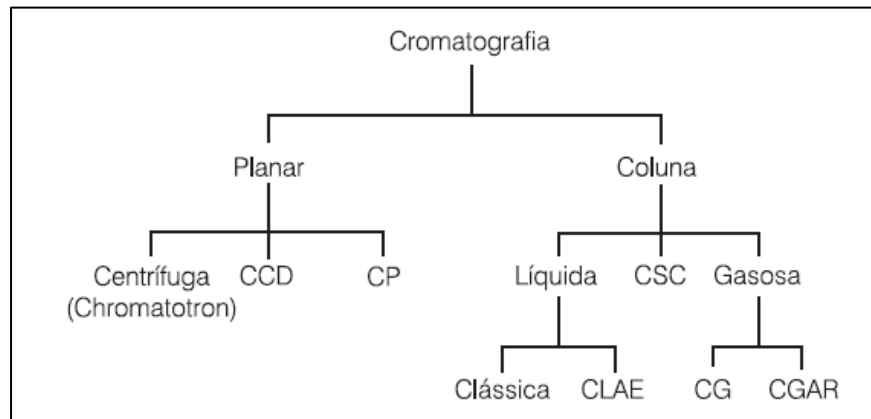


Figura 5. Representação esquemática dos diferentes tipos de cromatografia.

A CCD, é uma técnica de adsorção líquido-sólido e é amplamente difundida nos serviços por ser considerada de baixo custo, fácil manuseio e boa reprodutibilidade. Nesse caso, a separação se dá pela diferença da afinidade dos componentes de uma mistura pela fase estacionária.

O parâmetro mais importante a ser considerado na técnica é o fator de retenção, R_f , o qual define a razão entre a quantidade que ascendeu em relação a quantidade total (ascendeu + permaneceu), conforme mostrado na figura 6. Em medicina nuclear, R_f define a eficiência de marcação.

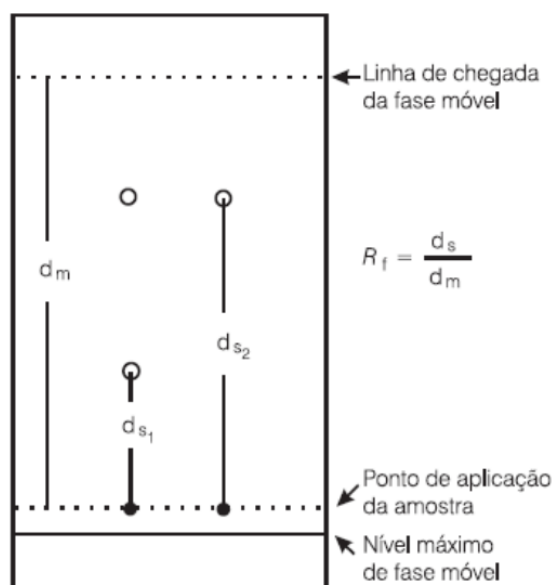


Figura 6. Esquema da técnica de cromatografia obtida por CCD.

Assim, conforme a figura 7, no ponto de aplicação, são semeadas quantidades do radiotraçador proveniente da marcação em placas cromatográficas (figura 7.A). Após esta aplicação, a mesma deve ser introduzida numa cuba contendo a fase móvel (figura 7.B). A escolha da fase móvel, que é geralmente constituída por um ou mais solventes, não é simples e deve seguir as recomendações dos fabricantes para cada tipo de radiotraçador. A placa é deixada na cuba, onde o solvente ascende por capilaridade e arrasta os componentes menos adsorvidos na fase estacionária, que no caso, trata-se da própria placa cromatográfica (figura 7.C):

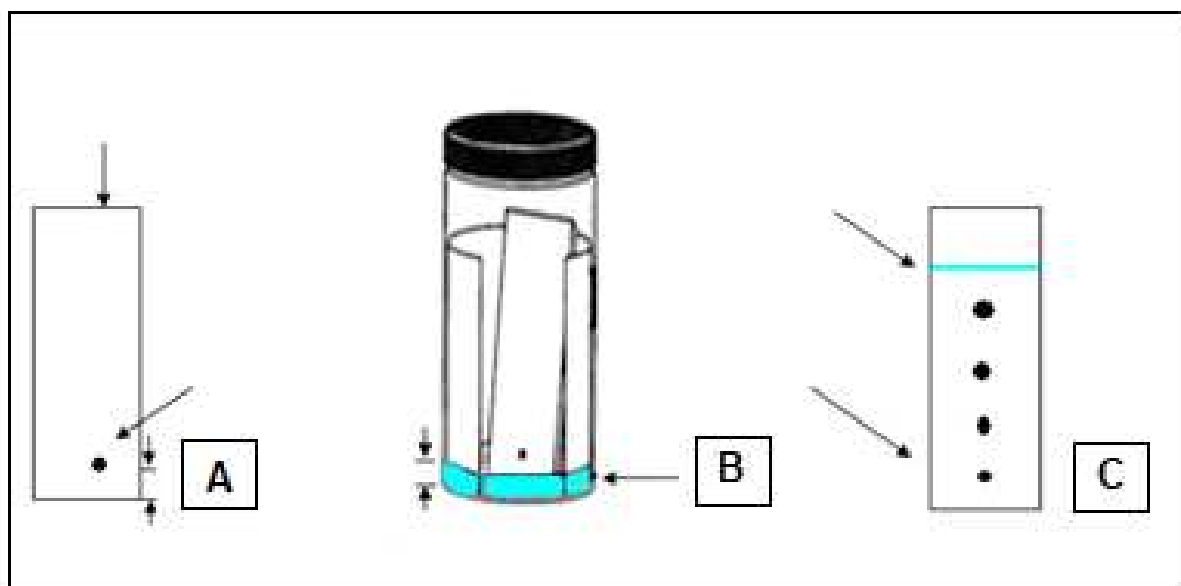


Figura 7.A. Fase estacionária e ponto de aplicação. Figura 7.B. Cubo cromatográfica e aparato da cromatografia de camada delgada. Figura 7.C. Placa cromatográfica após a separação dos componentes da marcação.

Como a marcação é incolor, torna-se necessário um processo de revelação para o cálculo do fator de retenção, de forma que, primeiramente, é necessário separar a região que contém a fase móvel que foi arrastada da fase estacionária, sendo, portanto, uma técnica destrutiva, conforme mostrado na figura 8.

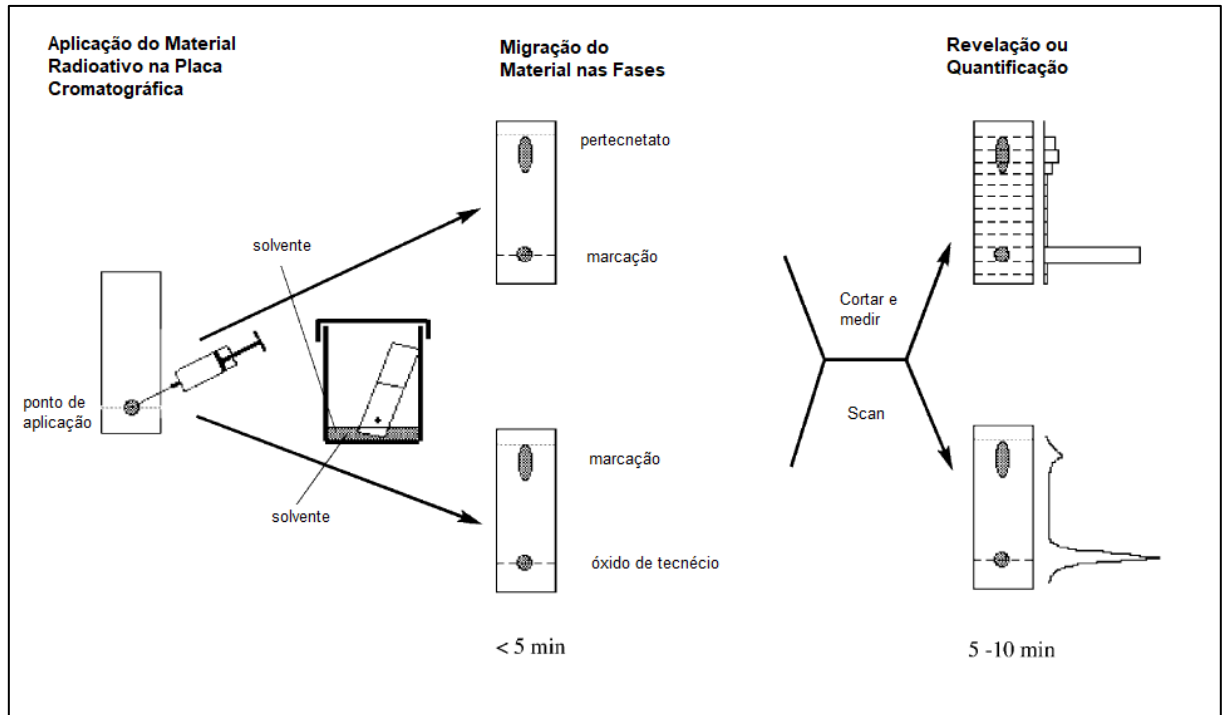


Figura 8. Procedimento do teste de pureza radioquímica na técnica [15].

De modo geral, para se avaliar os contaminantes na amostra, as quantidades semeadas são mensuradas em equipamentos detectores de radiação, tais como calibradores de doses e contadores gama tipo poço e assim é determinada a pureza radioquímica da marcação, efetuando-se o seguinte cálculo percentual:

$$\%99\text{mTcO}_4^- = \frac{\text{quantidade de } 99\text{mTcO}_4^-}{\text{quantidade total aplicada}} \quad (1)$$

$$\%99\text{mTcO}_2 = \frac{\text{quantidade de } 99\text{mTcO}_2}{\text{quantidade total aplicada}} \quad (2)$$

$$\text{Eficiência (\%)} = 100 - (\% \text{ } ^{99\text{m}}\text{TcO}_4^- + \% \text{ } ^{99\text{m}}\text{TcO}_2) \quad (3)$$

A marcação é, em geral, considerada adequada para uso quando sua eficiência de marcação for acima de 90% [7].

2.6 Equipamentos de medição de radiação: calibrador de doses

O calibrador é um equipamento que consiste em uma câmara de ionização tipo poço com um sistema eletrônico acoplado, um suporte para fontes e uma fonte de tensão conforme esquematizado na figura 9.

O material radioativo é introduzido no interior do poço com o auxílio do suporte para fontes e a radiação proveniente da fonte interage com o gás do detector gerando pares iônicos. A atividade da fonte, ou seja, o número de desintegrações por tempo é quantificada em função da corrente gerada pela ionização desse gás, já que o número de pares de íons produzidos no tempo é proporcional à atividade da fonte [8].

A alta tensão aplicada entre os eletrodos faz com que os elétrons sejam coletados e geram uma corrente da ordem de 10^{-9} a 10^{-8} A que será amplificada no eletrômetro e mostrada no *display* em unidades de atividade (MBq ou mCi). Como o sinal produzido na saída do eletrômetro depende da energia do radionuclídeo a ser medido, os calibradores possuem um potenciômetro que permite ajustar o ganho do eletrômetro para cada radionuclídeo de interesse, mantendo a proporção correta entre energia do radionuclídeo, número de ionizações geradas no gás e atividade da fonte.

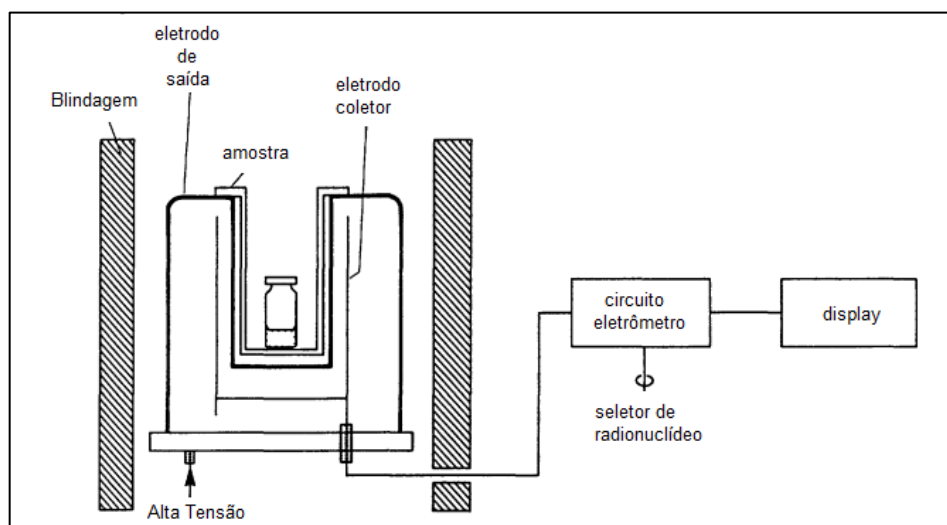


Figura 9. Esquema geral calibrador de doses [29].

Ao redor da câmara de ionização há uma blindagem de chumbo cuja finalidade é reduzir a influência da radiação de fundo, ou *background* no equipamento. As quantidades de radiação das placas cromatográficas possuem atividades na ordem de milionésimos de Curie, o que significa leitura 1000 vezes menor que a faixa ótima que estes dispositivos são calibrados. Por ser um equipamento obrigatório nos serviços de medicina nuclear, conforme especificado a normativa nacional elaborada pela Comissão Nacional de Energia Nuclear, CNEN resolução 159/13 NN 3.05 “Requisitos de Segurança e Proteção Radiológica em Serviços de Medicina Nuclear”, as medidas das placas são feitas nesses equipamentos, porém o padrão ouro para efetuá-las é no contador gama tipo poço [27-29].

2.7 Equipamentos de medição de radiação: contador gama tipo poço

O padrão ouro para esta mensurar as atividades presentes nas fitas cromatográficas é o uso de contador gama tipo poço que consiste de um sistema que possibilita a inserção de amostras em estruturas denominadas poços que abrigam individualmente um conjunto de cristais de iodeto de sódio dopado com tálio, NaI (TI), acoplado opticamente a uma fotomultiplicadora.

Cada poço (unidade de detecção) possui uma blindagem de chumbo para que a influência da radiação em um poço seja mínima nos poços adjacentes. Assim, a radiação gama presente na amostra, interage com o cristal gerando fótons de luz (cintilação) e estes eventos são processados e contabilizados obtendo, assim, as contagens da amostra.

Devido aos diversos processos com que a radiação gama interage com a matéria, os fótons de luz emitidos pelo cristal têm variação de intensidade e resultam em pulsos elétricos que dependem dessa condição de interação e, conseqüentemente, emissão. Assim, as contagens obtidas no final da análise dependem intrinsecamente da altura de pulso das interações [27]. Um esquema de funcionamento do contador gama tipo poço se encontra na figura 10.

O contador gama tipo poço é amplamente utilizado em estudo *in vitro*, como por exemplo, na medida da taxa de filtração glomerular com EDTA marcado o radionuclídeo cromo-51 [9].

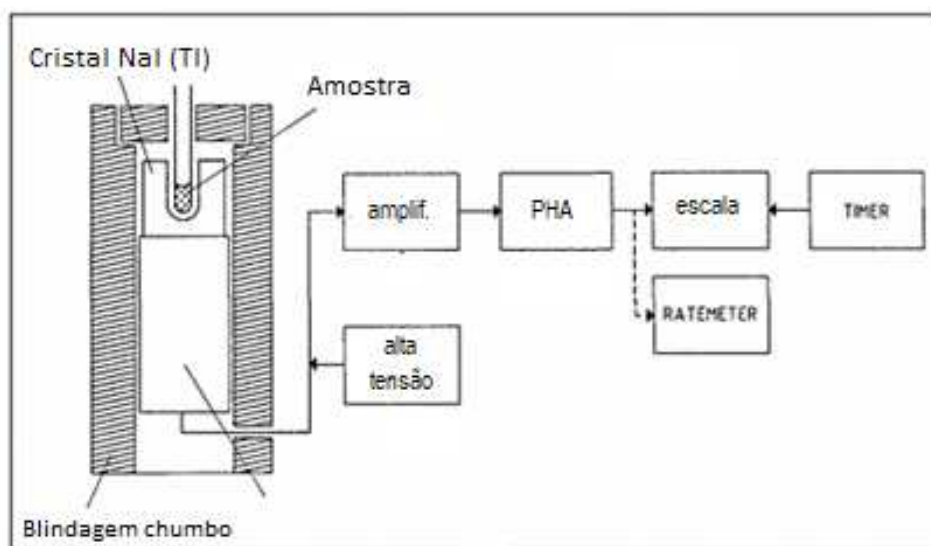


Figura 10. Esquema geral contador gama tipo poço [29].

3. MATERIAL E MÉTODOS

Todos os equipamentos e materiais foram disponibilizados pelo Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, SMN HC/UNICAMP.

3.1 Radiotraçador

O radiotraçador escolhido para o estudo foi o metilenodifosfonato ligado ao tecnécio-99m, $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$, da empresa RPH PHARMA (Porto Alegre, Brasil), exemplificado na figura 11:

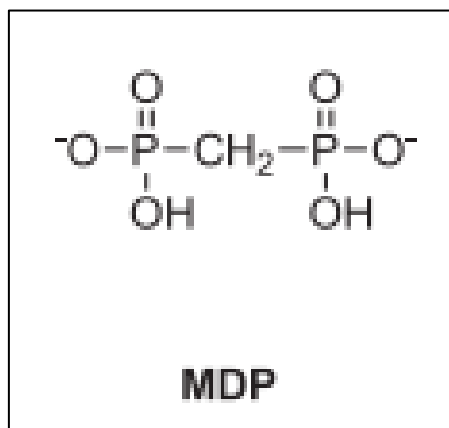


Figura 11. Molécula de metilenodifosfonato, MDP [31].

Cada frasco de reagente liofilizado contém:

- 10 mg de ácido medrônico;
- 2 mg de ácido paraminobenzóico; e
- 1,2 mg de cloreto estanhoso di-hidratado.

O $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ foi combinado com a solução injetável de pertecnetato de sódio ($\text{Na}[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{O}_4$), sendo que o período de validade após marcação é de 6 horas. Foram realizadas 3 diferentes marcações seguindo as instruções de complexação da marcação do fabricante conforme procedimento abaixo:

- Foram usadas normas de assepsia e precauções para evitar/reduzir exposição à radiação;
- Foi colocado o frasco, previamente desinfetado com álcool etílico 70%, em um recipiente blindado de chumbo;
- Evitou-se a entrada de ar no frasco e eliminar as bolhas de ar da seringa antes da adição da solução de pertecnetato de sódio;
- Foram adicionados de 3 a 5 mL de $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ (quando necessário, completou-se o volume com NaCl 0,9%) com atividade máxima de 12950 MBq (350 mCi) ao frasco de medronato, de forma asséptica;
- Sem remover a agulha, foi aspirado um volume igual de ar para manter a pressão atmosférica dentro do frasco;
- Foi colocado tampa de chumbo no recipiente blindado;

- O frasco foi agitado suavemente por inversão, por 30 segundos, até que o liofilizado estivesse completamente dissolvido. Verificou-se a solução límpida e livre de partículas visualmente;
- O frasco foi deixado em repouso, à temperatura ambiente, por 10 minutos, para completa reação de marcação;
- Realizou-se o controle de qualidade.

Outras 2 marcações foram efetuadas sem seguir as orientações do fabricante em relação ao procedimento de marcação, permitindo a entrada proposital de oxigênio. Vale ressaltar que estas soluções propositalmente marcadas de forma errônea não foram administradas aos pacientes, tendo sido utilizadas apenas com finalidade experimental. Assim, nas 5 marcações, foram realizadas com variações de atividade, volume e tempo de fracionamento da alíquota para realização do teste de pureza radioquímica (foram ou dentro da validade do período da marcação) conforme indicado na tabela 2 abaixo:

Tabela 2. Descrição das marcações efetuadas com as variações de atividade, volume e período de retirada da alíquota para realização do teste de pureza radioquímica.

**Descrição das alíquotas de radiofármacos (MDP-^{99m}Tc)
utilizadas para controle radioquímico**

marcação 42 mCi / 3 ml, analisada dentro validade de 6 horas.
 marcação 173 mCi / 6 ml, analisada dentro validade de 6 horas.
 marcação 173 mCi / 6 ml, analisada fora da validade (após 24 horas).
 marcação 329 mCi / 3 ml, tendo sido proposital a entrada de ar no reagente, analisada dentro validade de 6 horas.
 marcação 137 mCi / 5 ml, tendo sido proposital a entrada de ar no reagente, analisada fora da validade (após 24 horas)

3.2 Técnica de cromatografia

A pureza radioquímica das alíquotas retiradas das 5 marcações do MDP-^{99m}Tc foi determinada pelo método CCD como indicada pelo fabricante seguindo as recomendações de farmacopeias e literaturas [15]. Foram semeadas nas placas atividades entre 20 a 100 µCi.

Para a fase estacionária, foi utilizado papel cromatográfico 3MM Whatman® e para a fase móvel, os solventes butanona (pa) e cloreto de sódio 0,9% (NaCl 0,9%). Assim, para determinar a pureza radioquímica de cada marcação, foram empregadas duas placas de dimensões 1,0 cm por 8,0 cm do papel cromatográfico 3MM Whatman®, no qual foi semeada uma gota na linha de aplicação de marcação do MDP-^{99m}Tc, e estas foram inseridas em cubas cromatográficas com os respectivos

solventes. Abaixo, na Figura 12, encontra-se esquematizado o modelo utilizado para a realização da CCD com $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$:

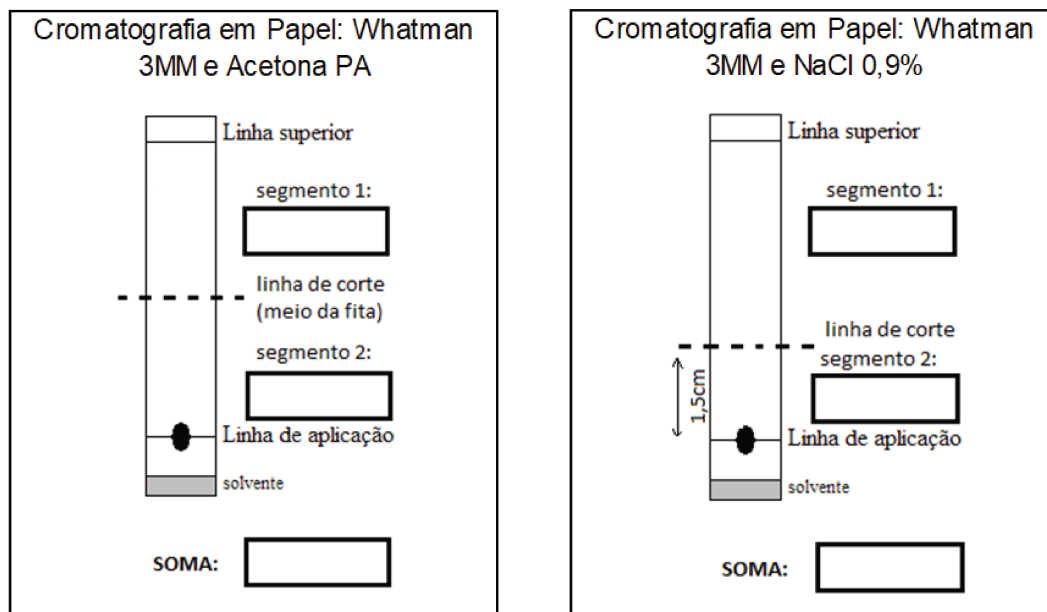


Figura 12. Exemplo de placas cromatográficas e seus respectivos pontos de aplicação do radiotraçador $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$, e solventes para realização do teste de pureza radioquímica.

Aguardado o tempo para que os solventes migrassem até a linha superior das placas cromatográficas, estas foram tiradas das cubas cromatográficas e cortadas como indicado na Figura 12. Em cada segmento, foi medida a atividade de material radioativo presente com os equipamentos de medição, ou seja, o medidor de atividades e o contador gama tipo poço, determinando-se a eficiência de marcação conforme as equações 1, 2 e 3. A marcação será considerada aceitável quando o teste radioquímico obtiver valores superiores a 90%.

Para cada marcação, este procedimento foi repetido 10 vezes, a fim de minimizar os erros aleatórios e sistemáticos presentes no experimento e para obter o valor médio da eficiência de marcação com melhor precisão e acurácia.

3.3 Determinação do volume de uma gota

A fim de determinar o volume médio de uma gota a ser aplicada na placa cromatográfica, visto que na prática dos serviços de medicina nuclear as gotas são semeada na fase móvel com as seringas e agulhas disponíveis e este processo é validado pelo fabricante, foi realizado o experimento o seguinte experimento:

- Utilizou-se uma seringa comumente usada para semear o material nas placas cromatográficas: seringa de insulina de 1 ml (100ui) e agulha 13,0x45mm (BD – São Paulo, Brasil);
- Balança de precisão marca SHIMADZU, Brasil modelo AY220 número de série D423000906; e
- Solução de soro fisiológico 0,9%: para fins do teste, não houve necessidade do uso de material radioativo, minimizando, assim, exposições indevidas.

Foi gerada na ponta da agulha uma gota que foi aplicada em um recipiente plástico e aferida na balança de precisão conforme figura 13. A fim de minimizar os erros sistemáticos e obter o valor mais provável do volume da gota, a medida foi efetuada 10 vezes e calculada a média e o coeficiente de variação médio, da massa da gota.

Para determinação do volume médio da gota, utiliza-se da seguinte equação:

$$v(ml) = \frac{m(g)}{d(\frac{g}{ml})} \quad (4)$$

onde v é o volume em ml, m a massa obtida no experimento, em gramas, e d , a densidade da solução de soro fisiológico, 1,00 g/ml. O erro associado ao volume, Δv , é de:

$$\Delta v = \frac{\sigma m}{d} \quad (5)$$

onde σm é o desvio padrão amostral obtido no experimento para determinação do volume da gota.



Figura 13. Aparato experimental para determinação do volume da gota obtida com uma seringa de insulina.

3.4 Determinação da atividade específica de uma gota

Conforme as indicações do fabricante, a marcação de MDP-^{99m}Tc deve ser realizada com atividade máxima de 350 mCi, sendo o volume da solução de pertecnetato-^{99m}Tc permitido entre 3 a 5 ml. A atividade específica, A_{esp} é dada pela seguinte equação:

$$A_{esp} = \frac{A}{V} \quad (6)$$

onde A se refere à atividade de marcação e V, o volume de marcação. Na prática, o valor da atividade para a marcação não é necessariamente a máxima. Isso depende da quantidade de pacientes o qual este material se destinará, sendo que o valor da atividade administrada por paciente é em torno de 30 mCi [3].

Portanto, para avaliar os diferentes valores de atividade específica, considerou-se a condição de menor atividade específica, com uma atividade mínima de marcação para um único paciente, de 30 mCi e um volume de 5 ml e a de maior atividade específica, com atividade de 350 mCi e volume de 3 ml determinando, assim, a faixa em que se terá a gota de menor e maior atividade utilizando para isso as equações 4 e 6 respectivamente. O erro associado a atividade específica. ΔA_{esp} encontra-se na equação 6:

$$\Delta A_{esp} = \frac{1}{V} \sqrt{\Delta A^2 + \left(\frac{A \cdot \Delta V}{V}\right)^2} \quad (7)$$

onde ΔA se refere ao erro da atividade de marcação que é de 0,05 mCi e ΔV , o erro do volume de marcação, 0,05 ml. Portanto, para determinar a atividade da gota, A_{gota} , e seu respectivo erro, ΔA_{gota} , tem-se as seguintes equações:

$$A_{gota} = A_{esp} \cdot v \quad (8)$$

$$\Delta A_{gota} = \sqrt{v^2 \cdot \Delta A_{esp}^2 + A_{esp}^2 \cdot \Delta v^2} \quad (9)$$

3.5 Instrumentos de aferição da atividade

3.5.1 Calibrador de doses

O calibrador de doses utilizado foi o equipamento da marca CAPINTEC (New Jersey, EUA), modelo CRC 25R, cuja resolução nominal é de 0,01 μ Ci conforme mostrado na figura 15.A. O equipamento foi testado conforme as exigências em

normativas nacionais [17] e recomendações da Agência Internacional de Energia Atômica, IAEA [18], que abrangem as seguintes aferições listadas na tabela 3:

Tabela 3. Teste de Aferição para o calibrador de doses.

Teste	Objetivo	Critério de Aceite
Repetibilidade	Avaliar a constância do equipamento.	$\leq \pm 5\%$
Ajuste do Zero	Verificar e ajustar o zero do equipamento.	-
Radiação de Fundo	Verificar a radiação de fundo.	$\leq \pm 20\%$
Alta Voltagem	Verificar a tensão de entrada no equipamento.	$\leq \pm 1\%$
Exatidão	Verificar a exatidão nas medidas de um calibrador de doses.	$\leq \pm 10\%$
Precisão	Verificar a precisão nas medidas de um calibrador de doses.	$\leq \pm 5\%$
Linearidade	Verificar a linearidade nas medidas de um calibrador de doses.	$\leq \pm 10\%$
Teste de Geometria	Verificar se os fatores de calibração do equipamento para recipientes e volumes diferentes.	-

Conforme os critérios de aceite descritos na tabela 2, pode-se considerar, dentro dos parâmetros de conformidade, valores da radiação de fundo (BG) variando até $\pm 20\%$ em relação a um determinado valor de referência, σ_{bg} . Portanto, inicialmente, foi necessário estabelecer o valor de referência do BG do calibrador de doses utilizado no projeto. Para isto, acompanhou-se o valor da radiação de fundo diária ao longo do ano de 2017 e, posteriormente, o valor médio obtido do BG anual foi estabelecido como o valor de referência.

Outro ponto a ser considerado foi a possível influência da radiação provenientes das fontes existentes no laboratório de radioisótopos na radiação de fundo do calibrador de doses. Para isso, além da blindagem habitual que acompanha o equipamento, existe uma blindagem adicional ao redor do calibrador de doses com espessura de 1,2 cm de chumbo que foi implementada para a prática do serviço.

Devido ao fato de que a emissão da radiação pelos materiais radioativos é probabilística, flutuações nas medidas da atividade pelo calibrador de doses são esperadas. E o valor desta variação, chamado de precisão do equipamento, σ_p , é permitida em no máximo $\pm 5\%$.

Em uma marcação considerada válida para administração, no teste de pureza radioquímica as partes das placas cromatográficas que contém os contaminantes possuem pequenas quantidades de material radioativo que podem se confundir com radiação de fundo do calibrador de doses.

Portanto, torna-se necessário estabelecer um critério de segurança para que a quantidade de radiação existente na parte da placa com os contaminantes não se confunda com o BG e, desta forma, possa gerar erros na determinação da pureza radioquímica. Para isso, uma das considerações feitas foi de que a marcação seria

considerada eficiente quando pelo menos 90% das moléculas biologicamente ativas devem estar ligadas ao ^{99m}Tc , o que significa que 90% da atividade presente na placa cromatográfica estaria neste segmento. Assim, foi permitido que, no máximo 10% da atividade presente na outra parte da placa fosse dos contaminantes. Isto está mostrado no esquema da figura 14.

Observado, então, os valores permitidos de variação do BG, as possíveis flutuações nas medidas de atividade com o calibrador de doses e o fato de que a atividade presente no seguimento que contém os contaminantes pode se confundir com a radiação de fundo, determinou-se que a atividade desta parte da placa deve estar 25% acima do valor de referência do BG a fim de não ser confundido, ou seja, a soma das flutuações estatísticas permitidas, sendo que o erro associado de $\pm 5\%$.

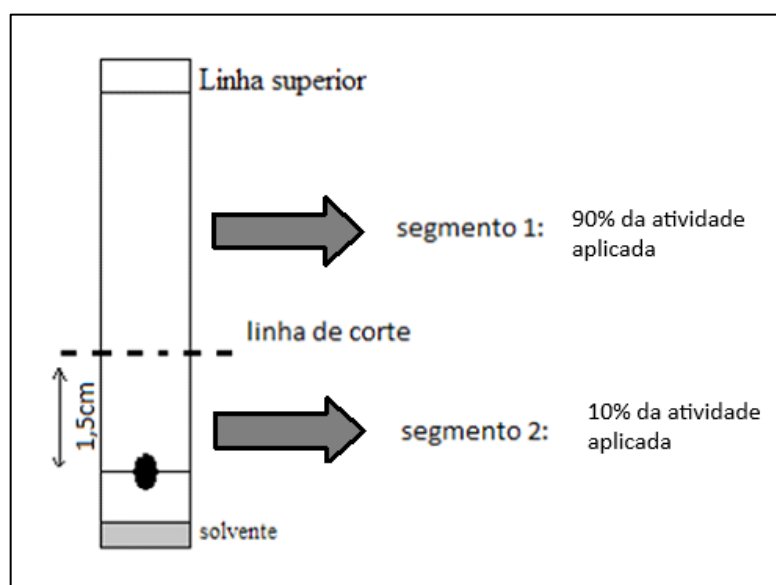


Figura 14. Esquema dos valores de atividades que devem ser considerados para que a marcação seja considerada efetiva.

Além da avaliação da radiação de fundo do calibrador e as considerações em relação às quantidades de atividades a serem empregadas nas placas cromatográficas, foi avaliado se a resposta do equipamento nesta faixa de atividade é satisfatória e confiável.

O teste consistiu em avaliar a linearidade do equipamento para a faixa de atividade presente na gota aplicada na placa cromatográfica. O teste de linearidade é preconizado para o calibrador de doses, como consta na tabela 2, porém, muitas vezes, essa avaliação está direcionada para a faixa de atividade empregada nos exames, assim, para avaliação minuciosa, foi feito o teste direcionado para a atividade utilizada no teste de pureza radioquímica

A faixa de atividade testada no medidor de atividade compreendeu a região entre $(5,0 \pm 0,5$ e $0,001 \pm 0,0005)$ mCi que condiz com a atividade da gota com

atividade específica máxima e mínima conforme estabelecido no item 3.4, onde se observou o seguinte procedimento:

- Utilizou-se uma solução de pertecnetato- ^{99m}Tc em um frasco contendo uma atividade inicial de $5,0 \pm 0,5$ mCi;
- Selecionou-se as condições de operação apropriadas para o radionuclídeo;
- Foi anotada a leitura do BG para subtrair das medidas subsequentes;
- A fonte foi introduzida no poço do calibrador de doses usando uma pinça de 30 cm de comprimento;
- Esperou-se cerca de 10 segundos para a estabilização da leitura;
- Foram feitas, sucessivamente, 10 medidas, onde, posteriormente, fez-se a média e subtraiu BG;
- Foi anotado a hora do dia de cada série de medidas;
- Este procedimento foi adotado de tempo em tempos regulares até a fonte decair para $0,001 \pm 0,0005$ (menor medida de leitura possível desse calibrador de doses).

Após este procedimento do teste, foi realizado a análise dos resultados obtendo-se, primeiramente, um gráfico semi-logaritmo da atividade medida *versus* o tempo de aquisição dessas medidas. Espera-se que a curva mostre o decaimento radioativo característico de uma fonte de ^{99m}Tc e é feito um ajuste linear para os pontos (regressão linear) e um dos parâmetros obtidos desse ajuste será a constante de desintegração linear, λ , que deverá ser comparado ao valor teórico dessa constante [30]. A variação entre a constante obtida e o valor teórico não deve ser superior a $\pm 10\%$.

3.5.2 Contador gama tipo poço

O dispositivo utilizado foi o da marca PerkinElmer (Massachusetts, EUA) modelo *Wizard2* e possui 5 poços. Embora nas normativas nacionais não exista exigência de testes de controle de qualidade para este equipamento, seguem-se as recomendações internacionais contidas no documento da IAEA TECDOC-602 "Quality Control Of Nuclear Medicine Instruments 1991" para efetuar seu controle de qualidade. Os equipamentos estão ilustrados na Figura 15.B.

O mesmo procedimento para realização do teste de linearidade conforme descrito no item 3.5.1, bem como a análise foi adotado para o contador gama tipo poço, considerando apenas que diferente do calibrador de doses, este equipamento fornece sua leitura em contagens. A faixa de atividade para realização deste teste compreendeu de $(0,10 \pm 0,05$ a $0,0010 \pm 0,0005)$ μCi .

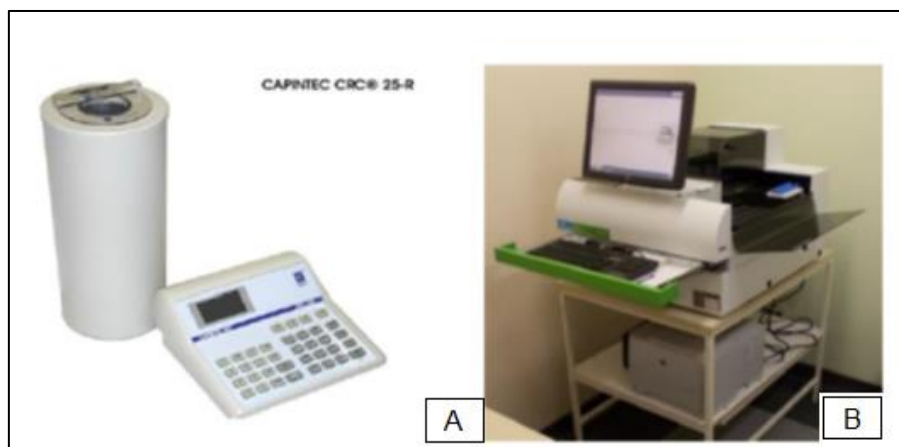


Figura 15 A. (à esquerda) calibrador de doses CAPINTEC modelo CRC 25R. B. (à direita) contador gama tipo poço PerkinElmer, modelo Wizard2.

3.6 Esquema geral do projeto e análise estatística.

O esquema geral do projeto se encontra no organograma da figura 16:

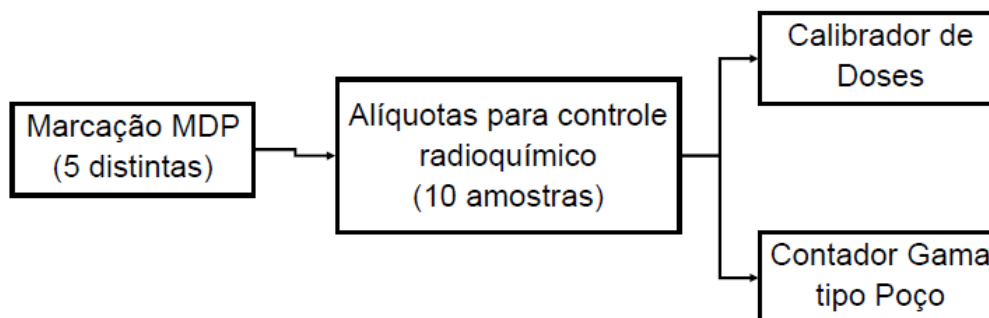


Figura 16. Organograma do projeto.

Para cada marcação, a pureza radioquímica foi realizada por 10 vezes. Cada placa cromatográfica obtida foi aferida tanto no calibrador de doses quanto no contador gama tipo poço, caracterizando um estudo de amostras pareadas. Deve-se ressaltar que para as faixas de atividades aplicadas na placa cromatográfica com a auxílio da seringa de insulina não é possível fazer a leitura no contador gama tipo poço, pois estas são da ordem de cem vezes acima da leitura ótima do equipamento. Desta forma, as leituras das placas, foram, primeiramente, feitas no calibrador de doses, imediatamente após o término da migração dos solventes e aguardado um período aproximado de 72 horas para que as mesmas fossem medidas no contador gama tipo poço.

Foi efetuado o teste de Shapiro-Wilk [32] em cada conjunto obtido nas distintas marcações para verificar se a distribuição de probabilidade associada a estes dados poderia ser aproximada pela distribuição normal, ou paramétrica.

Como verificado em todos os conjuntos, as distribuições não foram paramétricas, portanto o teste escolhido para avaliar se haveria diferença estatística em utilizar o calibrador de doses ou o contador gama tipo poço foi o teste não paramétrico de *Wilcoxon* com nível de significância de 0,05 (*p-value*). Além desta análise, foi feito a média e o desvio padrão para estas 10 amostras de cada marcação e observado suas possíveis discrepâncias.

4. RESULTADOS

4.1 Determinação do volume da gota e sua respectiva atividade específica

Os valores mensurados, juntamente com a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação, da massa obtida na balança de precisão para as gotas se encontram na tabela 4.

Utilizando as equações (4) e (5), temos que o volume médio de uma gota é de $(0,0091 \pm 0,0005)$ ml. Com a equação (6), determinou-se a atividade específica máxima e mínima da marcação com $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ para os critérios indicados pelo fabricante de atividade e volume.

Tabela 4. Valores estatísticos obtidos na determinação do valor médio na massa de uma gota.

Número Gota	Massa (g)
1	0,0088
2	0,0086
3	0,0093
4	0,0088
5	0,0098
6	0,0082
7	0,0091
8	0,0098
9	0,0091
10	0,0094
Média	0,0091
Desvio Padrão Amostral	0,0005
Coeficiente de Variação (%)	5,6

Assim, obtido o volume médio de uma gota e as atividades específicas máximas e mínimas permitidas para uma marcação com $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$, determinou-se, com o auxílio da equação (7), os limites superiores e inferiores de atividade de uma gota, conforme mostrado na tabela 5.

Tabela 5. Limites da atividade da gota para as atividades específicas máximas e mínimas da marcação com $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Atividade (mCi)	Volume de marcação (ml)	Atividade Específica (mCi/ml)	Classificação Atividade Específica	Volume Médio da Gota (ml)	Atividade Gota (mCi)
350	3	117	Máxima	0,0091	1,06
30	5	6	Mínima		0,05

4.2 Linearidade dos equipamentos de aferição

As curvas do teste de linearidade para o calibrador de doses e o contador gama tipo poço, encontram-se nas Figura 17 e 18, respectivamente:

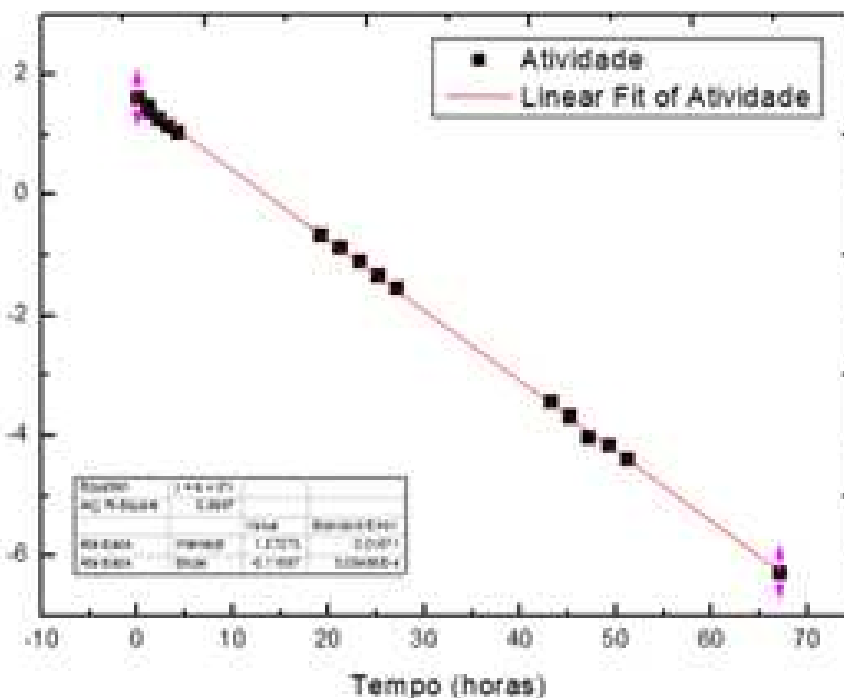


Figura 17. Gráfico (calculado o logarítmo para os valores a atividade) com o ajuste linear para o Calibrador de Doses CAPINTES 25R na faixa de atividade entre $(5,0 \pm 0,5$ e $0,0010 \pm 0,0005$) mCi.

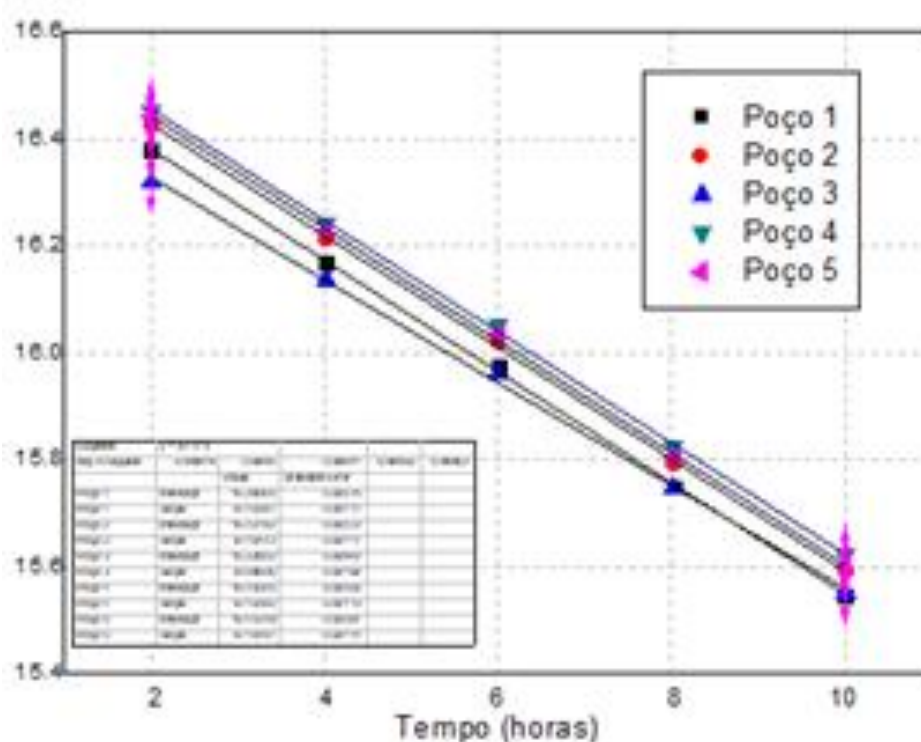


Figura 18. Gráfico (calculado o logaritmo para os valores a atividade) com o ajuste linear para o Contador Gama Tipo Poço Wizard2 para a faixa de atividade entre $(0,10 \pm 0,05$ a $0,0010 \pm 0,0005$) μCi .

Os erros relativos obtidos das constantes de desintegração nuclear em relação ao valor teórico para os equipamentos calibrador de doses e contador gama tipo poço se encontram na Tabela 6:

Tabela 6. Valores teóricos e experimentais obtidos para a constante de desintegração nuclear (λ) do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para os equipamentos medidor de atividades, CAPINTEC CRC 25R, e Contador Gama Tipo Poço, *Wizard2*, e o cálculo da sua exatidão.

Equipamento Utilizado		λ_{nominal} (h^{-1})	$\lambda_{\text{experimental}}$ (h^{-1})	Erro Relativo (%)	Critério de Aceite (%)	Conformidade
Calibrador de Doses		0,115	0,117	2	± 10	SIM
Contador Gama Tipo Poço (5 poços)	Poço 1	0,115	0,105	9	± 10	SIM
	Poço 2	0,115	0,106	8	± 10	SIM
	Poço 3	0,115	0,106	8	± 10	SIM
	Poço 4	0,115	0,106	8	± 10	SIM
	Poço 5	0,115	0,106	8	± 10	SIM

Portanto, para a faixa de atividade da gota empregada nas placas cromatográficas observada na tabela 5, o calibrador de doses se mostrou um equipamento com resposta eficiente.

4.3 Radiação de fundo do calibrador de doses

O valor médio do BG para o ano de 2017 foi de 2,02 μCi . Na Figura 19, encontram-se os valores semanais obtidos ao longo do ano citado. Os pontos discrepantes do gráfico, referem-se a possíveis contaminações por meio da manipulação dos materiais radioativos no calibrador de doses pelos operadores, em função da rotina de serviço.

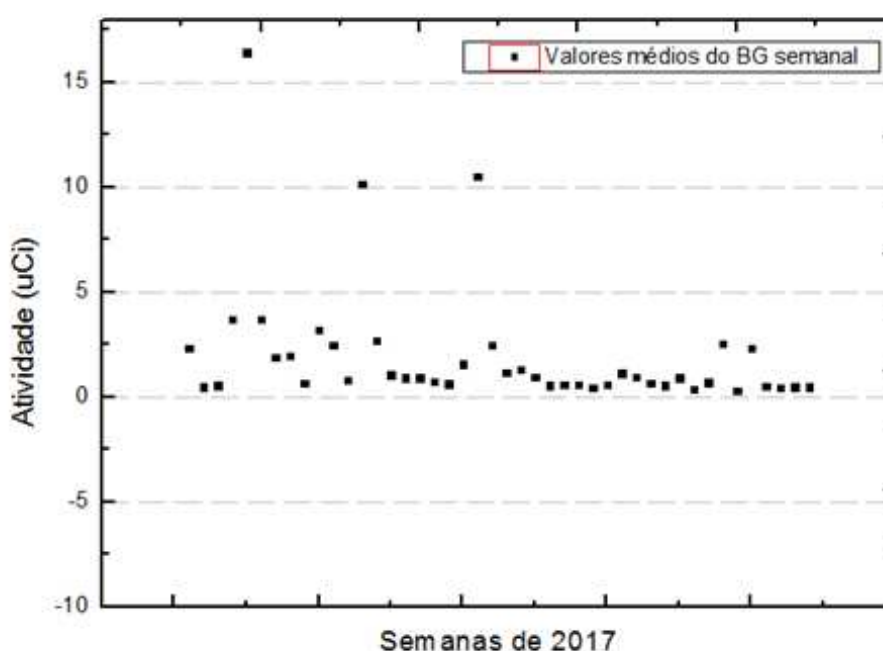


Figura 19. Valores semanais da radiação de fundo do medidor de atividades CAPINTEC modelo CRC 25R do SMN HC/UNICAMP no ano de 2017.

Assim, este valor segue como a referência da radiação de fundo deste calibrador de doses. Considerando as variações permissíveis e consideradas como critério de aceite conforme mostrado na tabela 2, os limites inferiores e superiores do calibrador de dose são, respectivamente 1,61 μCi e 2,42 μCi , sendo, portanto, permitido nas medidas de BG um desvio padrão de $\pm 0,2$. A partir do critério de segurança conforme esquematizado na figura 14, temos que:

- Atividade menor segmento: superior a 2,53 μCi .
- Atividade aplicada a placa cromatográfica: superior a 20 μCi .

4.4 Pureza radioquímica obtida com os equipamentos comparados

Os valores aplicados nas placas cromatográficas variaram entre 20 a 100 μCi e se encontram em conformidade com os critérios estabelecidos no item 4.3. As medidas obtidas para as diferentes marcações, alíquotas e aferições nos dois equipamentos se encontram no Anexo I.

As médias obtidas de eficiência de marcação no medidor de atividade e contador gama tipo poço, juntamente com seus respectivos desvios padrão e *p-value* obtidos em cada comparação, encontram-se na Tabela 7 abaixo:

Tabela 7. Valores de eficiência de marcação obtidos para o medidor de atividades e contador gama tipo poço, juntamente com valor de *p* proveniente da aplicação do teste não paramétrico de *Wilcoxon*.

Descrição alíquota para controle radioquímico	Eficiência de Marcação (%)		
	Medidor de Atividade	Contador Gama Tipo Poço	p-value
marcação 42 mCi/ 3 ml, analisada dentro validade de 6 horas	98,0 $\pm$ 2,0	96,9 $\pm$ 2,3	0,062
marcação 173 mCi/ 6 ml, analisada dentro validade de 6 horas	96,9 $\pm$ 4,6	97,0 $\pm$ 4,4	0,995
marcação 173 mCi/ 6 ml, analisada fora da validade (após 24 horas)	92,4 $\pm$ 10,2	92,4 $\pm$ 10,2	0,071
marcação 329 mCi/ 3 ml, tendo sido proposital a entrada de ar no reagente, analisada dentro validade de 6 horas	87,3 $\pm$ 25,8	86,5 $\pm$ 25,4	0,799
marcação 137 mCi/ 5 ml, tendo sido proposital a entrada de ar no reagente, analisada fora da validade (após 24 horas)	76,0 $\pm$ 26,7	74,9 $\pm$ 25,8	0,093

Pode-se verificar que as aferições como calibrador de doses e o contador gama tipo poço não diferem estatisticamente e os valores médios obtidos em ambos os equipamentos são estatisticamente semelhantes dentro dos seus desvios padrão.

5. DISCUSSÃO

A medicina nuclear é capaz de proporcionar informações funcionais através da biodistribuição de radiotraçadores para órgãos ou tipos celulares específicos. Esta biodistribuição depende da característica do elemento radioativo ou da ligação deste com algum grupo químico, como no caso do $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ que está relacionado ao tecido ósseo.

O elemento radioativo tecnécio-99m é o mais usado na medicina nuclear devido às suas características que viabilizam a prática tais como a faixa de energia ideal da radiação gama para o trabalho das câmaras de cintilação e o fato de ser quimicamente versátil e atingir vários estados de oxidação, permitindo a ligação com os grupos químicos de interesse.

A fim de manter a garantia da qualidade das imagens geradas nesta prática, é necessário um controle de qualidade seguro e eficaz destas citadas ligações

químicas chamadas de marcações, sendo o controle de pureza radioquímica um desses, pois permite avaliar a quantidade de contaminantes na amostra que pode levar a um acúmulo indesejável de material radioativo em órgãos como a tireoide, glândulas salivares e estômago, contribuindo apenas para a exposição desnecessária desses à radiação e diminuindo a sensibilidade e especificidade do exame.

Os controles de qualidade dos radiotraçadores no Brasil seguem a normativa vigente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA (resolução 38) de modo que estes são de responsabilidade do serviço e devem seguir as recomendações e padrões propostos pelos fabricantes dos *kits* liofilizados e, assim, garantir que os critérios de qualidade sejam aceitáveis proporcionando segurança ao paciente.

No Brasil, o equipamento mais utilizado para a determinação da pureza radioquímica é o calibrador de doses que, embora seja extremamente eficiente sob o ponto de vista de medir as atividades que são administradas aos pacientes, sua resposta deve ser avaliada de forma mais minuciosa para a realização da leitura das placas cromatográficas visto que para este teste são utilizadas quantidades da ordem de milionésimo das administradas aos pacientes e não necessariamente o equipamento. O padrão ouro para esta determinação é o equipamento contador gama tipo poço, porém o número desses equipamentos no Brasil é reduzido.

No presente trabalho, foi necessário determinar o volume de uma gota e, consequentemente, sua quantidade de material radioativo, pois esta é a quantidade aplicada na placa cromatográfica. Para isto, a primeira consideração levou em conta as recomendações que o fabricante do reagente liofilizado de MDP, RPH PHARMA (Porto Alegre, Brasil) determina como intervalo de atividade e de volume permitido para a marcação com o pertecnetato, o que definiu os valores de atividade máxima e mínima que uma gota pode ter visto que esta é uma alíquota da solução.

Paralelamente a esta determinação, foi definido as condições para que o uso do calibrador de doses na determinação da pureza radioquímica seja aceitável e confiável. Verificou-se que o equipamento tem condições satisfatórias de linearidade para a faixa de atividade das placas cromatográficas, como mostrado na figura 17 e, também, a influência da radiação de fundo do calibrador de doses, pois as mínimas quantidades de atividade na placa cromatográfica podem ser confundidas com o BG, ocasionando falhas na determinação da eficiência de marcação.

Através de um estudo retrospectivo da radiação de fundo presente no calibrador de doses do ano de 2017, foi possível determinar o valor médio anual do BG e este ser o valor de referência. As condições de blindagem do equipamento CAPINTEC CRC 25R do SMN HC/UNICAMP permitem que este opere em condições mínimas de radiação de fundo registrada, como observado na Figura 19, de forma que a radiação proveniente das demais fontes radioativas existentes no laboratório de manipulação de radioisótopos não influencie em seu BG.

Isso é possível utilizando blindagens adequadas e suficientes no laboratório de manipulação de radioisótopos e, se necessário, em torno do próprio equipamento como no laboratório do SMN HC/UNICAMP que utiliza a blindagem de chumbo em

torno do calibrador de 1,2 cm e também, assegurar que as contaminações no calibrador de doses sejam mínimas através do treinamento periódico da equipe que utiliza do equipamento.

Conhecendo então as condições de operação do calibrador de doses, o valor médio de sua radiação de fundo e as possíveis flutuações estatísticas da determinação da medida de uma amostra, definiu-se um critério de segurança para a atividade mínima da gota a ser aplicada na placa cromatográfica que deve ser superior a 25% do valor do BG de referência, conforme exemplificado na figura 14, é possível, então se estimar o total de atividade a ser aplicado. Embora essa análise tenha sido direcionada ao radiotraçador MDP-^{99m}Tc, é possível estabelecer estes limites e critérios para todos os radiotraçadores que são utilizados em um serviço de medicina nuclear.

Foi realizado, também, o teste de linearidade para o contador gama tipo poço, conforme mostrado na figura 18. O teste se mostrou satisfatório e se observou que a região de atividade em que o equipamento tem condições de operação linear é da ordem de 10 vezes menor que o calibrador de doses, o que, para a aferição da mesma placa em ambos os equipamentos, foi necessário aguardar o decaimento por cerca de 72 horas após a leitura no calibrador para que a mesma fosse medida também no contador gama tipo poço.

Vale ressaltar que o teste de linearidade é preconizado nas normativas nacionais, mas este deve considerar, portanto, além da faixa de atividade administrada nos pacientes, a faixa que contemple a determinação da pureza radioquímica.

Foram comparados os valores de eficiência de marcação obtidos com o contador gama tipo poço e com o medidor de atividades (calibrador de doses). Foram efetuadas 5 marcações. Nestas, variou-se as condições de marcação, ou seja, foram consideradas as orientações do fabricante e as amostras para efetuar o controle radioquímico foram retiradas dentro ou fora do prazo de validade.

Para cada marcação, foram feitas 10 amostras distintas e após o cálculo de eficiência de marcação, obteve-se o valor médio para estas medidas e seu respectivo desvio padrão.

Estas amostras foram aferidas no calibrador de doses e no contador gama tipo poço e comparadas estatisticamente através do teste não paramétrico de *Wilcoxon* com coeficiente de significância (p-value) de 0,5 obtendo, na comparação entre os equipamentos valores estatisticamente iguais, ou seja, do ponto de vista estatístico, é semelhante utilizar os dois equipamentos.

6. CONCLUSÃO

Comparando os valores de pureza radioquímica obtidos com os equipamentos contador gama tipo poço e o medidor de atividades, foi verificado que estes não diferem estatisticamente e os resultados obtidos em ambos os

equipamentos são estatisticamente semelhantes dentro dos seus desvios padrão, desde que o calibrador de doses satisfaça duas condições.

A primeira condição é que a resposta do equipamento para a faixa de atividade presente no teste de pureza radioquímica seja linear, ou seja, a resposta seja confiável do valor mínimo de leitura do calibrador de doses até a atividade máxima que pode estar presente em uma gota do radiotraçador que será analisado.

A segunda condição é determinar o valor da radiação de fundo média do calibrador de doses definindo o critério de segurança para a atividade mínima a ser aferida no equipamento, considerando que se pretende detectar uma eficiência de marcação superior a 90% e, portanto, os outros 10% da atividade que ficam no outro segmento da placa cromatográfica devem ser medidos com segurança, evitando, assim, erros no teste. Uma maneira de diminuir o BG no calibrador de doses é garantir que as fontes de radiação presentes no laboratório de manipulação de radioisótopos estejam devidamente blindadas e, quando necessário, inserir uma blindagem adicional ao calibrador.

Desta forma, visto as condições de operação do calibrador de doses, é possível efetuar o teste de pureza radioquímica nestes dispositivos e obter valores de eficiência de marcação confiáveis e semelhantes estatisticamente aos que seriam obtidos com o equipamento contador gama tipo poço.

7. REFERÊNCIAS

1. website da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear http://www.sbm.org.br/site/medicina_nuclear, acessado em julho de 2016.
2. Perkins, AC., Frier M. Nuclear medicine techniques in the evaluation of pharmaceutical formulations. *Pharmacy World and Science* 18.3. 1996: 97-104.
3. Perkins AC, Frier M. Radionuclide imaging in drug development. *Current pharmaceutical design*. 2004 Sep 1;10(24):2907-21.
4. Memon AG, Jaleel A, Aftab J. Pattern of prostatic carcinoma metastases in bones detected by bone scans using Technitium 99m Methyl Diphosphate (TC99m MDP) imaging technique. *Pak J Med Sci*. 2006;22(2):180-3.
5. Palestro CJ. Nuclear medicine and the failed joint replacement: past, present, and future. *World journal of radiology*. 2014 Jul 28;6(7):446.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 38, de 4 de junho de 2008. Dispõe sobre a instalação e funcionamento de serviços de medicina nuclear “in vivo”. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 18 de dezembro de 2008. Sec. 1, p. 175.
7. Andrade WG, Santos PA, Lima FR, Lima FF. Utilização da Cromatografia em Camada Delgada para Determinação da Pureza Radioquímica de Radiofármacos em Serviços de Medicina Nuclear da Paraíba e Rio Grande do Norte, Brasil. *Scientia Plena*. 2012 Dec 3;8(11 (a)).
8. International Atomic Energy Agency: Quality control of nuclear medicine instruments. IAEA TECDOC 317, 1984.
9. Onusic DM. Imagens renais e quantificação simultânea das funções tubular e glomerular utilizando os radiotraçadores DMSA-99mTc e EDTA-51Cr em pacientes com anemia falciforme= Renal imaging and simultaneous quantification of tubular and glomerular function using the radiotracers 99mTc-DMSA and 51Cr-EDTA in patients with sickle cell anemia.
10. Maioli C, Bestetti A, Milani F, Cornalba GP, Tagliabue L, Di Benedetto D, Rognoni I, Tarolo GL, Paroni R. Evaluation of different counting methods for use in radiochemical purity testing procedures for 99mTc-labelled radiopharmaceuticals. *Applied Radiation and Isotopes*. 2008 Apr 1;66(4):556-9.
11. Trencsényi G, Barna SK, Garai I. Hybrid imaging: clinical evidence, opportunities. *Orvosi hetilap*. 2015 Dec;156(52):2110-5.
12. Patton JA, Townsend DW, Hutton BF. Hybrid imaging technology: from dreams and vision to clinical devices. In *Seminars in nuclear medicine* 2009 Jul 1 (Vol. 39, No. 4, pp. 247-263). WB Saunders.
13. Wong KK, Chondrogiannis S, Fuster D, Ruiz C, Marzola MC, Giammarile F, Colletti PM, Rubello D. Additional value of hybrid SPECT/CT systems in

neuroendocrine tumors, adrenal tumors, pheochromocytomas and paragangliomas. *Revista espanola de medicina nuclear e imagen molecular*. 2017 Mar 1;36(2):103-9.

14. Prasad KN, Cole WC, Haase GM. Radiation protection in humans: extending the concept of as low as reasonably achievable (ALARA) from dose to biological damage. *The British journal of radiology*. 2004 Feb;77(914):97-9.

15. Zolle I. *Technetium-99m pharmaceuticals*. Springer Berlin Heidelberg; 2007.

16. Boyd RE. Recent developments in generators of sup (99m) Tc. In *Radiopharmaceuticals and labelled compounds* 1973.

17. Arino H, Kramer HH. Fission product 99mTc generator. *The International journal of applied radiation and isotopes*. 1975 May 1;26(5):301-3.

18. El-Absy MA, El-Amir MA, Fasih TW, Ramadan HE, El-Shahat MF. Preparation of 99Mo/99mTc generator based on alumina 99Mo-molybdate (VI) gel. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2014 Mar 1;299(3):1859-64.

19. website Nova Radiologia <http://novaradiologia.blogspot.com/2012/05/medicina-nuclear-em-foco-parte-ii.html>, acessado em agosto de 2018.

20. Nogueira FM. Survey or quality for radiopharmaceuticals and activimeters available in services of nuclear medicine from Recife, Pernambuco State, Brazil.

21. Marques FL, Okamoto MR, Buchpiguel CA. Alguns aspectos sobre geradores e radiofármacos de tecnécio-99m e seus controles de qualidade. *Radiol Bras*. 2001;34(4):233-9.

22. Oliveira R, Santos D, Ferreira D, Coelho P, Veiga F. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2006 Jun 1;42(2):151-65.

23. Vallabhajosula S, Killeen RP, Osborne JR. Altered biodistribution of radiopharmaceuticals: role of radiochemical/pharmaceutical purity, physiological, and pharmacologic factors. In *Seminars in nuclear medicine* 2010 Jul 1 (Vol. 40, No. 4, pp. 220-241). WB Saunders.

24. United States Nuclear Regulatory Commission. Guide for the Preparation of Applications for Medical Use Programs. *Regulatory Guide*. 1987;10.

25. Ballinger JR, Blower PJ. Radiochemical purity testing of 99mTc-labelled radiopharmaceuticals: how much is enough?.

26. DEGANI AL, Cass QB, Vieira PC. Cromatografia um breve ensaio. *Química nova na escola*. 1998 May;7:21-5.

27. Datasheet CAPINTEC CRC 25R, <http://www.capintec.com/product/crc-25r-dose-calibrator>, acessado em 23 de janeiro de 2018.

28. Norma, C. N. E. N. "NN-3.05." *Requisitos de Radioproteção e Segurança para Serviços de Medicina Nuclear* (2013).

29. International Atomic Energy Agency: Quality control of nuclear medicine instruments. IAEA TECDOC 602, 1991.
30. Vuolo JH. Fundamentos da teoria dos erros. E. Blucher; 1996.
31. Abram U, Alberto R. Technetium and rhenium: coordination chemistry and nuclear medical applications. Journal of the Brazilian Chemical Society. 2006 Dec;17(8):1486-500.
32. Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality (complete samples). Biometrika. 1965 Dec 1;52(3/4):591-611.

8. APÊNDICES

8.1 Tabelas com os valores das atividades das placas cromatográficas

Tabela 8. Marcação 42 mCi/3 ml, analisada dentro validade de 6 horas.

cal_but_inf (μ Ci)	cal_but_sup (μ Ci)	cal_nacl_inf (μ Ci)	cal_nacl_sup (μ Ci)	poc_but_inf (counts)	poc_but_sup (counts)	poc_nacl_inf (counts)	poc_nacl_sup (counts)	cal_pureza (%)	poc_pureza (%)
9,0	0,12	2,00	43,9	27637	576	9488	120170	94,33	90,64
33,7	0,07	2,93	46,7	98467	545	8567	129824	93,89	93,26
50,5	0,07	2,22	60,7	141730	568	6444	169958	96,33	95,95
41,9	0,14	1,06	55,4	115608	573	3251	160566	97,79	97,52
40,6	0,11	1,70	36,6	116523	564	4726	99242	95,29	94,97
35,4	0,07	0,20	38,2	97835	559	1028	103307	99,28	98,45
31,9	0,06	0,13	40,7	88228	513	1039	109961	99,49	98,49
54,9	0,15	0,13	39,1	144359	545	993	108510	99,40	98,72
54,2	0,03	0,28	33,9	146855	578	823	89258	99,13	98,69
38,7	0,04	0,18	32,3	104971	575	2067	86428	99,34	97,12

Tabela 9. Marcação 173 mCi/6 ml, analisada dentro validade de 6 horas.

cal_but_inf (μ Ci)	cal_but_sup (μ Ci)	cal_nacl_inf (μ Ci)	cal_nacl_sup (μ Ci)	poc_but_inf (counts)	poc_but_sup (counts)	poc_nacl_inf (counts)	poc_nacl_sup (counts)	cal_pureza (%)	poc_pureza (%)
48,0	0,01	5,11	55,4	1035387	843	105962	1136296	91,5	91,4
67,2	0,01	2,25	102,3	1364293	953	47076	2003362	97,8	97,6
40,4	0,05	0,30	36,8	835792	668	5100	724491	99,1	99,2
44,3	0,05	0,28	42,4	899065	757	5085	834814	99,2	99,3
45,8	0,07	4,50	27,9	869083	738	87262	558087	86,0	86,4
36,0	0,04	0,18	31,3	691431	678	3770	565635	99,3	99,2
45,7	0,07	0,17	29,3	858024	663	4117	532906	99,3	99,2
39,7	0,05	0,19	34,4	738971	599	3588	634900	99,3	99,4
40,2	0,13	0,19	40,4	762360	636	3931	751381	99,2	99,4
30,3	0,02	0,73	36,4	563580	623	13128	666808	98,0	98,0

Tabela 10. Marcação 173 mCi/6 ml, analisada fora da validade (após 24 horas).

cal_but_inf (μ Ci)	cal_but_sup (μ Ci)	cal_nacl_inf (μ Ci)	cal_nacl_sup (μ Ci)	poc_but_inf (counts)	poc_but_sup (counts)	poc_nacl_inf (counts)	poc_nacl_sup (counts)	cal_pureza (%)	poc_pureza (%)
8,34	0,31	0,27	6,49	1739193	848	9222	136164	92,4	93,6
3,57	0,01	0,01	3,14	757941	746	3546	659270	99,4	99,4
3,26	0,04	0,01	6,63	726499	638	7624	1185654	98,6	99,3
3,66	0,06	0,53	3,9	877362	700	143258	989131	86,4	87,3
3,13	0,03	0,02	3,42	823489	699	4894	744547	98,5	99,3
3,01	0,02	0,01	2,54	262681	724	3756	716501	98,9	99,2
3,6	0,03	0,06	1,95	1001696	687	27580	556739	96,2	95,2
2,7	0,06	0,65	3,54	789791	642	175609	1023298	82,3	85,3
1,78	0,01	1,24	2,34	531555	658	375903	686636	64,8	64,5
3,37	0,06	0,61	2,39	1006113	605	201686	701686	77,9	77,6

Tabela 11. Marcação 329 mCi/ 3 ml, tendo sido proposital a entrada de ar no reagente, analisada dentro validade de 6 horas.

cal_but_inf (μ Ci)	cal_but_sup (μ Ci)	cal_nacl_inf (μ Ci)	cal_nacl_sup (μ Ci)	poc_but_inf (counts)	poc_but_sup (counts)	poc_nacl_inf (counts)	poc_nacl_sup (counts)	cal_pureza (%)	poc_pureza (%)
30,6	0,05	0,05	45,9	881908	664	647	6347	99,73	90,67
162,3	0,06	0,72	68,1	4486872	648	21113	1901396	98,92	98,89
45,4	0,03	0,45	74,7	1273930	660	14898	2064606	99,34	99,23
33,2	0,03	27,00	9,71	941319	684	765769	278533	26,36	26,60
36,9	0,03	0,19	38,1	1034007	657	6086	1063597	99,42	99,37
81,0	0,10	0,27	62,4	2222552	641	9517	1653082	99,45	99,40
44,1	0,04	23,60	27,1	1207662	663	642640	744570	53,36	53,62
30,0	0,08	0,49	43,2	815786	571	11219	1153502	98,61	98,97
38,1	0,04	0,30	29,2	1014084	651	9791	797600	98,88	98,72
53,1	0,06	0,40	62,9	1388282	662	720	682319	99,26	99,85

Tabela 12. Marcação 137 mCi/5 ml, tendo sido proposital a entrada de ar no reagente, analisada fora da validade (após 24 horas).

cal_but_inf (μ Ci)	cal_but_sup (μ Ci)	cal_nacl_inf (μ Ci)	cal_nacl_sup (μ Ci)	poc_but_inf (counts)	poc_but_sup (counts)	poc_nacl_inf (counts)	poc_nacl_sup (counts)	cal_pureza (%)	poc_pureza (%)
67,0	0,16	28,30	24,9	575175	653	231556	209200	46,57	47,35
103,0	0,05	8,00	67,6	840550	653	69071	574660	89,37	89,19
73,0	0,08	1,00	63,4	618655	686	8627	524301	98,34	98,27
91,1	0,03	3,00	62,0	7426409	702	25019	512702	95,35	95,34
53,7	0,01	3,43	64,3	202434	962	13440	234634	94,92	94,11
76,0	0,04	0,87	47,0	277342	820	4129	173849	98,13	97,39
52,3	0,04	38,10	21,2	195479	717	135436	74902	35,67	35,24
62,0	0,03	20,00	39,2	223269	918	72591	142311	66,17	65,81
106,3	0,04	34,00	20,9	374591	933	120353	74984	38,03	38,14
91,1	0,04	1,35	59,9	313048	820	5323	41596	97,75	88,39