Programa de Pós-Graduação
Mestrado em Radioproteção e Dosimetria
Instituto de Radioproteção e Dosimetria
Comissão Nacional de Energia Nuclear

Camila Cristina Cunha Araújo

Determinação de Fatores de Correção para Serviços de Medicina Nuclear baseados em seus Históricos de Desempenho no Programa de Comparação Interlaboratorial

Rio de Janeiro – RJ
2015

Camila Cristina Cunha Araújo

Determinação de Fatores de Correção para Serviços de Medicina Nuclear baseados em seus Históricos de Desempenho no Programa de Comparação Interlaboratorial

Dissertação aprovada para obtenção do Grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Radioproteção e Dosimetria do Instituto de Radioproteção e Dosimetria da Comissão Nacional de Energia Nuclear na área de METROLOGIA.

Orientador: Dr. José Ubiratan Delgado (IRD/CNEN)

Rio de Janeiro – RJ

2015

T
389
A658e

Araújo, Camila Cristina Cunha

Estudo dos fatores de correção para ativímetros nos serviços de Medicina Nuclear baseado em seu histórico de desempenho no Programa de Comparação Interlaboratorial, defendida e aprovada no IRD / Camila Cristina Cunha Araújo – Rio de Janeiro: IRD, 2015.

XIII, 77 f., 29,7cm: il.,graf., tab.

Orientador: Dr. José Ubiratan Delgado

Dissertação (mestrado) – Instituto de Radioproteção e Dosimetria. Rio de Janeiro, 2015.

Referências bibliográficas: f. 60-62

1. Metrologia. 2. Serviço de Medicina Nuclear. 3. Avaliação de Desempenho Laboratorial. 4. Fatores de Correção para Ativímetros. 5. Programa de Comparação Interlaboratorial. 6. Radiofármacos. I. Título.

CAMILA CRISTINA CUNHA ARAÚJO

DETERMINAÇÃO DE FATORES DE CORREÇÃO PARA SERVIÇOS DE MEDICINA NUCLEAR BASEADOS EM SEUS HISTÓRICOS DE DESEMPENHO NO PROGRAMA DE COMPARAÇÃO INTERLABORATORIAL

Rio de Janeiro, 04 de março de 2015.

Dr. José Ubiratan Delgado – IRD

Dra. Maria Cândida M. de Almeida – DRS / CNEN

Dr. Renato Di Prinzio - IRD

Dr. Carlos José da Silva – IRD

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à DEUS por ter me dado saúde, força e coragem para seguir em frente nos momentos mais desafiadores.

Agradeço aos meus pais, Denir José e Tania Cristina, que tanto me incentivaram a continuar. Agradeço pela minha vida, por sempre me mostrarem o que fazer e aonde ir, por me conduzirem até aqui.

Ao meu marido, Welington Araújo, que compreendeu minha ausência no momento em que me dedicava aos estudos, e também por todo respaldo financeiro que possibilitou a realização deste mestrado.

À minha filha, Lara Cristina, que teve uma participação mais que especial nesta defesa.

Ao meu orientador, Dr. José Ubiratan, que compreendeu meu afastamento do Laboratório por estar me dedicando às conquistas simultâneas ao mestrado e por todo apoio durante o Curso Lato Sensu e, especialmente, no Stricto Sensu.

Aos profissionais que compõem o corpo técnico do Instituto de Radioproteção e Dosimetria pelos conhecimentos transmitidos.

E a todos que contribuíram de forma direta e indireta no desenvolvimento deste trabalho.

“Investir em conhecimento rende sempre os melhores juros”

(Benjamin Franklin)

RESUMO

Desde 1997 o Laboratório Nacional de Metrologia das Radiações Ionizantes (LNMRI) provê Ensaios de Proficiência (EP), cujo objetivo é realizar comparação interlaboratorial para medições de Atividades de radiofármacos aplicados aos pacientes durante as práticas médicas de Serviços de Medicina Nuclear (SMN). Atualmente, os resultados são analisados sob o ponto de vista de conformidade com as normas da autoridade reguladora e de exatidão das medições em relação aos valores de referência do LNMRI e abastecem o banco de dados nacional. Este banco possui dados históricos relevantes de desempenho de cada SMN. Porém, estes não são aplicados no momento da administração do radiofármaco ao paciente de modo a garantir que a atividade do radiofármaco administrada seja a "atividade real". Baseado nestes resultados de desempenho uma metodologia foi aqui desenvolvida para estabelecer o fator de correção, isto é, o grau de equivalência metrológica, que leve em consideração o desempenho dos SMN durante as rodadas do Programa de Comparação Interlaboratorial (PCI). Para validar o estudo aplicou-se o *Coeficiente de Correlação Linear de Pearson* (R) entre os fatores de correção dos SMN durante as rodadas do programa em função da participação ao longo do tempo, o que permitiu verificar o grau de dispersão das variáveis. Com isto foram avaliados 25 fatores de correção médio e suas respectivas incertezas, cujos valores provêm da combinação de resultados de 6 SMN para 5 diferentes radiofármacos (^{67}Ga, ^{99m}Tc, ^{123}I, ^{131}I, e ^{201}Tl) em diferentes Laboratórios de Ensaio do Estado do Rio de Janeiro. Do total dos resultados analisados, apenas 5 medições obtiveram fatores de correção maiores que ±10%. As incertezas destes fatores apresentaram valores ligeiramente acima de 1%. E como se trata de algo original e extremamente significativo para a estimativa da dose efetiva nas exposições médicas e ocupacionais, sugere-se aos Provedores de EP que introduzam este parâmetro nas rodadas do PCI e aos Órgãos Reguladores que normatizem a aplicação dos fatores de correção na rotina dos serviços.

Palavras-chave: Avaliação de Desempenho Laboratorial, Fatores de Correção para Ativímetros, Programa de Comparação Interlaboratorial, Radiofármacos, Serviço de Medicina Nuclear.

ABSTRACT

Since 1997, the National Metrology Laboratory of Ionizing Radiation (LNMRI) provides Proficiency Tests (PT), whose goal is to carry out interlaboratorial comparison program (ICP) for measurements of activities of radiopharmaceuticals applied to patients during medical practices in the Brazilian Nuclear Medicine Services (NMS). Currently, results generate a national database and are analyzed rom the point of view of compliance with the standards of the regulatory authority, comparing these measurements in relation to the LNMRI's reference values. This database supplies historical data relevant to assess the performance of each NMS. However, these historical data are not applied at the exact moment of administration of radiopharmaceutical to the patient in order to ensure that this activity be the "real activity". Based on the results a methodology was developed to establish here the correction factors, i.e., the metrological equivalence degree, to take into account the performance of NMS during the rounds of the ICP. Pearson Linear Correlation Coefficient (R) was used to validate the study applying the correction factors of each NMS during the rounds of the program based on over time, which has made it possible to verify the degree of dispersion of variables. The average of twenty-five correction factors and associated uncertainties were evaluated, whose values come from the result combination for 6 NMS and 5 different radiopharmaceuticals (^{67}Ga, ^{99m}Tc, ^{123}I, ^{131}I, e ^{201}Tl) in different testing laboratories of the State of Rio de Janeiro. Of the total of the results analyzed, only 5 measurements obtained correction factors larger than ± 10%, but he uncertainties of these factors presented values slightly above 1%. Since this is something original and extremely significant for the estimation of the effective dose in medical and occupational exposures, it is suggested to introduce PT providers this parameter in the rounds of ICP and to the radioprotection authorities that include in the regulation the application of correction factors in routine services.

Keywords: Assessment of Laboratory Performance, correction factors for dose calibrator, Interlaboratorial Comparison Program, Radiopharmaceuticals, Nuclear Medicine Service.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01: Sistema de Hierarquia Metrológica 19
Figura 02: Ilustração esquemática de Exatidão e Precisão de Resultados..... 21
Figura 03: Equipamento de Gama-Câmara utilizado para aquisição de imagens em Medicina Nuclear..... 23
Figura 04: Radiofármacos e respectivos órgãos de estudo 25
Figura 05: Ativímetro – medidor de Radioatividade 27
Figura 06: Câmara de ionização do tipo poço 28
Figura 07: Resumo das etapas do Programa de Comparação Interlaboratorial..... 32
Figura 08: Certificado de aprovação do Sistema de Qualidade do LNMRI 34
Figura 09: Banco de dados – Resultados Nacionais do PCI..... 42

LISTA DE TABELAS

Tabela 01: Principais radionuclídeos utilizados em Medicina Nuclear 26
Tabela 02: Testes de Controle para Ativímetro 29
Tabela 03: Tabela comparativa entre os documentos Técnicos ABNT 35
Tabela 04: Serviços de Medicina Nuclear pertencentes à amostragem intencional 38
Tabela 05: Valor médio dos Fatores de Correção para os SMN em diferentes radiofámacos 45
Tabela 06: Valores para os fatores de correção baseados nas incertezas (%) do EP 47
Tabela 07: Classificação de R para Radiofámaco ^{67}Ga 48
Tabela 08: Classificação de R para Radiofámaco ^{99m}Tc 48
Tabela 09: Classificação de R para Radiofámaco ^{123}I 48
Tabela 10: Classificação de R para Radiofámaco ^{131}I 49
Tabela 11: Classificação de R para Radiofámaco ^{201}Tl 49

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 01: Distribuição dos SMN em cada região do Brasil 24

Gráfico 02: Distribuição dos SMN na região sudeste do Brasil 24

Gráfico 03: Valor do Fator de Correção médio para os SMN em diferentes radiofámacos. 46

Gráfico 04: Percentual dos valores de R (relação entre os fatores de correção e a periodicidade dos SMN no PCI) 50

Gráfico 05: Desempenho do SMN C no PCI 50

Gráfico 06: Desempenho do SMN B no PCI 51

Gráfico 07: Média dos Fatores de correção ^{67}Ga. 54

Gráfico 08: Média dos Fatores de correção ^{99m}Tc 55

Gráfico 09: Média dos Fatores de correção ^{123}I 55

Gráfico 10: Média dos Fatores de correção ^{131}I 56

Gráfico 11: Média dos Fatores de correção ^{201}Tl 57

LISTA DE SIGLAS

ARM	Arranjo de Reconhecimento Mútuo
BIPM	Bureau Internacional de Pesos e Medidas
CE	Captura Eletrônica
CGPM	Conferência Geral de Pesos e Medidas
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
EP	Ensaio de Proficiência
IAEA	Agência Internacional de Energia Atômica
IEN	Instituto de Engenharia Nuclear
INM	Institutos Nacionais de Metrologia
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Padronização e Qualidade Industrial
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
IRD	Instituto de Radioproteção e Dosimetria
LNHB	Laboratório Nacional Henri Becquerel
LNMRI	Laboratório Nacional de Metrologia das Radiações Ionizantes
NIST	*National Institute of Standards and Technology*
PCI	Programa de Comparação Interlaboratorial
QSTF/SIM	Grupo de Trabalho Inter-Americano de Metrologia
SI	Sistema Internacional de Unidades
SIM	Sistema Interamericano de Metrologia
SIR/BIPM	Sistema Internacional de Referência
SMN	Serviços de Medicina Nuclear
TI	Transição Isomérica
VIM	Vocabulário Internacional de Termos Fundamentais e Gerais de Metrologia
WHO	Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 14

2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS 16

2.1 METROLOGIA 16

2.1.1 Metrologia Científica 16

2.2 CONCEITOS METROLÓGICOS 17

2.2.1 Padrões Primários e Secundários 17

2.2.2 Rastreabilidade. 18

2.2.3 Confiabilidade 19

2.2.4 Exatidão e Precisão 20

2.2.5 Reprodutibilidade 21

2.2.6 Equivalência metrológica 21

2.3 MEDICINA NUCLEAR 22

2.3.1 Radiofármacos 24

2.3.2 Detecção e Medição da Radiação 26

2.4 PROGRAMA DE COMPARAÇÃO INTERLABORATORIAL 29

2.4.1 Teste de Proficiência 30

2.5 NORMATIZAÇÕES INTERNACIONAIS E NACIONAIS 33

3 METODOLOGIA 37

3.1 BANCO DE DADOS 42

3.2 SELEÇÃO DE DADOS 43

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES 45

4.1 DETERMINAÇÃO DOS FATORES DE CORREÇÃO PARA SMN BASEADO NO HISTÓRICO DE DESEMPENHO NO PROGRAMA DE COMPARAÇÃO INTERLABORATORIAL 45

4.1.1 Fator de correção médio 46

4.1.2 Incerteza associada ao fator de correção médio 47

4.2 ANÁLISE DOS COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO 48

4.3 POSSÍVEIS MELHORIAS DOS SMN EM FUNÇÃO DOS FATORES DE CORREÇÃO 52

4.4 VIABILIDADE DE AVALIAÇÃO DO PROVEDOR DE ENSAIO DE PROFICIÊNCIA PELA ISO/IEC 17043:2011 52
4.5 IMPLANTAÇÃO DE PROVEDOR DE ENSAIO DE PROFICIÊNCIA NA REGIÃO SUDESTE 53
4.6 ANÁLISE DA MÉDIA DOS FATORES DE CORREÇÃO EM CADA RODADA 54
5 CONCLUSÕES 58
REFERÊNCIAS 60
ANEXO A: $\overline{f}$ PARA O RADIOFÁRMACO ^{67}Ga 63
ANEXO B: $\overline{f_u}$ PARA O RADIOFÁRMACO ^{67}Ga 64
ANEXO C: $\overline{f}$ PARA O RADIOFÁRMACO ^{99m}Tc 65
ANEXO D: $\overline{f_u}$ PARA O RADIOFÁRMACO ^{99m}Tc 66
ANEXO E: $\overline{f}$ PARA O RADIOFÁRMACO ^{123}I 67
ANEXO F: $\overline{f_u}$ PARA O RADIOFÁRMACO ^{123}I 68
ANEXO G: $\overline{f}$ PARA O RADIOFÁRMACO ^{131}I 69
ANEXO H: $\overline{f_u}$ PARA O RADIOFÁRMACO ^{131}I 70
ANEXO I: $\overline{f}$ PARA O RADIOFÁRMACO ^{201}Tl 71
ANEXO J: $\overline{f_u}$ PARA O RADIOFÁRMACO ^{201}Tl 72
ANEXO K: GRÁFICO DE DESEMPENHO DOS SMN PARA ^{67}Ga 73
ANEXO L: GRÁFICO DE DESEMPENHO DOS SMN PARA ^{99m}Tc 74
ANEXO M: GRÁFICO DE DESEMPENHO DOS SMN PARA ^{123}I 75
ANEXO N: GRÁFICO DE DESEMPENHO DOS SMN PARA ^{131}I 76
ANEXO O: GRÁFICO DE DESEMPENHO DOS SMN PARA ^{201}Tl 77

1. INTRODUÇÃO

Atualmente é notório o desenvolvimento tecnológico no campo da Medicina Nuclear, cuja especialidade médica tem finalidade diagnóstica e terapêutica ao administrar no corpo humano pequenas quantidades de materiais radioativos – radiofármacos (ARAÚJO, 2011).

As práticas médicas com o uso de radiofármacos possibilitam diagnósticos precoces de processos patológicos, permitindo o estudo do comportamento fisiológico de forma simples, não invasiva e com baixo risco para o paciente. Tais vantagens determinam um aumento exponencial no número de Serviços de Medicina Nuclear (SMN) autorizados pela autoridade reguladora no Brasil, o que torna inevitável a preocupação com o desenvolvimento de Programas de Controle da Qualidade a fim de estabelecer práticas que assegurem a Proteção Radiológica e o sucesso do procedimento (ARAÚJO, 2011).

Para que os radiofármacos utilizados nos procedimentos de medicina nuclear sejam administrados com suas Atividades de acordo com o que realmente foi prescrito ao paciente é essencial que seja assegurada a confiabilidade das medições das radiações ionizantes. Esta confiabilidade somente pode ser alcançada por meio da rastreabilidade metrológica com padrões nacionais e internacionais. A ciência da medição é denominada Metrologia, ela é definida como um conjunto de operações que tem por objetivo determinar o valor de uma grandeza e abrange todos os aspectos teóricos e práticos relativos às medições, qualquer que seja a incerteza, em quaisquer campos da ciência ou tecnologia (VIM, 2012).

A fim de investigar o desempenho em qualidade das medições de rotina dos SMN, desde 1998 o LNMRI (Laboratório Nacional de Metrologia das Radiações Ionizantes) vem conduzindo um Programa de Comparação Interlaboratorial para medições de Atividades de radiofármacos aplicados aos pacientes durante as práticas médicas. Os resultados são analisados sob o ponto de vista de conformidade com as normas da autoridade reguladora e de exatidão das medições em relação a valores de referência do LNMRI. Os dados obtidos demonstram que estas intercomparações são necessárias para melhorar a qualidade das medições de Atividade de radiofármacos e identificar falhas nos equipamentos e procedimentos técnicos utilizados pelos SMN no país (IWAHARA, 2002).

Em cada rodada do Programa de Comparação Interlaboratorial é alimentado um banco de dados do LNMRI. Os dados são avaliados a partir de critérios de aceitação aplicados para verificar a exatidão e precisão, além de indicar o quanto os resultados podem ser considerados *Aceitáveis* ou *Não Aceitáveis*. Outros parâmetros estatísticos também são usados, de forma complementar, para avaliação do desempenho que se relaciona com

exigências normativas de radionuclídeos para os instrumentos de medições dos radiofármacos (TAUHATA, 2008).

Os SMN utilizam em sua rotina calibradores de radionuclídeos (ativímetros) para medir a Atividade de soluções contendo radiofármacos. Os ativímetros têm a vantagem de realizar medições rápidas e exatas, porém, a literatura mostra que uma considerável percentagem destes aparelhos usados em hospitais são mal calibrados, ou tem tido intervalos de tempo muito longo entre as calibrações, levando a interpretações errôneas das suas medições (IWAHARA, 2002).

Nota-se que, de acordo com este programa, os SMN participantes, ao longo do tempo das rodadas de intercomparações apresentam uma melhor proficiência, pois seus procedimentos já estão mais estabelecidos e otimizados (TAUHATA, 2008). Estes testes de proficiência são aplicados para avaliar o desempenho de SMN relacionado à grandeza Atividade para, por exemplo, os seguintes radionuclídeos: ^{18}F, ^{131}I, ^{123}I, ^{99m}Tc, ^{67}Ga e ^{201}Tl.

A partir de tal observação, este trabalho pretende determinar *fatores de correção* baseados no histórico de desempenho que os SMN apresentaram durante o período que participaram do Programa de Comparação Interlaboratorial promovido pelo LMNRI. Em posse dos dados de desempenho e analisando sua flutuação estatística será possível determinar um *fator de correção* personalizado a cada Serviço participante das rodadas, que será incorporado nas medições rotineiras dos ativímetros e devidamente atualizado a cada participação do SMN nas rodadas estabelecidas pelo programa. Mais especificamente, os fatores de correção tem a finalidade de determinar, com a melhor exatidão possível, a Atividade do radiofármaco que será administrada no paciente, de maneira a minimizar sua dose e permitir manter a exposição dos indivíduos tão baixa quanto possível, conforme o os Princípio Básico de Radioproteção.

A metodologia aqui apresentada justifica-se, pois implicará em uma notória melhoria das medições a partir do momento que o SMN adotar o *fator de correção* durante sua rotina de mensuração da grandeza atividade. Por conseguinte, a atividade será a mais real possível e o risco de uma *sub* ou *super* exposição médica será reduzido drasticamente, beneficiando diretamente o paciente.

Portanto, espera-se que este trabalho possa contribuir para o Brasil, pois um sistema metrológico bem estabelecido e estruturado reflete o grau de desenvolvimento de um país. Além do que, possa fomentar o progresso da Rede Brasileira de Calibração e Ensaio e, de maneira específica, garantir a rastreabilidade metrológica dos SMN.

2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 METROLOGIA

De acordo com o VIM (Vocabulário Internacional de Termos Fundamentais e Gerais de Metrologia), metrologia é definida como a ciência da medição, sendo esta medição um conjunto de operações que tem por objetivo determinar o valor de uma grandeza. Ela abrange todos os aspectos teóricos e práticos relativos às medições, qualquer que seja a incerteza, em quaisquer campos da ciência ou tecnologia (VIM, 2012).

Metrologia é a base técnica da qualidade e é considerada pré-condição ao desenvolvimento das tecnologias e ciências. Mais especificamente, metrologia quantifica as grandezas e lhes atribui números confiáveis para expressar características particulares de produtos ou processos; qualidade é a capacidade destes produtos ou processos de estarem em conformidade com os critérios estabelecidos em leis ou regras (BORCHARDT, 1999).

A metrologia, de acordo com sua abrangência ou aplicabilidade, pode ser categorizada como (BORCHARDT, 1999):

- *Metrologia científica* – é aquela que trata o desenvolvimento da ciência das medições, desde os instrumentos e procedimentos de medição.
- *Metrologia industrial* – aplica os conhecimentos metrológicos no desenvolvimento da indústria e na melhoria dos produtos e serviços.
- *Metrologia legal* – visa assegurar aos bens e serviços o pleno cumprimento das especificações técnicas mínimas que garantam a defesa do consumidor.

2.1.1 Metrologia Científica

A metrologia científica, também denominada primária ou fundamental, trata, basicamente, dos padrões de medição internacionais e nacionais, englobando os instrumentos laboratoriais, pesquisas e metodologias científicas relacionadas ao mais alto nível de qualidade metrológica (www.cni.org.br, 2014).

Atua, portanto, ao nível da mais alta exatidão e mínima incerteza, de maneira a manter e conservar os padrões de referência em caso de comparação interlaboratorial com outros laboratórios primários. A ela compete assegurar confiabilidade metrológica e rastreabilidade dos padrões de mais alta exatidão do BIPM (Bureau Internacional de Pesos e Medidas) (CATIM, 2008).

Todas as grandezas utilizadas nos diversos ramos da ciência e tecnologia necessitam ser padronizadas e rastreadas ao BIPM para fins de homogeneidade e exatidão de seus valores em qualquer parte do mundo. Atualmente, o grau de desenvolvimento de empresas e nações pode ser avaliado pelo nível de sofisticação do seu sistema metrológico (FROTA, 1998).

2.2 CONCEITOS METROLÓGICOS

Para facilitar o entendimento de uma linguagem específica, este trabalho apresenta a seguir os principais conceitos e definições correlatos à metrologia, de maneira a apresentar uma contribuição para o desenvolvimento e consolidação da cultura metrológica, ou seja, tornar acessíveis conceitos e informações básicas tanto para o público especializado quanto para a sociedade em geral.

2.2.1 Padrões Primários e Secundários

Visando a possível realização prática das unidades de medidas do SI (Sistema Internacional de Unidades), elas são definidas mediante a utilização de padrões com a melhor qualidade, avaliada principalmente pela incerteza do valor representado. Os padrões realizados a partir da definição das unidades são considerados padrões primários (VICENTE, 2014).

De acordo com o VIM, padrão primário é um padrão estabelecido com auxílio de um procedimento de medição primário ou criado como um artefato, escolhido por convenção. O conceito de padrão primário é igualmente válido para as grandezas de base e as derivadas.

As organizações que possuem meios de efetuar as realizações práticas das unidades de medida são o BIPM e os institutos nacionais de metrologia (VIM, 2012).

Em cada país membro ou associado da CGPM (Conferência Geral de Pesos e Medidas), os institutos nacionais possuem determinados padrões primários, pois possuir todos os padrões geraria um alto custo financeiro e muitas vezes desnecessário. A disseminação deles é realizada por redes de calibrações constituídas por laboratórios devidamente certificados e que possuem padrões secundários para determinadas grandezas. Os padrões secundários devem ser comparados aos primários (VICENTE, 2014). Afinal, segundo o VIM 2012, padrão secundário é um padrão estabelecido por meio de uma calibração com referência a um padrão primário de uma grandeza do mesmo tipo.

O Brasil, desde 1976, através do LNMRI, integra a Rede de Laboratórios de Dosimetria Padrão Secundário da IAEA (Agência Internacional de Energia Atômica) e da WHO (Organização Mundial da Saúde) (www.inmetro.gov.br, 2014).

Em 1989 o INMETRO (Instituto Nacional de Metrologia, Padronização e Qualidade Industrial), considerando a infraestrutura implementada e a competência desenvolvida na área da metrologia, delegou ao IRD a atuação de laboratório designado a nível nacional na área de radiações ionizantes. Desde então o LNMRI, tem como função principal o estabelecimento de métodos de medição e manutenção de padrões relacionados às principais grandezas no campo das Radiações Ionizantes (IRD, 2009).

2.2.2 Rastreabilidade

A rastreabilidade é definida como a propriedade do resultado de uma medição ou do valor de um padrão estar relacionado a referências estabelecidas, geralmente padrões nacionais ou internacionais, por meio de uma cadeia contínua de comparações com incertezas bem estabelecidas. O objetivo da rastreabilidade é obter a garantia das medições dentro dos sistemas de hierarquia metrológica, onde no topo encontram-se as definições das unidades básicas de medida do SI, conforme é ilustrado na figura a seguir (VIM, 2012).

Figura 01: Sistema de Hierarquia Metrológica (Fonte: INMETRO)

Para garantir a rastreabilidade metrológica de suas medições, o LNMRI participa, desde 1987, de Programas de Intercomparação organizados pelo BIPM e submete periodicamente ao Sistema Internacional de Referência (SIR/BIPM) soluções padronizadas de radionuclídeos emissores gama. Participa também de intercomparações organizadas pelas várias regiões metrológicas, tal como: Sistema Interamericano de Metrologia - SIM (DA SILVA, 2008).

2.2.3 Confiabilidade

Confiabilidade das medições é a capacidade de ter confiança nos resultados obtidos durante as medições, ou seja, está intimamente relacionada ao Controle da Qualidade. É alcançada através de procedimentos bem estabelecidos e periodicamente avaliados (VIM, 2012). Vale ressaltar que a confiabilidade metrológica possibilita a diminuição da margem de erro na medição e, consequentemente, evita eventuais efeitos fisiológicos nocivos aos pacientes quando se refere à medição dos radiofármacos.

Um sistema de confiabilidade metrológica norteia os seguintes parâmetros (VICENTE, 2014):

I. manual da qualidade;

II. métodos e procedimentos devidamente validados e documentados;

III. referência a controle de equipamentos e instrumentos de medição;

IV. uso de referência a padrões e procedimentos de calibração capazes de assegurar rastreabilidade de qualquer medição ao SI;

V. expressão das incertezas associadas às medições.

Na formalização dessa confiabilidade, preferencialmente desenvolvida segundo regras e práticas internacionalmente bem estabelecidas, é necessário atribuir reconhecimento internacional ao Sistema da Qualidade aplicado, onde este deve ser formalmente reconhecido por um organismo acreditado que participa de um acordo de reconhecimento mútuo, conforme será descrito adiante.

2.2.4 Exatidão e Precisão

A exatidão de uma medida descreve o grau de concordância entre o resultado da medição e o valor verdadeiro da grandeza a qual se quer medir. Está intimamente relacionada à metrologia científica e, necessariamente, determina a qualidade das medições (VIM, 2012). Pode-se afirmar que a exatidão requerida é a base de todo o sistema de confiabilidade metrológica.

A precisão indica o grau de concordância entre os resultados obtidos das medições sucessivas, efetuadas sob as mesmas condições, repetidas em um curto intervalo de tempo (AGUADO et al, 2004). Ou seja, os resultados possuem pouca dispersão e estão associados ao baixo nível de erros aleatórios.

De acordo com a CNEN (Comissão Nacional de Energia Nuclear), em sua Norma NN - 3.05, são necessários Testes de Controle da Qualidade do Medidor de Atividade semestralmente, onde é verificada a exatidão nas medidas de um ativímetro através da utilização das fontes de referência, devendo as medidas estar dentro de um intervalo de ± 10% (dez por cento). Também se verifica a precisão cujas medidas devem estar num intervalo de ± 5% (cinco por cento) (CNEN, 2013).

Portanto, exatidão e precisão são parâmetros qualitativos e associados ao desempenho do sistema de medição. Conforme a figura a seguir, é possível verificar que um sistema com ótima precisão repete bem os resultados e um sistema com ótima exatidão não apresenta erros, sendo o ideal para garantia da confiabilidade metrológica que exatidão e precisão estejam presentes num sistema de medição (d).

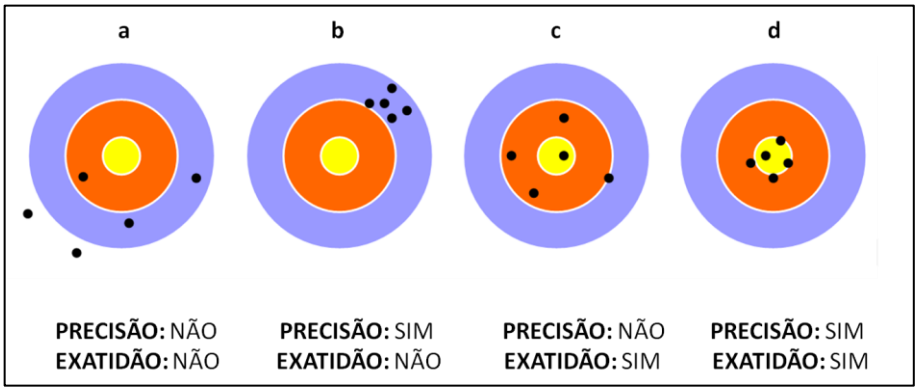


Figura 02: Ilustração esquemática de Exatidão e Precisão de resultados
(Fonte: www.inter-metro.com.br)

2.2.5 Reprodutibilidade

A reprodutibilidade corresponde à faixa dentro da qual as indicações do processo de medição são esperadas quando são envolvidos diferentes operadores, utilizando o mesmo dispositivo de medição sob as mesmas condições operacionais. (FROTA, 1998).

Para verificar o desempenho de todo sistema de medição dos ativímetros (câmara de ionização e eletrômetro) é realizado o teste de reprodutibilidade, onde é possível identificar a presença de possíveis variações na resposta do equipamento ao longo do tempo.

2.2.6 Equivalência metrológica

Equivalência metrológica é definida como a condição de um resultado ser equivalente ao valor dito real, isto é, grau com que o valor de um padrão de medição é consistente com o valor de referência da comparação-chave (RODRIGUES, 2009).

Em fevereiro de 1988, no BIPM, 38 dirigentes dos INM (Institutos Nacionais de Metrologia) assinaram um acordo e se comprometeram a participar do Reconhecimento mútuo dos padrões nacionais de medição e certificados de calibração emitidos por Institutos Nacionais de Metrologia, o Arranjo de Reconhecimento Mútuo (ARM). Este acordo baseia-se no estabelecimento de equivalência de padrões nacionais e da equivalência dos certificados de calibração emitidos pelos laboratórios que detêm esses padrões nacionais (RODRIGUES, 2009).

O ARM fornece uma base técnica para acordos científicos e tecnológicos amplos. A base de dados que dá consistência ao grau de equivalência metrológica é mantida pelo BIPM, e visa, sobretudo, a redução das incertezas na determinação da Atividade e na melhoria dos parâmetros nucleares, como no caso do LNMRI (DA SILVA, 2005).

A base da validação desse acordo se dá pela participação dos padrões nacionais ou de medição nas chamadas comparações-chave (*key-comparisons*), cujo entendimento pressupõe a compreensão dos conceitos de hierarquia e rastreabilidade metrológica. Sendo assim, este tipo de comparação estabelece a equivalência metrológica entre padrões nacionais de medição e certificados de calibração emitidos pelos INM (RODRIGUES, 2009).

Considerando a estrutura hierárquica da metrologia, a asseguridade da rastreabilidade e disseminação dos valores padrões, os INM devem promover Programas de Comparação Interlaboratorial para verificar os principais métodos e técnicas de um ramo específico da ciência.

2.3 MEDICINA NUCLEAR

A medicina nuclear é uma especialidade médica com finalidade diagnóstica e terapêutica, onde são administradas pequenas quantidades de materiais radioativos no corpo humano. Ao serem inseridos no organismo por diversas maneiras, seja por via oral, venosa ou inalação, esses materiais auxiliam no diagnóstico precoce de vários tipos de câncer e até mesmo de doenças cardíacas e neurológicas, além de se constituir em uma alternativa eficaz como tratamento. Estes radiofármacos depositam-se no órgão ou tecido alvo e imagens podem ser adquiridas a partir da detecção da radiação proveniente do paciente, utilizando-se equipamentos apropriados (ARAÚJO, 2011).

Figura 03: Equipamento de Gama-Câmara utilizado para aquisição de imagens em Medicina Nuclear (Fonte: Arquivo pessoal)

As práticas médicas com o uso de radiofármacos estão mundialmente disseminadas. No Brasil, atualmente, existem 434 instalações autorizadas pela autoridade reguladora a atuarem nestas práticas. A região sudeste detém a maior parte destes serviços em comparação com as outras regiões e entre os SMN disponibilizados nessa região a maioria está no estado de São Paulo. (www.cnen.gov.br, 2015).

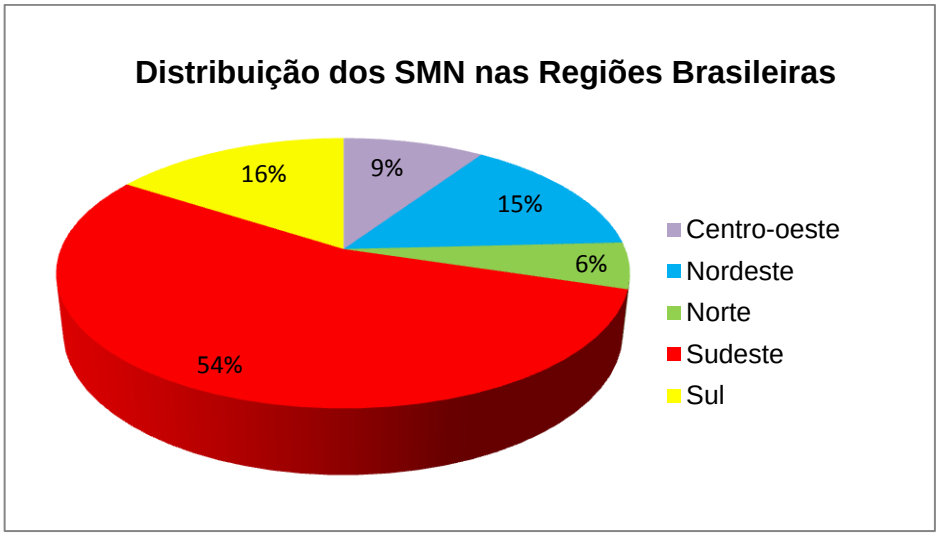


Gráfico 01: Distribuição dos SMN em cada região do Brasil

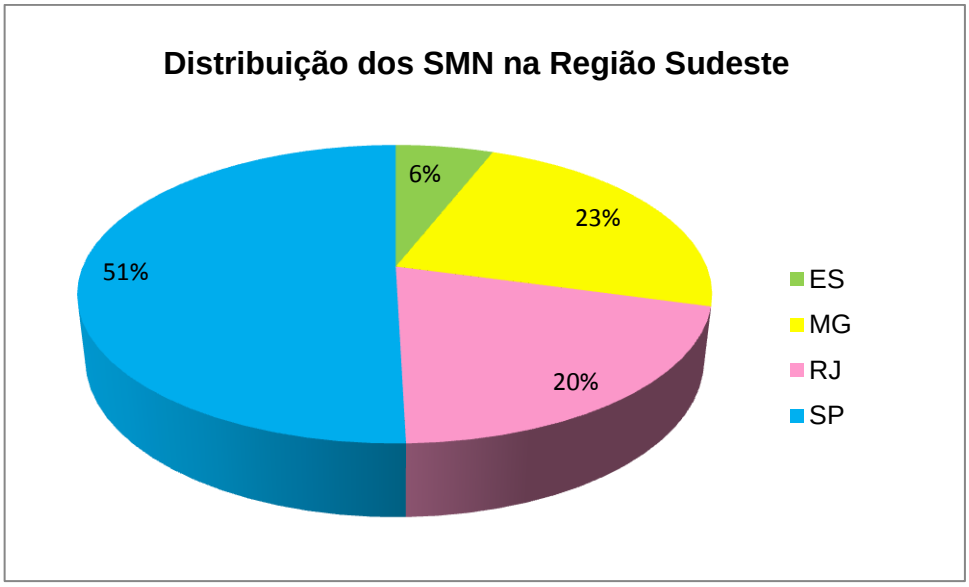


Gráfico 02: Distribuição dos SMN na região sudeste do Brasil

Diante desta circunstância, é inevitável a preocupação do desenvolvimento de programas de Controle da Qualidade a fim de estabelecer práticas que assegurem a Proteção Radiológica. Atualmente, requisitos de Radioproteção e Segurança nos SMN são estabelecidos em Recomendações Internacionais, bem como em Normas Brasileiras (CNEN, 2013).

2.3.1 Radiofármacos

Radiofármaco é uma substância química composta por: radionuclídeo e porção farmacêutica. O fármaco exerce essa função como qualquer outro medicamento, só que quando marcado com um material radioativo ganha outras funções. Entre elas estão a função para o diagnóstico que permite ao médico identificar novas doenças, novos tumores ou mau funcionamento do organismo. O radiofármaco pode também ser empregado em terapia, a fim de auxiliar o tratamento médico (www.cnen.gov.br, 2015).

Os radiofármacos são utilizados em procedimentos bem estabelecidos baseados na sua incorporação seletiva pelos órgãos do corpo humano. As radiações ionizantes são emitidas de dentro dos pacientes a partir destas incorporações e detectadas externamente para a formação de imagens que permitem o diagnóstico (REZENDE, 2011).

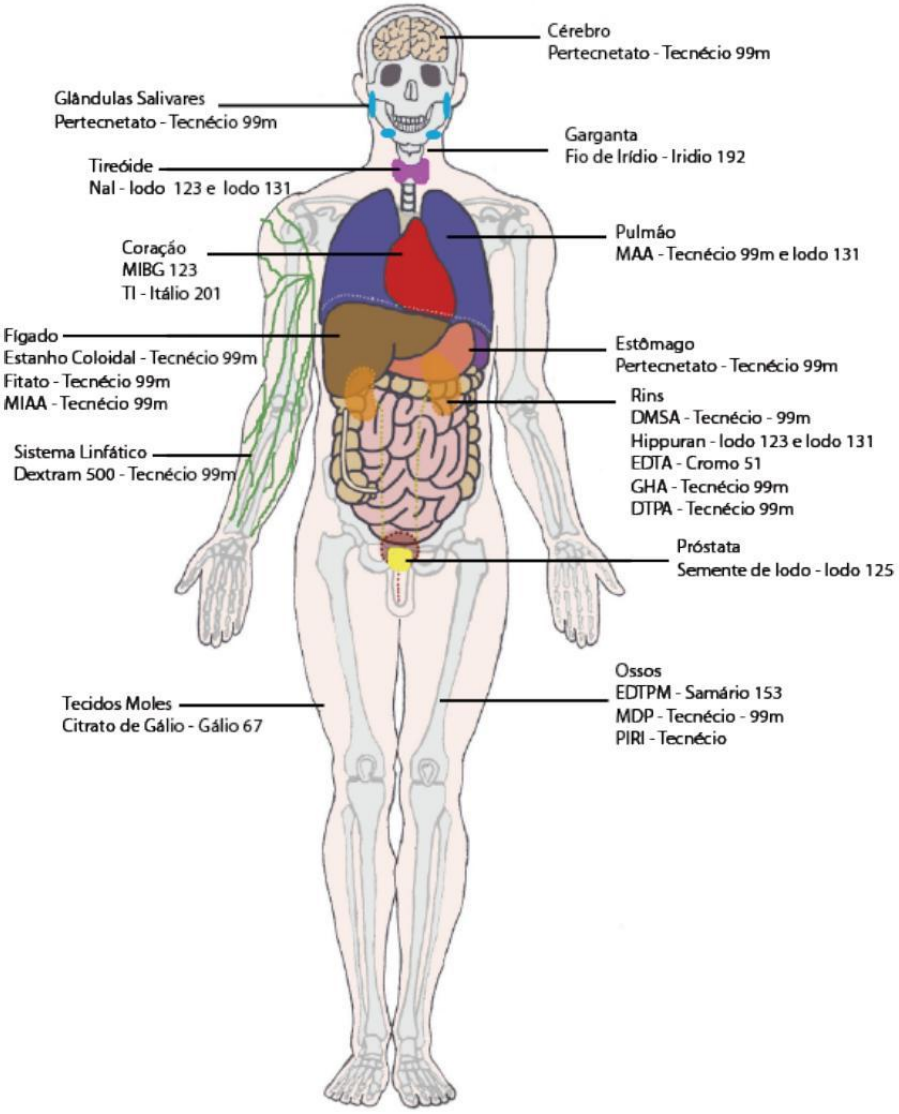


Figura 04: Radiofármacos e respectivos órgãos de estudo. (Fonte: http://rle.dainf.ct.utfpr.edu.br)

Os radionuclídeos ocorrem naturalmente ou são produzidos artificialmente em Centros Produtores, como por exemplo: IEN (Instituto de Engenharia Nuclear) no Rio de Janeiro e IPEN (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares) em São Paulo; ambos institutos da CNEN. Os principais radionuclídeos utilizados na medicina, para diagnóstico ou terapia, produzidos artificialmente, são mostrados na Tabela a seguir:

Tabela 01: Principais radionuclídeos utilizados em Medicina Nuclear

Radionuclídeo	Tipo de decaimento	Tempo de meia-vida * ($t_{1/2}$)	Energia (keV) raios γ
Flúor-18 (^{18}F)	β+	(1,82890 ± 0,00023) h	511,0
Estrôncio-89 (^{89}Sr)	β-	(50,57 ± 0,03) d	909,0
Tecnécio-99m (^{99m}Tc)	TI	(6,0067 ± 0,0010) h	140,51
Índio-111 (^{111}In)	CE	(2,8049 ± 0,0004) d	245,35
Iodo-123 (^{123}I)	CE	(13,2234 ± 0,0037) h	158,97
Iodo-131 (^{131}I)	β-	(8,0233 ± 0,0019) d	364,49
Samário-153 (^{153}Sm)	β-	(1,92855 ± 0,00005) d	103,18
Tálio-201(^{201}Tl)	CE	(3,0421 ± 0,0017) d	167,45

* Dados do LNHB (Laboratório Nacional Henri Becquerel)

** CE: Captura Eletrônica

*** TI: Transição Isomérica

Dentre as características que um radiofármaco ideal deve possuir estão: (i) Emissão de fótons com energia e quantidade suficiente para atravessar órgãos/tecidos do paciente e serem detectados pelos equipamentos empregados nos SMN e (ii) Meia-vida efetiva curta, que é soma da meia-vida física a meia-vida biológica (NOGUEIRA, 2001) .

Um radionuclídeo decai com uma meia-vida definida, que é chamada de meia-vida física ($t_{½}$). A meia-vida física é independente de qualquer condição físico-química e é característica para um dado radionuclídeo (SAHA, 1997).

2.3.2 Detecção e Medição da Radiação

Na eficiente realização de exames, valores bem estabelecidos da Atividade dos radiofármacos são administrados aos pacientes e, por meio de detectores externos, como as gama-câmaras, obtêm-se as imagens das regiões de interesse. Mas, para se obter sucesso no exame, é preciso que o valor da Atividade aplicada seja bem determinado. Um valor menor pode fornecer imagem insuficiente para o diagnóstico, além de aumentar o tempo de exame. Valores da Atividade acima dos prescritos podem saturar a capacidade de

captação e processamento dos impulsos eletrônicos, impossibilitando a formação de imagem de boa qualidade e assim comprometer os objetivos do procedimento. (REZENDE, 2011).

Os SMN utilizam em sua rotina ativímetros, também conhecidos como calibradores de dose ou curiômetros para medir a Atividade dos radiofármacos. Os ativímetros têm a vantagem de realizar medições rápidas e exatas, porém, a literatura mostra que uma considerável percentagem destes aparelhos usados em hospitais são mal calibrados, ou tem tido intervalos de tempo muito longo entre as calibrações, levando a interpretações errôneas das suas medições (IWAHARA, 2002).

Figura 05: Ativímetro – medidor de Radioatividade (Fonte: Arquivo pessoal)

Um ativímetro consiste essencialmente de uma câmara de ionização do tipo poço e de um eletrômetro com mostrador digital que permite uma leitura direta em unidades de atividade (múltiplos da unidade becquerel ou submúltiplos da unidade anteriormente empregada, curie). Na parte reentrante do medidor é colocado o radiofármaco a ser medido, acondicionado em ampolas, frascos ou seringas. (REZENDE, 2011).

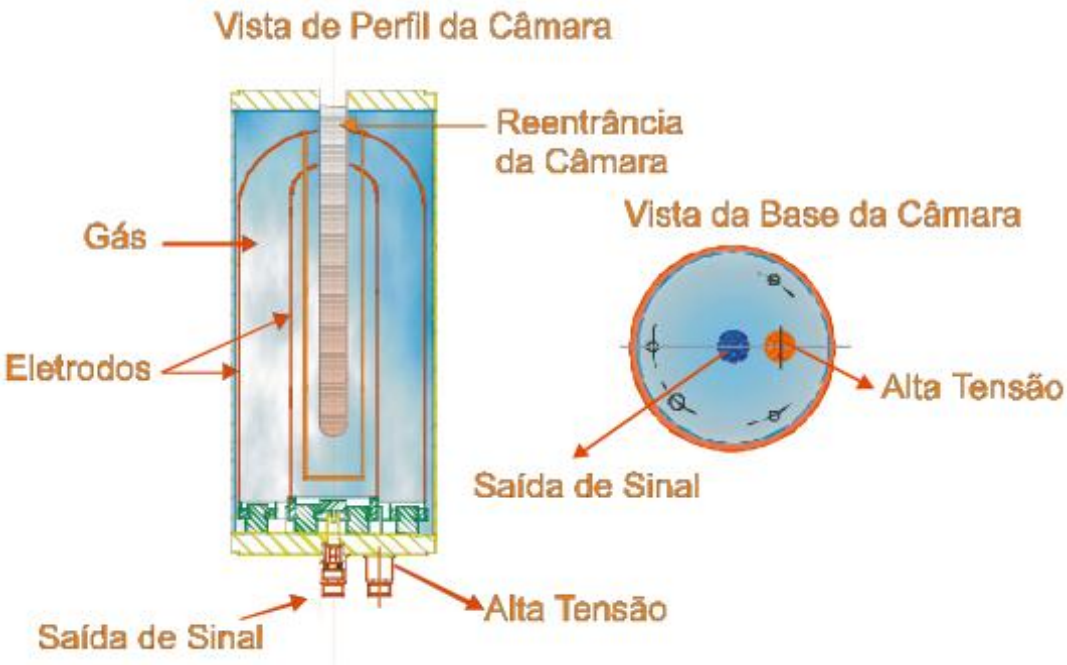


Figura 06: Câmara de ionização do tipo poço (Fonte: REZENDE, 2011)

Para garantir exatidão na medição das Atividades dos radiofármacos, os Programas de Controle da Qualidade estabelecem que os SMN participem de Programas de Comparações Interlaboratoriais promovido pelo LNMRI. Tal programa tornou-se ferramenta de extrema importância para avaliação do procedimento de medição e desempenho dos profissionais que executam a ação no dia-a-dia do serviço.

Desde dezembro de 2013, na publicação atualizada da Norma CNEN NN 3.05, é vedado aos SMN o uso de medidor de atividade com detector do tipo *Geiger-Müller* (CNEN, 2013). Em Teste de Proficiência em instalações que utilizavam este tipo de equipamento para determinação da Atividade dos radiofármacos os resultados não eram satisfatórios, fato que se deve às próprias características operacionais do detector.

De acordo com a Norma CNEN NN - 3.05 não é estipulado um intervalo de tempo ao qual o ativímetro deva ser calibrado, mas são dispostos os testes de Controle da Qualidade e a periodicidade que devem ser realizados os testes de: repetibilidade, exatidão, precisão e linearidade, entre outros (CNEN, 2013).

Tabela 02: Testes de Controle para Ativímetro

Testes de Controle da Qualidade do Medidor de Atividade			
Teste	**Periodicidade**		**Objetivo**
Repetibilidade	A	D	Verificar a constância na resposta do equipamento para diferentes fontes de referência, devendo as medidas estar dentro de um intervalo de ± 5% (cinco por cento).
Exatidão	A	S	Verificar a exatidão nas medidas de um calibrador de dose através da utilização das fontes de referência, devendo as medidas estar dentro de um intervalo de ± 10% (dez por cento).
Precisão	A	S	Verificar a precisão nas medidas de um calibrador de dose através da utilização das fontes de referência, devendo as medidas estar dentro de um intervalo de ± 5% (cinco por cento).
Linearidade	A	An	Verificar a linearidade nas medidas de um calibrador de dose através da utilização de uma fonte de meia vida curta, devendo as medidas estar dentro de um intervalo de ± 10% (dez por cento).

A = Aceitação, ou após serviços de manutenção ou correção, ou quando os valores estiverem fora do intervalo de tolerância com relação ao valor de referência.

D = Diário.

S = Semestral.

An = Anual.

2.4 PROGRAMA DE COMPARAÇÃO INTERLABORATORIAL

Programa de Comparação Interlaboratorial é uma importante ferramenta para a garantia da qualidade de resultados para os laboratórios/serviços participantes. Em 1973, nos Estados Unidos, foi promovida a intercomparação de medidas de radiofármacos. Dois anos após, o NIST (*National Institute of Standards and Technology*) implantou o programa de garantia da qualidade em medições destinado ao desenvolvimento e distribuição de fontes de referência (VICENTE, 2014).

O termo intercomparação não é explicitamente definido no VIM, sua definição se aproxima em muito da definição de “calibração”, que é definida por: conjunto de operações que estabelece, sob condições determinadas, a relação entre os valores indicados por instrumentos de medição ou sistemas de medição e valores representados por medidas materializadas ou materiais de referência (FERREIRA, 2005).

A fim de analisar o desempenho em qualidade das medições de rotina nos SMN, desde 1998 o LNMRI vem conduzindo um Programa de Comparação Interlaboratorial para medições de Atividades de radiofármacos aplicados a pacientes nos SMN. Tal programa é importantíssimo para garantir a confiabilidade dos resultados e, consequentemente, promover o Controle da Qualidade, algo tão relevante quando observamos que o usuário (paciente) estará na base da cadeia metrológica. Os resultados são analisados sob o ponto de vista de conformidade com as normas da Autoridade Reguladora e de exatidão das medições em relação a valores de referência do LNMRI que, por sua vez, estão rastreados ao BIPM. Tais resultados demonstram que estas intercomparações são necessárias para melhorar a qualidade das medições de Atividade de radiofármacos e identificar falhas nos equipamentos e procedimentos técnicos utilizados pelos SMN no país (IWAHARA, 2002).

As intercomparações identificam se os equipamentos e métodos utilizados pelos SMN estão em conformidade e se seu corpo técnico é treinado e qualificado em seus procedimentos. Nota-se que, de acordo com este programa, os SMN participantes, ao longo do tempo das rodadas de intercomparações, apresentam uma melhor proficiência, pois seus procedimentos já estão mais estabelecidos e otimizados (TAUHATA, 2008).

2.4.1 Teste de Proficiência

Teste ou Ensaio de Proficiência (EP) constitui-se numa prática internacionalmente utilizada para se determinar o desempenho de um laboratório de ensaio, por meio de comparações interlaboratoriais de amostras ou analíticos, com a finalidade de garantir a rastreabilidade metrológica (ABNT, 2011). Não se deve esquecer jamais que o EP consiste apenas em uma das ferramentas da garantia e do controle da qualidade.

O provedor do Teste de Proficiência é uma organização que se responsabiliza por todas as etapas do desenvolvimento e operação do Programa estabelecido em uma ou mais

rodadas de medições. A participação nestes testes é voluntária e periódica e os participantes submetem seus resultados à análise crítica do provedor (ABNT, 2011).

Estes testes de proficiência são aplicados para avaliar o desempenho de SMN relacionado à grandeza Atividade para, por exemplo, os seguintes radionuclídeos: ^{131}I, ^{123}I, ^{99m}Tc, ^{67}Ga e ^{201}Tl. Os testes em cada rodada vão alimentar um banco de dados do programa de comparação promovido pelo LNMRI. Os dados são avaliados a partir de critérios de aceitação aplicados para verificar a exatidão e precisão, além de indicar o quanto os resultados podem ser considerados *Aceitáveis* ou *Não Aceitáveis*. Outros parâmetros estatísticos também são usados de forma complementar para avaliação do desempenho que se relaciona com exigências normativas de radionuclídeos para os calibradores de dose (TAUHATA, 2008).

Embora estas condições apresentadas anteriormente sejam necessárias à boa condução do programa, elas não se mostram como uma condição suficiente, uma vez que, durante sua rotina de trabalho os SMN podem não apresentar resultados tão satisfatórios quanto aqueles obtidos no programa de comparação interlaboratorial de desempenho.

Estas práticas devem ser baseadas em informações técnicas que, após serem devidamente tratadas, podem ser extraídas do relatório emitido pelo provedor de EP, o qual abrange e inclui dados relativos não apenas aos resultados de todos os participantes do programa, como também traz uma indicação dos desempenhos individuais do Serviço. Este fator a ser analisado pode ser expresso por fator de correção e deve ser considerado na determinação do valor da Atividade a ser administrada a cada paciente (ABNT, 2011).

O LNMRI, durante as rodadas das intercomparações, realiza o teste de Proficiência de acordo com a ABNT NBR ISO/IEC 17043:2011. Em uma intercomparação, são distribuídas, entre os participantes, amostras de radionuclídeos calibradas previamente pelo laboratório padrão (provedor do programa) contidas em recipientes semelhantes àqueles comumente utilizados nos SMN. Cada participante realiza a mensuração da atividade (desconhecida) exatamente como normalmente o faz e em seguida fornece os valores obtidos para o organizador do programa. Estes resultados, posteriormente, são comparados aos valores de referência e enviados aos participantes, sendo discutidos e avaliados os problemas relacionados ao instrumento, procedimento de medição e desempenho dos profissionais atuantes (FRAGOSO, 2010). Vale ressaltar que para aplicabilidade da ABNT NBR ISO/IEC 17043:2011 é necessário utilizar os testes estatísticos dispostos na ISO 13528: 2005 - Métodos Estatísticos para uso em Proficiência Testes de Comparações Interlaboratoriais.

Resumidamente, a metodologia aplicada é disposta no esquema a seguir:

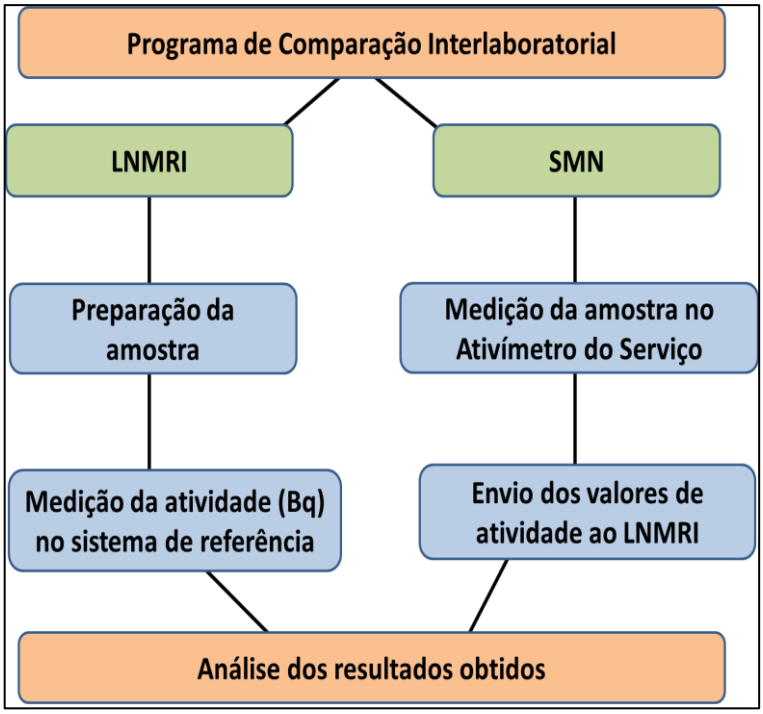


Figura 07: Resumo das etapas do Programa de Comparação Interlaboratorial (Elaborado pela autora)

A participação dos SMN nas intercomparações é de caráter voluntário e torna-se vantajoso que os SMN participem dos testes de proficiência tendo em vista os benefícios enumerados a seguir:

1. Avaliação técnica do laboratório e monitorização contínua de seu desempenho;
2. Avaliação da competência técnica dos analistas;
3. Validação de métodos;
4. Identificação de problemas relacionados com a sistemática de ensaios;
5. Avaliação da eficiência de materiais de referência;
6. Possibilidade de tomada de ações corretivas e/ou preventivas;
7. Provimento de confiança adicional aos usuários do serviço e
8. Alinhamento às práticas e padronização internacionais.

A fim de garantir a melhoria do Programa de Comparação Interlaboratorial, o provedor de EP deve aprimorar continuamente a eficácia do seu sistema de gestão, por meio de (ABNT, 2011):

1. Uso de política da qualidade;
2. Objetivos da qualidade;
3. Resultados de auditorias;
4. Análise de dados;
5. Ações corretivas e preventivas e
6. Análise crítica pela direção.

2.5 NORMATIZAÇÕES INTERNACIONAIS E NACIONAIS

As Normatizações têm o objetivo de estabelecer preceitos e requisitos técnicos, padronizar procedimentos, fornecer orientações quanto à execução de determinadas atividades a fim de propiciar qualidade aos resultados obtidos.

Na metrologia é necessário que as medições estejam bem estabelecidas e que possíveis erros sejam minimizados, por isso as Recomendações e Normas são claras quanto às caraterísticas técnicas que devam ser implementadas a cada área de interesse.

Para realização dos Programas de Comparação Interlaboratorial é preciso ter aplicação de diversas normatizações; desde normas, regulamentos e padronizações; todos com a finalidade de assegurar um Controle da Qualidade nos laboratórios.

A Norma ABNT NBR ISO/IEC 17025:2005 é reconhecida e utilizada mundialmente como referência para a gestão da qualidade e para a competência técnica de laboratórios de ensaios e calibrações. Ela também serve de referência para a acreditação de ensaios e calibrações junto ao INMETRO (ABNT, 2005).

De forma a atender os requisitos de um laboratório de metrologia, o IRD finalizou a implantação dos requisitos ISO/IEC 17025 e no dia 06 de novembro de 2014 o QSTF/SIM (Grupo de Trabalho Inter-Americano de Metrologia) aprovou o Sistema da Qualidade do LNMRI/IRD por mais 5 anos (www.ird.gov.br, 2015).

Figura 08: Certificado de aprovação do Sistema de Qualidade do LNMRI
(Fonte: www.ird.gov.br, 2015)

A ISO/IEC 17025 é para ser utilizada por laboratórios no desenvolvimento de seu sistema de gestão de operações da qualidade, administrativos e técnicos. Clientes do laboratório, as autoridades reguladoras e organismos de acreditação também poderão utilizá-la para confirmar ou reconhecer a competência dos laboratórios (ABNT, 2005).

Já a ISO/IEC 17043:2011 especifica requisitos gerais para a competência de provedores de Ensaio de Proficiência (EP) e para o desenvolvimento e operação de programas de EP. Estes requisitos gerais se aplicam a todos os tipos de programas de ensaios de proficiência e podem ser utilizados como base para requisitos técnicos específicos em campos específicos de aplicação (ABNT, 2011).

Ao ler os documentos técnicos ABNT (ISO 17025 e ISO 17043) é possível observar que eles apresentam muitas similaridades entre as competências dos Laboratórios de Ensaio e Calibração e dos Provedores dos EP. Os principais pontos no que refere à aplicação, pessoal técnico, controle de documentação e outros fatores são apresentados na tabela a seguir:

Tabela 03: Tabela comparativa entre os documentos Técnicos ABNT

	ABNT NBR ISO/IEC 17025:2005	**ABNT NBR ISO/IEC 17043:2011**
Objetivo	Requisitos gerais para a competência em realizar ensaios e/ou calibrações, incluindo amostragem.	Requisitos gerais para a competência de provedores de ensaio de proficiência (EP).
Referências Normativas	ABNT NBR ISO/IEC 17000:2005	ABNT NBR ISO/IEC 17000:2005
Pessoal	Gerencial e Técnico com autoridade e recursos necessários para desempenhar suas atribuições.	Gerencial e Técnico com autoridade e recursos necessários para desempenhar suas atribuições.
Controle de documentos	Estabelecer e manter procedimentos para controlar todos os documentos que fazem parte do seu sistema de gestão.	Estabelecer e manter procedimentos para controlar todos os documentos que fazem parte do seu sistema de gestão.
Aprovação e emissão dos documentos	Devem ser analisados criticamente e aprovados para uso por pessoal autorizado, antes de serem emitidos.	Devem ser analisados criticamente e aprovados para uso por pessoal autorizado, antes de serem emitidos.
Atendimento ao cliente	O laboratório deve procurar obter realimentação, tanto positiva quanto negativa, dos seus clientes.	O provedor de EP deve procurar obter realimentação, tanto positiva quanto negativa, dos seus clientes.
Melhoria	O laboratório deve aprimorar continuamente a eficácia do seu sistema de gestão.	O provedor de EP deve aprimorar continuamente a eficácia do seu sistema de gestão.
Análise crítica pela direção	Realizar periodicamente uma análise crítica do sistema de gestão do laboratório e das atividades de ensaio e/ou calibração.	Realizar periodicamente uma análise crítica do sistema de gestão do provedor de EP e das atividades de EP.

O relatório técnico (*Technical Reports Series N^{o} 454)* publicado pela AIEA aborda a Garantia da Qualidade para Medição da Radioatividade em Medicina Nuclear. A publicação fornece informações específicas para a implementação de padrões, tanto para o usuário final (SMN) quanto para os padrões secundários. Neste relatório são apresentadas as informações específicas para a administração de radionuclídeos em medicina nuclear de uma maneira que seja consistente com as diretrizes internacionais, como ISO/IEC 17025. Portanto, os principais parâmetros a serem implementados na Gestão da Garantia da Qualidade, como requisitos técnicos que contribuem para a determinação da dose a ser

administrada no paciente, a pureza radionuclídica e a forma química, são tratados nesta publicação (AIEA, 2006).

Uma importante norma relacionada à Medicina Nuclear é a Norma da CNEN NN 3.05 de dezembro de 2013 que dispõe sobre os Requisitos de Segurança e Proteção RADIOLÓGICA em Serviços de Medicina Nuclear *in vivo.* Nela são estabelecidos os deveres dos titulares e profissionais que atuem num SMN, além dos requisitos operacionais que abrangem as instalações físicas e equipamentos de medição da radiação (CNEN, 2013).

Existe ainda, a RDC 38 (Resolução de Diretoria Colegiada) da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) que dispõe sobre a Instalação e o Funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear "*in vivo*". Nesta, são descritos os requisitos necessários quanto à instalação física, administração e preparação dos radiofármacos, registros e gerenciamento de resíduos.

Os SMN são regulamentados, diretamente e indiretamente, por diversas normas. Tal fato demonstra a complexidade de suas atividades e o quão necessário é que seus procedimentos sejam otimizados, ou seja, sejam planejados e executados a fim de minimizar qualquer exposição acidental ou possível erro de medição ao radiofármaco administrado ao paciente.

3 METODOLOGIA

O presente estudo, realizado para a determinação dos fatores de correção para SMN, é baseado em seus históricos de desempenho no Programa de Comparação Interlaboratorial promovido pelo LNMRI. Este utiliza como base o cálculo estatístico de desempenho para resultados quantitativos conforme disposto na ISO/IEC 17043:2011 e adotado pela AIEA.

A metodologia consiste em obter os resultados dos SMN (localizados no estado do Rio de Janeiro) para rodadas de comparação de medição de Atividade por radionuclídeo, registrados em banco de dados do LNMRI desde 1997 até 2013.

Os dados apresentados obedecem aos critérios de amostragem não-probabilística, no método de Amostragem Intencional, o qual é indicado para estágios iniciais de um estudo exploratório (COSTA NETO, 2002).

Este trabalho opta por determinar fatores de correção apenas para os SMN mais representativos dentro dos resultados do Estado do Rio de Janeiro. Por isso, os elementos da amostragem foram escolhidos deliberadamente com base no julgamento da proximidade do laboratório do Provedor (LNMRI) e da representatividade de 20% dos SMN da região sudeste (gráfico 02). Vale ressaltar que dentre os Estados que apresentam resultados no banco de dados do LNMRI, o que mais possui resultados é o Rio de Janeiro.

Cada SMN participante do programa possui um código individual e secreto, onde somente o próprio sabe seu código. Esta é umas das exigências da ISO/IEC 17043:2011 que visa à confidencialidade dos resultados do programa. Quando o SMN recebe o Relatório de Avaliação do Programa de Comparação da Medição da Atividade de Radiofármacos com SMN, ele sabe apenas o seu desempenho, ou seja, tem os resultados dos outros serviços, mas não é possível identificá-los.

De acordo com os critérios de seleção de dados estabelecidos neste estudo (item 3.2) foram selecionados 6 (seis) SMN, e a cada participante do Programa foi atribuído um novo código a fim de garantir a confidencialidade dos resultados obtidos pelos laboratórios de ensaio. Na tabela 04 são apresentados os novos códigos dos SMN e os radiofármacos utilizados pelo próprio, ambos avaliados neste trabalho com a finalidade de se obter o fator de correção para cada SMN e radiofármaco, individualmente.

Tabela 04: Serviços de Medicina Nuclear pertencentes à amostragem intencional

Novo Código atribuído ao SMN	Radiofármacos utilizados pelo SMN
A	^{67}Ga, ^{99m}Tc, ^{123}I, ^{131}I, e ^{201}Tl
B	^{67}Ga, ^{99m}Tc, ^{123}I, ^{131}I, e ^{201}Tl
C	^{67}Ga, ^{99m}Tc, ^{123}I e ^{131}I
D	^{67}Ga, ^{99m}Tc e ^{123}I
E	^{67}Ga, ^{99m}Tc, ^{131}I, e ^{201}Tl
F	^{67}Ga, ^{99m}Tc, ^{131}I, e ^{201}Tl

Numa comparação do LNMRI para um determinado radionuclídeo, a avaliação final do desempenho de um SMN participante é feita utilizando-se a *Equivalência Metrológica*, expressa por dois parâmetros *(D_i) e (U_i)*, respectivamente o Desvio do SMN *(i)* em relação ao valor de referência *(X_R)* do LNMRI e a Incerteza Expandida correspondente, com nível de confiança cerca de 95%, ou seja, *k=2.* O desvio *(D_i)* é obtido por,

$$D_i = \left(X_i - X_R\right) \quad \text{por MBq ou kBq} \qquad (1)$$

em que o valor de referência *(X_R)* é expresso pelo valor da média aritmética, ou da mediana, dos resultados de todos os *(n)* SMN participantes. Nem todos os Programas de EP avaliam a proficiência baseada na dispersão dos resultados, mas o LNMRI leva em consideração este dado.

O valor da incerteza expandida *(U_i)*, com *k=2*, é obtido da incerteza do SMN focalizado *(i)* e de todos os valores das incertezas dos resultados dos demais participantes, ou seja,

$$U_i = 2.\sqrt{\left(1-\frac{2}{n}\right).u_i^2 + \left(\frac{1}{n^2}\right).\sum_{i=1}^{n} u_i^2} \quad \text{por MBq ou kBq} \qquad (2)$$

Com base nos valores destes parâmetros, se conhece o desempenho do SMN participante na Comparação do LNMRI para o referido radionuclídeo, e fornece dados para

avaliação da Rastreabilidade metrológica, da Capacidade Metrológica do SMN, além da possibilidade de verificação do desempenho relativo referente aos demais participantes.

Como em cada rodada de comparação de medição da Atividade de determinado radionuclídeo existe um valor de referência *(X_R)* estabelecido pelo LNMRI, os parâmetros (D_i) e (U_i) devem ser calculados em termos percentuais do valor de referência, para permitir avaliar o desempenho do SMN nas diversas rodadas de comparação.

Assim, as expressões *(1)* e *(2)* para os resultados das sucessivas comparações *(i)* de um radionuclídeo devem ser expressas sob a forma de um Desvio médio percentual *($\bar{d}$),* e da incerteza expandida média percentual *($\bar{U}$)(%),* ou seja,

$$\bar{d}(\%) = \frac{1}{n}.\sum_{i=1}^{n} 100.\left(\frac{D_i}{X_{Ri}}\right) \tag{3}$$

em que a expressão $100.\left(\frac{D_i}{X_{Ri}}\right)$ representa o desvio percentual *(D_i)(%)* de cada rodada *(i),* para cada radionuclídeo em relação ao valor de referência correspondente *(X_{Ri}).*

Conhecido o valor médio percentual de *($\bar{d}$)*, pode-se corrigir o valor da *Atividade (Aj)* obtido do registro de um determinado procedimento (ou conjunto do mesmo procedimento) no Prontuário do SMN, buscando obter uma estimativa do valor da *"Atividade real"* aplicada, ou seja,

$$(A_j)_{real} = \left(1 + \frac{\bar{d}}{100}\right).A_j = f.A_j \tag{4}$$

O valor da incerteza *(U)* deve ser calculada em termos percentuais, em função do valor da Atividade de referência *(X_{Ri})* , obtido pela expressão,

$$U_i(\%) = 100 * \frac{U_i}{X_{Ri}} \tag{5}$$

Assim, o valor médio da incerteza expandida percentual $\left(\overline{U}(\%)\right)$ será obtido de,

$$\overline{U}(\%) = \frac{1}{n}.\sum_{i=1}^{n} U_i(\%) \tag{6}$$

e a *"Incerteza da Atividade Real"* será dada por,

$$\left(U_j\right)_{real} = \left(1 + \frac{\overline{U}(\%)}{100}\right).U_j = f_U.U_j \tag{7}$$

sendo (U_i) calculado pela expressão (2) e o seu fator de correção (f_U) obtido do valor médio das incertezas (U_j) pela expressão (6).

Assim, rearranjando os termos, torna-se possível obter os valores dos *fatores de correção* (f) e (f_u) para os valores das Atividades e incertezas, para cada radiofármaco, em função dos valores obtidos nas comparações.

Após a obtenção destes valores é possível determinar o valor médio dos fatores de correção ($\overline{f}$) e também, o valor médio dos fatores de correção das incertezas ($\overline{f_u}$). E, justamente, estes valores representam o desempenho dos SMN durante o PCI, e deverão ser aplicados durante as medições dos radiofármacos durante a rotina do serviço.

Durante os Programas de Comparação Interlaboratorial os participantes podem apresentar um erro sistemático, que indica a tendência de um instrumento em registrar resultados sistematicamente acima ou abaixo do valor real e qual a amplitude esperada desta variação. Dificilmente, este erro pode ser eliminado, mas muitas vezes pode ser reduzido ou corrigido.

Se um erro sistemático se origina de um efeito reconhecido de uma grandeza de influência de um resultado de medição, denominado efeito sistemático, o efeito pode ser quantificado e, se for significativo com relação à exatidão requerida da medição, uma ***correção*** ou ***fator de correção*** pode ser aplicado para compensar o efeito. (BORCHARDT, 1999).

Portanto, a metodologia aplicada neste trabalho avalia o desempenho dos SMN participantes das intercomparações determinando fatores de correção de modo que as

medições realizadas rotineiramente durante suas práticas sejam ajustadas, ou seja, que o efeito sistemático seja zero.

Como estágio inicial de um estudo exploratório, os valores médios de fatores de correção ($\overline{f}$ e $\overline{f_u}$) irão contribuir para uma avaliação mais realista da Atividade, e posteriormente (em outros estudos) para determinação da dose e risco do paciente para cada procedimento de diagnóstico ou terapia.

Neste trabalho também é apresentado o *Coeficiente de Correlação Linear de Pearson* (R) entre os fatores de correção dos SMN (*y*) durante as rodadas do programa em função da participação ao longo do tempo (*x*) (CALLEGARI, 2003), ou seja, é realizada uma análise baseada em estatística não-paramétrica.

$$r = \frac{\sum_{i=1}^{n}(x_i - \overline{x})(y_i - \overline{y})}{\sqrt{\left[\sum_{i=1}^{n}(x_i - \overline{x})^2\right]\left[\sum_{i=1}^{n}(y_i - \overline{y})^2\right]}} \qquad (8)$$

Para determinação de R foram obtidos diagramas de dispersão, que é uma coleção de pontos num plano cujas duas coordenadas cartesianas são os valores de cada membro do par de dados, de maneira que seja possível avaliar a ocorrência de tendência (linear ou não) (CALLEGARI, 2003).

A interpretação de R depende muito dos objetivos de sua utilização e as razões pelas quais este é calculado. Para este estudo o R é válido, pois o objetivo é medir a força, a intensidade ou grau de relacionamento entre duas variáveis (*x,y*). Ele será avaliado qualitativamente, segundo CALLEGARI, 2003:

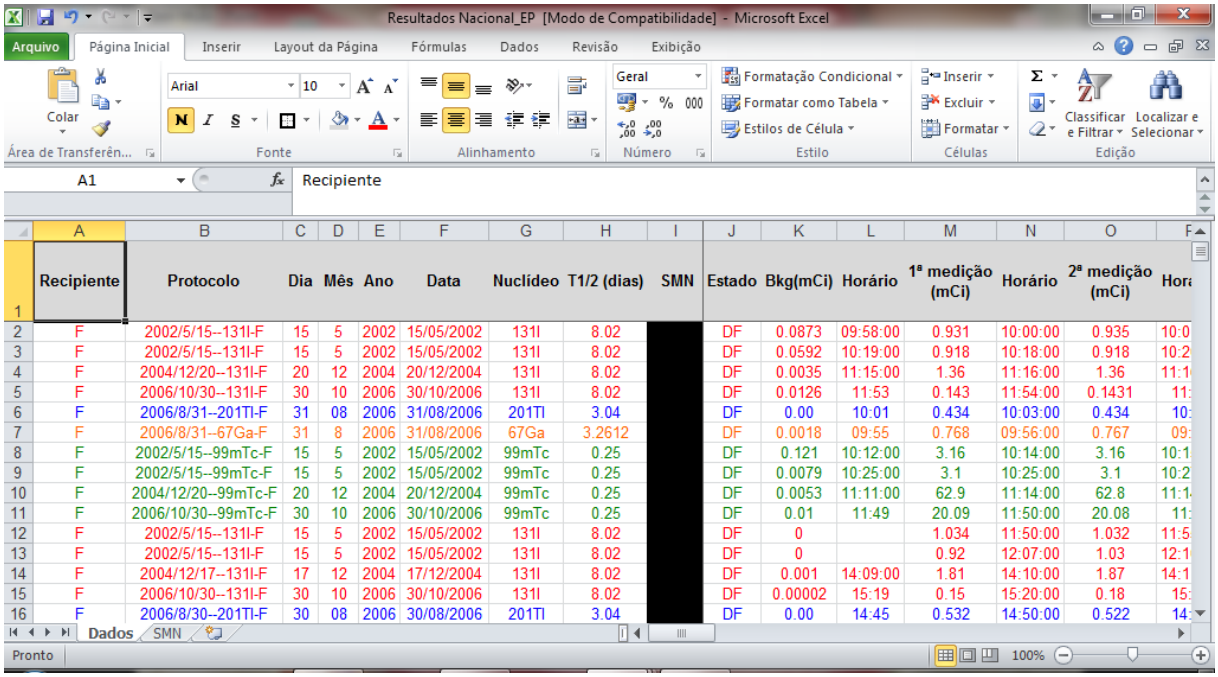
- se $0{,}00 < R < 0{,}30$, existe fraca correlação linear;
- se $0{,}30 \leq R < 0{,}60$, existe moderada correlação linear;
- se $0{,}60 \leq R < 0{,}90$, existe forte correlação linear;
- se $0{,}90 \leq R < 1{,}00$, existe correlação linear muito forte.

Adicionalmente, este trabalho também pretende analisar a viabilidade do laboratório provedor dos EP vir a ser acreditado, baseado nas exigências da Norma ABNT ISO/IEC 17043:2011. Para isto é necessário que o provedor inclua nos PCI critérios de gestão, visto que muitas atividades do LNMRI já cumprem os requisitos exigidos pela norma ABNT ISO/IEC 17025:2005 como Laboratório de Calibração designado pelo INMETRO.

3.1 BANCO DE DADOS

Os resultados nacionais do Programa de EP realizado pelo LNMRI/IRD estão dispostos em planilha *Excel*® e são de acesso restrito ao pessoal gerencial e técnico com autoridade e competência técnica requerida para desempenhar suas atribuições. Cada SMN possui um código de identificação, de maneira a garantir a confidencialidade dos participantes.

No banco de dados são apresentados todos os parâmetros pertinentes ao EP, como: protocolo do resultado de medição obtido nas rodadas, tipo de radionuclídeo e tempo de meia vida, data e hora da medição, valor de referência (devidamente rastreado), desvio padrão do resultado do SMN em relação ao valor de referência, desvio normalizado, conformidade (ou não) dos resultados, tipo de detector, entre outros. Na figura a seguir pode ser visto parte da disposição dos registros de dados obtidos no PCI.



Resultados Nacional_EP [Modo de Compatibilidade] - Microsoft Excel

	Recipiente	Protocolo	Dia	Mês	Ano	Data	Nuclídeo	T1/2 (dias)	SMN	Estado	Bkg(mCi)	Horário	1ª medição (mCi)	Horário	2ª medição (mCi)	Hora
2	F	2002/5/15--131I-F	15	5	2002	15/05/2002	131I	8.02		DF	0.0873	09:58:00	0.931	10:00:00	0.935	10:0
3	F	2002/5/15--131I-F	15	5	2002	15/05/2002	131I	8.02		DF	0.0592	10:19:00	0.918	10:18:00	0.918	10:2
4	F	2004/12/20--131I-F	20	12	2004	20/12/2004	131I	8.02		DF	0.0035	11:15:00	1.36	11:16:00	1.36	11:1
5	F	2006/10/30--131I-F	30	10	2006	30/10/2006	131I	8.02		DF	0.0126	11:53	0.143	11:54:00	0.1431	11:
6	F	2006/8/31--201Tl-F	31	08	2006	31/08/2006	201Tl	3.04		DF	0.00	10:01	0.434	10:03:00	0.434	10:
7	F	2006/8/31--67Ga-F	31	8	2006	31/08/2006	67Ga	3.2612		DF	0.0018	09:55	0.768	09:56:00	0.767	09:
8	F	2002/5/15--99mTc-F	15	5	2002	15/05/2002	99mTc	0.25		DF	0.121	10:12:00	3.16	10:14:00	3.16	10:1
9	F	2002/5/15--99mTc-F	15	5	2002	15/05/2002	99mTc	0.25		DF	0.0079	10:25:00	3.1	10:25:00	3.1	10:2
10	F	2004/12/20--99mTc-F	20	12	2004	20/12/2004	99mTc	0.25		DF	0.0053	11:11:00	62.9	11:14:00	62.8	11:1
11	F	2006/10/30--99mTc-F	30	10	2006	30/10/2006	99mTc	0.25		DF	0.01	11:49	20.09	11:50:00	20.08	11:
12	F	2002/5/15--131I-F	15	5	2002	15/05/2002	131I	8.02		DF	0		1.034	11:50:00	1.032	11:5
13	F	2002/5/15--131I-F	15	5	2002	15/05/2002	131I	8.02		DF	0		0.92	12:07:00	1.03	12:1
14	F	2004/12/17--131I-F	17	12	2004	17/12/2004	131I	8.02		DF	0.001	14:09:00	1.81	14:10:00	1.87	14:1
15	F	2006/10/30--131I-F	30	10	2006	30/10/2006	131I	8.02		DF	0.00002	15:19	0.15	15:20:00	0.18	15:
16	F	2006/8/30--201Tl-F	30	08	2006	30/08/2006	201Tl	3.04		DF	0.00	14:45	0.532	14:50:00	0.522	14:

Figura 09: Banco de dados – Resultados Nacionais do PCI (Fonte: LNMRI/IRD)

3.2 SELEÇÃO DE DADOS

Conforme metodologia adotada, os dados trabalhados nesta dissertação foram selecionados através de *Amostragem Intencional* (amostragem não probabilística). A escolha dos elementos por julgamento obedeceu aos critérios listados a seguir:

a) <u>*Resultados obtidos apenas do Estado Rio de Janeiro*</u>: embora o banco de dados do LNMRI apresente resultados nacionais, este trabalho delimitou o tamanho da amostra levando em consideração a proximidade do laboratório Provedor do EP em relação aos SMN, bem como a representatividade de 20% dos SMN da região sudeste. Além disso, tratam-se de dados mais consistentes.

b) <u>*SMN que utilizaram durante as rodadas do programa apenas o ativímetro como medidor de Atividade:*</u> Atualmente, de acordo com o artigo 20 da Norma CNEN NN - 3.05 é vedado o uso de medidor de atividade com detector do tipo *Geiger-Müller.*

c) <u>*SMN que participaram em 5 ou mais rodadas para um mesmo radiofármaco*</u>: quantitativo de amostra permite avaliar o desempenho ao longo do tempo.

d) *Radiofármacos ^{67}Ga, ^{99m}Tc, ^{123}I, ^{131}I, e ^{201}Tl:* todos os radiofármacos apresentados no Banco de Dados do EP para o Estado do Rio de Janeiro.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo serão apresentados, primeiramente, os resultados obtidos ($\overline{f}$ e $\overline{f_u}$) para os SMN, bem como os gráficos e tabelas que apresentam o desempenho dos SMN para os diferentes radiofármacos. Em seguida, serão apresentados os coeficientes de correlação entre os dados levantados durante a análise do banco de dados do LNMRI. Após a apresentação e discussões sobre os resultados, será então fundamentado a melhoria que estes fatores de correção poderão trazer durante as rotinas do SMN, uma vez aplicados em suas medições. Por fim, será discutida a viabilidade de o LNMRI ser acreditado pela ISO/IEC 17043:2011.

4.1 DETERMINAÇÃO DOS FATORES DE CORREÇÃO PARA SMN BASEADO NO HISTÓRICO DE DESEMPENHO NO PROGRAMA DE COMPARAÇÃO INTERLABORATORIAL

Para cada SMN, a determinação de ($\overline{f}$) e ($\overline{f_u}$) foi baseada no histórico de desempenho do SMN participante das rodadas do PCI expressos no Banco de dados do Resultado Nacional do provedor do EP, o LNMRI.

Os dados obtidos através de planilha (Anexos A, B, C, D, E, F, G, H, I, J) possibilitou a plotagem em gráficos de dispersão que norteou este trabalho. Vale ressaltar que para a determinação de ($\overline{f}$) e ($\overline{f_u}$) foram utilizadas as equações descritas anteriormente na metodologia.

Os fatores de correção deverão ser fornecidos ao SMN pelo provedor do EP através de relatórios, onde cada serviço utilizará estes valores até que seja realizada nova rodada de comparação interlaboratorial e novos fatores de correção sejam atualizados, conforme o desempenho obtido pelo SMN em seus resultados.

Embora a metodologia para determinação dos fatores de correção não seja complexa, é necessário que se conheça os resultados dos outros participantes. Entretanto, como esta informação é de caráter sigiloso, torna-se imperativo que apenas o provedor possa ser responsável pela obtenção dos fatores de correção para cada SMN.

4.1.1 Fator de correção médio ($\overline{f}$)

A amostra de elementos selecionada neste trabalho é composta por 6 (seis) SMN e 5 (cinco) diferentes radiofármacos, cuja combinação de variáveis possibilitou 25 resultados. Os valores médios dos fatores de correção ($\overline{f}$) obtidos por SMN e radionuclídeos estão dispostos na Tabela 05, onde é possível verificar que do total de resultados obtidos, apenas 5 fatores de correção obtiveram valores entre 0,85 e 1,10.

Tabela 05: Valores do Fator de Correção médio para os SMN em diferentes radiofármacos.

($\overline{f}$) para os SMN em diferentes radiofármacos						
Radiofármaco ^{67}Ga						
SMN	A	B	C	D	E	F
($\overline{f}$)	0,95	0,94	0,92	1,00	0,95	0,98
Radiofármaco ^{99m}Tc						
SMN	A	B	C	D	E	F
($\overline{f}$)	0,92	0,94	0,99	***1,10***	0,98	1,00
Radiofármaco ^{123}I						
SMN	A	B	C	D	E	F
($\overline{f}$)	***0,85***	0,98	0,95	1,05	n/a	n/a
Radiofármaco ^{131}I						
SMN	A	B	C	D	E	F
($\overline{f}$)	0,94	***0,87***	0,99	n/a	0,95	1,01
Radiofármaco ^{201}Tl						
SMN	A	B	C	D	E	F
($\overline{f}$)	***0,90***	***0,90***	n/a	n/a	0,99	1,00

*** n/a:** não avaliado segundo os critérios de seleção dos dados.

É oportuno frisar que, para se obter a exatidão de um ativímetro (calibrador de dose) através da utilização das fontes de referência, as medições devem estar dentro de um intervalo de ± 10% (dez por cento), de acordo a Norma NN CNEN 3.05.

Assim, uma comparação entre os fatores de correção obtidos para os SMN em cada rodada e os limites estabelecidos para exatidão em regulamento técnico, demonstra que em

casos pontuais estes fatores estão fora do intervalo de ± 10%, ou seja, estes ativímetros estão em não-conformidade com a norma.

Por exemplo, no caso do SMN A para o radiofármaco ^{123}I, o fator de correção obtido foi de 0,85, o que poderia estar relacionado com um desvio de 15% em relação ao estipulado por norma. O gráfico abaixo apresenta o fator de correção médio para os SMN e radiofármacos analisados.

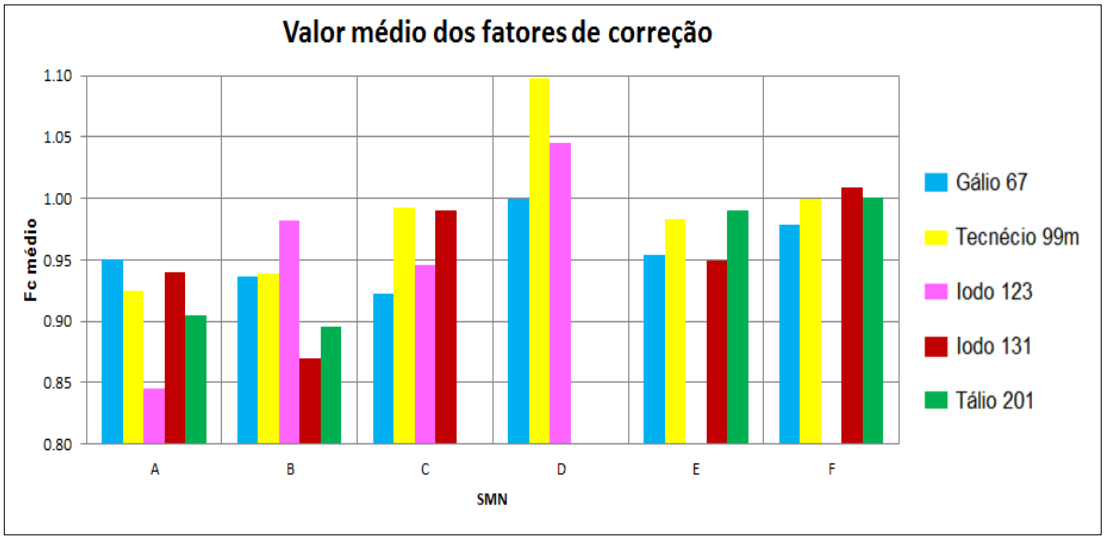


Gráfico 03: Valor do Fator de Correção médio para os SMN em diferentes radiofámacos

4.1.1 Incerteza associada ao fator de correção médio ($\overline{f_u}$)

Para cada $\overline{f}$ foi aqui determinado um $\overline{f_u}$, cujo valor, de acordo com a metodologia, foi baseado nas incertezas estabelecidas nos resultados das sucessivas comparações interlaboratoriais. Tais incertezas são resultado de uma série de parâmetros que compõem as diversas etapas que norteiam o EP. Observar que para determinação da incerteza total deve-se considerar os principais componentes e não apenas o desvio padrão das medições, como é feito atualmente nos EP.

Os valores obtidos para $\overline{f_u}$ estão dispostos na Tabela 06.

Tabela 06: Valores para os fatores de correção baseados nas incertezas (%) do EP

SMN		^{67}Ga	^{99m}Tc	^{123}I	^{131}I	^{201}Tl
A	$\overline{f_u}$	1,032	1,039	1,113	1,027	1,038
B	$\overline{f_u}$	1,041	1,048	1,045	1,101	1,024
C	$\overline{f_u}$	1,030	1,045	1,059	1,069	...
D	$\overline{f_u}$	1,026	1,047	1,050	...	...
E	$\overline{f_u}$	1,046	1,062	...	1,087	1,038
F	$\overline{f_u}$	1,034	1,039	...	1,027	1,037

Observação: A incerteza é percentual e foram mantidas com quatro algarismos significativos para melhor análise de sua variação.

Analisando-se os resultados acima, vê-se que os valores para $\overline{f_u}$ são satisfatórios, pois flutuam entre 1,02 e 1,11, ou seja, um pouco acima de 1%.

4.2 ANÁLISE DOS COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO

O *Coeficiente de Correlação de Pearson* (R) para cada Radionuclídeo e SMN foi obtido através das variáveis:

- *x* = Ano – Período que o EP foi realizado
- *y* = Fc (Fator de correção) por rodada – resultado determinado neste trabalho, levando em conta a base estatística adotada pela AEIA

Os dados foram organizados em tabelas distribuídas por tipo de Radiofármaco em relação ao SMN.

Tabela 07: Classificação de R para Radiofámaco ^{67}Ga

Radiofármaco ^{67}Ga		
SMN	**R**	**Classificação R**
A	0,95	Existe correlação linear muito forte
B	0,96	Existe correlação linear muito forte
C	0,24	Existe fraca correlação linear
D	0,75	Existe forte correlação linear
E	0,27	Existe fraca correlação linear
F	0,21	Existe fraca correlação linear

Tabela 08: Classificação de R para Radiofámaco ^{99m}Tc

Radiofámaco ^{99m}Tc		
SMN	**R**	**Classificação R**
A	0,34	Existe moderada correlação linear
B	0,08	Existe fraca correlação linear
C	0,02	Existe fraca correlação linear
D	0,21	Existe fraca correlação linear
E	0,82	Existe forte correlação linear
F	0,81	Existe forte correlação linear

Tabela 09: Classificação de R para Radiofámaco ^{123}I

Radiofámaco ^{123}I		
SMN	**R**	**Classificação R**
A	0,92	Existe correlação linear muito forte
B	0,23	Existe fraca correlação linear
C	0,88	Existe forte correlação linear
D	0,13	Existe fraca correlação linear
E	...	...
F	...	...

Tabela 10: Classificação de R para Radiofámaco ^{131}I

Radiofámaco ^{131}I		
SMN	**R**	**Classificação R**
A	0,27	Existe fraca correlação linear
B	0,41	Existe moderada correlação linear
C	0,44	Existe moderada correlação linear
D	...	...
E	0,25	Existe fraca correlação linear
F	0,35	Existe moderada correlação linear

Tabela 11: Classificação de R para Radiofámaco ^{201}Tl

Radiofámaco ^{201}Tl		
SMN	**R**	**Classificação R**
A	0,73	Existe forte correlação linear
B	0,30	Existe moderada correlação linear
C	...	...
D	...	...
E	0,44	Existe moderada correlação linear
F	0,24	Existe fraca correlação linear

Os valores de R (*x,y*) apresentados nas tabelas 07, 08, 09, 10 e 11 sugerem que os resultados dos SMN baseados no seu histórico de desempenho não possuem dependência com a quantidade de rodadas do Programa de Comparação Interlaboratorial que ele tenha participado.

O gráfico a seguir aponta que 44% dos 25 valores de R obtidos nesta amostra são de fraca correlação linear. Porém, esta afirmativa não pode ser considerada como verdade suprema, visto que a fraca correlação linear aponta para uma grande dispersão dos valores.

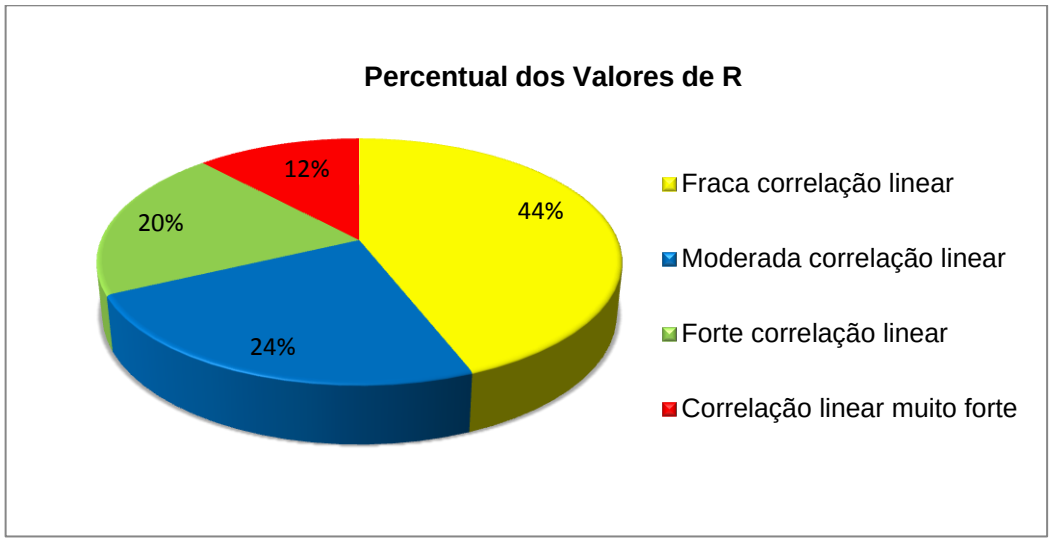


Gráfico 04: Percentual dos valores de R (relação entre os fatores de correção e a periodicidade dos SMN no PCI)

Tal dispersão poderá ser possivelmente minimizada a partir do momento que o SMN participar do EP de maneira periódica, de modo que o banco de dados seja continuamente alimentado com novos resultados.

Um caso que fundamenta esta observação é o do SMN C para medição do ^{67}Ga que, embora o valor de R tenha sido 0,24 (fraca correlação linear) é notória que nas últimas rodadas do PCI o SMN tenha buscado uma melhoria em seu desempenho, embora sua medição em 2003 tenha obtido resultado incompatível com a Norma CNEN NN - 3.05.

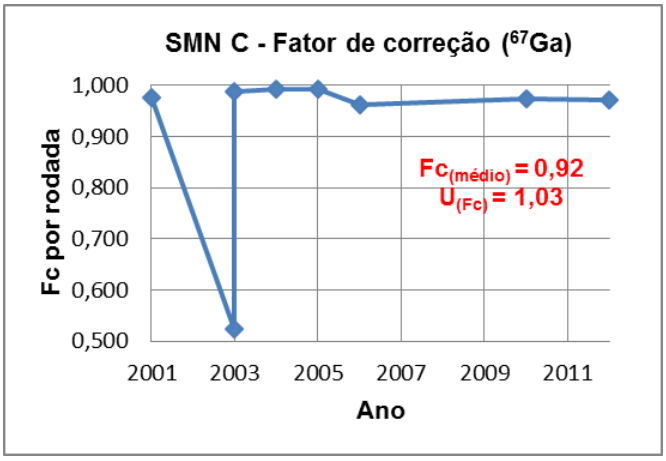


Gráfico 05: Desempenho do SMN C no PCI

Outro caso interessante é o do SMN B para medição do ^{67}Ga, cujo R obtido foi de 0,96, ou seja, existe uma correlação linear muito forte. Nas últimas rodadas, o desvio de suas medições em relação ao valor de referência vem aumentando consideravelmente.

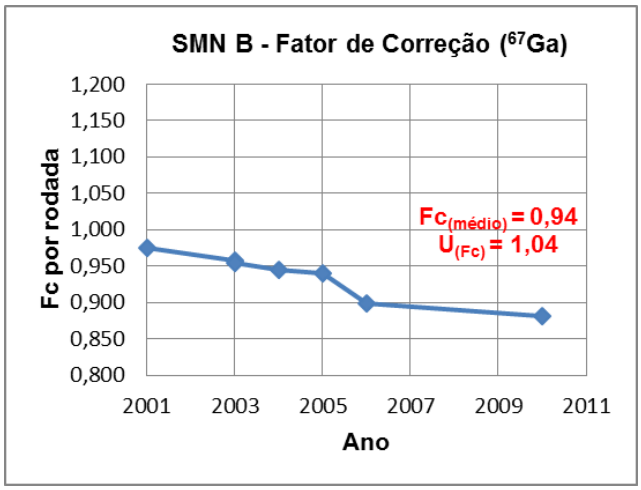


Gráfico 06: Desempenho do SMN B no PCI

4.3 POSSÍVEIS MELHORIAS DOS SMN EM FUNÇÃO DOS FATORES DE CORREÇÃO

É fato que o uso de $\overline{f}$ e $\overline{f_u}$ por parte dos SMN durante a rotina de seus procedimentos poderá trazer uma significativa melhoria da Gestão da Qualidade nas Medições de que envolvam os ativímetros.

A participação dos SMN em Avaliações Metrológicas introduz uma Política da Qualidade que será replicada durante seus procedimentos de rotina. Consequentemente a base da cadeia metrológica (usuários/pacientes) será favorecida com esta maior exatidão e precisão nas medições dos radiofármacos.

O estabelecimento de indicadores e metas para médio e longo prazo para fatores de correção é uma importante ferramenta para garantir a “atividade real” que será administrada no paciente.

Sob um olhar da Radioproteção, estes fatores de correção vem ao encontro do princípio da Otimização que visa manter as exposições médicas e ocupacionais a um nível de radiação o mais baixo possível. Já pelo ponto de vista financeiro, o SMN também visa sempre que possível reduzir seus custos. Portanto administrar no paciente um radiofármaco que tenha sua atividade superestimada traduz-se em geração de gastos desnecessários.

4.4 VIABILIDADE DE AVALIAÇÃO DO PROVEDOR DE ENSAIO DE PROFICIÊNCIA PELA ISO/IEC 17043:2011

Desde 1997 o LNMRI contribui no desenvolvimento da metrologia de radioatividade. É consenso geral que a implementação do PCI assegura a consistência e a confiabilidade das medições.

Através dos seus resultados e análises críticas dos profissionais que compõem a equipe técnica do provedor LNMRI, foi possível comprovar que o uso do *Geiger Müller*, como detector da atividade dos radiofármacos não era compatível com os níveis de exatidão preconizados em norma técnica. Importante citar que tal observação contribuiu para que a Norma NN 3.05 fosse revisada e tivesse disposto no seu artigo 20 que seja vetado o uso deste tipo de detector com a finalidade de medições dos radiofármacos.

Através do levantamento de dados e procedimentos do Programa de Comparação Interlaboratorial este trabalho sugere, conforme o que determina a ISO/IEC 17043:2011 no tópico 5.10 Melhoria, que o provedor dos EP aprimore continuamente a eficácia do seu sistema de gestão. E, atualmente, para que este EP específico do LNMRI possa ser reconhecido pelo organismo acreditador do país (INMETRO) como provedor de EP precisa implantar as seguintes exigências objetivando inserir-se na política da qualidade da Instituição, dando ênfase à:

a) padronizar e documentar todos os procedimentos quanto ao programa, ações, análises de dados, e registros técnico;
b) ser submetido a auditorias internas dentro do Programa do Sistema de Gestão da Qualidade do IRD;
c) realização de ações preventivas e corretivas;
d) participação da análise crítica pela direção;
e) estabelecer calendário para visita aos SMN para obtenção dos resultados das rodadas, o que evita ações corretivas, e
f) possuir banco de dados com *interface* personalizada, ou seja, garantir a confidencialidade dos resultados dos participantes por parte da equipe.

Importante citar que a partir do momento que o LNMRI for reconhecido como provedor de EP, ao final da rodada em vez de enviar aos participantes um relatório de desempenho, seria enviado um certificado de desempenho aos SMN. Na prática, este certificado impulsionaria o Programa de Comparação Interlaboratorial, pois os SMN seriam estimulados a participar e receber um certificado de um provedor acreditado pela ISO, consequentemente, mais rastreabilidade no sistema metrológico nacional e desenvolvimento da Rede Brasileira de Calibração.

4.5 IMPLANTAÇÃO DE PROVEDOR DE ENSAIO DE PROFICIÊNCIA NA REGIÃO SUDESTE

O propósito inicial deste trabalho foi o estudo dos fatores de correção para os SMN baseado no histórico de desempenho, mas durante a pesquisa bibliográfica e o levantamento de dados observou-se a carência de Centros Regionais como provedores de EP em algumas regiões relevantes do país.

Conforme distribuição dos SMN nas regiões brasileiras e na região sudeste, respectivamente gráficos 01 e 02, este trabalho sugere que seja implantado imediamente um Centro Regional no Estado de São Paulo (SP) com a finalidade de realizar EP no Programa Nacional de Comparação Interlaboratorial, visto que este Estado detém 51% dos SMN autorizados pela Autoridade Reguladora na região sudeste.

Uma das vantagens de um Centro Regional mais próximo aos laboratórios de ensaio é garantir um PCI mais efetivo, onde é possível incentivar a participação dos SMN nos EP, uma vez que esta comparação interlaboratorial prevê participação de caráter voluntário, mas promove melhorias significativas à qualidade das medições dos radiofármacos.

É oportuno citar que o Reator Multipropósito Brasileiro (RMB), empreendimento a cargo da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), deverá entrar em funcionamento em 2018, no município de Iperó (SP) e que com este reator, o Brasil está a caminho de se tornar autossuficiente na produção de radioisótopos e radiofármacos (www.cnen.gov.br, 2015). Consequentemente, existe uma grande expectativa que este projeto impulsione o desenvolvimento tecnológico e implantação de novos SMN, fato que torna imprescindível as Comparações Interlaboratoriais para promoção da melhoria nas medições da grandeza atividade.

Além da implantação de Centro Regional em São Paulo, é necessário um olhar voltado para o Estado de Minas Gerais, uma vez que dentro da distribuição do quantitativo dos SMN na região sudeste, este Estado possui representatividade similar a do Estado do Rio de Janeiro, que possui proximidade com o laboratório provedor dos EP – LNMRI/IRD.

4.6 ANÁLISE DA MÉDIA DOS FATORES DE CORREÇÃO EM CADA RODADA

Durante aplicação de metodologia para determinação de fatores de correção para os SMN, observou-se que nas rodadas de comparação interlaboratorial analisadas, a média dos fatores de correção para os radiofármacos ^{67}Ga, ^{99m}Tc e ^{123}I apresentou valores entre ± 10%. Os valores apresentados nos gráficos 07, 08, 09, 10 e 11 podem ser vistos separadamente nos anexos K, L, M, O e P.

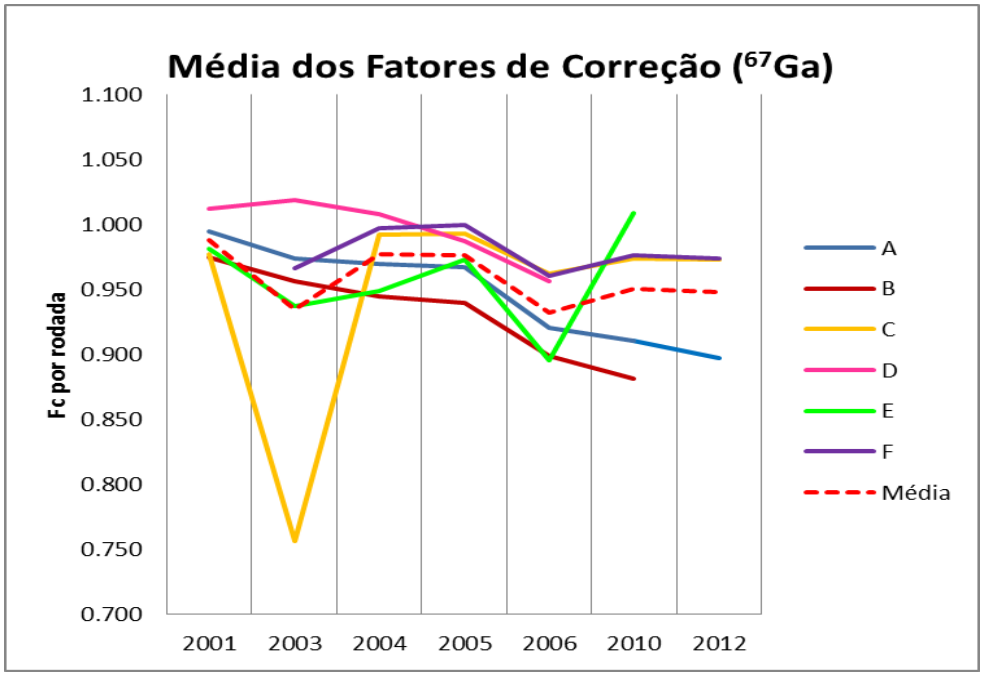


Gráfico 07: Média dos Fatores de correção ^{67}Ga.

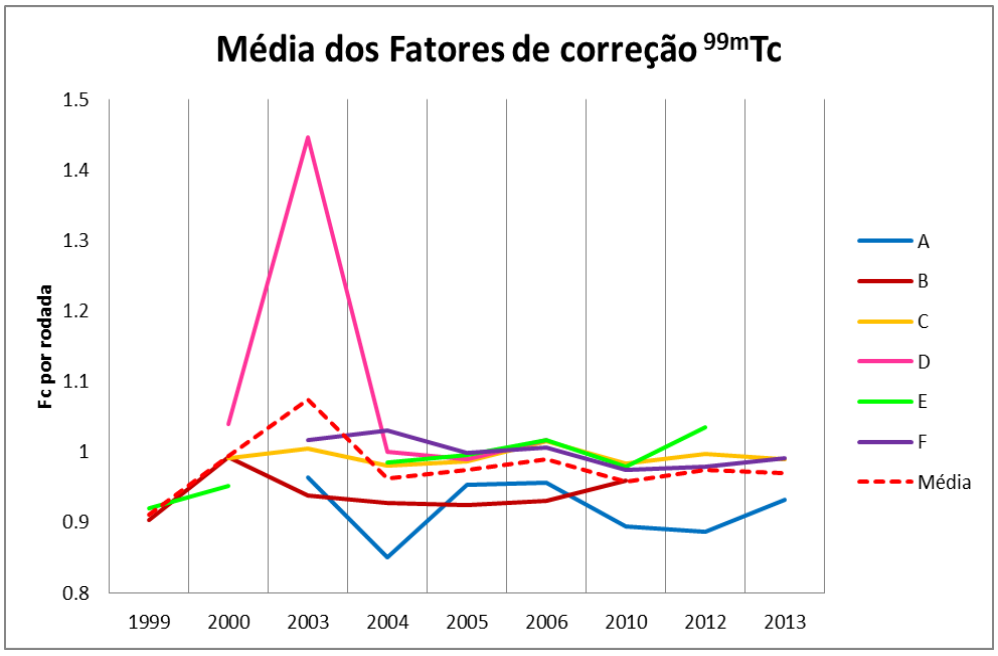


Gráfico 08: Média dos Fatores de correção ^{99m}Tc.

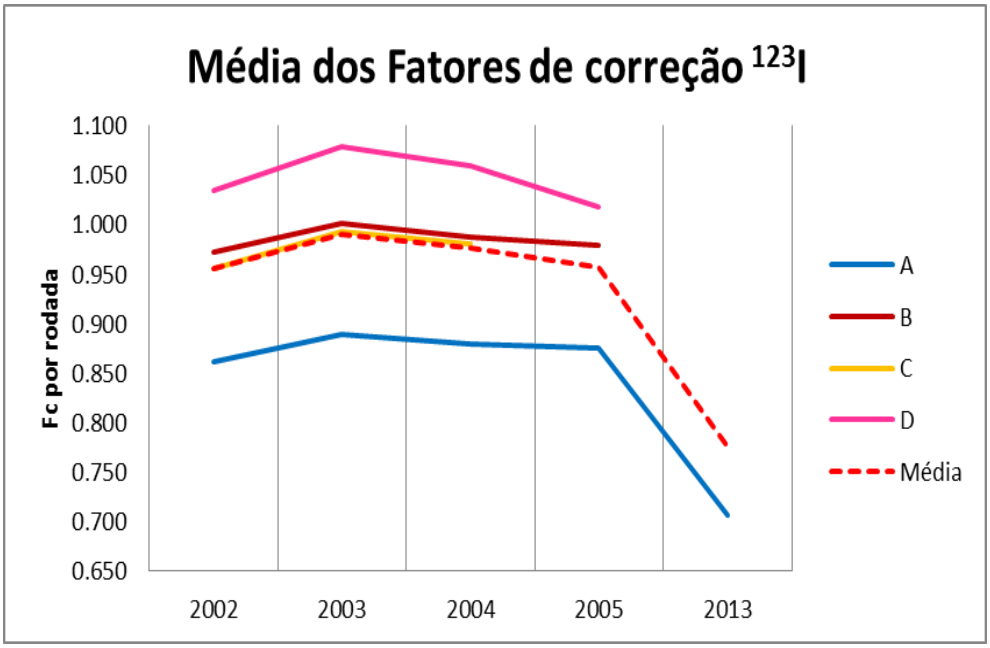


Gráfico 09: Média dos Fatores de correção ^{123}I.

Em 1999, para o ^{131}I a média obtida entre os fatores de correção para os SMN participantes foi de 0,86, ou seja, um valor de 14% que indica não conformidade, conforme Gráfico 10. Uma possível causa deste valor é pelo fato de se tratar das primeiras rodadas do PCI e os SMN ainda estarem se adaptando a ciência das medições.

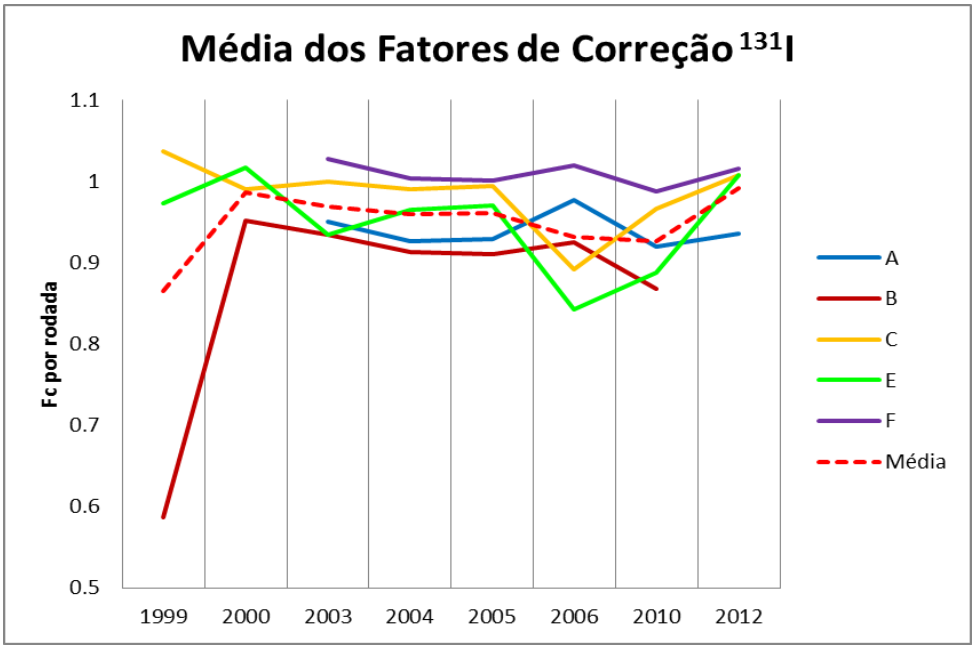


Gráfico 10: Média dos Fatores de correção ^{131}I.

Uma observação relevante é em relação ao radiofármaco ^{201}Tl. No Gráfico 11 é possível verificar uma brusca variação entre os anos 2005 e 2012 nos desempenhos dos SMN participantes do PCI.

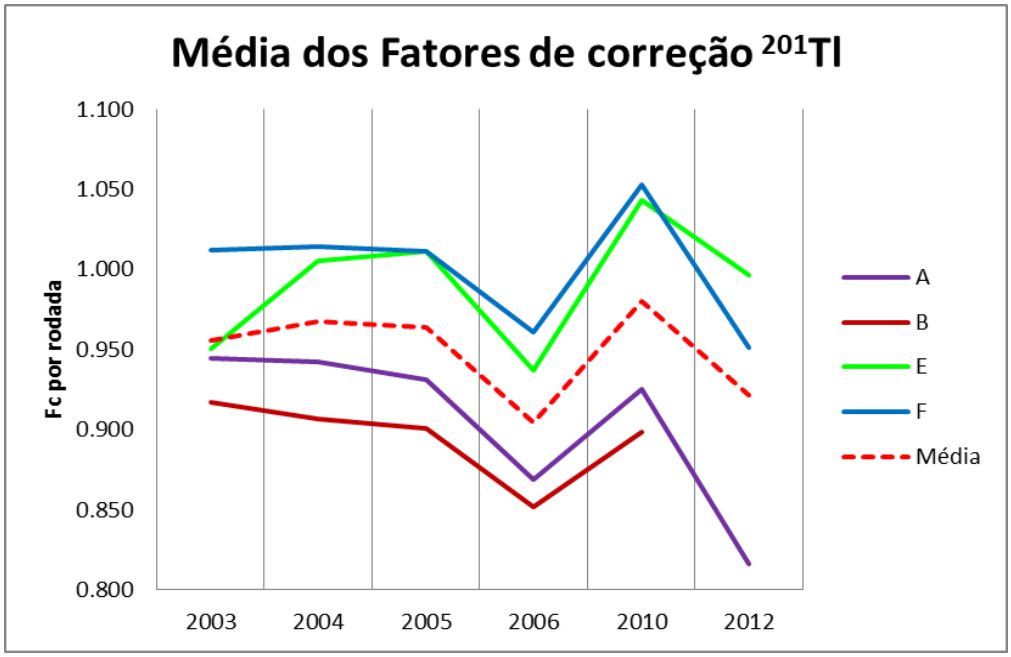


Gráfico 11: Média dos Fatores de correção ^{201}Tl.

Este trabalho sugere que estudos sejam realizados acerca desta observação levantada. Esta pode ser mais detalhada e permitir uma conclusão de quais parâmetros, ainda não identificados, podem influenciar estes resultados.

5 CONCLUSÕES

A metodologia aplicada neste trabalho demonstrou que é possível determinar fatores de correção para ativímetros nos SMN baseado em seu histórico de desempenho no PCI.

A amostragem intencional, composta por 6 SMN e 5 diferentes radiofármacos forneceu 25 resultados, dos quais apenas 5 medições obtiveram como fator de correção valores maiores que ±10%.

As incertezas associadas aos valores do fator de correção médio para cada SMN em correspondência a cada tipo de radiofármaco manipulado por ele foram satisfatórias, pois flutuam entre 1.02 e 1.11, ou seja, ligeiramente acima de 1%.

Os resultados dos SMN baseados no seu histórico de desempenho não possuem dependência com a quantidade de rodadas do Programa de Comparação Interlaboratorial que ele tenha participado. Por isto a necessidade em se realizar EP com regularidade e que a cada rodada o provedor atualize estes fatores de correção e disponibilizem aos respectivos SMN, uma vez que tais fatores de correção asseguram a administração de radiofármaco com “Atividade real”, evitando assim a sub e/ou super exposição dos pacientes e IOE.

Durante a busca de dados para determinação de fatores de correção para os SMN, foi possível observar que as rodadas de Intercomparação não possuem um calendário, ou seja, não há uma programação pré-estabelecida de quando serão realizadas as rodadas de comparação para abastecimento do banco de dados do Resultado Nacional do provedor do EP em questão, o LNMRI. Tal programação se faz extremamente necessária para que a participação dos SMN no programa se torne uma rotina durante seus procedimentos e permita uma melhor avaliação da flutuação estatística dos resultados ao longo do tempo.

Também foram detectadas regiões importantes no país que possuem demanda para a implantação de Centros Regionais como provedores de EP, são elas: Estado de São Paulo e Minas Gerais.

Como proposição para trabalhos futuros sugere-se que seja realizada uma análise do emprego deste valor da “Atividade real” do radiofármaco para calcular com mais exatidão a Dose Efetiva, bem como o Risco de Ocorrência de alguma doença ou disfunção biológica associada, como, por exemplo, a indução de câncer.

Portanto, este trabalho permitiu avaliar a metodologia para determinação de fatores de correção para os SMN. Visto que se trata de algo original e extremamente significativo e, principalmente de fácil aplicação, sugere-se aos Provedores de EP que introduzam este parâmetro nas rodadas do PCI e aos Órgãos Reguladores que normatizem a aplicação destes fatores de correção na rotina dos serviços.

REFERÊNCIAS

ABNT NBR ISO/IEC, 17025. *Requisitos Gerais para Competência de Laboratórios de Ensaios e Calibração*, 2005.

ABNT NBR ISO/IEC, 17043. *Avaliação de Conformidade – Requisitos Gerais para Ensaios de Proficiência,* 2011.

AGUADO, M.M.; GARCÍA, A.D.; NAVARRO, A.R.; GARCÍA, C.S.; FUENTES, M.A.M.; LOZANO, S.O.; GUARDIA, M.E.B.; ELVIRA, J.M. *Control de calidad de actvímetros*. Rev. Esp. Nucl., v. 23, p. 434-443, 2004.

AIEA. Technical Reports SerieS No. 454 *Quality Assurance For Radioactivity Measurement In Nuclear Medicine* - vienna, 2006

ARAÚJO, C.C.C. et al. *Estudo da Meia-Vida do Iodo 123 e Verificação de Possíveis Impurezas Radionuclídicas.* Monografia (Especialização em Pós-Graduação Lato Sensu em Proteção Radiológica e Segurança de Fontes Radioativas). IRD/CNEN. Rio de Janeiro: 2011.

BIPM. *Mutual Recognition of National Measurement Standards and of Calibration and Measurement Certificates Issued by National Metrology Institutes* (CIPM MRA). Sèvres, France: Comité International des Poids et Mesures; 1999.

BORCHARDT, M. *Implantação de um Sistema de Confirmação Metrológica*. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. UFRGS. Rio Grande do Sul: 1999.

CATIM, Centro de Apoio Tecnológico à Indústria Metalomecânica. Categorias da Metrologia - 2008. Disponível em: http://www.catim.pt/Catim/PDFS/categorias%20da%20Metrologia.pdf. Acesso em 11 de janeiro de 2014.

CALLEGARI, J. S. M. *Bioestatística: princípios e aplicações*. Porto Alegre: Editora Artemed, 255p. 2003.

CNEN NN-3.05. Comissão Nacional de Energia Nuclear. *Requisitos de radioproteção e segurança para serviços de medicina nuclear.* CNEN, dezembro de 2013.

CNEN, 2015. Comissão Nacional de Energia Nuclear. *Entidades Autorizadas e Registradas.* Disponível em: http://www.cnen.gov.br/seguranca/cons-ent-prof/lst-entidades-aut-cert.asp?p_ent=mnu. Acesso em 12 de janeiro de 2015.

COSTA, A.M. *Métodos de calibração e de intercomparação de calibradores de dose utilizados em Serviços de Medicina Nuclear*. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. IPEN/USP. São Paulo: 1999.

COSTA, A.M.; CALDAS L.V.E. "*Intercomparação e calibração de medidores de Atividade utilizados em serviços de medicina nuclear*". Radiol Bras. 36(5): 293-297, 2003.

COSTA NETO, P. L. O; *Estatística*. Editora Blucher. São Paulo – 3ª Edição, 2002.

DA SILVA, C.J. *Implementação de um Sistema de Anti-Coicidência 4πnai(Tl)-Cl com Cronometragem em Tempo Vivo e Tempo Morto Extendível.* Tese (Doutorado) - COPPE/UFR. Rio de Janeiro: 2008.

DA SILVA, C.J.; DELGADO, J.U.; IWAHARA, A.; BERNARDES, E.M.; DE PRINZIO, M.A.R.; OLIVEIRA, A.E.; POLEDNA, R.; LOPES, R.T. *Garantia da Qualidade das Medições da Grandeza Atividade Realizadas pelo LNMRI* – IRD. RADIO 2005.

FERREIRA, A.F.G.. *Intercomparação de Medidas de Potência Laser no IPT*. METROSAÚDE 2005 – Simpósio de Metrologia na Área da Saúde - Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo – IPT, São Paulo: 2005.

FRAGOSO, M.C.F.. *Implantação de um Programa de Intercomparação de Medidas de Atividade de Radiofármacos Utilizados em Serviços de Medicina Nuclear no Nordeste* – Dissertação (Mestrado). Universidade Federal De Pernambuco. Recife: 2010.

FROTA MN. *Metrology in Chemistry: a new challenge for the Americas: proceedings of the First Interamerican Workshop on Metrology in Chemistry*. Rio de Janeiro: Qualimark; 1998.

IWAHARA, A. et al, *Intercomparison of 131I and 99mTc Activity Measurements in Brazilian Nuclear Medicine Services.* Applied Radiation and Isotopes, 54, p. 489-496, Pergamon, 2001.

GUM. *Guia para Expressão de Incerteza de Medição – Avaliação de Dados de Medição*. 1ª Edição Brasileira da 1ª Edição do BIPM de 2012 – Rio de Janeiro -2012.

IRD – Instituto de Radioproteção e Dosimetria. Plano Diretor 2009-2012. Disponível em: http://www.ird.gov.br/pdf/PLANO_DIRETOR_DO_IRD_2009_2012.pdf. Acesso em 18 de julho de 2012.

ISO 13528:2005 – *Statistical Methods for Use in Proficiency Testing by Interlaboratorial Comparisons.*

IWAHARA, A. et al, *Performance of Dose Calibrators in Brazilian Hospitals for Activity Measurements*, Applied Radiation and Isotopes, 56/1-2, p. 361-367, Pergamon, 2002.

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

IWAHARA, A.; OLIVEIRA, A. E.; TAUHATA, L.; SILVA, C. J.; LOPES, R. T.. *Intercomparison of I-125 and Tc-99m activity measurement in Brazilian nuclear medicine services*. Applied Radiation and Isotopes. V.4, p.1 - 8, 2000.

NOGUEIRA, F.M.D.C. *Estudo da qualidade dos radiofármacos e dos activímetros utilizados nos serviços de medicina nuclear do Recife*. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2001.

OROPESA, P.; HERNÁNDEZ, A. T.; SERRA, R.; MARTINEZ, E.; VARELA, C. *Comparisons of activity measurements with radionuclide calibrators*. Applied Radiation and Isotopes. V. 59, p 383-387, 2003

REZENDE, E. A. *Padronização Absoluta do ^{177}Lu e do ^{111}In*. 2011. 80 f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Radioproteção e Dosimetria (CNEN), Rio de Janeiro, 201.

RODRIGUES, L.N.; Artigo de Revisão: *Metrologia das radiações ionizantes*. Revista Brasileira de Física Médica. 2009;3(1):69-75.

SAHA, G. B., *Fundamentals of nuclear pharmacy*. 1997. 358p. – 4th ed., New York: Springer, 1997.

TAUHATA, L.; IWAHARA, A.; OLIVEIRA, A. E.; YACOVENCO, M.; REZENDE, E. A., DELGADO, J. U.; SILVA, C. J. DA, SANTOS, J. A., ALABARSE, F.; XAVIER, A. M. *Proficiency tests in the determination of activity of radionuclides in radiopharmaceutical products measured by nuclear medicine services in 8 years of comparison programmes in Brazil.* Applied Radiation and Isotopes. V.66, p.981 - 987, 2008.

VICENTE, J. *Princípios de metrologia para laboratórios: como estimar a incerteza de medição em seus ensaios*. Editora Perse: 1ªedição, 2014.

VIM - Vocabulário Internacional de Termos Fundamentais e Gerais de Metrologia. *Portaria Inmetro 319 de 23 de outubro de 2009.* Instituto Nacional de Metrologia e Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO). Rio de Janeiro: 2008.

VIM - Vocabulário Internacional de Metrologia: conceitos fundamentais e gerais e termos associados. *Portaria n.º 232, de 08 de maio de 2012*. Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO), 1.ed. brasileira. Rio de Janeiro. 2012.

Disponível em: http://www.inmetro.gov.br/metcientifica/ionizantes.asp. Acesso em 11 de janeiro de 2015.

Disponível em: www.cni.org.br. Acesso em 11 de janeiro de 2015.

Disponível em: www.inter-metro.com.br. Acesso em: 12 de janeiro de 2015.

Disponível em: http://www.cnen.gov.br/noticias/noticia.asp?id=1430. Acesso em: 14 de fevereiro de 2015.

Disponível em: http://rle.dainf.ct.utfpr.edu.br/hipermidia/index.php/medicina-nuclear/principios-fisicos-em-radiologia-mn. Acesso em: 15 de fevereiro de 2015.

ANEXO A - $\overline{f}$ PARA O RADIOFÁRMACO ^{67}Ga

Radiofármaco ^{67}Ga						
SMN	**Data**	**Atividade referência (Xr)**	**Atividade SMN (X)**	**Desvio % (d)**	**Fator de correção (f)**	$\overline{f}$
A	22/10/2001	8.06	8.02	-0.558210519	0.99442	
A	26/02/2003	3.69	3.58	-2.946792903	0.97053	
A	22/09/2003	5.03	4.92	-2.242001126	0.97758	
A	09/12/2004	8.590	8.327	-3.056981576	0.96943	
A	13/12/2005	8.06	7.792	-3.319949263	0.96680	
A	29/12/2006	13.19	12.142	-7.947015417	0.92053	
A	03/12/2010	19.00	17.299	-8.954535172	0.91045	
A	22/11/2012	10.22	9.170	-10.27819831	0.89722	0.95087
B	23/10/2001	8.06	7.86	-2.518454453	0.97482	
B	26/02/2003	3.69	3.53	-4.231343619	0.95769	
B	22/09/2003	5.03	4.80	-4.521374202	0.95479	
B	09/12/2004	8.590	8.117	-5.504369245	0.94496	
B	13/12/2005	8.06	7.575	-6.017918422	0.93982	
B	29/12/2006	13.19	11.855	-10.12014733	0.89880	
B	03/12/2010	19.00	16.748	-11.85093948	0.88149	0.93605
C	12/11/2001	5.84	5.71	-2.253518705	0.97746	
C	24/02/2003	3.69	1.93	-47.58488511	0.52415	
C	23/09/2003	5.03	4.97	-1.203462952	0.98797	
C	06/12/2004	8.590	8.523	-0.782483871	0.99218	
C	14/12/2005	8.06	8.003	-0.70264371	0.99297	
C	27/12/2006	13.19	12.689	-3.79914199	0.96201	
C	30/11/2010	19.00	18.496	-2.653462676	0.97347	
C	23/11/2012	10.22	9.943	-2.708844555	0.97291	0.92289
D	23/10/2001	8.06	8.16	1.210767551	1.01211	
D	27/02/2003	3.69	3.70	0.272228659	1.00272	
D	17/09/2003	5.03	5.20	3.411404202	1.03411	
D	10/12/2004	8.590	8.661	0.823333895	1.00823	
D	14/12/2005	8.06	7.957	-1.282176659	0.98718	
D	28/12/2006	13.19	12.617	-4.347277982	0.95653	1.00015
E	03/12/2001	1.45	1.42	-1.889100187	0.98111	
E	25/02/2003	3.69	3.52	-4.609860122	0.95390	
E	24/09/2003	5.03	4.63	-8.036137335	0.91964	
E	13/12/2004	8.590	8.153	-5.081498469	0.94919	
E	14/12/2005	8.06	7.844	-2.676329491	0.97324	
E	27/12/2006	13.19	11.806	-10.4919167	0.89508	
E	02/12/2010	19.00	19.163	0.855711746	1.00856	0.95439
F	24/10/2003	8.04	7.77	-3.392159018	0.96608	
F	09/12/2004	8.590	8.569	-0.245126441	0.99755	
F	13/12/2005	8.06	8.057	-0.041198854	0.99959	
F	28/12/2006	13.19	12.666	-3.975751145	0.96024	
F	03/12/2010	19.00	18.554	-2.345348946	0.97655	
F	21/11/2012	10.22	9.948	-2.6594503	0.97341	0.97890

ANEXO B - $\overline{f_u}$ PARA O RADIOFÁRMACO ^{67}Ga

Radiofármaco ^{67}Ga						
SMN	**Desvio Padrão**	**Incerteza Xr**	**Incerteza Expandida (Ui)**	**Incerteza em função de Xr**	**Incert. Exp. Média (%)**	$\overline{f_u}$
A	0.03	0.054	0.12851513	1.594480518		
A	0.00	0.109	0.218	5.907859079		
A	0.00	0.051	0.102696138	2.041672714		
A	0.011	0.094	0.190226901	2.214515732		
A	0.002	0.242	0.483613676	6.00016968		
A	0.010	0.137	0.275106643	2.085721326		
A	0.018	0.272	0.544607897	2.866357351		
A	0.026	0.153	0.311143053	3.044452573	3.219403622	1.032194
B	0.00	0.203	0.406006625	5.037303035		
B	0.02	0.157	0.315594869	8.552706478		
B	0.00	0.051	0.102996279	2.047639743		
B	0.002	0.094	0.189017972	2.20044205		
B	0.009	0.242	0.483946923	6.004304258		
B	0.006	0.137	0.274581217	2.08173781		
B	0.011	0.272	0.543879565	2.862524028	4.112379629	1.041124
C	0.00	0.132	0.264005378	4.520640029		
C	0.00	0.030	0.06	1.62601626		
C	0.00	0.051	0.102830556	2.04434505		
C	0.005	0.094	0.189247844	2.20311809		
C	0.008	0.242	0.483880566	6.003480963		
C	0.002	0.137	0.274375651	2.080179314		
C	0.015	0.272	0.544202119	2.864221679		
C	0.153	0.30796584	3.013364452	3.013364452	3.044420729	1.030444207
D	0.00	0.098	0.196014792	2.43194531		
D	0.00	0.010	0.02	0.54200542		
D	0.00	0.051	0.102615829	2.040076126		
D	0.012	0.094	0.190515852	2.21787954		
D	0.007	0.242	0.48382186	6.002752601		
D	0.018	0.137	0.276726269	2.09800052	2.555443253	1.025554
E	0.03	0.044	0.112079945	7.729651358		
E	0.00	0.170	0.340000529	9.214106482		
E	0.00	0.051	0.102847013	2.044672233		
E	0.002	0.094	0.189018313	2.200446015		
E	0.007	0.242	0.483799022	6.002469253		
E	0.037	0.137	0.28404795	2.153509856		
E	0.024	0.272	0.54553396	2.871231366	4.60229808	1.046023
F	0.01	0.177	0.354401531	4.407979244		
F	0.002	0.094	0.189022316	2.200492619		
F	0.006	0.242	0.483736929	6.001698867		
F	0.001	0.137	0.274367922	2.080120709		
F	0.022	0.272	0.545098702	2.868940535		
F	0.011	0.153	0.307321527	3.007059951	3.427715321	1.034277

ANEXO C - $\overline{f}$ PARA O RADIOFÁRMACO ^{99m} Tc

Radiofármaco ^{99m} Tc						
SMN	**Data**	**Atividade referência (Xr)**	**Atividade SMN (X)**	**Desvio % (d)**	**Fator de correção (f)**	$\overline{f}$
A	22/09/2003	22/09/2003	62.69	-3.669288534	0.96331	
A	29/10/2003	29/10/2003	26.49	-3.680828012	0.96319	
A	23/11/2004	23/11/2004	14.151	-14.90713943	0.85093	
A	13/12/2005	13/12/2005	5.687	-4.745586857	0.95254	
A	29/12/2006	29/12/2006	12.129	-4.343734782	0.95656	
A	03/12/2010	03/12/2010	23.235	-10.5341254	0.89466	
A	22/11/2012	22/11/2012	23.763	-11.30046624	0.88700	
A	10/12/2013	10/12/2013	77.019	-6.869292939	0.93131	0.92494
B	15/12/1999	15/12/1999	9.16	-9.708082809	0.90292	
B	18/09/2000	18/09/2000	22.92	-0.713444218	0.99287	
B	29/10/2003	29/10/2003	25.80	-6.170512546	0.93829	
B	24/11/2004	24/11/2004	18.607	-7.323295769	0.92677	
B	13/12/2005	13/12/2005	5.522	-7.504491059	0.92496	
B	29/12/2006	29/12/2006	11.796	-6.974292309	0.93026	
B	03/12/2010	03/12/2010	24.894	-4.145546758	0.95854	0.93923
C	25/01/2000	25/01/2000	30.41	-4.212584154	0.95787	
C	27/09/2000	27/09/2000	31.25	2.280261577	1.02280	
C	23/09/2003	23/09/2003	65.41	0.499503249	1.00500	
C	26/11/2004	26/11/2004	42.386	-1.968452759	0.98032	
C	14/12/2005	14/12/2005	14.132	-1.313144846	0.98687	
C	27/12/2006	27/12/2006	36.366	1.552560298	1.01553	
C	30/11/2010	30/11/2010	91.897	-1.6936532	0.98306	
C	23/11/2012	23/11/2012	8.195	-0.302294696	0.99698	
C	12/12/2013	12/12/2013	17.700	-1.116444215	0.98884	0.99303
D	05/10/2000	05/10/2000	31.13	3.881787383	1.03882	
D	30/10/2003	30/10/2003	18.86	44.66831739	1.44668	
D	25/11/2004	25/11/2004	20.633	-0.057024488	0.99943	
D	14/12/2005	14/12/2005	14.179	-0.987725489	0.99012	
D	28/12/2006	28/12/2006	34.617	1.665543101	1.01666	1.09834
E	10/12/1999	10/12/1999	8.88	-8.058314392	0.91942	
E	06/04/2000	06/04/2000	15.73	-4.78111165	0.95219	
E	29/11/2004	29/11/2004	18.465	-1.45818917	0.98542	
E	14/12/2005	14/12/2005	14.260	-0.419808342	0.99580	
E	27/12/2006	27/12/2006	36.420	1.704140074	1.01704	
E	02/12/2010	02/12/2010	45.086	-2.122843564	0.97877	
E	08/11/2012	08/11/2012	12.134	3.442925865	1.03443	0.98330
F	29/10/2003	29/10/2003	27.96	1.67147794	1.01671	
F	23/11/2004	23/11/2004	17.125	2.977554901	1.02978	
F	13/12/2005	13/12/2005	5.959	-0.183313483	0.99817	
F	28/12/2006	28/12/2006	34.236	0.547065548	1.00547	
F	22/11/2010	22/11/2010	250.321	-2.607397653	0.97393	
F	21/11/2012	21/11/2012	15.850	-2.09888157	0.97901	
F	10/12/2013	10/12/2013	81.964	-0.890381859	0.99110	0.99917

ANEXO D - $\overline{f_u}$ PARA O RADIOFÁRMACO ^{99m}Tc

Radiofármaco ^{99m}Tc						
SMN	**Desvio Padrão**	**Incerteza Xr**	**Incerteza Expandida (Ui)**	**Incerteza em função de Xr**	**Incert. Exp. Média (%)**	$\overline{f_u}$
A	0.12	1.210	2.432956298	3.738408571		
A	0.03	0.512	1.024567994	3.725701798		
A	0.030	0.309	0.621609962	3.737973027		
A	0.013	0.179	0.35908323	6.014794481		
A	0.038	0.127	0.264853739	2.088751882		
A	0.006	0.390	0.779225817	3.00036894		
A	0.044	0.643	1.288919385	4.811195911		
A	0.078	1.737	3.476922105	4.204258894	3.915181688	1.039151817
B	0.02	0.694	1.388458914	13.69288869		
B	0.03	0.162	0.330345495	1.430996296		
B	0.03	0.512	1.024604693	3.725835248		
B	0.023	0.373	0.748233355	3.726781399		
B	0.008	0.179	0.358559165	6.006016166		
B	0.017	0.127	0.25596586	2.018658205		
B	0.023	0.390	0.780468949	3.005155554	4.800904509	1.048009045
C	0.02	1.267	2.535045304	7.984054839		
C	0.05	0.770	1.543287757	5.051678418		
C	0.10	1.210	2.428525361	3.731600125		
C	0.065	0.804	1.613590412	3.731970083		
C	0.031	0.430	0.86146265	6.015800628		
C	0.065	0.358	0.727736786	2.032216659		
C	0.114	1.402	2.813620218	3.009863305		
C	0.014	0.206	0.411889096	5.010816251		
C	0.031	0.376	0.754381106	4.214419586	4.531379988	1.0453138
D	0.08	1.160	2.325946822	7.76091699		
D	0.02	0.243	0.486892603	3.733838979		
D	0.041	0.384	0.772401447	3.74134149		
D	0.025	0.430	0.860667688	6.010249217		
D	0.091	0.344	0.711565078	2.08976528	4.667222391	1.046672224
E	0.01	0.717	1.434152081	14.85552186		
E	0.01	0.752	1.503643547	9.103984142		
E	0.056	0.349	0.70606901	3.767968195		
E	0.031	0.430	0.861387816	6.015278048		
E	0.066	0.358	0.728261966	2.033683233		
E	0.060	0.668	1.3411614	2.911517453		
E	0.026	0.286	0.574810881	4.900348513	6.226900207	1.062269002
F	0.03	0.512	1.024680508	3.726110939		
F	0.027	0.309	0.620917126	3.733806744		
F	0.005	0.179	0.358338901	6.002326648		
F	0.032	0.344	0.690842135	2.028904949		
F	0.127	3.727	7.458023791	2.901693969		
F	0.046	0.389	0.782442731	4.832876655		
F	0.088	1.737	3.477892925	4.205432799	3.918736101	1.039187361

ANEXO E - $\overline{f}$ PARA O RADIOFÁRMACO ^{123}I

Radiofármaco ^{123}I						
SMN	**Data**	**Atividade referência (Xr)**	**Atividade SMN (X)**	**Desvio % (d)**	**Fator de correção (f)**	$\overline{f}$
A	27/03/2002	3.78	3.22	-14.79562487	0.85204	
A	26/11/2002	7.13	6.21	-12.9421272	0.87058	
A	29/10/2003	4.59	4.08	-11.02754822	0.88972	
A	01/12/2004	3.390	2.980	-12.10848111	0.87892	
A	13/12/2005	8.13	7.114	-12.49743869	0.87503	
A	10/12/2013	28.4	20.064	-29.35183444	0.70648	0.84546
B	26/03/2002	3.78	3.62	-4.042049884	0.95958	
B	25/11/2002	7.13	7.02	-1.58598813	0.98414	
B	30/10/2003	4.59	4.60	0.184982138	1.00185	
B	01/12/2004	3.390	3.347	-1.271467843	0.98729	
B	13/12/2005	8.13	7.957	-2.123518655	0.97876	0.98232
C	26/03/2002	3.78	3.53	-6.619056549	0.93381	
C	25/11/2002	7.13	6.98	-2.167132051	0.97833	
C	22/09/2003	11.41	11.33	-0.688335979	0.99312	
C	01/12/2004	3.390	3.326	-1.902237204	0.98098	
C	10/12/2013	28.4	23.995	-15.50916023	0.84491	0.94623
D	26/03/2002	3.78	3.82	1.254607898	1.01255	
D	25/11/2002	7.13	7.54	5.687464338	1.05687	
D	30/10/2003	4.59	4.95	7.881509995	1.07882	
D	01/12/2004	3.390	3.592	5.972250546	1.05972	
D	13/12/2005	8.13	8.273	1.762853148	1.01763	1.04512

ANEXO F - $\overline{f_u}$ PARA O RADIOFÁRMACO ^{123}I

Radiofármaco ^{123}I						
SMN	**Desvio Padrão**	**Incerteza Xr**	**Incerteza Expandida (Ui)**	**Incerteza em função de Xr**	**Incert. Exp. Média (%)**	$\overline{f_u}$
A	0.01	0.559	1.1181147	29.603248		
A	0.03	0.929	1.8589871	26.07275		
A	0.00	0.055	0.1103635	2.4044334		
A	0.007	0.071	0.1430053	4.2184451		
A	0.012	0.171	0.3423535	4.2109904		
A	0.019	0.142	0.2865297	1.0089075	11.253129	1.1125313
B	0.00	0.155	0.310028	8.2083129		
B	0.01	0.120	0.2402415	3.3694467		
B	0.01	0.055	0.1111842	2.4223143		
B	0.004	0.071	0.1425818	4.2059527		
B	0.011	0.171	0.3421687	4.2087174	4.4829488	1.0448295
C	0.01	0.250	0.50019	13.243049		
C	0.01	0.243	0.4861532	6.8184178		
C	0.02	0.228	0.4574905	4.0109632		
C	0.005	0.071	0.1426769	4.2087568		
C	0.033	0.142	0.2916534	1.0269486	5.861627	1.0586163
D	0.00	0.064	0.1282344	3.3951401		
D	0.01	0.391	0.7821136	10.969336		
D	0.01	0.055	0.1111001	2.4204806		
D	0.005	0.071	0.1427264	4.2102173		
D	0.011	0.171	0.3422261	4.2094226	5.0409193	1.0504092

ANEXO G - $\overline{f}$ PARA O RADIOFÁRMACO ^{131}I

Radiofármaco ^{131}I						
SMN	**Data**	**Atividade referência (Xr)**	**Atividade SMN (X)**	**Desvio % (d)**	**Fator de correção (f)**	$\overline{f}$
A	29/10/2003	0.51	0.48	-4.967446651	0.95033	
A	23/11/2004	0.232	0.215	-7.347554174	0.92652	
A	13/12/2005	0.41	0.381	-7.05392033	0.92946	
A	29/12/2006	0.37	0.361	-2.333369937	0.97667	
A	03/12/2010	0.2933	0.270	-7.980628219	0.92019	
A	22/11/2012	1.02	0.954	-6.436139717	0.93564	0.93980
B	15/12/1999	0.15	0.09	-41.29432921	0.58706	
B	18/09/2000	0.10	0.10	-4.805788586	0.95194	
B	29/10/2003	0.51	0.47	-6.508911839	0.93491	
B	24/11/2004	0.232	0.211	-8.722031418	0.91278	
B	13/12/2005	0.41	0.373	-8.970682077	0.91029	
B	29/12/2006	0.37	0.342	-7.491722802	0.92508	
B	03/12/2010	0.2933	0.255	-13.17451227	0.86825	0.87005
C	24/10/1997	0.71	0.76	8.092518516	1.08093	
C	31/05/1999	0.19	0.19	-0.748879526	0.99251	
C	27/09/2000	0.17	0.17	-0.909153388	0.99091	
C	23/09/2003	0.49	0.49	-0.00138724	0.99999	
C	26/11/2004	0.232	0.229	-0.962622137	0.99037	
C	14/12/2005	0.41	0.408	-0.561873046	0.99438	
C	27/12/2006	0.55	0.491	-10.79230067	0.89208	
C	30/11/2010	0.2933	0.283	-3.361066662	0.96639	
C	23/11/2012	1.02	1.028	0.82833149	1.00828	0.99065
E	10/12/1999	0.09	0.09	-2.68860761	0.97311	
E	06/04/2000	0.27	0.27	1.655950568	1.01656	
E	24/09/2003	0.49	0.45	-6.597113401	0.93403	
E	29/11/2004	0.232	0.224	-3.446086634	0.96554	
E	14/12/2005	0.41	0.398	-2.925037897	0.97075	
E	27/12/2006	0.55	0.463	-15.74616007	0.84254	
E	02/12/2010	0.2933	0.260	-11.29517933	0.88705	
E	08/11/2012	0.64	0.645	0.796421426	1.00796	0.94969
F	24/10/2003	0.51	0.52	2.810471531	1.02810	
F	23/11/2004	0.232	0.233	0.380048922	1.00380	
F	13/12/2005	0.41	0.411	0.134774204	1.00135	
F	29/12/2006	0.37	0.377	1.929608898	1.01930	
F	22/11/2010	0.0919	0.091	-1.293617551	0.98706	
F	21/11/2012	1.02	1.035	1.500288492	1.01500	1.00910

ANEXO H - $\overline{f_u}$ PARA O RADIOFÁRMACO ^{131}I

Radiofármaco ^{131}I						
SMN	**Desvio Padrão**	**Incerteza Xr**	**Incerteza Expandida (Ui)**	**Incerteza em função de Xr**	**Incert. Exp. Média (%)**	$\overline{f_u}$
A	0.00	0.004	0.0090491	1.781312		
A	0.000	0.002	0.0037073	1.6000966		
A	0.001	0.011	0.0213532	5.2080868		
A	0.001	0.003	0.0060919	1.6464642		
A	0.001	0.004	0.0084674	2.8869513		
A	0.002	0.016	0.0328876	3.2242731	2.7245307	1.0272453
B	0.00	0.036	0.0713541	48.442203		
B	0.00	0.005	0.01	9.6153869		
B	0.00	0.004	0.0081282	1.6000393		
B	0.000	0.002	0.0037451	1.6163928		
B	0.000	0.011	0.0213201	5.2000287		
B	0.000	0.003	0.0060542	1.6362747		
B	0.000	0.004	0.0083777	2.8563606	10.138098	1.101381
C	0.01	0.058	0.1160394	16.419052		
C	0.00	0.025	0.0506289	26.7249		
C	0.00	0.001	0.0027562	1.6485551		
C	0.00	0.007	0.0147105	3.0305933		
C	0.000	0.002	0.0037234	1.6070334		
C	0.001	0.011	0.0214167	5.223592		
C	0.002	0.004	0.0094615	1.7202703		
C	0.000	0.004	0.0083883	2.859962		
C	0.000	0.016	0.0326406	3.2000572	6.9371129	1.0693711
E	0.01	0.015	0.0384328	41.664657		
E	0.01	0.010	0.0271551	10.062487		
E	0.00	0.007	0.0145621	3.0000209		
E	0.000	0.002	0.0037706	1.627394		
E	0.001	0.011	0.021389	5.2168341		
E	0.000	0.004	0.0089101	1.6200197		
E	0.001	0.004	0.0084469	2.8799539		
E	0.002	0.010	0.020847	3.2573413	8.6660886	1.0866609
F	0.00	0.004	0.0081282	1.6000476		
F	0.000	0.002	0.0037074	1.6001133		
F	0.001	0.011	0.0213786	5.2142811		
F	0.001	0.003	0.006536	1.7664983		
F	0.000	0.001	0.0024472	2.6628472		
F	0.006	0.016	0.0346309	3.395186	2.7064956	1.027065

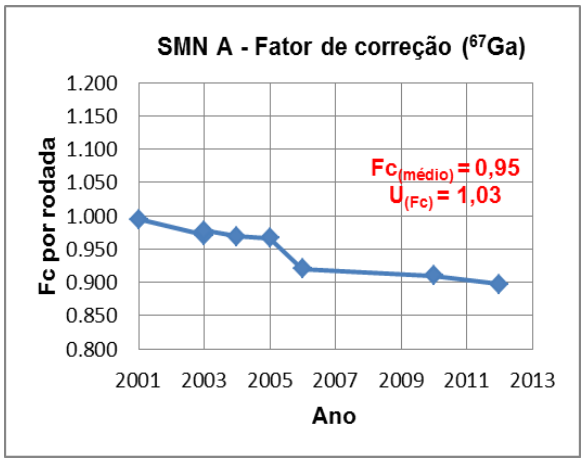
ANEXO I - $\overline{f}$ PARA O RADIOFÁRMACO ^{201}Tl

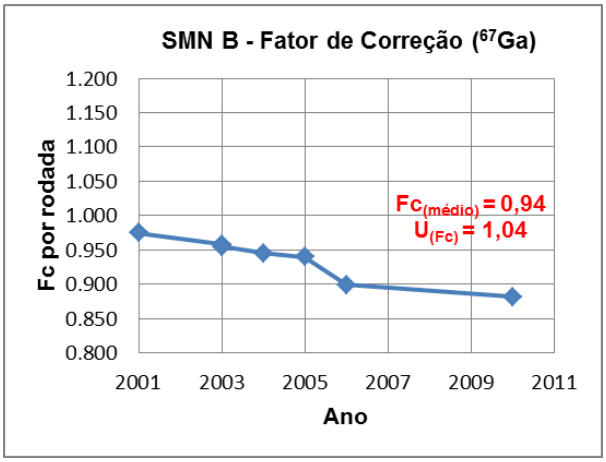
Radiofármaco ^{201}Tl						
SMN	**Data**	**Atividade referência (Xr)**	**Atividade SMN (X)**	**Desvio % (d)**	**Fator de correção (f)**	$\overline{f}$
A	22/09/2003	5.74	5.42	-5.55672145	0.94443	
A	20/12/2004	13.380	12.609	-5.765796186	0.94234	
A	13/12/2005	20.6	19.181	-6.88755395	0.93112	
A	29/12/2006	9.81	8.523	-13.11574188	0.86884	
A	03/12/2010	4.201351	3.889	-7.439432095	0.92561	
A	22/11/2012	16.97	13.854	-18.36461284	0.81635	0.90478
B	22/09/2003	5.74	5.27	-8.276412482	0.91724	
B	17/12/2004	13.380	12.138	-9.28367559	0.90716	
B	13/12/2005	20.6	18.555	-9.928486074	0.90072	
B	29/12/2006	9.81	8.360	-14.78525311	0.85215	
B	03/12/2010	4.201351	3.775	-10.14279771	0.89857	0.89517
E	24/09/2003	5.74	5.46	-4.91032893	0.95090	
E	17/12/2004	13.380	13.454	0.553366893	1.00553	
E	14/12/2005	20.6	20.835	1.138527858	1.01139	
E	27/12/2006	9.81	9.193	-6.285854259	0.93714	
E	02/12/2010	4.201351	4.384	4.340883397	1.04341	
E	08/11/2012	13.90	13.851	-0.349293056	0.99651	0.99081
F	24/10/2003	21.00	21.25	1.200218922	1.01200	
F	20/12/2004	13.380	13.571	1.425650934	1.01426	
F	13/12/2005	20.6	20.834	1.13612336	1.01136	
F	28/12/2006	9.81	9.424	-3.931088708	0.96069	
F	03/12/2010	4.201351	4.424	5.290229626	1.05290	
F	21/11/2012	16.97	16.140	-4.893665702	0.95106	1.00038

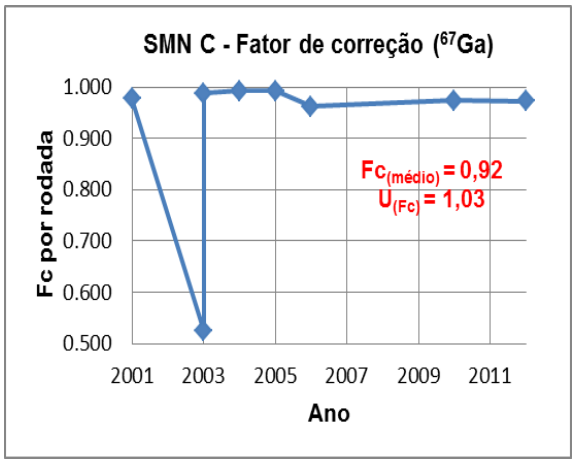
ANEXO J - $\overline{f_u}$ PARA O RADIOFÁRMACO ^{201}Tl

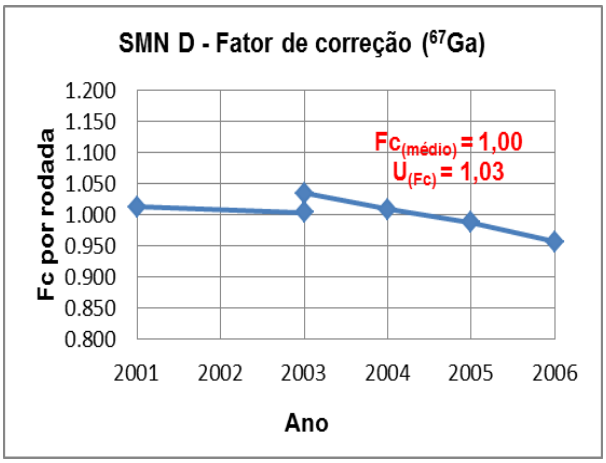
Radiofármaco ^{201}Tl						
SMN	**Desvio Padrão**	**Incerteza Xr**	**Incerteza Expandida (Ui)**	**Incerteza em função de Xr**	**Incert. Exp. Média (%)**	$\overline{f_u}$
A	0.00	0.144	0.2870551	5.0000893		
A	0.003	0.294	0.5887538	4.4002526		
A	0.009	0.453	0.9065921	4.4009325		
A	0.009	0.102	0.2047977	2.0876426		
A	0.001	0.068	0.1369678	3.2600888		
A	0.007	0.305	0.611074	3.6009073	3.7916522	1.0379165
B	0.00	0.144	0.2870516	5.0000281		
B	0.008	0.294	0.5889113	4.4014295		
B	0.009	0.453	0.9065644	4.400798		
B	0.006	0.102	0.2043491	2.0830694		
B	0.009	0.068	0.1380506	3.2858611	2.3963983	1.023964
E	0.00	0.144	0.2870552	5.0000906		
E	0.015	0.294	0.589451	4.405463		
E	0.020	0.453	0.9073109	4.4044218		
E	0.016	0.102	0.2066486	2.1065098		
E	0.009	0.068	0.1380532	3.2859235		
E	0.018	0.250	0.5017106	3.6094286	3.8019729	1.0380197
F	0.02	0.441	0.8825231	4.2024909		
F	0.003	0.294	0.5887592	4.4002927		
F	0.016	0.453	0.9069479	4.4026596		
F	0.004	0.102	0.204199	2.0815388		
F	0.000	0.068	0.136966	3.2600473		
F	0.057	0.305	0.621613	3.663011	3.6683401	1.0366834

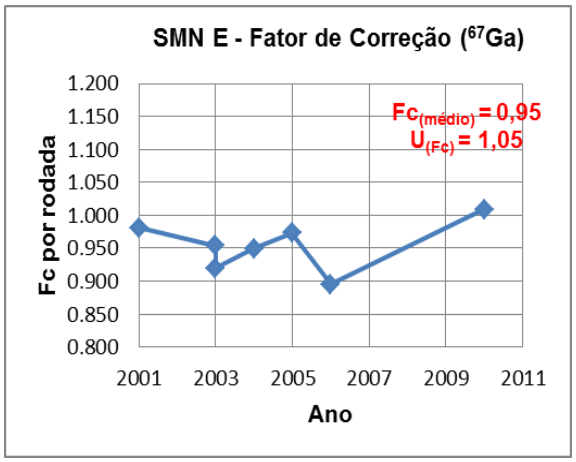
ANEXO K - GRÁFICO DE DESEMPENHO DOS SMN PARA ^{67}Ga

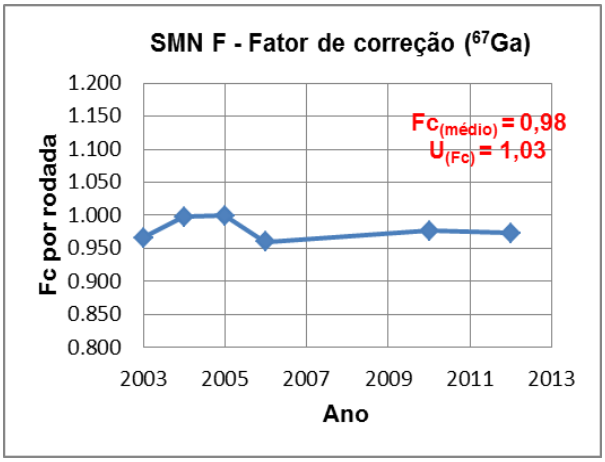




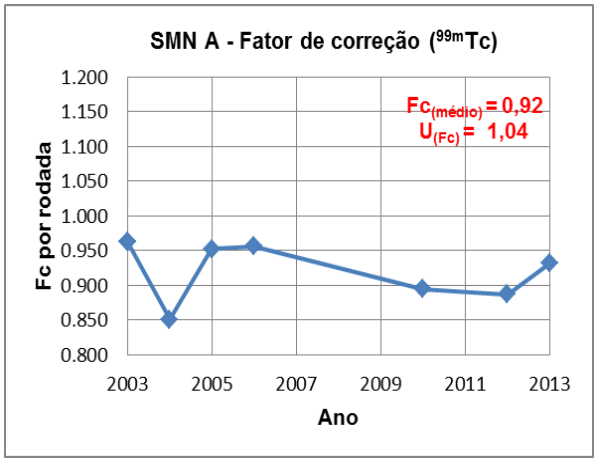


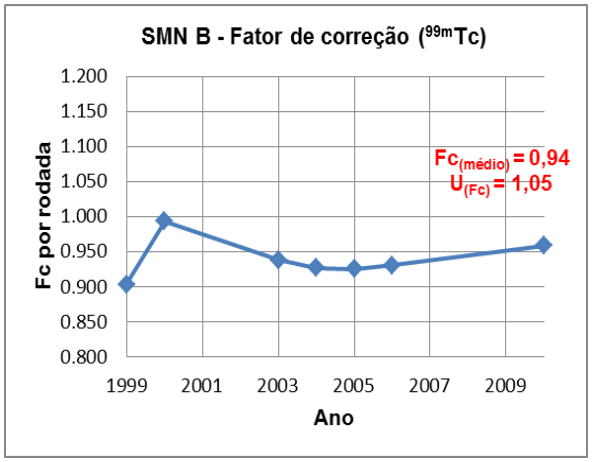


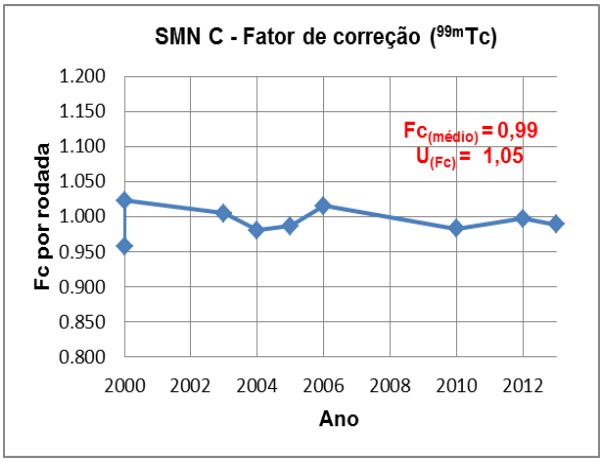


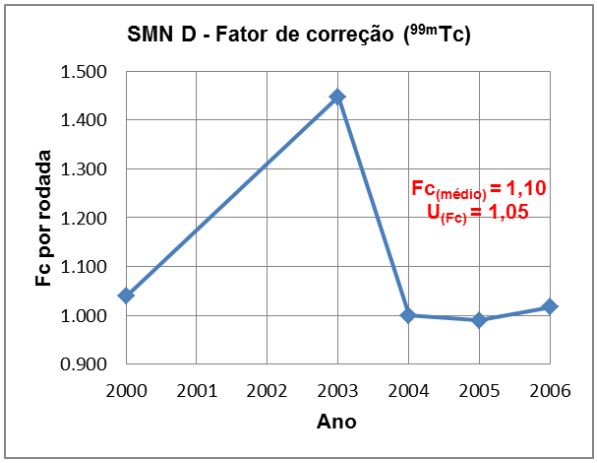


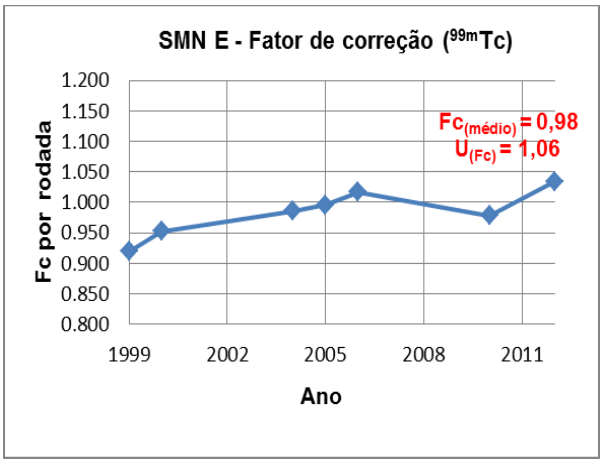
ANEXO L - GRÁFICO DE DESEMPENHO DOS SMN PARA ^{99m} Tc

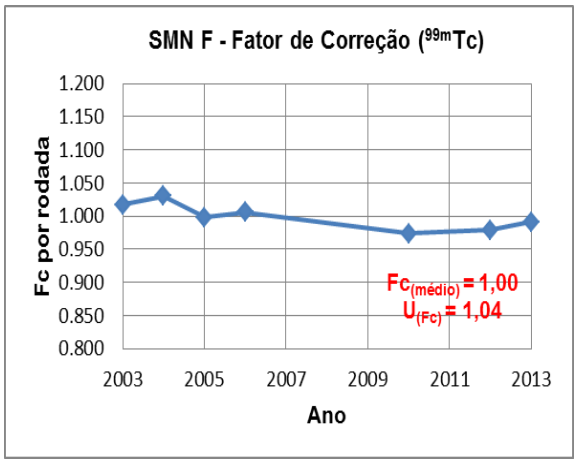




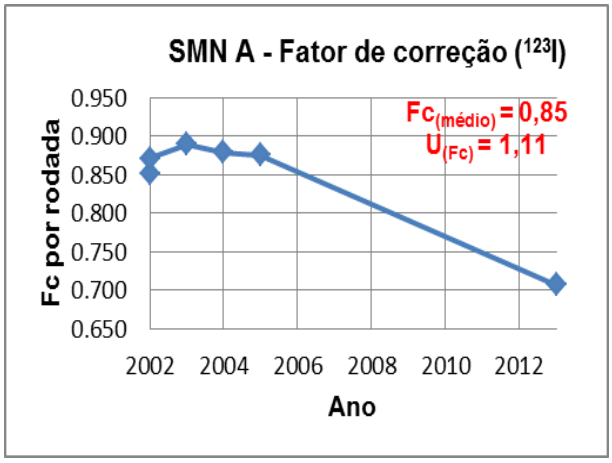


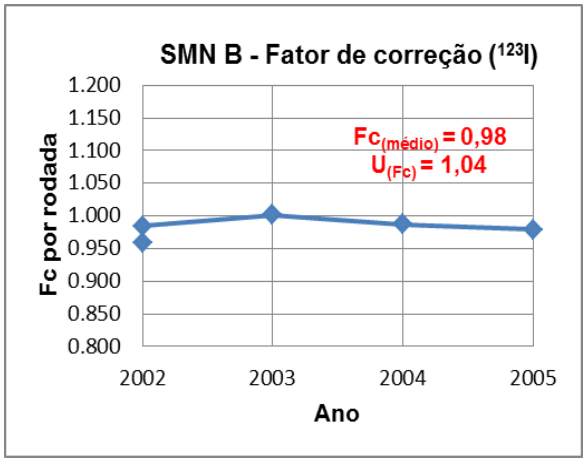


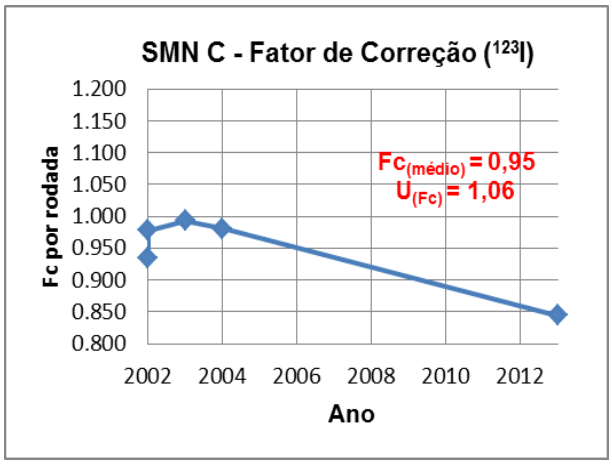


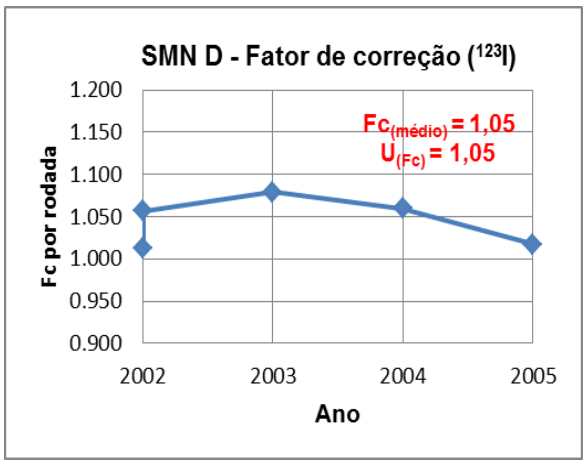


ANEXO M - GRÁFICO DE DESEMPENHO DOS SMN PARA ^{123}I

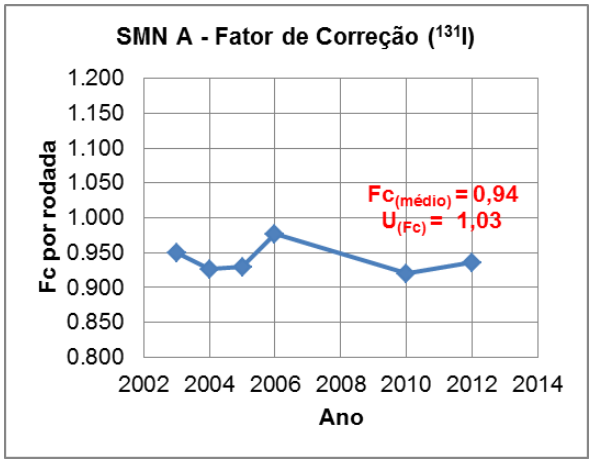


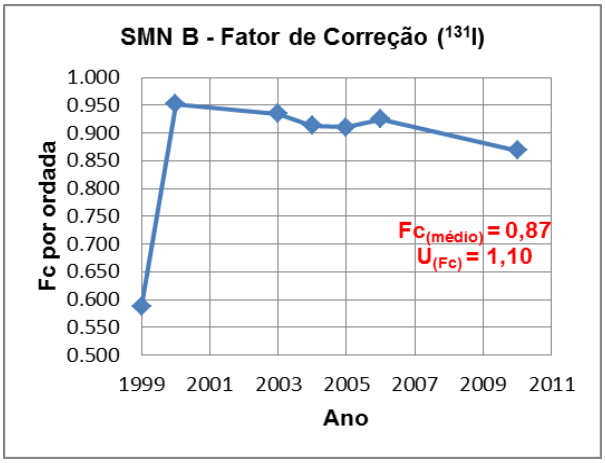


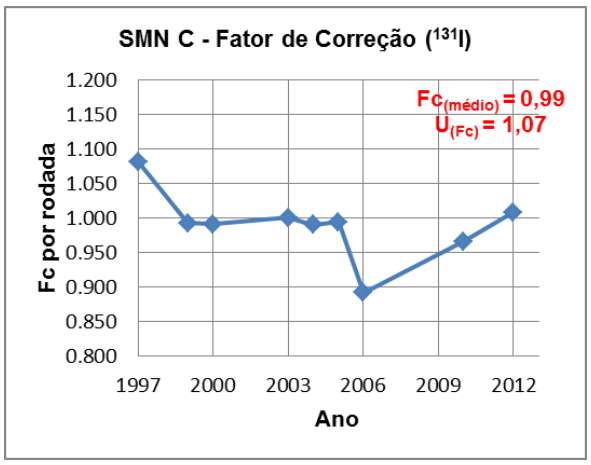


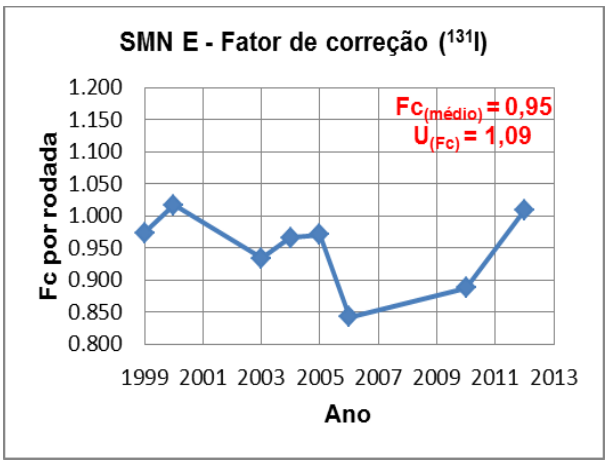


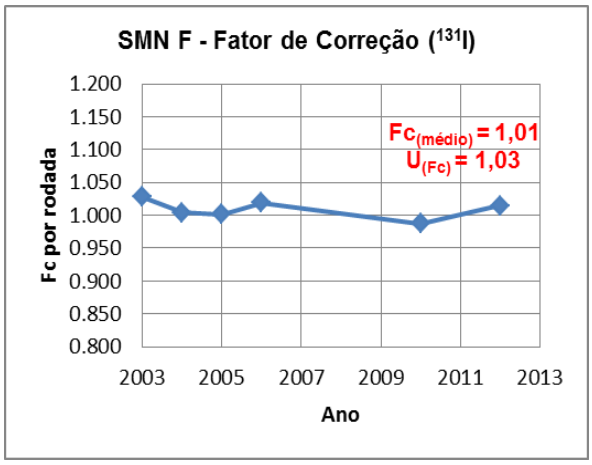
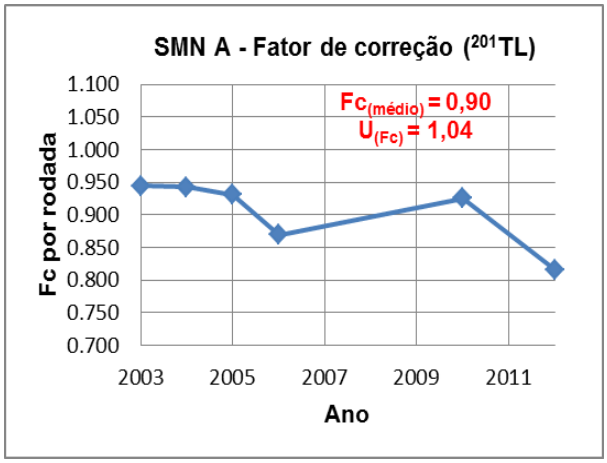
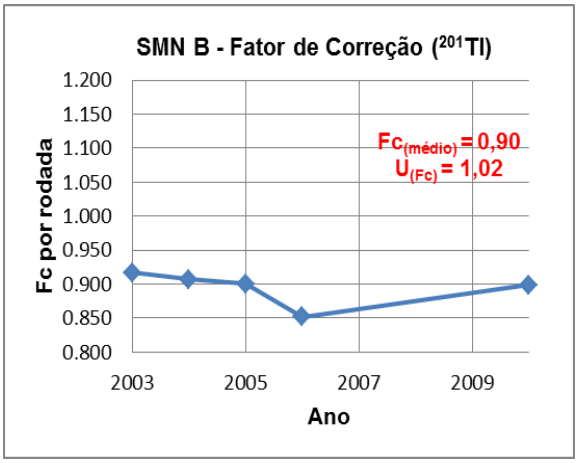
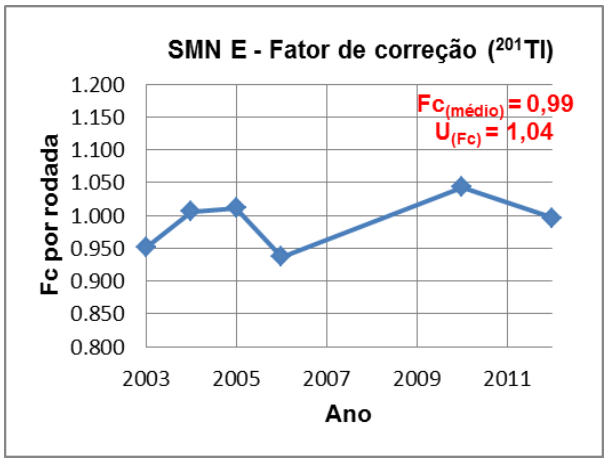
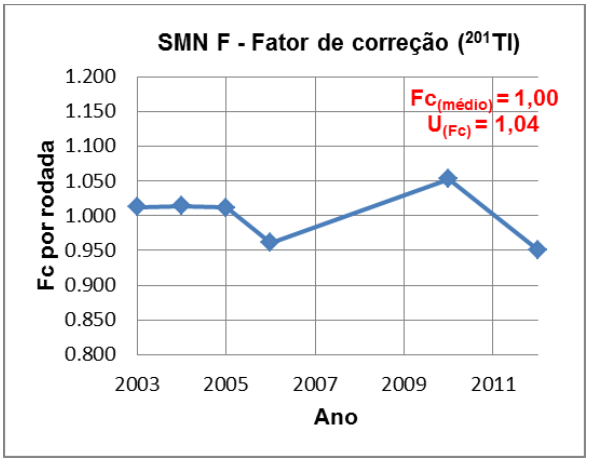
ANEXO N - GRÁFICO DE DESEMPENHO DOS SMN PARA ^{131}I











ANEXO O - GRÁFICO DE DESEMPENHO DOS SMN PARA ^{201}Tl