

Viabilidade de implantação no LNMRI de um sistema itinerante de referência na medição da atividade de radiofármacos

Dayana Azeredo¹, José Ubiratan Delgado¹, Antônio Eduardo de Oliveira¹

¹ Instituto de Radioproteção e Dosimetria;

E-mail: dayanaazeredoc@gmail.com

Resumo: Em Medicina Nuclear, radiofármacos são essenciais para produzir a imagem de um órgão, tecido de interesse ou destruir um tumor nele localizado. Visando aperfeiçoar o procedimento de diagnóstico ou terapia, a atividade dos radiofármacos deve ser obtida com exatidão. A meia vida curta, em geral, é a maior dificuldade para que as medições realizadas nas clínicas sejam relacionadas a padrões nacionais ou internacionais numa cadeia ininterrupta de medições (rastreadabilidade). Este trabalho apresenta um estudo de viabilidade da implantação de um sistema itinerante de medição com fatores de calibração associados aos principais radiofármacos usados no país.

Palavras-chave: Padrões radioativos, Radiofármacos, SIRTI, LNMRI, Rastreabilidade metrológica.

Abstract: In Nuclear Medicine Service, radiopharmaceuticals are essential to produce an image of an organ or tissue of interest or to destroy a tumor located in it. In order to improve the diagnostic or therapy procedure, the activity of the administered radiopharmaceuticals must be accurately obtained. The short half-life, in general, is the greatest difficulty for the measurements made in the clinics to be related to national or international standards in an uninterrupted chain of measurements (traceability). This work presents a feasibility study for the implementation of an itinerant measurement system with calibration factors associated with the main radiopharmaceuticals used in the country.

Keywords: Radioactive standards, Radiopharmaceuticals, Calibration of the activimeter, SIRTI, LNMRI, Metrological traceability

1. INTRODUÇÃO

Os núclídeos radioativos tais como ^{99m}Tc, ¹³¹I, ⁶⁷Ga e ¹⁸F que compõem os radiofármacos possuem em geral meia-vida curta e emitem radiação gama na faixa de 100 a 500 keV. Por ser administrada a

pacientes em Serviços de Medicina Nuclear (SMN) como radiotraçadores, o conhecimento exato da sua atividade, torna-se essencial (CHERRY, 2012; ZIMMERMAN e JUDGE, 2007)

O desenvolvimento de novos radiofármacos intensifica o uso da Medicina Nuclear determinando a necessidade de padronização de radionuclídeos e rastreabilidade das medições no país ou em nível internacional. Garantir a rastreabilidade na medição de atividade de radiofármacos é uma tarefa de um Laboratório Nacional de Metrologia (LNM). Para radionuclídeos de meia-vida curta prover a rastreabilidade da medição da atividade pelo envio de padrões radioativos certificados aos seus clientes situados longe do laboratório nacional, ou submeter amostras ao Sistema Internacional de Referência – SIR para demonstrar a equivalência de medição aos com os Laboratórios Nacionais (NIST, NPL, PTB, etc.) e a rastreabilidade ao BIPM pode ser uma árdua tarefa.

Para superar esta dificuldade, o BIPM desenvolveu o SIRTI - Sistema Internacional de Referência com Instrumento de Transferência, uma ferramenta para avaliar a medição da atividade de radionuclídeos de meia-vida curta, baseado em um detector de NaI(Tl) do tipo poço, transportável, calibrado contra o SIR para o ^{99m}Tc . Este detector foi escolhido por possuir características como alta eficiência gama de contagem, ser robusto e estável em diferentes condições ambientais. A metodologia consistiu na realização de ensaios e comparações interlaboratoriais tendo rodadas destes experimentos sido publicadas nos últimos anos, confirmando a consistência dos resultados do SIRTI (MICHOTTE et al, 2013).

A medição da Atividade nos produtores de radiofármacos e nas clínicas é realizada com ativímetros constituídos por uma câmara de ionização do tipo poço, fonte de alimentação, amplificador de corrente e voltagem, e leitor de saída. Testes de aceitação, de rotina diária e de controle de qualidade das medições, são realizados nos ativímetros com fontes radioativas de meia-vida longa e que emitem radiação gama nas principais faixas de energia dos radiofármacos (AIEA, 2014). A garantia da qualidade das medições de atividade também é requisito da Norma CNEN 3.05 (CNEN, 2013). Embora os testes de controle de qualidade deem uma boa indicação do funcionamento do ativímetro, faz-se necessária a calibração do equipamento para que atividade prescrita pelo médico seja corretamente administrada ao paciente. O ideal seria que os produtores de radiofármacos e as clínicas dispusessem de padrões radioativos certificados de ^{99m}Tc , ^{131}I , ^{67}Ga , ^{18}F , etc., na mesma geometria de frasco (CHERRY, 2012; AIEA, 2006). Esta condição em geral não é alcançada, dada a meia-vida curta destes radionuclídeos.

2. OBJETIVO

Visando suprir a necessidade de prover rastreabilidade metrológica para os sistemas de detecção dos CPR e SMN no país, este trabalho propõe um estudo de viabilidade para implementar um sistema itinerante com instrumento de transferência dotado de fatores de calibração rastreados ao laboratório nacional de metrologia das radiações ionizantes para os principais radiofármacos emissores gama, de modo a se poder implantar um programa regular capaz de realizar comparações com os ativímetros dos participantes diretamente nos CPR e SMN.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Pretende-se demonstrar os diferentes tópicos que devem ser seguidos para que o laboratório nacional possa implementar de forma criteriosa um sistema de medição de radiofármacos para prover rastreabilidade aos CPR e SMN. Assim, a metodologia aqui adotada consiste em: a) elaborar um conjunto de parâmetros, procedimentos e interpretações fornecidos pelas comparações com uso do SIRTI, os quais são obtidos por meio de um levantamento bibliográfico usando ferramentas de busca nas plataformas do Google Scholar e Periódicos Capes; b) selecionar os parâmetros considerados como componentes relevantes uma vez que contribuem diretamente para a construção e implementação do sistema itinerante de transferência (MICHOTTE, 2013); c) levantar, analisar e definir a infraestrutura laboratorial do LNMRI capaz de desenvolver, suportar e manter um sistema itinerante; e d) estabelecer um programa nacional de comparação e/ou calibração de ativímetro para CPR e SMN.

3.1 – Composição do sistema itinerante:

Para determinação da grandeza atividade pode-se utilizar o NaI(Tl) do tipo poço, “3 x 3”, acoplado a uma fotomultiplicadora com eletrônica associada. O detector deve ser apoiado por um tripé e suportar uma blindagem de chumbo de camada fina, necessária para atenuar as baixas energias de emissão. A obtenção dos espectros para amostra e padrão deve ser feita utilizando-se programa de aquisição e análise de dados, os quais devem ser previamente ajustados. Os espectros a serem obtidos devem ser armazenados em arquivos eletrônicos. Com isto, os participantes do programa de calibração estarão capacitados para realizar medição da radiação de fundo e das fontes de ^{99m}Tc e ^{18}F , por exemplo, as quais devem ser comparadas com os respectivos padrões radioativos.

3.2 – Método para viabilizar o sistema itinerante:

Principais critérios que influenciam diretamente no resultado final: levantamento dos radiofármacos mais utilizados no país; procedimentos e técnicas para obtenção dos graus de equivalência do SIRTI em relação aos valores de referência; realização de testes de ensaios e de comparação intralaboratorial com métodos primários e secundários no LNMRI; validação do sistema itinerante; e desenvolvimento de banco de dados para o registro das comparações com os fatores de correção e de calibração (MICHOTTE, 2016).

3.3 – Parâmetros de comparação e grau de equivalência

O grau de equivalência obtido por um SMN, i , com o LNMRI é expresso como a diferença D_i em relação ao valor do LNMRI (RATEL, 2005)

$$D_i = A_i - LNMRI \quad (1)$$

E a incerteza expandida ($k = 2$) desta diferença, U_i , conhecida como incerteza equivalente,

$$U_i = 2u(D_i) \quad (2)$$

levando em conta as correlações, se pertinentes, em que u é a incerteza padrão relativa .

O grau de equivalência entre qualquer par de participantes, i e j , é expresso como a diferença D_{ij} nos seus resultados

$$D_{ij} = D_i - D_j = A_i - A_j \quad (3)$$

E a incerteza expandida desta diferença, U_{ij} , é obtida por:

$$U_{ij}^2 = 4u^2(D_{ij}) = 4 \quad (4)$$

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sob o ponto de vista dos materiais e equipamentos que compõem o sistema itinerante de transferência, o LNMRI dispõe do detector de NaI(Tl) do tipo poço transportável, programa para aquisição e análise do espectro validado, fontes padrões de diferentes tipos e geometria, metodologias para testes que envolvam a realização de ensaios e comparações, além de pessoal qualificado para as condições técnicas estabelecidas, conforme podem ser demonstrados nas publicações (DELGADO, 2004; DE PAULA, 2017).

O LNMRI viabiliza o sistema itinerante porque possui métodos primários e secundários de medição rastreados internacionalmente por comparações-chave organizadas pelo BIPM e pelas organizações metrológicas regionais (ARAÚJO et al, 2016; DA SILVA et al, 2014; GOMES et al, 2020).

Os dados das comparações aqui apresentados são referentes ao período 2012 a 2014 dos laboratórios LNMRI/CNEN (Brasil), CNEA (Argentina), IFIN-HH (Romênia) e NMISA (África do Sul), sob a coordenação do SIR/BIPM. A tabela 1 fornece a equivalência metrológica resultantes das comparações entre os laboratórios nacionais (DA CRUZ et al, 2015; OLIVEIRA et al, 2015; MICHOTTE et al, 2013; MICHOTTE, 2014; MICHOTTE, 2017).

Tabela 1. Grau de equivalência entre os laboratórios para uma ampola de Tc-99m.

Laboratório Nacional	Método de Medição	Grau de equivalência	Faixa de Atividade (kBq)
LNMRI/CNEN	Câmara de Ionização calibrada por $4\pi\beta(LS)-\gamma(\text{NaI})$ anticoincidência	12,71±0,14	≅ 66

CNEA	HPGe curva de eficiência	13,16±0,17	≅ 21
IFIN-HH	Câmara de Ionização Calibrada por $4\pi\beta(\text{LS})-\gamma(\text{NaI})$	12,40±0,11	≅ 21-40
NMISA	Câmara de Ionização calibrada por $4\pi\beta(\text{LS})-\gamma(\text{NaI})$ Coincidência	12,83±0,18	≅ 25

Os principais componentes de incerteza para câmara de ionização secundária do LNMRI/IRD, rastreada ao SIR/BIPM e que dará rastreabilidade ao sistema itinerante, são vistos na tabela 2, apresentando uma incerteza padrão relativa inferior a 0,2%, indicando que, ao ser propagada via sistema itinerante, pretende-se atuar junto aos usuários nos CPR ou SMN com níveis de incerteza mais reduzidas.

Tabela 2. Balanço de incerteza para câmara de ionização padrão secundário do LNMRI

Contribuições das incertezas	Tipo	Incerteza padrão relativa ($\times 10^4$)
Estatísticas de contagem	A	9
Pesagem	B	5
Radiação de fundo	B	15
Tempo de contagem	B	5
Correção de decaimento Tc99m	B	0,4
Fator de calibração IC	B	98
Estabilidade da IC com fonte de Ra226	B	12
Incerteza padrão combinada relativa		110

Considera-se que os parâmetros técnicos, metodológicos e operacionais para verificar a viabilidade de implantação do sistema itinerante de transferência no LNMRI são altamente favoráveis, uma vez demonstrado que o laboratório dispõe de meios materiais, padrões radioativos, métodos de medição e conhecimento técnico para estabelecer um programa junto aos CPR e SMN. Em consequência, possui todas as condições e capacidade para iniciar um programa de provimento de rastreabilidade no país após a implementação do sistema itinerante em um período relativamente curto, levando em conta todos os requisitos técnicos e barreiras de gestão. Também este trabalho demonstra

que os CPR e SMN poderão, ao participar voluntariamente do programa de calibração, apresentar não apenas boa exatidão em seus resultados bem como exprimir valores de incertezas bem reduzidas.

Tendo em vista o descrito acima, pode-se afirmar que existe um potencial para, a curto prazo, desenvolver e implementar no LNMRI um sistema itinerante de transferência para fornecer a rastreabilidade aos SMN e CPR no país.

E ainda, na perspectiva do estudo, o LNMRI ofereceria um melhor serviço técnico especializado para calibração dos ativímetros, ao demonstrar potencial para estabelecer um programa nacional com agendamento periódico, no intuito de fortalecer os laboratórios e os CPR e SMN do país que estão cada vez mais utilizando radiofármacos em suas práticas.

5. CONCLUSÃO

Na medida em que novos laboratórios nacionais participam das comparações coordenadas pelo BIPM, novos resultados e discussões são acrescentados, principalmente pelo crescente número de radionuclídeos sendo utilizados para o diagnósticos e tratamento em medicina nuclear. A boa concordância dos resultados do SIRTI em nível internacional assegura que esta ferramenta pode superar aqui esta dificuldade, advinda da calibração da atividade de radionuclídeos de meia-vida curta nos CPR ou SMN. Com isto, a primeira fase do estudo de viabilidade para implantação de um sistema itinerante de transferência no LNMRI para prover rastreabilidade aos CPR e aos SMN se mostra possível, pois dispõe de infraestrutura laboratorial, equipamentos, fontes radioativas padronizadas, sistemas de medição primários e secundários, metodologias para testes e pessoal qualificado.

7. REFERÊNCIAS

AIEA, Quality assurance for radioactivity measurement in nuclear medicine, Technical Report Series N° 454, 2006.

AIEA, Radiation Protection and Safety of Radiation Sources. International Basic Safety Standards. Vienna. International Atomic Energy Agency Safety Standards Series, GSR Part 3. 2014.

ARAÚJO, M.T.F. ; POLEDNA, R. ; DELGADO, J. U. ; SILVA, R.L. ; IWAHARA, A. ; Da Silva, C.J. ; TAUHATA, L. ; OLIVEIRA, A.E. ; DE ALMEIDA, M.C.M. ; LOPES, R. T. . Absolute standardization of the impurity ^{121}Te associated to the production of the radiopharmaceutical ^{123}I , 2016, Applied Radiation and Isotopes, v. 109, p. 389-392.

CHERRY, S.R., SORENSON, J.A., PHELPS, M.E. Physics in nuclear medicine, 4th ed., Philadelphia, Elsevier, 2012.

MICHOTTE, C.; SAHAGIA, M.; M. R. IOAN, A. ANTOHE, A. LUCA., Activity measurements of the radionuclide $^{99\text{m}}\text{Tc}$ for the IFIN-HH, Romania in the ongoing comparison BIPM.RI(II)-K4.Tc-99m, 2014, Metrologia 51.

MICHOTTE, C.; NONIS, M.; M. W. VAN ROOY, M. J. VAN STADEN, J. LUBBE., Activity measurements of the radionuclides ^{18}F and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ for the NMISA, South Africa in the ongoing comparisons BIPM.RI(II)-K4.F-18 and BIPM.RI(II)-K4.Tc-99m (with erratum), 2017, *Metrologia* 54

CNEN – Norma CNEN NN3.05-Requisitos de radioproteção e segurança para serviços de medicina nuclear, 2013.

DA SILVA, CARLOS J. ; DE OLIVEIRA, ESTELA M. ; IWAHARA, A. ; DELGADO, JOSÉ U. ; POLEDNA, R. ; DE OLIVEIRA, ANTÔNIO E. ; MOREIRA, DENISE S. ; DA SILVA, RONALDO L. ; GOMES, REGIO DOS SANTOS ; DE VERAS, EDUARDO V. . Calibration of ionization chamber for ^{18}F and ^{68}Ga , 2014, *Applied Radiation and Isotopes* v. 87, p. 188-191.

DA CRUZ, PAULO A. L. ; DA SILVA, CARLOS J. ; MOREIRA, DENISE S. ; IWAHARA, AKIRA ; TAUHATA, LUIZ ; DOS S. LOUREIRO, JAMIR ; DELGADO, JOSÉ U. ; LOPES, RICARDO T. . Comparison of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ activity measurements at LNMRI using SIRTI of the BIPM, a new instrument for comparing short-lived radionuclides, 2015, *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry (Print)*, v. 306, p. 599-605

DELGADO, J. U.; SOUZA, K. C. ; SILVA, M. A. L. ; POLEDNA, R. ; LOPES, R. T. ; SILVA, C. J. . Measurements of nuclear data parameters of ^{201}Tl by gamma-ray spectrometry, 2004, *APPLIED RADIATION AND ISOTOPES*, Amsterdam, v. 60, p. 307-310.

DE PAULA, EDUARDO BONFIM ; DE ARAÚJO, MIRIAM TAINÁ FERREIRA ; POLEDNA, ROBERTO ; DELGADO, JOSÉ UBIRATAN ; LEIRAS, ANDERSON . Development of a methodology for the analysis of radionuclide impurities in radiopharmaceuticals by gamma-ray spectrometry, 2017, *BRAZILIAN JOURNAL OF RADIATION SCIENCES*, v. 5, p. 300.

GOMES, R.S. ; DELGADO, J.U. ; DA SILVA, C.J. ; DA SILVA, R.L. ; DA CRUZ, P.A.L. ; FILHO, A.L. FERREIRA ; DE ALMEIDA, M.C.M. ; IWAHARA, A. ; DE OLIVEIRA, A.E. ; TAUHATA, L. . Measurement of the absolute gamma emission intensities from the decay of Th-229 in equilibrium with progeny, 2020, *APPLIED RADIATION AND ISOTOPES*, v. 164, p. 109323.

MICHOTTE C., et al. The SIRTI, a new tool developed at the BIPM for comparing activity measurements of short-lived radionuclides world-wide. *Rapport BIPM*, 2013.

MICHOTTE, C ; NONIS, M ; ARENILLAS, P ; CERUTTI, G ; JOSÉ DA SILVA, CARLOS ; ALBERTO LIMA DA CRUZ, PAULO ; SIMÕES MOREIRA, DENISE ; IWAHARA, Akira ; UBIRATAN DELGADO, JOSÉ ; POLEDNA, ROBERTO ; LINS DA SILVA, RONALDO ; EDUARDO DE OLIVEIRA, ANTÔNIO ; DOS SANTOS GOMES, RÉGIO . Activity measurements of the radionuclide $^{99\text{m}}\text{Tc}$ for the CNEA, Argentina and the LNMRI/IRD, Brazil in the ongoing comparison BIPM.RI(II)-K4.Tc-99m, 2013, *Metrologia (Online)*, v. 50, p. 06023-06023

OLIVEIRA, A.E. IWAHARA, A. SILVA, C. J CRUZ, P.A. L POLEDNA, R SILVA, R. L LARANJEIRA, A.S. DELGADO, J. U. TAUHATA, L. LOUREIRO, J. S TOLEDO, B C BRAGHIROLI, A.M.S. ANDRADE, E.A.L. SILVA, J.L. HERNANDES, H.O.K. VALENTE, E.S. DALLE, H.M. ALMEIDA, V.M. SILVA, T.G. FRAGOSO, M.C.F. OLIVEIRA, M.L. NASCIMENTO, E.S.S. Oliveira, E.M. HERRERIAS, R. SOUZA, A.A. , et al. ; Traceability from

governmental producers of radiopharmaceuticals in measuring ^{18}F in Brazil, 2015, Applied Radiation and Isotopes, v. 109, p. 236-241.

RATEL G., Evaluation of the uncertainty of the degree of equivalence, 2005, Metrologia 42, 140-144.