

# 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

Costa, A.P.M.C.<sup>1</sup>, Brunetto S.Q.<sup>2</sup>, Onusic D.M.<sup>2</sup>, Ramos C.D.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil.

<sup>2</sup> Centro de Engenharia Biomédica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil.

<sup>3</sup> Serviço de Medicina Nuclear, Hospital de Clínicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil.

### 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 às condições confiáveis para a utilização do medidor de atividades nas faixas de atividade empregadas na DPR e as condições para que a radiação de fundo (*background*) do equipamento seja mínima a fim de não interferir na quantificação do teste cromatográfico.

**Palavras-chave:** radiotraçadores, controle de qualidade, pureza radioquímica.

### 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 services, an effective, reliable and reproducible marking quality control is required aiming the quality 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 minimal in order to not interfere in the paper chromatographic test quantification.*

**Keywords:** radiotracer, quality control, radiochemical purity.

### 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 através do emprego de materiais radioativos (radiotraçadores) que são

administrados, habitualmente, *in vivo*, por via venosa, oral, inalatória ou subcutânea, e apresentam distribuição para órgãos 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 um efeito farmacológico. A biodistribuição desses materiais pode ser ditada por características do próprio elemento radioativo ou em outras vezes o mesmo é ligado a um grupo químico, formando um radiotraçador com afinidade por determinados tecidos [1-2].

O radionuclídeo mais utilizado e economicamente viável é o tecnécio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) que 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 [4], 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.

Foi escolhido neste estudo o metilenodifosfonato ligado ao tecnécio-99m, conhecido como MDP-99mTc. Ele é utilizado apenas com finalidade diagnóstica para o exame de medicina nuclear denominado cintilografia óssea. Este exame apresenta muitas indicações, sendo a mais frequente a investigação de metástases ósseas de tumores como o 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 [5-6].

O processo geral de ligação entre o material radioativo,  $^{99m}\text{Tc}$ , com moléculas biologicamente ativas ("kits liofilizados"), comumente chamado de "marcação", consiste na reação química com um agente redutor que promove a redução do  $^{99m}\text{Tc}$  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 indevida de ar, minimizando, portanto, a possibilidade do oxigênio atmosférico reagir com o agente redutor antes do  $^{99m}\text{Tc}$ .

Assim, se o isótopo radioativo ( $^{99m}\text{Tc}$ ) não reagir com a molécula biologicamente ativa conforme os critérios de aceite previamente estabelecidos, isso resultará na presença indevida de contaminantes na amostra tais como o pertecnetato ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) e o óxido de tecnécio ( $^{99m}\text{TcO}_2$ ) [7].

Considerando que o  $^{99m}\text{Tc}$  tem a sua própria afinidade de fixação em órgãos tais como a tireoide e glândulas salivares, se esta marcação fora de conformidade for administrada ao paciente, ela pode levar ao acúmulo indesejável de material radioativo

nesses órgãos, o que contribui para a exposição desnecessária destes, reduzindo a sensibilidade do exame e, dependendo da quantidade de contaminantes, torna-se necessário repetir o procedimento.

Já que a eficácia dos 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 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 desses radiotraçadores, assegurando a confiabilidade no diagnóstico.

Em específico sobre os controles de qualidade das marcações, discussões em âmbito internacional questionam a importância e a validade da realização de controles de qualidades diariamente já que tanto os geradores de  $^{99m}\text{Tc}$  e os reagentes liofilizados já foram previamente validados por seus fabricantes, e que os métodos de determinação da pureza radioquímica não são, de fato, precisos além de equipamento e suplementos gerarem um custo elevado aos serviços [8].

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 o proposto de que estes controles são de responsabilidade do serviço devendo seguir as recomendações e padrões propostos pelos fabricantes dos kits liofilizados a fim de garantir que os critérios de qualidade sejam aceitáveis para que esse radiotraçador seja administrado ao paciente e se evite repetições do exame devido à falhas de marcação [9].

Dentro dos controles de qualidade preconizados pelos fabricantes e farmacopeias, o controle capaz de avaliar a presença deste tipo de contaminante na amostra é o chamado controle radioquímico também conhecido como eficiência de marcação ou pureza radioquímica [10-12].

Nos radiotraçadores marcados com o  $^{99m}\text{Tc}$ , 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 [13].

Frequentemente, para avaliar a pureza radioquímica nos serviços de medicina nuclear, a técnica de cromatografia de camada delgada (CCD) por ser de uma técnica de baixo custo e de fácil manuseio e reprodutibilidade [14].

A cromatografia é um método físico-químico de separação dos componentes de uma mistura. Utiliza-se duas fases imiscíveis, sendo uma conhecida por fase estacionária (placas cromatográficas de sílica gel ou celulose) e a outra, móvel (solventes tais como salina, metanol e butanona). A separação se dá pela migração diferencial dos componentes na fase estacionária devido à diferença de afinidade dos componentes

pela fase móvel. O processo do uso desta técnica para as marcações dos radiotraçadores, encontra-se na figura 1 abaixo:

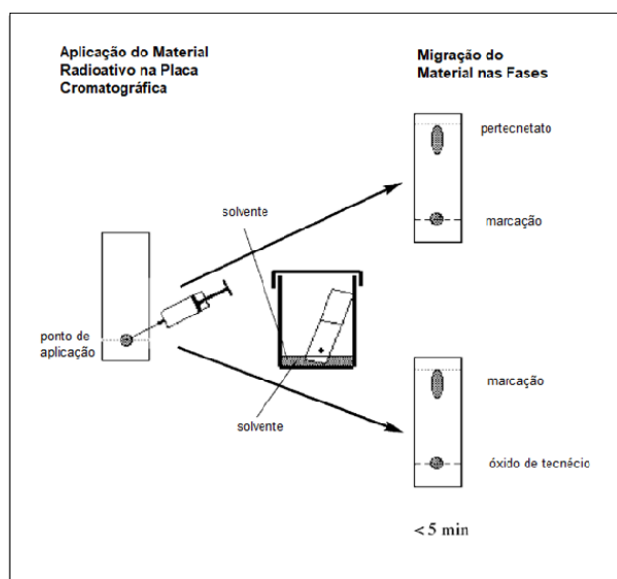


Figura 1. Procedimento do teste de pureza radioquímica com a técnica CCD.

Na determinação da pureza radioquímica, parte do processo envolve semear quantidades de material radioativo nas placas cromatográficas e, posteriormente, é feita a medida dessas quantidades 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 [15].

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, visto que o calibrador de doses é um equipamento obrigatório, conforme as legislações nacionais.

O padrão ouro para mensurar as atividades presentes nas fitas cromatográficas é o contador gama tipo poço que consiste de um sistema que possibilita a inserção de amostras em estruturas denominadas poços onde abrigam individualmente um conjunto de cristais de iodeto de sódio dopado com tálio, NaI(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 estudo *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 [16].

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 com os dois equipamentos sugerindo valores de eficiência de marcação estatisticamente semelhantes [17].

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 verificar as condições suficientes e necessárias o uso de calibrador de doses como instrumento de medição das atividades presentes nas placas cromatográficas para a determinação de eficiência de marcação.

## 2. Materiais e Métodos

### 2.1 Radiotraçador

O radiotraçador escolhido para o estudo foi o MDP-<sup>99m</sup>Tc da empresa RPH PHARMA, cujo 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 MDP-<sup>99m</sup>Tc foi combinado com a solução injetável de pertecnato de sódio (Na[<sup>99m</sup>Tc]O<sub>4</sub>) e seu período de estabilidade após marcação é de 6 horas. Foram retiradas alíquotas de 5 marcações distintas do MDP-<sup>99m</sup>Tc onde se variou os seguintes parâmetros no preparo conforme descrito da tabela 1 abaixo:

Tabela 1. Descrição das marcações efetuadas com as variações de atividade, volume e período de retirada da alíquota para realização do teste de pureza radioquímica.

#### Descrição alíquota para controle radioquímico

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

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

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

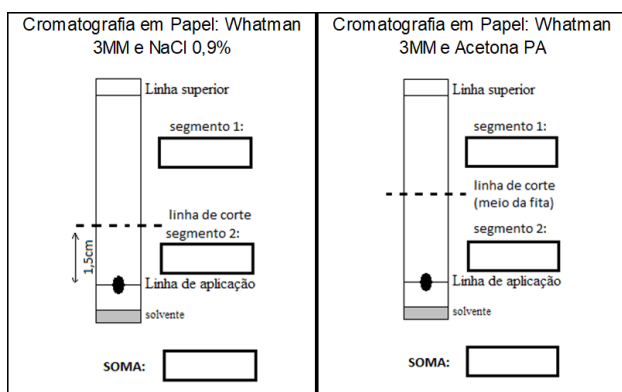
Marcação 329 mCi/ 3 ml, tendo sido proposital a entrada de ar no reagente, analisada dentro da validade de 6 horas.

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

## 2.2 Técnica de Cromatografia

A pureza radioquímica das alíquotas retiradas das 5 marcações do  $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$  foi determinada pelo método CCD como indicada pelo fabricante seguindo as recomendações de farmacopeias e literaturas.

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  $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ , e estas foram inseridas em cubas cromatográficas com os respectivos solventes. Abaixo, na Figura 2, encontra-se esquematizado o modelo utilizado para a realização da cromatografia com  $\text{MDP-Tc}^{99\text{m}}$ .



**Figura 2.** 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.

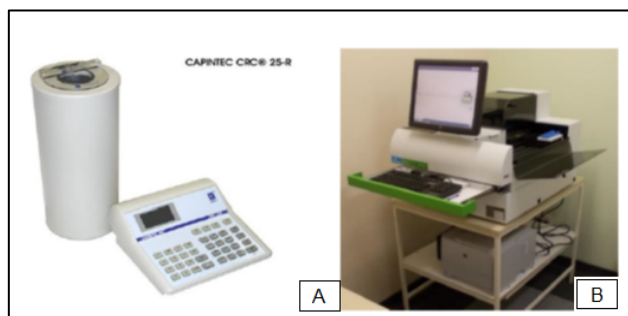
Aguardado o tempo para que os solventes migrassem até a linha superior das placas cromatográficas, estas foram tiradas das cubas cromatográficas e cortadas como indicado na Figura 2, sendo, portanto, uma técnica destrutiva. Em cada segmento, foi medida a atividade de material radioativo presente com os equipamentos de medição, ou seja, o calibrador de doses e o contador gama tipo poço, determinando a eficiência de marcação conforme especificações de cálculo do fabricante.

Para cada marcação, este procedimento foi repetido 10 vezes, a fim de minimizar os erros aleatórios e sistemáticos presentes no experimento e obter o valor médio da eficiência de marcação com melhor precisão e acurácia [18].

Aplicou-se o teste não paramétrico de *Wilcoxon* para as amostras pareadas com nível de significância de 0,05 (*p-value*) na comparação entre os equipamentos medidor de atividades e contador gama tipo poço [19].

## 2.3 Instrumentos de Aferição

O calibrador de doses utilizado foi o equipamento da marca *CAPINTEC*, modelo *CRC 25R* [11]. O contador gama tipo poço utilizado foi o da marca *PerkinElmer*, modelo *Wizard2* e possui 5 poços. Os equipamentos estão ilustrados na Figura 3:



**Figura 3A.** (à esquerda) Calibrador de doses *CAPINTEC* modelo *CRC 25R*. **B.** (à direita) contador gama tipo poço *PerkinElmer*, modelo *Wizard2*.

Estes equipamentos foram testados conforme as exigências em normativas nacionais e recomendações da Agência Internacional de Energia Atômica, *IAEA*. Entretanto, para a atividade presente nos segmentos das placas cromatográficas, é necessária uma verificação minuciosa do calibrador de doses, garantindo que para esta faixa o comportamento deste é linear e preciso, visto que a quantidade de material radioativo presente nas placas cromatográficas é um milionésimo do que é administrado aos pacientes nos exames de medicina nuclear e a radiação de fundo presente no laboratório de manipulação de radioisótopos pode se confundir com a quantidade presente nas placas [20-22].

Essa verificação abrangeu uma apuração da radiação de fundo presente no laboratório de radioisótopos do serviço de medicina nuclear do hospital de clínicas da universidade estadual de Campinas *SMN HC/UNICAMP* e o teste de linearidade para as faixas de atividades presentes nas placas cromatográficas para ambos os equipamentos: calibrador de doses e contador gama tipo poço.

A radiação de fundo (*background* ou *BG*) do medidor de atividades é um dos testes diários preconizados nas normativas nacionais. Entretanto, o valor médio do *BG* depende do quanto às fontes de radiação presentes no laboratório de radioisótopos estão devidamente blindadas e no *SMN HC/UNICAMP* é utilizada uma blindagem adicional ao redor do medidor de atividades com uma espessura de 1,2 cm de chumbo.

A faixa de atividade testada no medidor de atividade compreendeu a região entre  $(5,0 \pm 0,5$  e  $0,0010 \pm 0,0005)$  mCi e para o contador gama tipo poço,  $(0,10 \pm 0,05$  a  $0,0010 \pm 0,0005)$   $\mu\text{Ci}$ .

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. Resultados

### 3.1 Radiação de Fundo do Calibrador de Doses

O valor médio do *BG* para o ano de 2017 foi de 2,02  $\mu\text{Ci}$ . Na Figura 4, encontram-se os valores semanais obtidos ao longo do ano de 2017. Os pontos discrepantes do gráfico, acima do critério de

aceite de  $\pm 20\%$  conforme estabelecido em normativa nacional, se referem a possíveis contaminações por meio da manipulação dos materiais radioativos no calibrador de doses pelos operadores, em função da rotina de serviço.

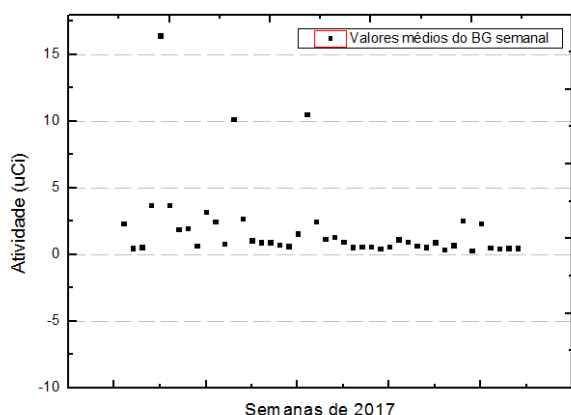


Figura 4. Valores semanais da radiação de fundo do medidor de atividades CAPINTEC modelo CRC 25R do SMN HC/UNICAMP no ano de 2017.

### 3.2 Linearidade dos Equipamentos de Aferição

As curvas de linearidade para o medidor de atividades e o contador gama tipo poço, encontram-se na Figura 4 e Figura 5, respectivamente.

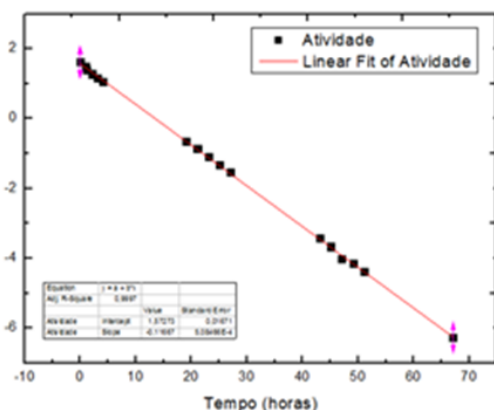


Figura 4. Gráfico semi-logarítmico com o ajuste linear para o Calibrador de Doses CAPINTEC 25R na faixa de atividade entre  $(5,0 \pm 0,5$  e  $0,0010 \pm 0,0005)$  mCi.

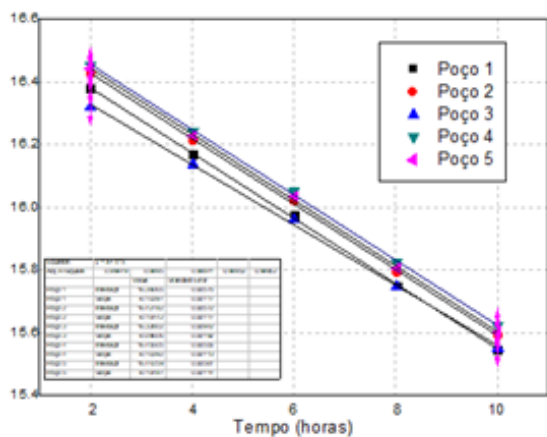


Figura 5. Gráfico semi-logarítmico com o ajuste linear para o Contador Gama Tipo Poço Wizard2 para a faixa de atividade entre  $(0,10 \pm 0,05$  a  $0,0010 \pm 0,0005)$  µCi.

Os erros relativos obtidos das constantes de desintegração nuclear em relação ao valor teórico para os equipamentos medidor de atividades e contador gama tipo poço encontram-se na Tabela 1:

Tabela 2. Valores teóricos e experimentais obtidos para a constante de desintegração nuclear ( $\lambda$ ) do  $^{99m}\text{Tc}$  para os equipamentos medidor de atividades, CAPINTEC CRC 25R, e Contador Gama Tipo Poço, Wizard2, e o cálculo da sua exatidão.

Equipamento	Linearidade			Critério de Aceite	Conformidade
	Anominal ( $\text{h}^{-1}$ )	Experimental ( $\text{h}^{-1}$ )	Erro Relativo (%)		
Calibrador de Doses		0.117	2	$\pm 10\%$	SIM
Poço 1		0.105	9		SIM
Contador Gama Poço 2	0.115	0.106	8		SIM
Poço 3		0.106	8		SIM
Poço 4		0.106	8		SIM
Poço 5		0.106	8	SIM	

### 3.3 Pureza Radioquímica Obtida com os Equipamentos Comparados

Os valores das médias obtidas de eficiência de marcação no calibrador de doses e contador gama tipo poço, juntamente com seus respectivos desvios padrão e *p-value* obtidos em cada comparação, encontram-se na Tabela 3 abaixo:

Tabela 3. 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	<i>p-value</i>
Marcação 42 mCi/3 ml, analisada dentro da validade de 6 horas.	$98,0 \pm 2,0$	$96,9 \pm 2,3$	0.062
Marcação 173 mCi/6 ml, analisada dentro da 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 da marcação).	$92,4 \pm 10,2$	$92,4 \pm 10,2$	0.071
Marcação 329 mCi/ 3 ml, tendo sido proposital a entrada de ar no reagente, analisada dentro da 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 da marcação).	$76,0 \pm 26,7$	$74,9 \pm 25,8$	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.

## 4. 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  $\text{MDP-}^{99m}\text{Tc}$ .

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 controles já que ele permite avaliar a quantidade de impurezas na amostra que acarreta em 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 desejado.

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 garantindo a segurança do paciente ao qual este material será administrado.

No Brasil, o equipamento mais utilizado para determinação da pureza radioquímica é o medidor de atividades que, embora sejam extremamente eficiente sob o ponto de vista de mensurar as atividades que são administradas aos pacientes, precisam ser avaliados do ponto de vista de sua precisão e linearidade visto que na determinação da pureza radioquímica são utilizadas quantidades da ordem de milionésimo das administradas aos pacientes. 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, foram comparados os valores de eficiência de marcação obtidas com o contador gama tipo poço e com o medidor de atividades. Foram efetuadas 5 marcações. Nestas, variou-se as condições de marcação, ou seja, foram consideradas as orientações do fabricante ou não 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.

Um dos fatores que viabilizou este resultado foi o fato de que o medidor de atividade *CAPINTEC CRC 25R* do SMN HC/UNICAMP opera com condições mínimas de radiação de fundo registrada pelo equipamento, como observado na Figura 3, de forma que a radiação proveniente das demais fontes radioativas existentes no laboratório de manipulação de radioisótopos não influencia no BG do equipamento. Isto é fundamental na execução do teste de eficiência de marcação, pois as quantidades

de material radioativo semeadas nas placas cromatográficas são ordem de grandeza das quantidades de radiação de fundo, ou seja, alguns micronésimos de curie.

Como também observado na Figura 3, os pontos discrepantes do BG que podem representar possíveis contaminações do equipamento ao longo da prática, podem influenciar o teste de pureza radioquímica com o calibrador de doses. Portanto, uma das condições que deve ser observada para utilização do calibrador de doses na realização do teste, é garantir quantidades mínimas de radiação de fundo.

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 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.

Além disso, foi verificado que o equipamento tem condições satisfatórias de linearidade para a faixa de atividade das placas cromatográficas como mostrado nas figuras 4 e 5 e observado, também, a faixa de linearidade do padrão ouro (contador gama tipo poço). 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.

## 5. Conclusões

Comparando a eficiência de marcação obtida com os equipamentos contador gama tipo poço e o medidor de atividades foi verificado que estes não diferem estatisticamente e que os valores médios obtidos em ambos os equipamentos são estatisticamente semelhantes dentro dos seus desvios padrão.

Observou-se as condições necessárias para que o medidor de atividades seja utilizado de modo confiável na determinação da pureza radioquímica, e o requisito fundamental consiste que a radiação natural de fundo presente no laboratório de radioisótopos seja mínima para e que o equipamento se comporte de forma linear para a faixa de atividade utilizada na realização deste controle de qualidade.

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.

## Referências

1. website da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear [http://www.sbm.org.br/site/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*. 1996 Jun 1;18(3):97-104.

3. Perkins AC, Frier M. Radionuclide imaging in drug development. *Current pharmaceutical design*. 2004 Sep 1;10(24):2907-21.
4. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC)/ANVISA 63, de 27 de setembro de 2007. Publica a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS nº.344, de 12 de maio de 1998. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF.28 de set. 2007.
5. 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.
6. Palestro, Christopher J. "Nuclear medicine and the failed joint replacement: past, present, and future." *World journal of radiology* 6.7 (2014): 446
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. Ballinger, James R., and Philip J. Blower. "Radiochemical purity testing of 99mTc-labelled radiopharmaceuticals: how much is enough?." (2011): 761-763.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. US Nuclear Regulatory Commission. Guide for the preparation of applications for medical use programs. US Nuclear Regulatory Commission, Office of Nuclear Regulatory Research; 2008.
13. 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.
14. DEGANI AL, Cass QB, Vieira PC. Cromatografia um breve ensaio. *Química nova na escola*. 1998 May;7:21-5.
15. International Atomic Energy Agency: Quality control of nuclear medicine instruments. IAEA TECDOC 317, 1984.
16. 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.
17. 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.
18. Vuolo JH. Fundamentos da teoria dos erros. E. Blucher; 1996.
19. Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*. 1965 Dec 1;52(3/4):591-611.
20. Datasheet CAPINTEC CRC 25R, <http://www.capintec.com/product/crc-25r-dose-calibrator>, acessado em 23 de janeiro de 2018.
21. Norma, C. N. E. N. "NN-3.05." Requisitos de Radioproteção e Segurança para Serviços de Medicina Nuclear (2013).
22. International Atomic Energy Agency: Quality control of nuclear medicine instruments. IAEA TECDOC 602, 1991.

**Contato:**

Nome do Autor Correspondente  
 Ana Paula Marques da Costa  
 Serviço de Medicina Nuclear HC/UNICAMP  
 R. Vital Brasil, 251 - Cidade Universitária, Campinas  
 - SP, 13083-888  
 a080640@unicamp.br