

Rafael Figueiredo Pohlmann Simões

PADRONIZAÇÃO ABSOLUTA DO Ra-223 E CALIBRAÇÃO DOS SISTEMAS DE
REFERÊNCIA DO LNMRI

Tese aprovada para obtenção do Grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Radioproteção e Dosimetria do Instituto de Radioproteção e Dosimetria da Comissão Nacional de Energia Nuclear na área de Física Médica.

Orientador:
Dr. Carlos José da Silva

Coorientadora:
Dra. Lidia Vasconcellos de Sá

Rio de Janeiro – Brasil

2018

T
658.562
S593p

Simões, Rafael Figueiredo Pohlmann

Padronização absoluta do 223 Ra e calibração dos sistemas de referência de LNMRI / Rafael Figueiredo Pohlmann Simões. Rio de Janeiro: IRD, 2018.
XIII, 88f.: il.; tab.; 29,7 cm.

Orientador: DSc. Carlos José da Silva

Coorientadora: DSc. Lídia Vasconcellos de Sá

Tese (Doutorado) - Instituto de Radioproteção e Dosimetria, Rio de Janeiro, 2018.

Referências bibliográficas: f. 89-99

Notas: Anexos em CD

1. Metrologia 2. Método relativo 3. Padronização primária 4. Padronização absoluta do 223 Ra I. Título

Ao meu avô e padrinho Derly Oliveira Simões (in memoriam), à minha avó e madrinha Marly, aos meus pais, ao meu irmão, à minha esposa Kelma e especialmente à minha filha Antonella.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me concedido saúde e ter me cercado de amigos e familiares que me apoiaram ininterruptamente.

Agradeço aos meus pais Rosita e Renato por sempre me incentivarem, por terem me criado com muito amor, por terem aberto mão por diversas vezes dos seus próprios sonhos para me preparar para o futuro. Esta tese é certamente uma forma de recompensá-los e agradecer com o melhor que eu poderia fazer.

Agradeço aos meus avós "in memoriam", que sempre foram grandes incentivadores e sempre vibraram com as menores conquistas. Isso me faz ter a certeza que esta tese será um motivo de festa no céu, nesta data teremos estrelas mais brilhantes.

Agradeço à minha avó e madrinha Marly que sempre me incentivou e apoiou da forma mais carinhosa e forte possível. Ela que sempre me intitulou como doutor, agora terá a oportunidade de ver sua previsão realizada.

Agradeço ao meu irmão Marcelo que igualmente sempre me apoiou e me ajudou nos momentos mais difíceis. Pessoa que me ensinou muito mais que imagina.

Aos meus irmãos que tive a oportunidade de escolher na vida, Evandro, Diego, André, João, Pedro e Saulo, que sempre vibraram muito com cada passo dado nesta estrada.

Dedico à minha filha, pequena Antonella, que é uma benção de Deus em nossas vidas. Desculpe-me por cada momento que tive que abrir mão de estar ao seu lado para trabalhar neste projeto. Mas espero que seja um incentivo para que busque o caminho do estudo e do trabalho duro.

Dedico à minha querida e amada esposa Kelma que é a materialização de Deus em minha vida, foi quem deu a luz à Antonella, quem me acalmou nos momentos mais difíceis, quem me apoiou nos momentos mais tensos e quem me cobriu nas tarefas de pai durante as minhas ausências decorrentes da demanda de tempo que este trabalho exigiu.

Há um ditado popular que diz que um bom filho será um bom pai. A partir da experiência deste trabalho, sem medo de errar, posso reescrevê-lo dizendo que todo bom pai será um bom orientador. Neste trabalho tive a oportunidade de validar esta frase com duas pessoas que foram meu orientador e coorientadora. Muito obrigado à Dra. Lídia que sempre acreditou em mim, que não desistiu de mim e que foi uma verdadeira mãe por toda a minha trajetória no curso de doutorado no IRD. Muito obrigado ao Dr. Carlos

que sempre foi extremamente atencioso e acolhedor, também por ter acreditado em mim no momento de menor credibilidade.

Muito obrigado ao grande amigo Antônio Eduardo que me abriu a oportunidade de propor um trabalho no laboratório de radionuclídeos, sempre me estimulando, acolhendo e apoiando. Você foi fundamental em todos os momentos, em especial na interface com a Bayer para obter os requisitos necessários para envio das fontes. Agradeço também ao Roberto Salomon por todo incentivo e conselhos concedido.

Obrigado ao colegas de laboratório Ronaldo e Poledna que me ensinaram muito no laboratório de espectrometria. Igualmente agradeço ao professor Akira e ao Anderson que me ajudaram demasiadamente no sistema de coincidência. Agradeço muito aos habilidosos Jhonny e Eduardo por prepararem as fontes e realizar as diluições. Obrigado também ao Paulo pelas medições realizadas nos sistemas CIEMAT/NIST.

Obrigado ao professor José Ubiratan que enquanto diretor auxiliou nas soluções administrativas necessárias para a obtenção das fontes, além de todas as revisões e ensinamentos concedidos neste período.

Aos demais amigos do SEMRA que sempre me incentivaram, ensinaram, apoiaram e vibraram com o desenvolvimento do trabalho.

Muito obrigado ao staff da Bayer que acreditou em nosso laboratório e profissionais concedendo as fontes de ^{223}Ra que foram fundamentais para a realização do trabalho.

Agradeço aos membros da CPG/2016 que acreditaram no meu potencial.

Obrigado aos membros da secretaria do programa de pós graduação do IRD pelo suporte administrativo.

Obrigado ao professor Walsan por realizar a revisão da tese.

“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, mas em ter novos olhos” . (Marcel Proust)

RESUMO

O rádio-223 (^{223}Ra) tem sido utilizado na medicina como um tratamento localizado de pacientes com metástases osteoblásticas originadas por câncer de próstata resistentes à castração ou hormônio refratário. A ação radiofarmacêutica no organismo humano ocorre pela semelhança com a molécula de Cálcio que possui alta absorção na formação óssea, em especial nas metástases osteoblásticas. Este radionuclídeo entrega sua principal energia através da partícula α (95%) que possui alta transferência linear de energia e curto alcance (até 100 μm). O ^{223}Ra decai por 5 vias principais de partículas alfa e três de partículas beta de alta energia até ao ^{207}Pb estável e não pode ser isolado dos filhos. A meia vida do isótopo é de 11,4354(17) dias e a maior meia vida dos filhos é de 36,1 minutos, levando a um equilíbrio secular próximo a 6 horas. Este trabalho tem por objetivo realizar a padronização absoluta do ^{223}Ra .

As amostras radioativas foram preparadas usando o método gravimétrico por meio de uma balança de precisão. Os coquetéis cintiladores utilizados na padronização absoluta foram o Optiphase HiSafe III (HS III) e Ultima Gold (UG). Os conjuntos foram selecionados para medição nos métodos primários de anti-coincidência e coincidência. A determinação de cada fator de calibração de cada câmara de ionização foi realizada a partir dos resultados da padronização absoluta. Com objetivo de estudar a região de raios X foi necessária a realização da deconvolução para separar os principais picos de raios X. Para isso, um detector de germânio ultrapuro foi utilizado para medir o espectro nesta região complexa abaixo de 100 keV.

Os resultados apresentaram concordância entre os métodos de anti-coincidência e espectrometria de 0,18% e 0,24% para soluções 2 e 3, respectivamente, porém divergência com o método de coincidência de 2,32%.

As câmaras de ionização foram calibradas a partir da padronização do método de anti-coincidência e auxiliaram a confirmação da padronização por meio duas amostras de lotes independentes.

Tendo em vista a elevada dispersão encontrada nos resultados, os valores de probabilidade de emissão gama e X disponíveis na literatura deverão ser melhorados.

Palavras-Chaves: método relativo, padronização primária, metrologia, atividade, ^{223}Ra .

ABSTRACT

The Radium-223 (^{223}Ra) has been used as a medicine for localized treatment of patients with osteoblastic metastasis originated by prostate cancer resistant of castration or hormone refractory. The radiopharmaceutical action in human organism occurs mimicking calcium molecule that has a high absorption in bone formation area particularly in osteoblastic metastases. This radionuclide delivers its main energy by α particles (95%) with high linear energy transfer (LET) and short range (up to 100 μm). The ^{223}Ra decays through five branches of alpha particles and three high energy beta particles up to the stable ^{207}Pb and cannot be isolated from the progenitors. The radioisotope half-life is 11.4354(17) days and all sons have half-life up to 36.1 minutes, carrying to a secular equilibrium near 6 hours. The aim of this work is to do the standardization of ^{223}Ra .

The radioactive samples were prepared using a gravimetric method through a micro Analytical balance. The Optiphase HiSafe III (HS III) and Ultima Gold (UG) were the cocktails scintillators used for absolute standardization. The sets were selected for measurement in Live-Time Anticoincidence Counting and Coincidence Counting. The determinations of each calibrations factor for each Ionization chamber were made using the results from absolute standardization. In order to study X-ray area, deconvolution was necessary to split up the main X-ray peaks that were measured by a high-purity germanium detector as doublet peaks in a complex region of the spectrum below 100 keV.

The results showed concordance between anticoincidence and spectrometry methods of 0,18% e 0,24% for solutions 2 and 3, respectively, but divergence from both with the coincidence method of 2,32%.

The ionization chambers were calibrated with results from the standardization of the anticoincidence method and aided the validation of the method from de standardization of two main samples from independent batches.

The gamma and X emission probability values available in the literature should be improved, appointed the high dispersion found in the results.

Key Words: relative method, primary standardization , metrology, activity, ^{223}Ra .

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Ciclo de formação de metástases ósseas. Fonte: Adaptado de (MUNDY 2002)	7
Figura 2: Principais fatores que influenciam na regulação da proliferação e diferenciação dos osteoblastos e da apoptose dos osteoclastos.	8
Figura 3: Alcance da partícula α : entre 2 até 10 células, alto LET e alta probabilidade de dupla quebra no DNA; Alcance da partícula β^- : entre 10 até 1.000 células. Fonte: Adaptado do Portal (ROYAL SURREY 2017).....	10
Figura 4: Espectro de emissão γ adquirido por uma gama câmara Philips (Detector NaI). Fonte: adaptado de (HINDORF et al., 2012).....	13
Figura 5: Aquisição em posição anterior do ^{223}Ra em dias 0, 1, 2, 3 e 6 sob administração de 55 kBq/kg. Fonte: Adaptado de (FLUX, 2017).....	14
Figura 6: Cadeia natural de decaimento do ^{235}U . Fonte: (COLLINS et al, 2015b).....	17
Figura 7 : Esquema de decaimento do ^{223}Ra para o ^{219}Rn . Fonte: (COLLINS et al, 2015b).....	19
Figura 8: Cadeia de decaimento radioativo do ^{223}Ra considerando a rara emissão de ^{14}C	20
Figura 9: Esquema do processo de purificação do gerador $^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$	25
Figura 10: Geometrias de medição. Fonte: (KNOLL et al., 2010).....	26
Figura 11: Diagrama do sistema TDCR. Fonte: Adaptado de (BRODA et al., 2007).....	28
Figura 12: Diagrama de contagem do sistema anti-coincidência. Fonte: Adaptado de (CHYLIŃSKI et al., 1972; BRYANT, 1962).....	36
Figura 13: Diagrama de apresentação do detector HPGe. Fonte: Adaptado de (KNOLL et al., 2010).	43
Figura 14: Diferença entre espectros obtidos com os detectores de NaI(Tl) e HPGe. Fonte: Adaptado de (KNOLL et al., 2010).	44
Figura 15: Diagrama de blocos do sistema de coincidência do LNMRI.....	49
Figura 16: Diagrama de blocos do sistema de anti-coincidência do LNMRI.	50
Figura 17: Diagrama de blocos do sistema de Espectrometria HPGe do LNMRI.....	52
Figura 18: (a) Processo de selagem à chama da ampola padrão LNMRI. (b) Método gravimétrico para pesagem da massa das amostras.	54
Figura 19: Cadeia de decaimento do ^{223}Ra	57
Figura 20: Curva de eficiência 1 do sistema d2. Eixo X com energia em keV e eixo Y em eficiência relativa.	69
Figura 21: Curva de Eficiência 2 do sistema d2. Eixo X energia em keV e eixo Y eficiência.....	70

Figura 22: Distribuição dos valores da tabela 21.	72
Figura 23: Distribuição dos valores considerados para a determinação da concentração da atividade pelo método de espectrometria, conjunto 2A.....	75
Figura 24: Distribuição dos valores da tabela 25.	77
Figura 25: Distribuição dos valores considerados para a determinação da concentração da atividade pelo método de espectrometria, conjunto 3D.....	79
Figura 26: Espectro de energia do ^{223}Ra em uma gama câmara. Eixo X, energia em keV e eixo Y, contagens.	80
Figura 27: Distribuição dos valores considerados para a determinação dos fatores de calibração das câmaras de ionização de alta precisão a partir da solução 2. (a) Câmara de Ionização (CI) I; (b) CI II e (c) CI III.	83
Figura 28: Comparação entre os métodos de determinação da concentração da atividade a partir da solução 2.....	86
Figura 29: Comparação entre os métodos de determinação da concentração da atividade a partir da solução 3.....	87

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Estimativa de dose equivalente nos principais órgãos para o tratamento por ^{223}Ra	12
Tabela 2: Dose Absorvida Total na superfície óssea e medula óssea a partir de radionuclídeos utilizados para terapia de lesões ósseas.....	14
Tabela 3: Resumo da cadeia de decaimento do ^{223}Ra e seus filhos.....	18
Tabela 4: Lista de fótons de raios gama acima de 100 keV e probabilidade de emissão acima de 0,01% emitidos pelo ^{223}Ra e seus filhos.....	21
Tabela 5: Fótons de raios X e gama entre de 65-100 keV emitidos pelo ^{223}Ra e seus filhos.....	22
Tabela 6: Lista de emissões α com probabilidade de emissão acima de 0,01% emitidos pelo ^{223}Ra e seus filhos.....	23
Tabela 7: Lista de emissões β^- com energia média acima de 100 keV e com probabilidade de emissão acima de 0,01% emitidos pelo ^{223}Ra e seus filhos.....	24
Tabela 8: Composição dos principais coquetéis cintiladores comerciais.....	30
Tabela 9: Incertezas tipo B associadas aos métodos de coincidência e anti-coincidência.....	40
Tabela 10: Referências nominais do rótulo das soluções fornecidas pela Bayer.....	53
Tabela 11: Amostras radioativas preparadas. O primeiro número indica o lote da amostra.....	55
Tabela 12: Resultados do método de Coincidência, conjunto 2E e 2F.....	61
Tabela 13: Componentes de incertezas na padronização do ^{223}Ra pelo método de Coincidência.....	62
Tabela 14: Resultados do método de Anti-coincidência, conjunto 2E e 2F.....	63
Tabela 15: Componentes de incertezas na padronização do ^{223}Ra pelo método de Anti-coincidência da tabela 14.....	64
Tabela 16: Resultados do método de Anti-coincidência, conjuntos 3I e 3J, janela 1.....	64
Tabela 17: Componentes de incertezas na padronização do ^{223}Ra pelo método de Anti-coincidência da tabela 16.....	65
Tabela 18: Resultados do método de Anti-coincidência, conjuntos 3I e 3J, janela 2.....	65
Tabela 19: Componentes de incertezas na padronização do ^{223}Ra pelo método de Anti-coincidência da tabela 18.....	66
Tabela 20: Resultados das medições dos padrões para levantamento da curva de eficiência do sistema de detecção D2.....	68
Tabela 21: Resultados do método de espectrometria, conjunto 2A.....	71

Tabela 22: Componentes de incertezas na padronização do ^{223}Ra pelo método de espectrometria, conjunto 2A e todos os pontos.	73
Tabela 23: Determinação da concentração da atividade pelo método de espectrometria, conjunto 2A.	74
Tabela 24: Componentes de incertezas na padronização do ^{223}Ra pelo método de espectrometria, conjunto 2A.	75
Tabela 25: Resultados do método de espectrometria, conjunto 3D.	76
Tabela 26: Componentes de incertezas na padronização do ^{223}Ra pelo método de espectrometria, conjunto 3D e todos os pontos.	78
Tabela 27: Determinação da concentração da atividade pelo método de espectrometria, conjunto 3D.	78
Tabela 28: Componentes de incertezas na padronização do ^{223}Ra pelo método de espectrometria, conjunto 3D.	80
Tabela 29: Fatores de calibração das câmaras de ionização, conjuntos 2A, 2C, 2D.	82
Tabela 30: Componentes de incertezas na determinação dos fatores de calibração das câmaras de ionização de alta precisão da tabela 29.	83
Tabela 31: Fatores de calibração das câmaras de ionização, conjuntos 3A, 3B, 3C e 3D.	84
Tabela 32: Componentes de incertezas na determinação dos fatores de calibração das câmaras de ionização de alta precisão da tabela 31.	84
Tabela 33: Comparação dos resultados entre os métodos utilizados a partir da solução 2.	85
Tabela 34: Comparação dos resultados entre os métodos utilizados a partir da solução 3.	86

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

LET	<i>Linear Energy Transfer</i>
CPRC	Câncer de Próstata Resistente a Castração
NIST	<i>National Institute of Standards and Technology</i>
NPL	<i>National Physical Laboratory</i>
CL	Cintilação Líquida
CIEMAT	<i>Centro de Investigaciones Energéticas Medioambientales y Tecnológicas</i>
LTAC	<i>Live-Timed Anticoincidence Counting</i>
TDCR	<i>Triple-to-Double Coincidence Ratio</i>
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
EMA	<i>European medicines Agency</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ALSYMPCA	<i>ALpharadin in SYMptomatic Prostate CANcer</i>
PCa	Câncer de Próstata
INCA	Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva
PSA	<i>Prostate-specific antigen</i>
PET	<i>Positron Emmission Tomography</i>
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
DHT	diidrotestosterona
LHRH	<i>Luteinising hormone-releasing hormone</i>
CPHR	Câncer de Próstata Hormônio Refratário
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor-β</i>
IGFs	<i>Insulin-like Growth Factors</i>
FGFs	<i>Fibroblast Growth Factors</i>
PDFG	<i>Platelet-Derived Ggrowth Factor</i>
BMPs	<i>Bone Morphogenetic Proteins</i>
mCPRC	Câncer de Próstata Resistente a Castração com Metástase Óssea
mCPHR	Câncer de Próstata Hormônio Refratário com Metástase Óssea
RBE	<i>Relative Biological Effectiveness</i>
ICRP	<i>International Commission on Radiological Protection</i>
MEGP	Colimador de Média Energia e Propósito Geral
FWHM	<i>Full Width at Half Maximum</i>
VIM	Vocabulário Internacional de Metrologia
PMT	Fotomultiplicadoras

BIPM	<i>Bureau International des Poids et Mesures</i>
LNMRI	Laboratório Nacional de Metrologia das Radiações Ionizantes
HPGe	Germânio Ultra Puro
IRD	Instituto de Radioproteção e Dosimetria
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
SI	Sistema Internacional
KERMA	<i>Kinetic Energy Released per unit MAss</i>
MTR2	Gerador de Tempo Morto
LNHB	<i>Laboratoire National Henri Becquerel</i>
MCA	Analisador Multicanal
CET	<i>Central European Time</i>
HS III	Optiphase HiSafe III
UG	Ultima Gold
IG	Insta-Gel Plus
GUM	<i>Guide of Uncertainty in Measurements</i>
SNR	Relação Sinal Ruído

SUMÁRIO

I - INTRODUÇÃO	1
II - FUNDAMENTOS TEÓRICOS	4
2.1 Aplicações clínicas do ^{223}Ra	4
2.1.1 Câncer de Próstata (PCa) e Câncer de Próstata resistente a castração (CPRC)4	
2.1.2 Metástase Óssea em CRPC/CPHR.....	6
2.1.3 Terapia por ^{223}Ra	9
2.1.4 Dosimetria Interna com ^{223}Ra	11
2.2 Características do ^{223}Ra	15
2.2.1 Cadeia de decaimento	15
2.2.2 Principais emissões de fótons	20
2.2.3 Principais emissões de partículas	23
2.2.4 Características de produção	24
2.3 Padronização Primária da Atividade.....	25
2.3.1 Métodos de Padronização Primária da Atividade.....	27
2.3.1.1 Cintilação Líquida	28
2.3.2 Preparo das fontes.....	30
2.3.3 Método de Contagem por Coincidência - $4\pi\beta (CL) - \gamma$	31
2.3.3.1 Expressão para o Cálculo de Contagem por Coincidência $4\pi\beta (CL) - \gamma$	32
2.3.3.2 Método da Extrapolação da Função Eficiência	34
2.3.4 Método de Contagem por Anti-coincidência - $4\pi\beta (CL) - \gamma$	35
2.3.4.1 Expressão para o Cálculo de Contagem por Anti-coincidência $4\pi\beta$	
$(CL) - \gamma$	36
2.3.4.2 Contagem de Anti-coincidência em Tempo Vivo	38
2.3.5 Estimativa das Incertezas de Medição	40
2.4 Métodos de Medição de Referência	41
2.4.1 Método de Espectrometria Gama	42
2.4.2 Determinação de Incertezas de Medição	46
2.4.3 Câmara de Ionização do Tipo Poço	46
III – METODOLOGIA	48
3.1 Descrição da Instrumentação	48
3.1.1 Sistema de Coincidência.....	49
3.1.2 Sistema de Anti-coincidência	50

3.1.3 Sistema de Espectrometria HPGe	51
3.1.4 Sistema de Câmaras de Ionização	52
3.2 Preparação das amostras	53
3.3 Métodos de Aquisição de Dados e de Correções	55
3.3.1 Sistema de Coincidência.....	57
3.3.2 Sistema de Anti-coincidência	58
3.3.3 Sistema de Espectroscopia HPGe.....	59
3.3.4 Sistema de Câmaras de Ionização	60
IV - RESULTADOS E DISCUSSÕES	61
4.1 Sistema de Coincidência.....	61
4.2 Sistema de Anti-coincidência	63
4.3 Sistema de Espectrometria	67
4.3.1 Aquisição de imagens	80
4.4 Sistema de Câmaras de Ionização.....	82
4.5 Comparação dos resultados.....	85
V - CONCLUSÕES	88
APÊNDICE I.....	100
APÊNDICE II.....	103

I - INTRODUÇÃO

O radionuclídeo Rádio-223 (^{223}Ra) possui aplicações em diversos campos das atividades humanas, por exemplo, como traçador submarino para auxiliar na determinação das quantidades de sedimentos depositados na superfície das águas marinhas e das taxas das misturas da matéria orgânica dissolvida no solo submarino costeiro (ANNETT et al, 2013; MOORE, 2000; SANTOS e TAYLOR, 2009). Este radionuclídeo apresenta meia-vida de 11,4354(17) dias (COLLINS et al, 2015a) por meio de uma cadeia de decaimento até atingir o Chumbo-207 (^{207}Pb) estável.

A aplicação do ^{223}Ra na área médica ocorre principalmente pela observação de cinco processos de decaimento que emitem partículas alfa e três decaimentos betas, sendo todos aproveitados diretamente para terapia, pois possuem um alcance de poucos milímetros e alta transferência linear de energia (*Linear Energy Transfer* - LET), garantindo a dose de radiação necessária para causar a morte de células tumorais e baixa probabilidade de atingir células saudáveis circunvizinhas. Ademais, quando utilizado na forma de dicloreto de ^{223}Ra , foi constatada boa eficiência em conceder sobrevida aos pacientes acometidos por Câncer de Próstata Resistente a Castração (CPRC) com metástases ósseas sintomáticas e sem metástases viscerais conhecidas (PARKER et al, 2013). Na literatura pode-se verificar que foram realizados estudos de fases II e III de forma randomizada, duplo-cego e controlado por placebo, em uma amostra de 921 pacientes com CPRC não elegíveis ao tratamento tradicional, ou que recusaram o uso do docetaxel (medicamento mais comumente utilizado neste perfil de pacientes). Foi observada mediana de aproximadamente quatro meses na sobrevida de pacientes que realizaram a terapia com o medicamento que contém o ^{223}Ra (PARKER et al, 2013; NILSSON et al, 2007).

Em face à ampliação dessas pesquisas e ao uso do ^{223}Ra em diversos segmentos da sociedade, em especial na área médica onde a discrepância entre a atividade prescrita e a atividade efetivamente administrada devem ser minimizadas, percebeu-se a necessidade de padronizar, de forma primária e secundária, o radionuclídeo nas diversas chaves metrológicas.

O NIST - *National Institute of Standards and Technology* e o NPL - *National Physical Laboratory* realizaram medições para determinação da atividade de soluções de ^{223}Ra de forma absoluta. No ano de 2010 o NIST (CESSNA e ZIMMERMAN, 2010) realizou a

primeira padronização deste radionuclídeo por intermédio da Cintilação Líquida (CL) sob o método da eficiência do padrão do ^3H e contador proporcional no CIEMAT/NIST (COURSEY et al, 1986; ZIMMERMAN e COLLÉ, 1997). Em 2014, o NPL realizou uma nova padronização do ^{223}Ra de forma independente pelos métodos CIEMAT/NIST - *Centro de Investigaciones Energéticas Medioambientales y Tecnológicas* e técnica de contagem por coincidência $4\pi(\text{LS})\alpha\beta\text{-}\gamma$ (KEIGHTLEY e PARK, 2007; KEIGHTLEY e WATT, 2002) quando encontrou divergência da ordem de 9% sobre a calibração dos métodos relativos (KEIGHTLEY et al, 2015). Este fato levou o NIST a realizar uma republicação dos seus dados no ano de 2015, onde a expressiva divergência foi solucionada quando utilizaram os métodos LTAC - *Live-Timed Anticoincidence Counting*, TDCR, CIEMAT/NIST e espectrometria com detector de germânio (ZIMMERMAN et al, 2015).

A partir da padronização primária, alguns laboratórios publicaram avaliações sobre o radionuclídeo, como a determinação da meia vida, tanto por método direto por técnicas de cintilação líquida (CIEMAT/NIST e TDCR- *Triple-to-Double Coincidence Ratio*) quanto por câmara de ionização (COLLINS et al, 2015a; KOSSERT et al, 2015). Ambos os trabalhos apresentaram uma incerteza associada à meia-vida do ^{223}Ra menor que as demais disponíveis na literatura, acarretando em melhor precisão para futuras medições de padronização primária deste radionuclídeo.

Medições realizadas no espectrômetro de germânio apresentaram dispersão elevada (aproximadamente 18%) para picos γ expressivos e acima de 100 keV do ^{223}Ra e seus filhos, que estimulou ao NPL a apresentar novas probabilidades de emissão gama e respectivas incertezas associadas para as principais emissões γ dos radionuclídeos progenitores da cadeia de decaimento do ^{223}Ra (KEIGHTLEY et al, 2015; COLLINS et al, 2015b).

Embora na medicina a rastreabilidade de medições radioativas não seja um requisito regulatório na maioria dos países, a ISO 17025 e o TRS 454 publicado pela Agência Internacional de Energia Atômica – AIEA (IAEA – *International Atomic Energy Agency* (IAEA, 2006) recomenda que os laboratórios metrológicos providenciem meios para realização de aferições de ativímetros (medidor de atividade) utilizados em serviços de medicina nuclear (além de fornecedores de radioisótopos, de radiofármacos e radiofarmácias em geral) com objetivo de calibrar todas as instrumentações nucleares relativamente utilizando-se fontes que possuam rastreabilidade, sob padronizações nacionais ou internacionais. É importante que esta calibração seja repetida ao longo do tempo e que a

exatidão do medidor de atividade (ativímetro) seja de até 5 % (AIEA, 2006; ZIMMERMAN e JUDGE, 2007). Intercomparações são recomendadas a cada ciclo de 2 anos.

Neste diapasão é possível conceber um imbróglgio relevante, pois os principais centros, inclusive o Brasil, já autorizaram o uso do medicamento em membros da população, contudo ainda há ausência de consenso ou concordância multicêntrica sobre a padronização ^{223}Ra , visto que não houve estudo de intercomparação entre os diversos laboratórios membros das regiões metrológicas em decorrência da baixa quantidade de centros que já possuem em seu escopo a padronização do ^{223}Ra , ou pela dificuldade de organizar a comparação deste radionuclídeo.

Atualmente, o fornecedor do medicamento envia aos potenciais clientes amostras calibradas na planta de produção do ^{223}Ra e estes são utilizados antes do início do tratamento para obter o fator de ganho do medidor de atividade (*dial setting*) específico para o radionuclídeo de interesse. Este serviço deve ser acompanhado por um laboratório de metrologia com instrumentação padronizada e provido de rastreabilidade.

Considerando que há outras diversas fontes de incerteza desde a precisão e capacidade de reprodutibilidade do medidor de atividade, como a destreza do profissional que administra o medicamento, é possível notar a relevância prática na obtenção da padronização com baixa discordância multicêntrica para o radionuclídeo ^{223}Ra . Pesquisas ou atividades rotineiras que utilizam o radionuclídeo necessitam de padronização confiável e consensual para que se obtenham resultados igualmente aceitáveis. O teor deste trabalho visa colaborar para este avanço tanto no âmbito do Brasil, quanto internacionalmente.

Este trabalho propõe padronizar por métodos primários o ^{223}Ra e métodos relativos contemplando medições na região dos raios X, que não foi investigada pelos dois laboratórios de metrologia que, anteriormente a este trabalho publicaram resultados relativos à padronizações deste radionuclídeo na literatura (NIST e NPL). Fótons desta região de raios X são utilizados nas clínicas para a realização de imagens médicas dos pacientes administrados com ^{223}Ra , trazendo a esse trabalho relevância científica e ineditismo frente às publicações anteriores.

II - FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 Aplicações clínicas do ^{223}Ra

O ^{223}Ra é um radionuclídeo que foi utilizado no Brasil pela primeira vez no ano de 2017 cujo registro como medicamento sob o nome de Xofigo® existe desde 2015 (BRASIL, 2015). Nos EUA e na Europa foi autorizado desde 2013 (Portal FDA, 2013; Portal EMA/CHMP, 2013). Sua ação no organismo humano ocorre pela mimetização dos íons de cálcio onde sua maior zona de absorção ocorre nas novas áreas de formações ósseas, proeminentemente nas metástases ósseas. Ele entrega sua energia principalmente por meio das partículas pesadas α que possuem um curto alcance (até 100 μm), geradas pelas desintegrações nucleares do próprio ^{223}Ra e seus filhos. Seu alto LET-*linear energy transfer* (Transferência Linear de Energia) permite um tratamento considerado adequado, visto que é capaz de causar dano letal às células que o absorvem e mínimo dano às células vizinhas (PARKER et al, 2013). No projeto ALSYMPCA-*ALpharadin in SYMptomatic Prostate Cancer* (Alpharadin® no câncer de próstata sintomático) foram analisados mais de 900 pacientes com câncer de próstata resistente à castração (CPRC), onde o resultado de sobrevida foi cerca de 30% melhor quando comparado ao grupo tratado por placebo (BELLMUNT, 2013; PARKER et al, 2013).

2.1.1 Câncer de Próstata (PCa) e Câncer de Próstata resistente a castração (CPRC)

Segundo dados da base do INCA (Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva), no período entre 2010 e 2014, 13,39 % dos homens acometidos pelo PCa morreram em decorrência de complicações causadas pela doença. Neste mesmo período, 78,19% possuíam idade acima de 60 anos, 16,69% entre 50 e 59 anos e 5,12% menos que 50 anos. Em 2014, o câncer de próstata, identificado como primário, foi responsável por 14,45 mortes a cada 100.000 homens no Brasil, aparecendo como a segunda maior taxa de mortalidade. Este posicionamento é sustentado desde o ano de 1998, quando esta taxa ultrapassou as do câncer de estômago. Considerando apenas as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, o PCa foi a maior taxa de mortalidade no ano de 2014 (Portal INCA, 2017).

Para o ano de 2016, foi conjecturado 61.200 novos casos de PCa no Brasil correspondendo a um risco estimado de 61,82 novos casos a cada 100.000 homens. O PCa é o décimo quinto em mortes por câncer, responsável por 6% do total de mortes atribuídos à doença no mundo. Com o aumento da expectativa de vida, é esperado que o número de novos casos de PCa aumente aproximadamente 60%. É considerado bom resultado pelos padrões atuais uma sobrevida de 5 (cinco) anos daqueles que forem acometidos pela malignidade (INCA, 2015).

Através da análise do PSA-*Prostate-specific antigen* (Antígeno Prostático Específico) conjuntamente à informação do toque retal é possível diagnosticar precocemente o PCa, antes mesmo da formação de metástases (CHARHON et al., 1983; SEIDENFELD et al., 2000). Ainda assim, segundo estudo dinamarquês, são evidenciadas metástases ósseas em aproximadamente 3% dos novos casos (NØRGAARD et al., 2010). O diagnóstico por imagem cintilográfica e o exame de raios X convencional são os principais métodos de investigação de metástases ósseas, embora ambos subestimem a prevalência da doença. Ainda que sejam utilizadas modernas tecnologias de imagem como a ressonância magnética nuclear (RMN) ou a tomografia por emissão de pósitrons (*PET-Positron Emmission Tomography*), os três parâmetros principais a serem avaliados - a sensibilidade, a acurácia e a especificidade para identificação das metástases ósseas - podem variar entre 62% á 100% cada, sendo que nenhum método de imagem supracitado atinge 100% nos três parâmetros (TOMBAL e LECOUVET, 2011).

Uma das formas de tratamento do PCa avançado é a terapia hormonal que pode ser realizada, segundo a recomendação da Associação Europeia de Urologia, pela supressão androgênica que tem como objetivo a redução dos níveis dos hormônios masculinos. Os andrógenos principais são a testosterona e a diidrotestosterona (DHT) que são produzidos em sua maioria pelos testículos com a colaboração das glândulas suprarrenais. Esses hormônios estimulam o crescimento das células do PCa e suas metástases; contudo, quando a circulação destes é reprimida ou são impedidos de adentrarem nas células cancerígenas da próstata, na maioria dos casos, os tumores diminuem de tamanho ou crescem mais lentamente por um período temporal. A terapia hormonal poderá ser realizada por castração cirúrgica (Orquiectomia Bilateral), terapia com análogo do LHRH-*Luteinising hormone-releasing hormone* (Castração Química), antagonista da LHRH, antiandrogênicos (medicamentos que bloqueiam a função dos Andrógenos) etc. O PCa daqueles pacientes que não respondem mais aos tratamentos hormonais são classificados como hormônio refratário, ou castração

resistente. Os pacientes que possuem câncer de próstata hormônio refratário (CPHR) são aqueles que foram submetidos ao tratamento hormonal, mas não houve a resposta esperada sob múltiplas tentativas de seleção da terapia hormonal, ou seja, os níveis de testosterona se mantiveram altos. Por outro lado, o câncer de próstata resistente à castração (CPRC) ainda permanece evoluindo apesar dos níveis de testosterona estarem baixos como esperado pela aplicação da terapia hormonal (HEIDENREICH et al., 2014).

2.1.2 Metástase Óssea em CRPC/CPHR

Pacientes com câncer avançado de mama e próstata desenvolvem frequentemente metástases ósseas, sendo provável que a maior parte do sofrimento e morte estejam relacionados a estas metástases. Elas são habitualmente silenciosas e geralmente estão concatenadas às fortes dores nos ossos que podem ser intratáveis (MUNDY, 2002; FUTAKUCHI et al., 2016). Mais de 90% dos pacientes com CRPC ou CPHR possuem evidências de imagens positivas para metástases ósseas e estas são as maiores responsáveis pelas causas de morte e incapacidade (TANNOCK., et al., 2004; ROODMAN, 2004).

Metástase, por definição, é um processo múltiplo que envolve a implantação de um foco tumoral à distância, decorrente da invasão tecidual pelo tumor primário, embolização, sobrevivência na circulação sanguínea ou no sistema linfático, fixação em capilar distante, extravasamento e crescimento no microambiente do tecido alvo (MUNDY, 2002; FUTAKUCHI, 2016).

Células metastáticas necessitam completar todas as etapas de seu processo de formação e cada etapa deste é um potencial alvo de terapia para reversão, ou para prevenção da doença (FIDLER, 1995b). Em todas as etapas, o ambiente é hostil e a sobrevivência das metástases é improvável, levando autores especializados a compararem estas células a atletas de múltiplas habilidades, força e resistência (FIDLER, 2003; FIDLER, 1995a). A figura 1 demonstra o ciclo de formação das metástases ósseas, onde a neoplasia maligna primária promove nova formação de vasos sanguíneos e estes permitem a invasão de células cancerígenas que são conduzidas em seu interior a diversas regiões do corpo com alto potencial de fixação nos leitos capilares nos ossos. Agregados de múltiplas células sanguíneas contendo as células malignas eventualmente formam uma embolia que aprisionam estas células nos ossos. Então, estas células podem aderir às células endoteliais para extravasarem

dos vasos sanguíneos. Após adentrar nos ossos, elas são expostas ao microambiente que pode conceder os requisitos mínimos para o crescimento das metástases.

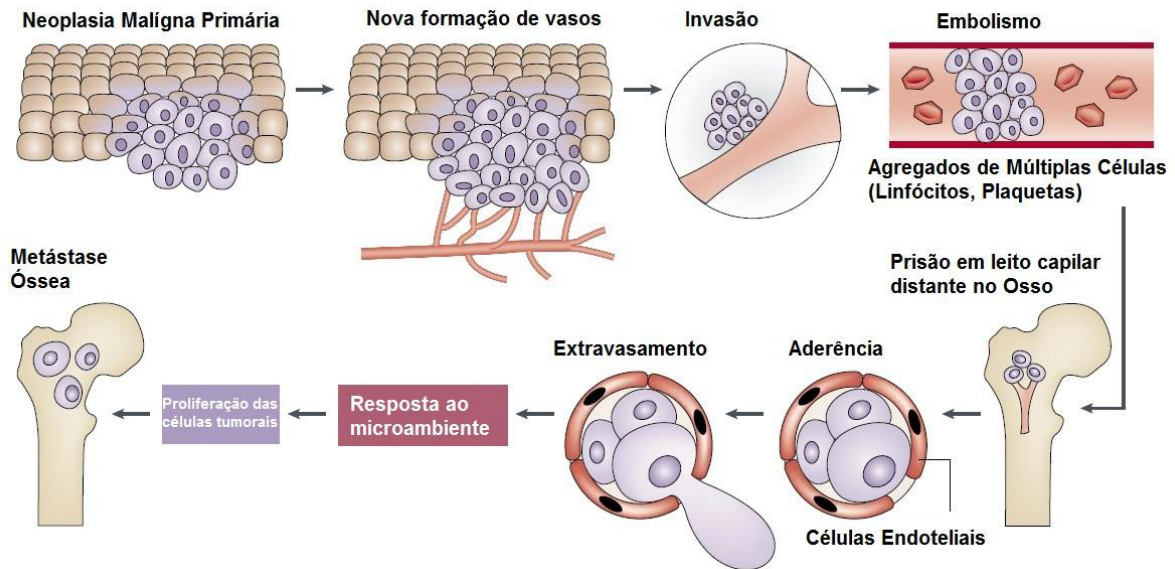


Figura 1: Ciclo de formação de metástases ósseas. Fonte: Adaptado de (MUNDY 2002)

As lesões de metástases ósseas possuem dois padrões, osteolíticas ou osteoblásticas, onde a primeira é mais destrutiva, acarretando na diminuição de massa óssea, deixando os ossos mais frágeis e sujeitos a fraturas. A segunda é construtiva, acarretando numa área mais densa (esclerótica) podendo causar compressão da medula espinhal, síndromes causadas pela compressão de diversos nervos, entre outros (GUISE et al., 2006; CLARE et al., 2005; CLEELAND, 2006). Para os pacientes acometidos pelo câncer de próstata como neoplasia primária, a metástase óssea mais provável é do tipo osteoblástica, embora seja possível encontrar nestes pacientes lesões osteolíticas, ou até mesmo ambos os tipos (MUNDY, 2002; CHARHON et al., 1983; GUISE et al., 2006).

Os mecanismos básicos responsáveis pelas metástases ósseas osteoblásticas estão diretamente relacionados com a formação natural fisiológica dos ossos, caracterizados pelo desequilíbrio que acarreta o excesso de osteoblastos ou a escassez de osteoclastos. Os eventos celulares responsáveis pela contínua remodelação óssea passam por dois processos principais, iniciando-se pela ação dos osteoclastos, que são responsáveis pela remoção das células ósseas desgastadas pelo tempo, seguida pela produção de colágeno executadas pelos osteoblastos. Ao fim do processo, o cálcio adere a este sítio completando o ciclo de renovação óssea (MUNDY, 2002).

Os hormônios atuam em diversas etapas deste procedimento regulando múltiplas ações e inibindo receptores com o objetivo de manter o equilíbrio em cada passo do processo, o que igualmente viabiliza a ação do tratamento hormonal em diversas fases. Durante a renovação da matriz óssea ocorre a regulação da proliferação e diferenciação dos osteoblastos e da apoptose dos osteoclastos. A proliferação de osteoblastos é regulada por fatores de crescimento como o *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), *Insulin-like Growth Factors* (IGFs), *Fibroblast Growth Factors* (FGFs) e *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), conforme pode ser observado na figura 2. As apoptoses das células osteoclásticas são induzidas pelo TGF- β , mas também por outras drogas como os estrogênios e os bisfosfonatos. Durante o processo de remodelação óssea natural da fisiologia humana, a liberação de TGF- β como consequência da reabsorção, que serve como um indutor natural da apoptose dos osteoclastos, acarreta a limitação da vida útil destas células impedindo a reabsorção contínua e garantindo o equilíbrio entre a produção e a remodelação. As *Bone Morphogenetic Proteins* (BMPs) agem predominantemente para estimular a diferenciação dos osteoblastos. Nos pacientes acometidos por metástases ósseas osteoblásticas, algum destes fatores de crescimento que são liberados pelas células tumorais podem causar a diferenciação dos osteoblastos e a posterior formação óssea, acarretando em um desequilíbrio na relação produção/remodelação (MUNDY, 2002).

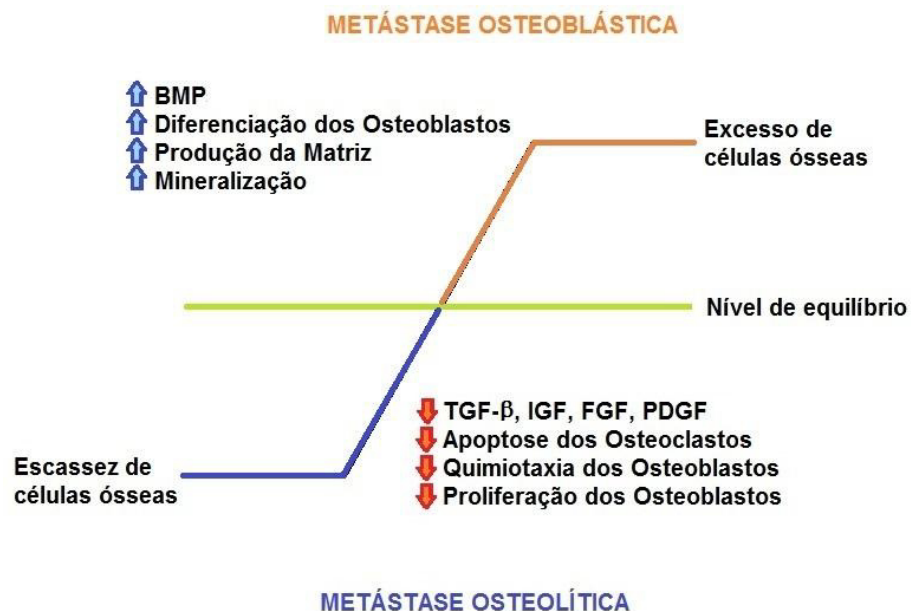


Figura 2: Principais fatores que influenciam na regulação da proliferação e diferenciação dos osteoblastos e da apoptose dos osteoclastos.

Quando o desequilíbrio é constatado e o tratamento hormonal não surte efeito, o tratamento por ^{223}Ra é um caminho plausível, visto este ser capaz de mimetizar o íon cálcio e

atuar no interior das células metastáticas que possuem alto consumo deste íon (PARKER et al, 2013). Um organismo equilibrado possui 99% do cálcio do corpo no tecido ósseo sob forma de cristais de hidroxiapatita, e 1% permanece disponível para ser mobilizado pelo processo de remodelação. Os íons de cálcio removidos do tecido ósseo são levados à corrente sanguínea pelos ósteons para compensar aqueles íons de cálcio que foram consumidos pelo processo de remodelação, garantindo a manutenção dos níveis de cálcio no sangue (GARTNER e HIATT, 2011).

2.1.3 Terapia por ^{223}Ra

O tratamento utilizando ^{223}Ra apresentou melhores resultados dentre as possíveis terapias com uso da radiação ionizante para pacientes acometidos por CRPC ou CPHR. Outrossim, os pacientes com metástases esqueléticas frequentemente possuem doenças quimioresistentes (BRULAND et al, 2006).

A técnica da radioterapia inevitavelmente irradia células saudáveis localizadas próximas ao tumor com a mesma dose de radiação recebida pelas células que delineiam as lesões. Ademais, metástases esqueléticas são geralmente múltiplas e são frequentemente distribuídas por todo o eixo axial do esqueleto. No caso de múltiplas metástases nas vértebras e na pélvis a chance de supressão da medula óssea aumenta. O tratamento usualmente escolhido na radioterapia é o protocolo de dose única de 8,0 Gy na maioria dos pacientes como indicação de alívio de dor, contudo, há outros protocolos como o fracionamento de 20 Gy em cinco seções durante uma semana, ou 30 Gy em três seções durante duas semanas (BRULAND et al., 2006; SZE et al., 2003; WU et al., 2003; NILSSON, et al., 2007).

Tratamentos por radiofármacos que levam o material radioativo até as áreas de alta atividade osteoblástica colaboram para solucionar a complexidade da multiplicidade das lesões, onde através do Ca-OH-apatita (hidroxiapatita) os análogos do cálcio e fosfonatos irão se ligar e permitir que os radionuclídeos depositem sua dose de forma localizada (HENRIKSEN et al., 2002). Os radiofármacos precursores do ^{223}Ra para esta terapia foram ^{89}Sr , ^{32}P , ^{186}Re , ^{188}Re , $^{117\text{m}}\text{Sn}$ e $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ (fosfato de etilenodiaminotetrametileno), todos emissores de partículas β^- (exceto $^{117\text{m}}\text{Sn}$ - elétrons de conversão) com alcance máximo entre 4 e 10 mm. Todos foram utilizados exclusivamente como paliativo à dor óssea, sem concessão

de sobrevida. Este alcance destas partículas β^- ocasionou entrega de uma dose de radiação considerada alta na medula óssea, criando limitação ao tratamento pela toxicidade radiológica causada à medula (ATKINS, 1998; BRULAND et al., 2006; LEWINGTON, 2005).

Em dessemelhança às partículas β^- , conforme apresentado na figura 3, as partículas α entregam suas respectivas energias de forma mais localizada com um curto alcance (até 100 μm), o que permite classificá-las como de alto LET. Estas características ajudam a preservar a medula óssea, pois estas partículas entregam menor dose aos tecidos circunvizinhos às metástases invadidas pelo ^{223}Ra (BRULAND et al, 2006; KVINNSLAND et al, 2001). Por outro lado, as células que absorvem as partículas α induzem predominantemente duplas quebras não reparáveis no DNA destas células, acarretando em apoptose celular (BRULAND et al, 2006; RITTER et al, 1977). A distribuição espacial da hidroxiapatita dentro do tumor osteoblástico facilita a distribuição do radionuclídeo por todo o volume do tumor. Além disso, as micrometástases em fase inicial podem igualmente ser eliminadas pela irradiação da partícula α (BRULAND et al, 2006).

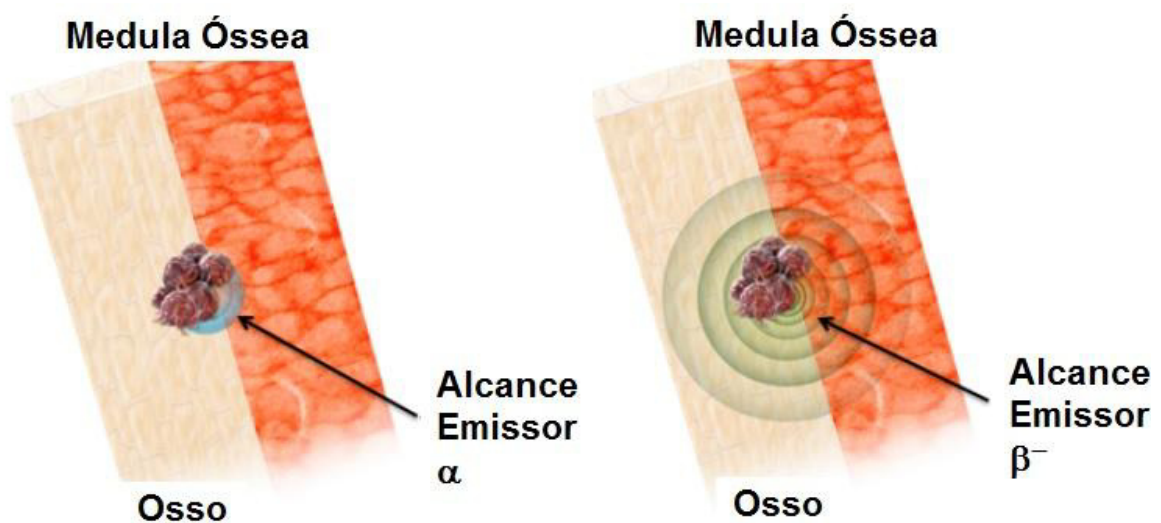


Figura 3: Alcance da partícula α : entre 2 até 10 células, alto LET e alta probabilidade de dupla quebra no DNA; Alcance da partícula β^- : entre 10 até 1.000 células. Fonte: Adaptado do Portal (ROYAL SURREY 2017).

A otimização mais adequada diante dos mecanismos supracitados apontou para a posologia de 55 kBq/kg, em seis doses, a ser administrada a cada 4 semanas. O estudo ALSYMPCA fase III demonstrou através de uma amostra de 921 pacientes controlados por placebo, randomizado e sob dupla ocultação, que o uso do ^{223}Ra nesta posologia eleva a sobrevida dos pacientes de 14,9 meses frente a 11,3 meses daqueles que foram tratados por

placebo, com taxa de risco de 0,70 sob um intervalo de confiança de 95%. O ^{223}Ra foi associado a baixa probabilidade de supressão da medula e de efeitos colaterais (PARKER et al, 2013).

Além do ^{223}Ra , outras três drogas surgiram como elegíveis ao uso no tratamento do mesmo perfil de pacientes, ou seja, acometidos por CPRC ou CPHR com metástases ósseas (mCPRC ou mCPHR). Cada uma possui um mecanismo de ação distinto, são elas: Acetato de abiraterona, taxane (cabazitaxel) e enzalutamida. O desafio atual consiste na melhor escolha de associações entre os medicamentos de modo que a sobrevida do paciente seja maximizada e os efeitos da doença sejam minimizados. O papel do ^{223}Ra apresenta uma vantagem particular nessas associações, pois sua toxicidade está relacionada à supressão da medula óssea facilitando sua combinação a qualquer medicamento que possua efeitos colaterais e mecanismos de saturação sobre outros órgãos (OUDARD e COURBON, 2017).

2.1.4 Dosimetria Interna com ^{223}Ra

A eficiência biológica relativa (*Relative Biological Effectiveness-RBE*) pode ser aplicado para computar o efeito biológico do alto LET da radiação α considerando um fator de peso da radiação de valor igual a 5. Para efeitos estocásticos a Comissão Internacional de Proteção Radiológica (*ICRP-International Commission on Radiological Protection*) recomenda o uso do fator igual a 20 (FLUX, 2017).

A tabela 1 apresenta uma estimativa de dose equivalente após injeção de 55 kBq/kg de ^{223}Ra . Para esta análise foi utilizado o fator de peso 5, assumido para partículas α . Os dados foram calculados tendo como base o modelo de distribuição biocinético dado pela ICRP (ICRP 67, 1993) desprezando as metástases ósseas. Foi considerado neste estudo que 30% do volume injetado foi absorvido pelos ossos (BRULAND et al., 2006).

Tabela 1: Estimativa de dose equivalente nos principais órgãos para o tratamento por ^{223}Ra .

Órgão Alvo	Equivalente de Dose [Sv]
Glândulas Suprarrenais	$5,60 \times 10^{-2}$
Bexiga	$5,70 \times 10^{-2}$
Parede do Coração	$5,55 \times 10^{-2}$
Rins	$5,60 \times 10^{-2}$
Fígado	$6,35 \times 10^{-1}$
Músculo	$5,60 \times 10^{-2}$
Testículos	$5,55 \times 10^{-2}$
Superfície Óssea	13,05
Estômago	$5,60 \times 10^{-2}$
Intestino Delgado	$5,65 \times 10^{-2}$
Intestino Grosso Superior	$1,68 \times 10^{-1}$
Intestino Grosso Inferior	$3,67 \times 10^{-1}$
Pele	$5,55 \times 10^{-2}$
Pulmão	$5,55 \times 10^{-2}$
Cólon	$2,54 \times 10^{-1}$
Gônadas	$5,65 \times 10^{-2}$

Fonte: adaptado de (BRULAND et al., 2006).

Embora a estimativa apresentada seja uma informação relevante, o planejamento de tratamentos personalizados vem crescendo com o aumento do interesse na radioterapia molecular. Apesar deste radionuclídeo e seus filhos apresentarem emissão γ menor que 2%, estudos apontam para a viabilidade da realização de imagens em gama câmaras com potencial para a execução do planejamento individual e verificação da eficiência do tratamento. Desta forma, o ^{223}Ra possui características compatíveis com aqueles utilizados para o teranóstico, classificação utilizada para os radionuclídeos que são capazes de realizar terapias e diagnósticos (FLUX, 2017).

Um planejamento individualizado requer quantificação de imagens, dosimetria interna, previsão de efeitos colaterais e toxicidade, além da otimização dos parâmetros de planejamento terapêutico (FLUX, 2017). Para a realização da quantificação de imagens é necessário um protocolo de aquisição suficiente para identificação da fixação do radionuclídeo nos órgãos de interesse. No caso do ^{223}Ra , o desafio está na limitação da emissão γ supramencionada (abaixo de 2%), onde concomitantemente a emissão α corresponde a 95% (energia de 28,2 MeV) e emissão β a 3,2%. Segundo estudos recentes, as janelas de energias de 82, 154 e 270 keV com largura de janela de 20%, 15% e 10%, respectivamente, e colimador de média energia (MEGP- *Medium Energy General Purpose*) possuem sensibilidade de 69, 31 e 34 contagens por segundo por MBq [cps/MBq], respectivamente. Embora a janela de 82 keV seja a mais abundante (apresentada na figura 4),

o pico possui contribuição relevante dos raios X característicos do chumbo localizado no colimador. A velocidade de maca recomendada é de 6 cm/min e tempo de aquisição de 30 minutos (HINDORF et al., 2012; FLUX, 2017).

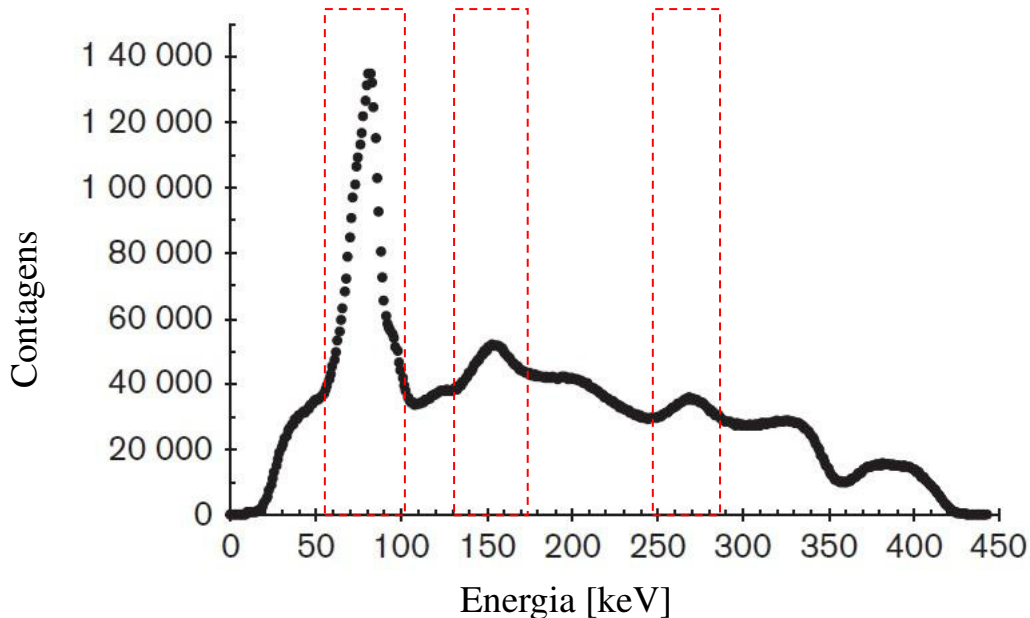


Figura 4: Espectro de emissão γ adquirido por uma gama câmara Philips (Detector NaI).
Fonte: adaptado de (HINDORF et al., 2012).

Estudos mais profundos quanto ao pico de 82 keV relatam que a largura a meia altura (*Full Width at Half Maximum- FWHM*) da resolução espacial é de 11 mm em todos os picos. Esta resolução espacial pode levar a um efeito de volume parcial para volumes inferiores a 30 mm de diâmetro (HINDORF et al., 2012; FLUX, 2017). Há outros estudos que recomendam outras metodologias, como um estudo de caso que selecionou apenas as janelas de 82 e 154 keV, com janela de energia de 20% e 30 minutos de aquisição (PACILIO et al., 2016).

A dosimetria da medula óssea pode ser obtida a partir de imagens ou de amostras do sangue (HINDORF et al., 2010). Para realização desta dosimetria é necessário assumir um modelo biocinético, onde o mais atual encontra-se em documentos da ICRP. É considerado que 25% do radio administrado será localizado nos ossos, preferencialmente nas atividades osteoblásticas (ICRP 67, 1993; ICRP 103, 2007). Outrossim, foi constatada rápida eliminação do ^{223}Ra , tanto na análise de amostra sanguínea, quanto na análise de quantificação de imagens (FLUX, 2017).

A figura 5 apresenta um exemplo de imagem de ^{223}Ra adquirida nas condições

sugeridas pela literatura acima citada.

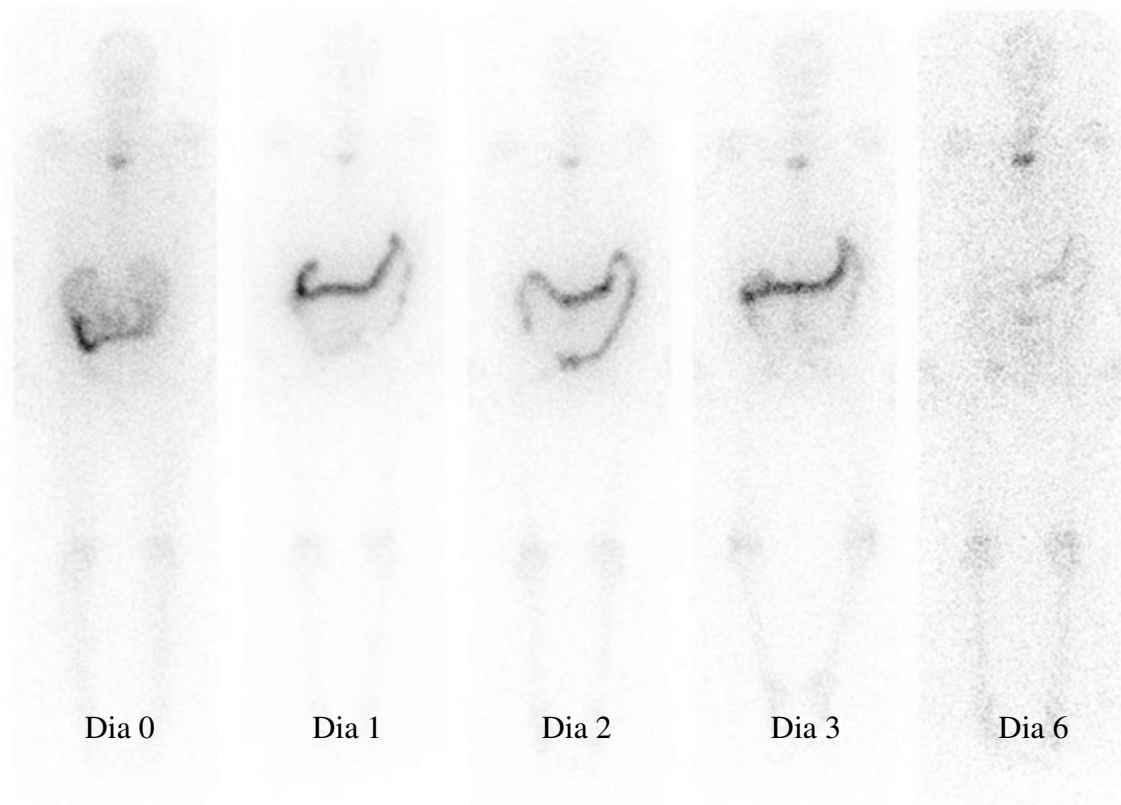


Figura 5: Aquisição em posição anterior do ^{223}Ra em dias 0, 1, 2, 3 e 6 sob administração de 55 kBq/kg. Fonte: Adaptado de (FLUX, 2017).

A tabela 2 apresenta a dose absorvida entregue na superfície dos ossos e na medula óssea pelos radionuclídeos mais comumente utilizados para terapia de metástases ósseas sob condições típicas de posologia. Os valores foram embasados a partir dos níveis de atividades administradas registrados na literatura (LASSMANN e NOSSKE, 2013; CHITTENDEN et al., 2015; BODEI et al., 2008).

Tabela 2: Dose Absorvida Total na superfície óssea e medula óssea a partir de radionuclídeos utilizados para terapia de lesões ósseas.

Tecido Alvo	Dose Absorvida Total [Gy]				
	$^{89}\text{Sr}^{\text{a}}$	$^{153}\text{Sm}^{\text{b}}$	$^{186}\text{Re}^{\text{c}}$	^{223}Ra (ICRP) ^d	^{223}Ra (medida) ^e
Superfície Óssea	2,6	17,6	1,8	17,3	54-303
Medula Óssea	1,7	3,9	1,7	1,7	4-23

Fonte: Adaptado de (FLUX, 2017).

^a Atividade fixada em 150 MBq.

^b Atividade administrada de 37 MBqkg⁻¹, embasada sob um homem de 70 kg.

^c Atividade administrada 1295 MBq.

^{d,e} Seis administrações de 55 kBqkg⁻¹, embasada sob um homem de 70 kg.

2.2 Características do ^{223}Ra

Na atualidade, o ^{223}Ra tem sido utilizado no tratamento de pacientes com metástases ósseas decorrentes do câncer de próstata em estágio avançado, como detalhado no item 2.1. Este radionuclídeo também é aplicado no auxílio ao processo de determinação das quantidades de sedimentos depositados na superfície das águas marinhas e das taxas das misturas de materiais orgânicos dissolvidos no solo submarino (ANNETT et al, 2013; MOORE, 2000; SANTOS et al, 2009). Estas aplicações aproveitam particularidades do próprio isótopo radioativo e seus filhos da cadeia de decaimento. Esta cadeia é considerada complexa com 8 (oito) possíveis filhos, onde entre os mais prováveis, a maior meia-vida é de aproximadamente 36 minutos (COLLINS et al, 2015a).

2.2.1 Cadeia de decaimento

Este radionuclídeo pode ser obtido naturalmente a partir da cadeia de decaimento do Urânio-235 (^{235}U), como pode ser observado na figura 6. Nesta cadeia, a ocorrência natural do ^{223}Ra possui probabilidade de 0,7200(51)% (ROSMAN e TAYLOR, 1998; COLLINS et al, 2015b). O primeiro filho do rádio radioativo é o isótopo igualmente radioativo do radônio, onde a figura 7 apresenta o esquema de decaimento do ^{223}Ra para o ^{219}Rn . Buscando um melhor arranjo de equilíbrio energético no núcleo, o ^{223}Ra emite uma partícula alfa (α) por 100% das transições até diversos estados excitados do ^{219}Rn (CHECHEV et al, 2011c) perfazendo uma meia vida de 11,4354(17) dias (COLLINS et al, 2015a). Há um pequeno ramo de decaimento espontâneo do tipo $^{223}\text{Ra} \rightarrow ^{14}\text{C} + ^{209}\text{Pb}$, via emissão de Carbono-14 (^{14}C) cuja intensidade é $4,7 \times 10^{-10}$ em relação ao ramo de decaimento α (ROSE e JONES, 1984; COLLINS et al, 2015b). Este ramo é representado na figura 8 pela linha cinza.

O ^{219}Rn decai pelo mesmo processo (emissão α) até estados excitados do Polônio-215 (^{215}Po) com meia vida 3,98(3) s (NICHOLS et al, 2011), por conseguinte este isótopo do polônio decai para o Astatíneo-215 (^{215}At) e Chumbo-211 (^{211}Pb) via emissão beta (β) e α , respectivamente. Outrossim, a probabilidade de decaimento do ^{215}Po para o ^{215}At é de 0,00023%, levando a probabilidade de transição para o ^{211}Pb ser considerada 100%. O ^{215}Po apresenta a menor meia vida entre os filhos mais prováveis cujo valor é 1,781(4) ms (CHECHEV et al, 2011a). O ^{215}At decai por emissão α para o Bismuto-211 (^{211}Bi) com 100%

de probabilidade e meia vida de 0,10(2) ms (CHECHEV et al, 2011b). Apesar da meia vida ser menor que a do ^{215}Po , é um radionuclídeo de rara ocorrência nesta cadeia de decaimento. O ^{211}Pb decai igualmente ao ^{211}Bi , contudo por emissão β sob meia vida de 36,1(2) min (KONDEV et al, 2011c). Ao atingir esta etapa da cadeia de decaimento, o ^{211}Bi decai a ^{211}Po por emissão β com probabilidade de 0,276% (LUCA et al, 2011b). Este radionuclídeo de meia vida de 2,15(2) min decai a Tálcio-207 (^{207}Tl) por emissão α com probabilidade de 99,7% (LUCA et al, 2011a). Como parte do produto do decaimento do ^{211}Bi , o ^{211}Po decai ao estável ^{207}Pb por emissão α e meia vida de 0,516(3) s (LUCA et al, 2011b). Opostamente, o ^{207}Tl decai por emissão β e meia vida de 4,774(12) min ao mesmo ^{207}Pb estável (KONDEV et al, 2011b). O decaimento extremamente improvável do ^{223}Ra ao ^{209}Pb por emissão de ^{14}C , é seguido pelo decaimento do ^{209}Pb por emissão β ao ^{209}Bi , que por sua vez decai por emissão α ao estável ^{205}Tl (ROSE e JONES, 1984; COLLINS et al, 2015b; POENARU et al, 1986; KONDEV et al, 2011a; DE MARCILLAC et al, 2003).

Um resumo da cadeia de decaimento apresentada, incluindo o ramo improvável via emissão espontânea de ^{14}C , pode ser observado na tabela 3, onde estão relacionados os radionuclídeos pais e filhos, modos de decaimento, além das respectivas probabilidades de transição e meias-vidas. Considerando apenas as transições de maior probabilidade, pode-se verificar que em toda cadeia ocorrem 5 (cinco) principais vias de decaimento por emissões α e 3 (três) principais vias por emissões β . Os radionuclídeos desta cadeia que possuem meia-vida superior a 1 hora são extremamente improváveis e, por conseguinte, considerados inexpressíveis para procedimentos experimentais de padronização do radionuclídeo e demais aplicações (COLLINS et al, 2015b).

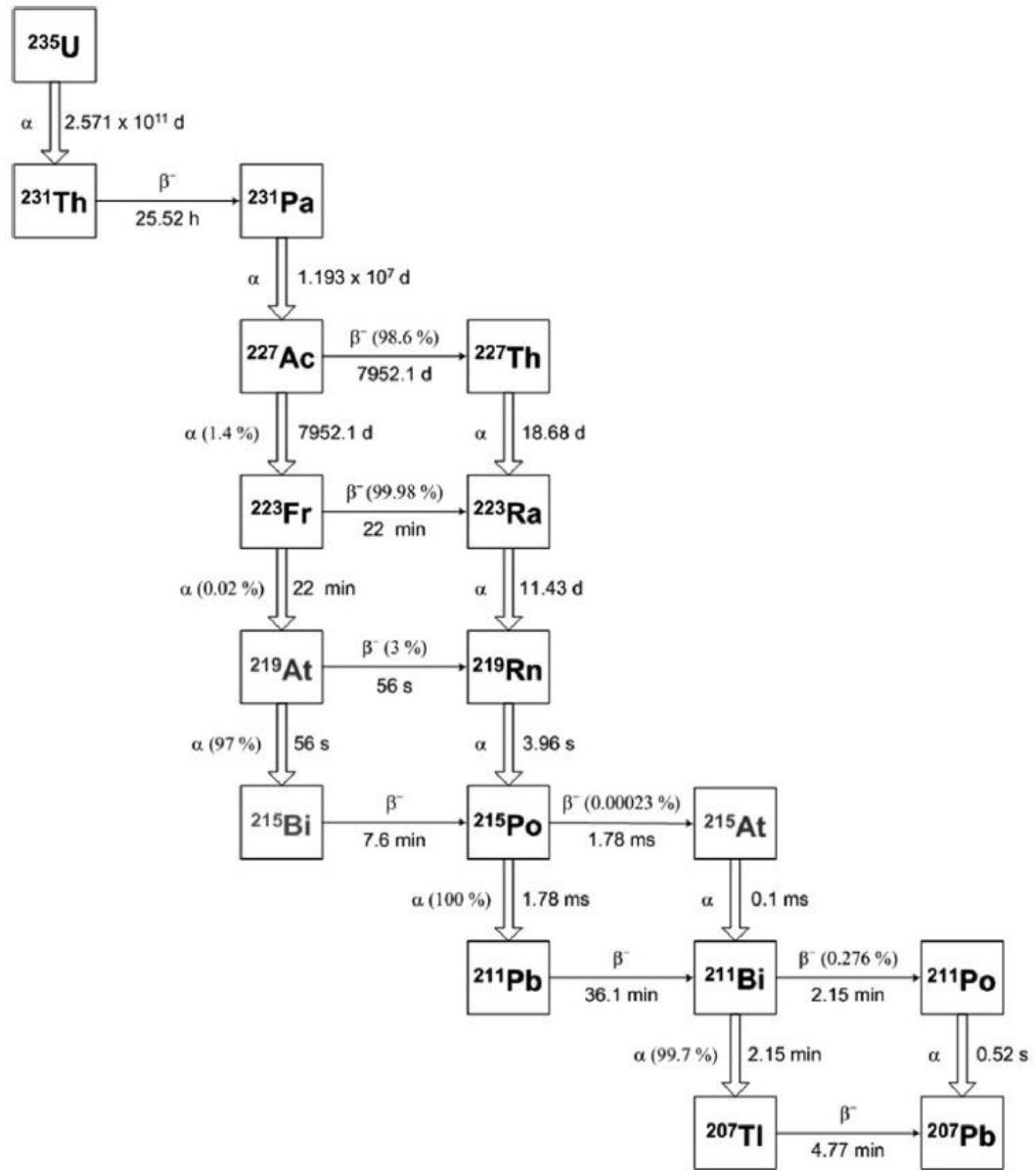


Figura 6: Cadeia natural de decaimento do ^{235}U . Fonte: (COLLINS et al, 2015b).

Tabela 3: Resumo da cadeia de decaimento do ^{223}Ra e seus filhos.

Radionuclídeo (pai)	Modo de decaimento	Radionuclídeo (filho)	Probabilidade de decaimento	Meia-Vida
^{223}Ra	α	^{219}Rn	100%	11,4354(17) dias
^{223}Ra	^{14}C	^{209}Pb	$\sim 10^{-10}\%$	
^{219}Rn	α	^{215}Po	100%	3,98(2) s
^{215}Po	α	^{211}Pb	100%	1,781(4) ms
^{215}Po	β^-	^{215}At	0,00023%	
^{211}Pb	β^-	^{211}Bi	100%	36,1(2) min
^{215}At	α	^{211}Bi	100%	0,10(2) ms
^{211}Bi	α	^{207}Tl	99,72%	2,15(2) min
^{211}Bi	β^-	^{211}Po	0,28%	
^{211}Po	α	^{207}Pb - estável	100%	0,516(3) s
^{207}Tl	β^-	^{207}Pb - estável	100%	4,774(12) min
^{209}Pb	α	^{209}Bi	100%	3,277 (15) h
^{209}Bi	α	^{205}Tl - estável	100%	$1,9 \times 10^{19}$ anos

Fontes: ^{223}Ra (CHECHEV et al, 2011c), ^{219}Rn (NICHOLS et al, 2011), ^{215}Po (CHECHEV et al, 2011a), ^{215}At (CHECHEV et al, 2011b), ^{211}Pb (KONDEV et al, 2011c), ^{211}Bi (LUCA et al, 2011b), ^{211}Po (LUCA et al, 2011a), ^{207}Tl (KONDEV et al, 2011b), ^{209}Pb (KONDEV et al, 2011a), ^{209}Bi (DE MARCILLAC et al, 2003).

O esquema de decaimento do ^{223}Ra pode ser avaliado pela figura 7. As transições γ decorrentes das transições α estão relacionadas pelas flechas verticais que interligam os níveis de energia.

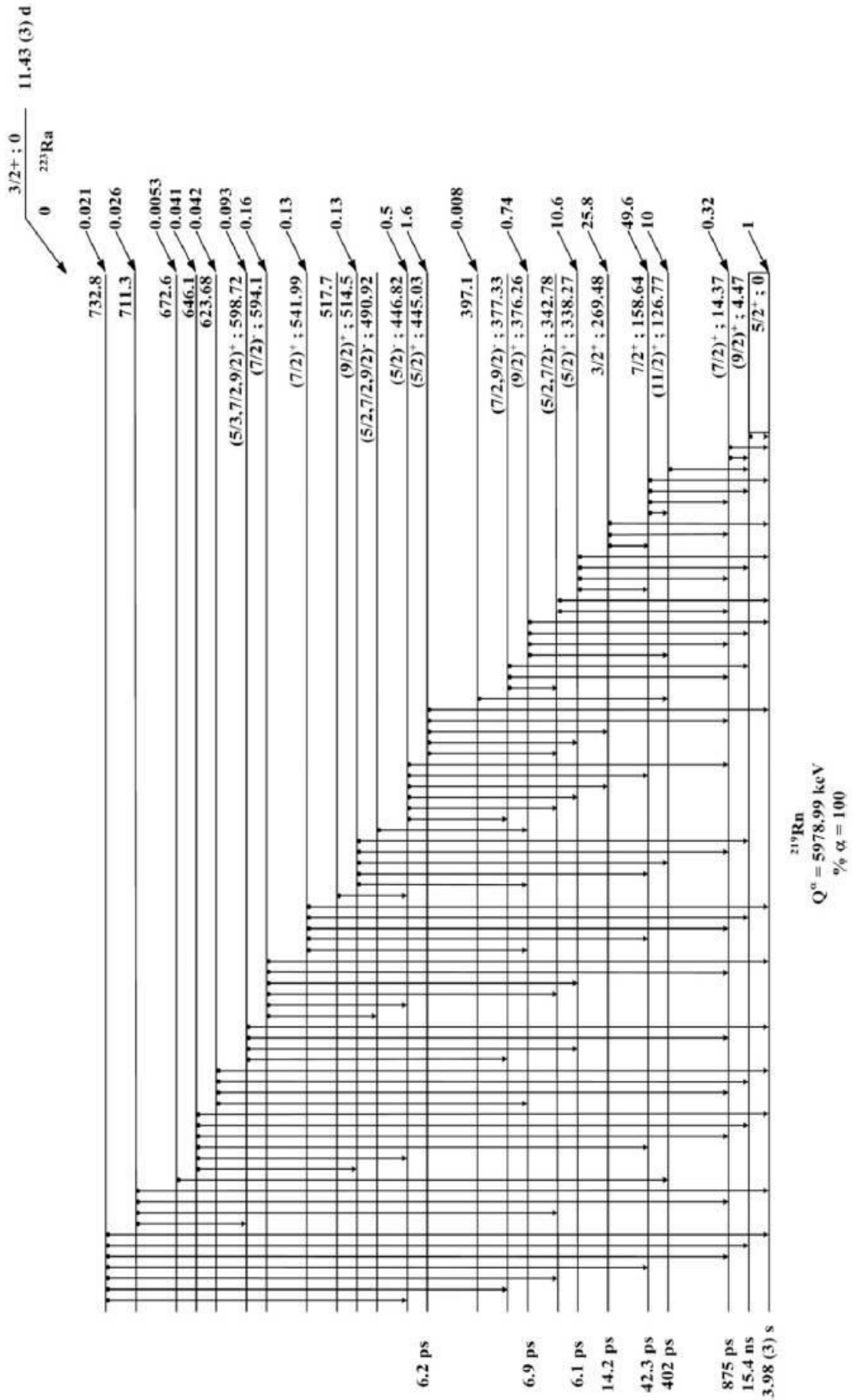


Figura 7 : Esquema de decaimento do ^{223}Ra para o ^{219}Rn . Fonte: (COLLINS et al, 2015b).

A cadeia de decaimento da figura 8 apresenta a emissão espontânea do ^{14}C e seus desdobramentos, além de todas as demais transições dos filhos do ^{223}Ra , ainda que houvesse um ramo pouco provável.

				215	216	217	218	219	220	221	222	223	224
				Ac	Ac	Ac	Ac	Ac	Ac	Ac	Ac	Ac	Ac
				214	215	216	217	218	219	220	221	222	223
				Ra	Ra	Ra	Ra	Ra	Ra	Ra	Ra	Ra	Ra
				213	214	215	216	217	218	219	220	221	222
				Fr	Fr	Fr	Fr	Fr	Fr	Fr	Fr	Fr	Fr
209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222
Rn	Rn	Rn	Rn	Rn	Rn	Rn	Rn	Rn	Rn	Rn	Rn	Rn	Rn
208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221
At	At	At	At	At	At	At	At	At	At	At	At	At	At
207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220
Po	Po	Po	Po	Po	Po	Po	Po	Po	Po	Po	Po	Po	Po
206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219
Bi	Bi	Bi	Bi	Bi	Bi	Bi	Bi	Bi	Bi	Bi	Bi	Bi	Bi
205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218
Pb	Pb	Pb	Pb	Pb	Pb	Pb	Pb	Pb	Pb	Pb	Pb	Pb	Pb
204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217
Tl	Tl	Tl	Tl	Tl	Tl	Tl	Tl	Tl	Tl	Tl	Tl	Tl	Tl
203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216

Figura 8: Cadeia de decaimento radioativo do ^{223}Ra considerando a rara emissão de ^{14}C .

2.2.2 Principais emissões de fótons

A emissão γ é um modo de decaimento originada na transição nuclear de um estado excitado para um estado de mais baixa energia (EISBERG e RESNICK, 1979)¹. A partir da figura 7 é possível observar as 19 (dezenove) possíveis emissões espontâneas da partícula α decorrente do ^{223}Ra com suas respectivas probabilidades de emissão. As linhas de energia desta figura representam os possíveis estados excitados do ^{219}Rn após a emissão α do ^{223}Ra , onde para atingir o estado fundamental é necessário emitir uma cadeia de fótons γ entre os estados de energia excitados até o estado fundamental do filho instável (^{219}Rn). Não obstante, este isótopo do radônio segue o mesmo processo apresentado na cadeia da figura 8 (JONES et al, 1998). Os fótons γ emitidos antes do estado fundamental do filho são considerados como emissão do pai, por exemplo, conforme figura 7, a partícula α com 10% de probabilidade de emissão leva o núcleo ao nível de energia 126,77 keV acima do estado fundamental do ^{219}Rn . A partir deste ponto é possível que uma emissão γ ocorra até o nível 4,47 keV, resultando em um fóton de 122,3 keV cuja probabilidade de emissão é 1,238(19)% (CHECHEV et al,

¹ EISBERG e RESNICK, 1979, p. 725.

2011c); posteriormente um fóton de 4,47 keV será emitido para que o estado fundamental seja atingido. A tabela 4 apresenta todas as emissões γ possíveis para o ^{223}Ra e seus filhos descritos na tabela 3 (exceto o ramo de emissão do ^{14}C) com probabilidade de emissão acima de 0,01% e acima de 100 keV, conforme literatura mencionada. Os fótons X e γ com emissões entre 65 e 100 keV são relacionados na tabela 5, conforme ^{223}Ra (CHECHEV et al, 2011c), ^{219}Rn (NICHOLS et al, 2011), ^{215}Po (CHECHEV et al, 2011a), ^{215}At (CHECHEV et al, 2011b), ^{211}Pb (KONDEV et al, 2011c), ^{211}Bi (LUCA et al, 2011b), ^{211}Po (LUCA et al, 2011a), ^{207}Tl (KONDEV et al, 2011b).

Tabela 4: Lista de fótons de raios gama acima de 100 keV e probabilidade de emissão acima de 0,01% emitidos pelo ^{223}Ra e seus filhos.

Energia [keV]	Fonte	I γ (%)	Energia [keV]	Fonte	I γ (%)
104,04(4)	^{223}Ra	0,0194(21)	371,676(15)	^{223}Ra	0,499(11)
106,78(3)	^{223}Ra	0,0233(14)	372,86(6)	^{223}Ra	0,051(-)
110,856(10)	^{223}Ra	0,058(4)	376,26(2)	^{223}Ra	0,013(4)
114,7(2)	^{223}Ra	0,010(4)	383,35(2)	^{223}Ra	0,007(4)
122,319(10)	^{223}Ra	1,238(19)	387,7(2)	^{223}Ra	0,016(6)
130,58(1)	^{219}Rn	0,133(11)	401,81(1)	^{219}Rn	6,75(22)
144,27(2)	^{223}Ra	3,36(8)	404,834(9)	^{211}Pb	3,83(6)
154,208(10)	^{223}Ra	5,84(13)	404,853(9)	^{215}At	0,045(18)
158,635(10)	^{223}Ra	0,713(16)	427,150(15)	^{211}Pb	1,81(4)
175,65(15)	^{223}Ra	0,017(4)	430,6(3)	^{223}Ra	0,020(6)
177,3	^{223}Ra	0,047(4)	432,45(3)	^{223}Ra	0,0356(29)
179,54(6)	^{223}Ra	0,154(14)	438,9(2)	^{215}Po	0,058(19)
221,32(24)	^{223}Ra	0,036(6)	445,033(12)	^{223}Ra	1,28(4)
249,49(3)	^{223}Ra	0,038(10)	487,5(2)	^{223}Ra	0,011(2)
251,6(3)	^{223}Ra	0,055(10)	517,60(6)	^{219}Rn	0,043(3)
255,2(2)	^{223}Ra	0,048(7)	527,611	^{223}Ra	0,073(4)
269,463(10)	^{223}Ra	14,23(32)	569,65(15)	^{211}Po	0,534(17)
271,228(10)	^{219}Rn	11,07(22)	598,721(24)	^{223}Ra	0,092(4)
288,18(3)	^{223}Ra	0,161(5)	609,31(4)	^{223}Ra	0,057(3)
293,56(4)	^{219}Rn	0,075(3)	609,55(4)	^{211}Pb	0,033(9)
313,96(4)	^{211}Pb	0,0268(21)	675,81(4)	^{211}Pb	0,0181(9)
323,871(10)	^{223}Ra	4,06(8)	676,66(7)	^{219}Rn	0,018(2)
328,38(3)	^{223}Ra	0,203(10)	704,675(25)	^{211}Pb	0,47(1)
334,01(6)	^{223}Ra	0,100(6)	766,680(13)	^{211}Pb	0,62(4)
338,282(10)	^{223}Ra	2,85(6)	831,984(12)	^{211}Pb	3,50(5)
342,78(2)	^{223}Ra	0,226(13)	897,77(12)	^{207}Tl	0,263(9)
342,83(3)	^{211}Pb	0,029(4)	897,8(2)	^{211}Po	0,507(9)
351,03(4)	^{211}Bi	13,00(19)	1014,38(4)	^{211}Pb	0,0173(5)
361,846(16)	^{211}Pb	0,042(3)	1080,64(4)	^{211}Pb	0,0121(5)
361,89(2)	^{223}Ra	0,028(7)	1109,509(23)	^{211}Pb	0,116(3)
362,9(2)	^{223}Ra	0,016(7)	1196,33(5)	^{211}Pb	0,0103(4)

Fontes: ^{223}Ra (CHECHEV et al, 2011c), ^{219}Rn (NICHOLS et al, 2011), ^{215}Po (CHECHEV et al, 2011a), ^{215}At (CHECHEV et al, 2011b), ^{211}Pb (KONDEV et al, 2011c), ^{211}Bi (LUCA et al, 2011b), ^{211}Po (LUCA et al, 2011a), ^{207}Tl (KONDEV et al, 2011b).

Tabela 5: Fótons de raios X e gama entre de 65-100 keV emitidos pelo ^{223}Ra e seus filhos.

Energia [keV]	Fonte	I_x ou I_y (%)	Energia [keV]	Fonte	I_x ou I_y (%)
65,304	$^{211}\text{Pb } \gamma$	0,077(4)	86,835	$^{215}\text{At } \text{XK}_{\beta 3}$	0,00069(28)
69,5	$^{223}\text{Ra } \gamma$	0,007(3)	87,238	$^{211}\text{Pb } \text{XK}_{\beta 3}$	0,130(6)
70,8325	$^{211}\text{Bi } \text{XK}_{\alpha 2}$	0,726(16)	87,344	$^{215}\text{Po } \text{XK}_{\beta 2}$	0,000078(26)
70,9	$^{223}\text{Ra } \gamma$	0,0036(11)	87,58	$^{211}\text{Po } \text{XK}_{\beta 2}$	0,00093(4)
72,8049	$^{215}\text{Po } \text{XK}_{\alpha 2}$	0,00045(15)	87,862	$^{207}\text{Tl } \text{XK}_{\beta 2}$	0,000266(12)
72,805	$^{211}\text{Po } \text{XK}_{\alpha 2}$	0,00535(14)	87,911	$^{215}\text{At } \text{XK}_{\beta 1}$	0,00069(28)
72,8725	$^{207}\text{Tl } \text{XK}_{\alpha 2}$	0,00154(6)	89,256	$^{211}\text{Pb } \text{XK}_{\beta 1}$	0,130(6)
74,8157	$^{211}\text{Bi } \text{XK}_{\alpha 1}$	1,225(27)	89,732	$^{215}\text{Po } \text{XK}_{\beta 4}$	0,000078(26)
74,97	$^{215}\text{At } \text{XK}_{\alpha 2}$	0,0012(5)	89,807	$^{211}\text{Po } \text{XK}_{\beta 4}$	0,00093(4)
76,864	$^{211}\text{Pb } \text{XK}_{\alpha 2}$	0,228(10)	90,074	$^{207}\text{Tl } \text{XK}_{\beta 4}$	0,000266(12)
77,1088	$^{215}\text{Po } \text{XK}_{\alpha 1}$	0,00075(25)	90,363	$^{215}\text{At } \text{XK}_{\beta 5}$	0,00078(26)
79,293	$^{211}\text{Po } \text{XK}_{\alpha 1}$	0,00900(24)	90,421	$^{211}\text{Pb } \text{XK}_{\beta 5}$	0,130(6)
81,07	$^{207}\text{Tl } \text{XK}_{\alpha 1}$	0,00258(10)	92,263	$^{215}\text{Po } \text{XKO}_{2,3}$	0,000078(26)
82,118	$^{219}\text{Rn } \text{XK}_{\alpha 2}$	0,540(24)	92,618	$^{211}\text{Po } \text{XKO}_{2,3}$	0,00093(4)
82,577	$^{215}\text{At } \text{XK}_{\alpha 1}$	0,0020(9)	92,983	$^{207}\text{Tl } \text{XKO}_{2,3}$	0,000266(12)
83,115	$^{211}\text{Pb } \text{XK}_{\alpha 1}$	0,381(17)	94,247	$^{219}\text{Rn } \text{XK}_{\beta 3}$	0,309(15)
83,78	$^{219}\text{Rn } \text{XK}_{\alpha 1}$	0,90(4)	94,868	$^{215}\text{At } \text{XK}_{\beta 2}$	0,00021(9)
84,451	$^{223}\text{Ra } \text{XK}_{\alpha 2}$	14,86(23)	95,13	$^{211}\text{Pb } \text{XK}_{\beta 2}$	0,0399(20)
84,838	$^{211}\text{Bi } \text{XK}_{\beta 3}$	0,417(11)	95,449	$^{219}\text{Rn } \text{XK}_{\beta 1}$	0,309(15)
84,937	$^{211}\text{Bi } \text{XK}_{\beta 1}$	0,417(11)	97,48	$^{215}\text{At } \text{XK}_{\beta 4}$	0,00021(9)
85,134	$^{211}\text{Bi } \text{XK}_{\beta 5}$	0,417(11)	97,853	$^{211}\text{Pb } \text{XK}_{\beta 4}$	0,0399(20)
85,444	$^{223}\text{Ra } \text{XK}_{\alpha 1}$	24,5(4)	98,357	$^{219}\text{Rn } \text{XK}_{\beta 5}$	0,309(15)
85,47	$^{215}\text{Po } \text{XK}_{\beta 3}$	0,00026(9)		$^{215}\text{At } \text{XKO}_{2,3}$	0,00021(9)
	$^{211}\text{Po } \text{XK}_{\beta 3}$	0,00308(10)		$^{211}\text{Pb } \text{XKO}_{2,3}$	0,0399(20)
	$^{207}\text{Tl } \text{XK}_{\beta 3}$	0,00088(4)		$^{219}\text{Rn } \text{XK}_{\beta 2}$	0,096(5)
	$^{211}\text{Bi } \text{XK}_{\beta 2}$	0,124(4)		$^{219}\text{Rn } \text{XK}_{\beta 4}$	0,096(5)
	$^{215}\text{Po } \text{XK}_{\beta 1}$	0,00026(9)		$^{219}\text{Rn } \text{XKO}_{2,3}$	0,096(5)
	$^{211}\text{Po } \text{XK}_{\beta 1}$	0,00308(10)		$^{223}\text{Ra } \text{XK}_{\beta 3}$	8,50(18)
	$^{207}\text{Tl } \text{XK}_{\beta 1}$	0,00088(4)		$^{223}\text{Ra } \text{XK}_{\beta 1}$	8,50(18)
	$^{211}\text{Bi } \text{XK}_{\beta 4}$	0,124(4)		$^{211}\text{Pb } \gamma$	0,018(3)
	$^{211}\text{Bi } \text{XKO}_{2,3}$	0,124(4)			
	$^{215}\text{Po } \text{XK}_{\beta 5}$	0,00026(9)			
	$^{211}\text{Po } \text{XK}_{\beta 5}$	0,00308(10)			
	$^{207}\text{Tl } \text{XK}_{\beta 5}$	0,00088(4)			

Fontes: ^{223}Ra (CHECHEV et al, 2011c), ^{219}Rn (NICHOLS et al, 2011), ^{215}Po (CHECHEV et al, 2011a), ^{215}At (CHECHEV et al, 2011b), ^{211}Pb (KONDEV et al, 2011c), ^{211}Bi (LUCA et al, 2011b), ^{211}Po (LUCA et al, 2011a), ^{207}Tl (KONDEV et al, 2011b).

Após a transição nuclear, há necessidade de múltiplas emissões de raios X para que o rearranjo na eletrosfera seja realizado. Esta movimentação tem por objetivo atingir o equilíbrio na região da eletrosfera a partir das novas características do núcleo filho (EISBERG

e RESNICK, 1979)². A tabela 5 apresenta todas as emissões de raios X entre 65-100 keV e emissões γ abaixo de 100 keV.

A literatura sugere divergências de até 12% entre alguns valores medidos e respectivos valores teóricos supracitados, tanto para a probabilidade de emissão quanto para a incerteza associada (PIBIDA et al, 2015). Resultados de estudos que utilizaram os valores teóricos encontraram resultados com dispersão de até 18%, corroborando com a imprecisão sobre os dados teóricos (KEIGHTLEY et al, 2015).

2.2.3 Principais emissões de partículas

A emissão α ocorre quando a partícula escapa do campo de ação das forças nucleares e coulombianas pelo efeito de tunelamento, onde a largura da barreira de energia está relacionada com a meia-vida do radionuclídeo (EISBERG e RESNICK, 1979)³. No caso do ²²³Ra e seus filhos, a energia total liberada é 28,2 MeV, onde 95% das emissões são α , 3,2% β e menos que 2% por emissão γ e X. A tabela 6 apresenta as principais emissões α do ²²³Ra e seus filhos descritos na tabela 3, com probabilidade de emissão acima de 0,01%, excluindo o ramo do ¹⁴C.

Tabela 6: Lista de emissões α com probabilidade de emissão acima de 0,01% emitidos pelo ²²³Ra e seus filhos.

Energia [keV]	Fonte	I α (%)	Energia [keV]	Fonte	I α (%)
5151,98(23)	²²³ Ra	0,021(-)	5857,52(21)	²²³ Ra	0,32(4)
5173,10(23)	²²³ Ra	0,026(-)	5871,63(21)	²²³ Ra	1,0(2)
5237,12(23)	²²³ Ra	0,041(-)	6154,9(3)	²¹⁹ Rn	0,0184(22)
5259,14(21)	²²³ Ra	0,042(-)	6278,5(9)	²¹¹ Bi	16,16(23)
5283,65(21)	²²³ Ra	0,093(-)	6424,8(3)	²¹⁹ Rn	7,85(24)
5288,19(23)	²²³ Ra	0,16(4)	6553,0(3)	²¹⁹ Rn	12,6(3)
5339,37(21)	²²³ Ra	~0,13(-)	6568,4(10)	²¹¹ Po	0,523(9)
5366,37(23)	²²³ Ra	~0,13(-)	6622,4(6)	²¹¹ Bi	83,56(23)
5432,83(21)	²²³ Ra	0,50(8)	6819,2(3)	²¹⁹ Rn	79,4(10)
5434,60(21)	²²³ Ra	1,60(24)	6891,2(10)	²¹¹ Po	0,541(17)
5502,12(21)	²²³ Ra	0,74(25)	6955,4(8)	²¹⁵ Po	0,06(2)
5539,43(21)	²²³ Ra	10,6(10)	7386,1(8)	²¹⁵ Po	99,934(20)
5606,99(21)	²²³ Ra	25,8(11)	7450,2(3)	²¹¹ Po	98,936(19)
5715,84(21)	²²³ Ra	49,6(12)	7628(4)	²¹⁵ At	0,05(2)
5747,14(21)	²²³ Ra	10,0(3)	8026(4)	²¹⁵ At	99,95(2)

Fontes: ²²³Ra (CHECHEV et al, 2011c), ²¹⁹Rn (NICHOLS et al, 2011), ²¹⁵Po (CHECHEV et al, 2011a), ²¹⁵At (CHECHEV et al, 2011b), ²¹¹Bi (LUCA et al, 2011b), ²¹¹Po (LUCA et al, 2011a).

² EISBERG e RESNICK, 1979, p. 729.

³ EISBERG e RESNICK, 1979, p. 700.

As emissões espontâneas de partículas β ocorrem com o intuito de levar o núcleo a atingir sua estabilidade e podem ser realizadas por três processos: captura eletrônica, emissão de pósitron (β^+) e emissão de elétron (β^-). A última citada ocorre nas séries radioativas onde o núcleo aumenta o número de prótons em uma unidade e diminui o número de nêutrons em uma unidade, conservando a massa atômica (EISBERG e RESNICK, 1979)⁴.

Os emissores relevantes da partícula β do ^{223}Ra e seus filhos são listados na tabela 7, onde apenas três radionuclídeos dos filhos mais expressivos de sua cadeia de decaimento podem fazer este tipo de emissão, conforme tabela 3.

Tabela 7: Lista de emissões β^- com energia média acima de 100 keV e com probabilidade de emissão acima de 0,01% emitidos pelo ^{223}Ra e seus filhos.

Energia máxima [keV]	Energia média [keV]	Fonte	I_{β^-} (%)
520(5)	155,0(17)	^{207}Tl	0,271(10)
535(6)	159,8(21)	^{211}Pb	6,32(9)
574(5)	172,9(18)	^{211}Bi	0,276(4)
962(6)	313,3(23)	^{211}Pb	1,57(9)
1367(6)	470,9(24)	^{211}Pb	91,28(12)
1418(5)	492,5(21)	^{207}Tl	99,729(10)

Fontes: ^{211}Pb (KONDEV et al, 2011c), ^{211}Bi (LUCA et al, 2011b), ^{207}Tl (KONDEV et al, 2011b).

2.2.4 Características de produção

Diversas rotas são viáveis para a produção do ^{223}Ra , uma delas é pela irradiação por prótons do alvo de Tório-232 (^{232}Th) utilizando um ciclotron. Estudos indicam que a energia de melhor resultado está abaixo de 100 MeV (WEIDNER et al, 2012) e acima de 70 MeV (ERMOLAEV et al, 2012), embora haja perda da acurácia na produção nesta faixa de energia (WEIDNER et al, 2012). Isótopos do rádio ($^{225,226,228}\text{Ra}$) são produzidos conjuntamente, além de diversos outros radionuclídeos, onde todos representam impurezas. Estudos apontam para a necessidade de ser avaliado o possível impacto biológico da administração destas impurezas no corpo humano. Todos os outros radionuclídeos devem ser removidos por processos químicos. Embora este tipo de produção não seja a ideal para administração do ^{223}Ra no corpo humano, esta é factível para a produção do gerador $^{223}\text{Ra}/^{211}\text{Pb}$ com baixos níveis de impurezas (WEIDNER et al, 2012; ZHUIKOV et al, 2011).

⁴ EISBERG e RESNICK, 1979, p. 719.

A produção em larga escala de maior rendimento e melhor resultado quanto a ausência de impurezas é pela produção do Actíneo-227 (^{227}Ac), meia-vida de 21,7 anos, utilizando-o como gerador de ^{223}Ra . Esse pode ser obtido de forma direta pela reação nuclear $^{232}\text{Th}(p,2p4n)^{227}\text{Ac}$ e/ou $^{232}\text{Th}(p,\alpha 2n)^{227}\text{Ac}$ (ERMOLAEV et al, 2012), ou pela irradiação de nêutrons térmicos sobre o alvo de ^{226}Ra pela reação $^{226}\text{Ra}(n,\gamma)^{227}\text{Ra}$, seguida pelo decaimento β do ^{227}Ra a ^{227}Ac (HENRIKSEN et al, 2001).

Após a produção, primeiramente o ^{227}Ac necessita ser isolado do Protactíneo-231 (^{231}Pa), o que pode ser feito com auxílio de um material cromatográfico de extração seletiva usando elementos lantanídeos e actinídeos, ou resina TRU[®]. A próxima etapa de purificação é com auxílio do Dipex-2 (outra resina de extração cromatográfica), que retira o ^{223}Ra deixando permanecer no interior do gerador o $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$, contudo este processo possui rendimento de 40%. A purificação (P) deste modelo deixa os níveis de impureza na ordem de $6 \times 10^{-4}\%$; contudo, se o último processo for repetido, pode chegar a $10^{-6}\%$. A figura 9 demonstra o ciclo de purificação deste modelo descrito (HENRIKSEN et al, 2001). Outros modelos podem atingir desempenhos similares por caminhos distintos (MOKHODOEVA et al, 2015).

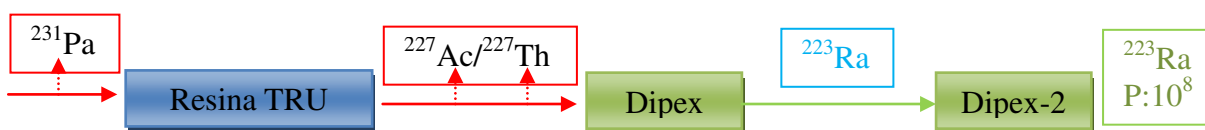


Figura 9: Esquema do processo de purificação do gerador $^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$.

2.3 Padronização Primária da Atividade

Segundo definição do VIM - Vocabulário Internacional de Metrologia, uma técnica de medição primária deve ser o procedimento de medição de referência utilizado para obter um resultado de medição sem relação com um padrão de uma grandeza de mesma natureza, ou seja, sem a necessidade de comparação com um padrão de mesma natureza (INMETRO, 2012a). Para a padronização da grandeza Atividade (DEBERTIN, 1996) sem relação com um padrão é necessário utilizar um método que permita determiná-la somente a partir das taxas de contagens observadas de uma amostra, sem o conhecimento prévio de qualquer parâmetro, apenas dominando o preceito teórico da cadeia e do esquema de decaimento do radionuclídeo de interesse (POMMÉ, 2007; DA SILVA, 2008c). Logo, a padronização absoluta é embasada na detecção e quantificação dos eventos gerados no detector a partir da radiação emitida, em decorrência das transições nucleares por unidade de tempo ocorridas na amostra radioativa. A

unidade no SI - Sistema Internacional é Becquerel (Bq) que corresponde à quantidade de desintegrações por segundo (POMMÉ, 2007).

A relação entre os pulsos gerados a partir dos eventos no detector e a emissão de radiação emitida durante as transições, em geral, não é 100%, pois depende da eficiência de detecção. Há duas categorias para sua definição: eficiência absoluta e intrínseca. O número de pulsos computados frente ao número de fótons emitidos pela fonte é a eficiência absoluta; por outro lado, o número de pulsos computados pelo número de fótons incidentes no detector é a eficiência intrínseca (KNOLL et al., 2010)⁵. A geometria de medição está intimamente relacionada com a eficiência absoluta. Quando a configuração permite realizar medições por todas as faces da amostra como, por exemplo, em um sistema do tipo poço, a geometria é considerada 4π . Dispositivos como contador proporcional, contador por cintilação líquida, contador a gás interno, configurações *sandwich*, entre outras, permitem igualmente a aplicação da geometria 4π . Outras geometrias possíveis são a 2π (semi esfera, ou 50%), ou ainda por ângulo sólido Ω definido, como pode ser observado na figura 10 (POMMÉ, 2007). A relação entre eficiência intrínseca e absoluta pode ser definida pela equação 2.1 para fontes isotrópicas (KNOLL et al., 2010)⁶.

$$\varepsilon_{int} = \varepsilon_{abs} \cdot \left(\frac{4\pi}{\Omega}\right) \quad (2.1)$$

Onde,

ε_{int} : eficiência intrínseca;

ε_{abs} : eficiência absoluta; e

Ω : ângulo sólido.

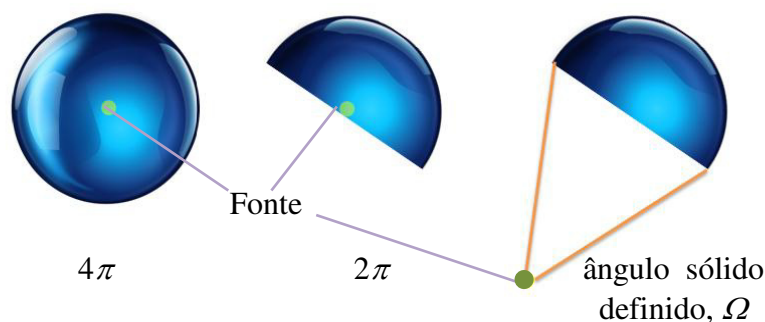


Figura 10: Geometrias de medição. Fonte: (KNOLL et al., 2010).

O método de padronização primário da atividade pode ser considerado adequado quando oferece condições estatísticas controladas, onde a maioria das incertezas são

⁵ KNOLL, 2010, p.116.

⁶ KNOLL, 2010, p. 117.

identificadas e quantificadas. A minimização da incerteza total garante melhor precisão e exatidão do método (POMMÉ, 2007).

2.3.1 Métodos de Padronização Primária da Atividade

Um dos métodos mais tradicionais para realização da padronização absoluta é a contagem por coincidência que permite calcular a eficiência dos dois detectores irradiados por uma mesma amostra radioativa, emissora de pelo menos dois tipos de radiações diferentes. Na ocasião de detecção da coincidência o evento é computado para determinação direta da grandeza Atividade. O método de anti-coincidência surgiu a partir de alterações do sistema do método de coincidência que adaptou um dispositivo para defasar o tempo de resposta dos detectores, atrasando os pulsos do canal γ . Neste segundo método as medições em coincidência são determinadas indiretamente por meio da contagem dos eventos no canal γ . Parâmetros como contagem de correção e amostragem seletiva são utilizados para determinação da atividade da amostra (POMMÉ, 2007; DA SILVA, 2008c).

O método do pico-soma pode ser utilizado para padronização primária de radionuclídeos com característica de emissão de dois fótons simultâneos em cascata, como ocorre regularmente em transições gama, onde ao decair até o nível de energia intermediário é seguido pela emissão de um segundo fóton gama. Neste caso, a medição de um único pulso a partir de dois eventos não pode ser considerada como empilhamento, mas sim como um pico soma. No espectro, além dos dois picos individuais correspondentes às duas transições conhecidas, um terceiro aparecerá, onde a energia deste suposto pico não estará relacionada a qualquer transição teoricamente conhecida do radionuclídeo. Este terceiro pico terá energia correspondente ao somatório das energias do primeiro e segundo fótons. A partir da taxa de contagem dos três picos, é possível determinar a atividade da amostra (POMMÉ, 2007).

Outro método primário é o TDCR-*Triple-to-Double Coincidence Ratio* que a partir da razão entre as coincidências triplas e duplas consegue determinar a atividade da amostra, conforme diagrama apresentado na figura 11. Este sistema utiliza a cintilação líquida (CL) e é geralmente destinado à calibração de emissores de partículas β (DA CRUZ, 2013; DA SILVA, 2008c).

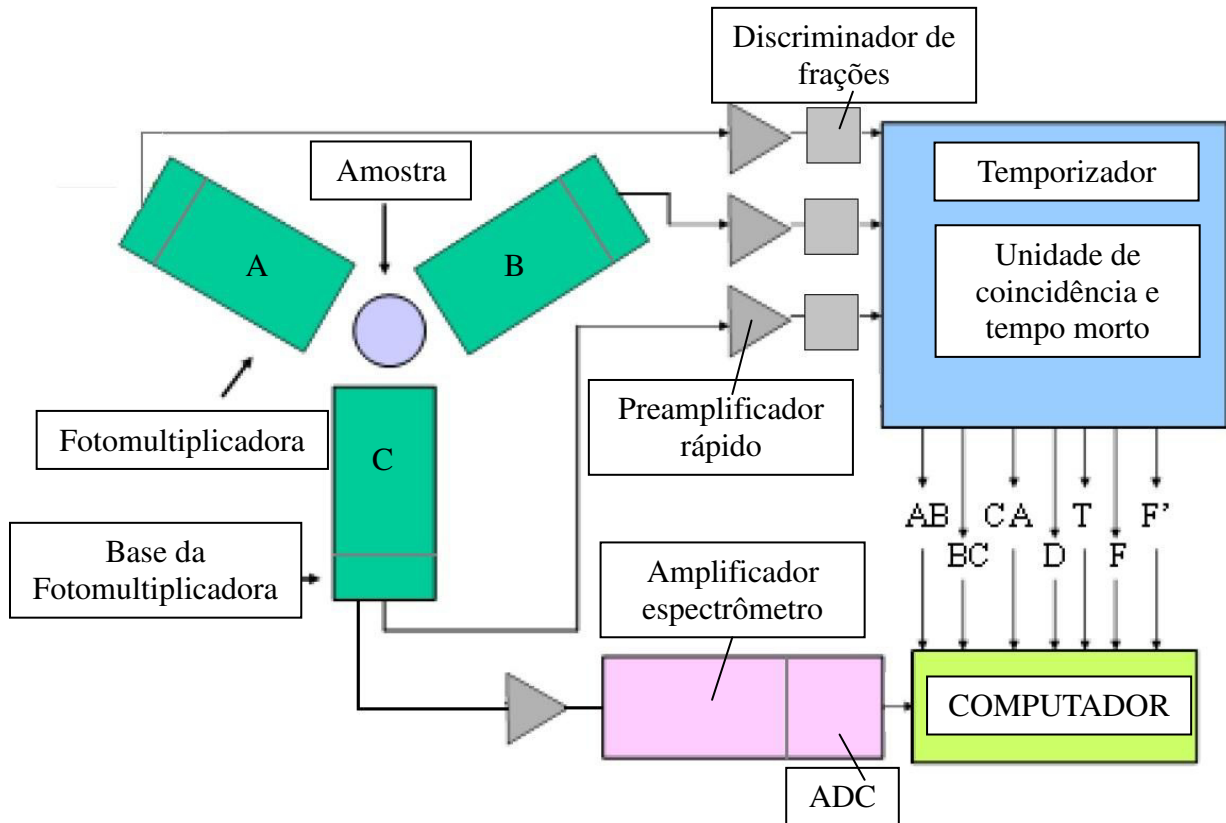


Figura 11: Diagrama do sistema TDCR. Fonte: Adaptado de (BRODA et al., 2007).

Na mesma categoria de métodos absolutos por CL, há o método CIEMAT/NIST o qual se inicia pelo cálculo da eficiência do sistema para o traçador ^3H , por intermédio de duas fotomultiplicadoras (PMT) em coincidência. Após obter a curva de eficiência, é possível alcançar uma segunda curva resultante de medições de diversas amostras que em suas composições foi variado o elemento *quencher*. Desta forma é possível determinar a atividade da amostra (BRODA et al., 2007; COLLÉ, 2009).

2.3.1.1 Cintilação Líquida

Um cintilador líquido é capaz de converter uma fração da energia da radiação ionizante em luz. A maior parte da energia cinética das partículas radioativas é dissipada por processos internos não radiativos e por calor. Geralmente, um CL utilizado em laboratório é um solvente orgânico com adição de componentes como solvente secundário, cintilador secundário, agente *quencher*, etc., formando um coquetel de CL. A composição de um coquetel de cintilação líquida tem por objetivo obter uma eficiente transferência de energia entre o solvente e a solução cintiladora. O solvente é o principal componente do coquetel capaz de

absorver a energia liberada pelas partículas carregadas emitidas pelo radionuclídeo dissolvido. Benzeno e Tolueno foram utilizados no passado como CL, mas solventes menos tóxicos como Xileno ou Pseudocumeno são preferenciais atualmente (BRODA et al., 2007; DA CRUZ, 2013; BRYANT, 1967).

O processo quântico ocorre a partir das partículas carregadas incidentes, ou dos elétrons gerados pelas interações da radiação com a matéria, que excitam ou ionizam as moléculas dos solventes. Apenas 10% da energia transferida se transformam em estados moleculares excitados como singleto e tripleto. Os singletos desexcitam rapidamente para o estado fundamental, emitindo luz (fluorescência); já o tripleto perde energia por conversão interna e não pode emitir energia diretamente, apesar de reações tripleto-tripletto bimoleculares poderem produzir estados singletos, tornando indiretamente possível a emissão de luz. A proporção das excitações e ionizações dependem do poder de freamento (*stopping power*) da composição química do coquetel CL e da energia incidente das partículas, onde as do tipo alfa (α) produzem mais ionizações que os elétrons. Tanto ionizações quanto excitações podem gerar fluorescência, mas a produção de tripleto é o fenômeno mais provável nestes tipos de interações. Neste caso, a energia migra da molécula do solvente para outro em menos de 10^{-9} s até que seja retida pela molécula (com posterior emissão por fosforescência), ou dissipada como calor. Este processo de transferência de energia não é radiativo. Por outro lado, a fluorescência aparece como resultado da desexcitação dos singletos da solução, e decai em tempo constante, da ordem de grandeza de alguns nanosegundos. A luz produzida pelos tripletos e fosforescência são menos prováveis, pois são necessárias reações bimoleculares tripleto-tripletto (BRODA et al., 2007).

Os fótons de luz emitidos pelo processo de CL atingem os fotocátodos das fotomultiplicadoras, produzindo elétrons que são multiplicados por contatos subsequentes junto aos dinodos. Ao fim deste processo é gerado um pulso eletrônico com amplitude proporcional à energia inicial da intensidade da luz emitida (BRODA et al., 2007; DA CRUZ, 2013).

2.3.2 Preparo das fontes

As amostras necessitam ter a massa da solução radioativa conhecida, pois a padronização apresenta resultados normalizados sobre a massa individual de cada amostra. O método gravimétrico é o mais exato e a instrumentação (microbalança) deve ser calibrada e ser rastreável ao BIPM - *Bureau International des Poids et Mesures* (POMMÉ, 2007; ZIMMERMAN et al., 2015).

A geometria dos frascos de medição é inerente ao padrão do próprio laboratório de metrologia das radiações ionizantes, ou dos fornecedores que os laboratórios escolhem de acordo com o que a instrumentação nuclear local requisita. Contudo, os frascos de cintilação líquida devem possuir baixa concentração de potássio, tendo em vista a minimização da fração da ocorrência natural do Potássio-40 (^{40}K) nas amostras, pois este radionuclídeo é capaz de influenciar a medição da radiação de fundo (CESSNA e ZIMMERMAN, 2010). As ampolas utilizadas em detectores tipo poço, como a câmara de ionização, geralmente são seladas à chama para evitar a possibilidade de emissão do radionuclídeo e a ocorrência de incidentes por inclinação da amostra.

Em geral, as amostras são diluídas em solução aquosa ácida com acréscimo de carreadores inativos para reduzir o risco de hidrólise e perda de material durante a processo de armazenamento e transferência de soluções (ZIMMERMAN et al., 2015).

As soluções de cintilação líquida necessitam de um coquetel cintilador que pode ser adquirido por diversos fornecedores. A composição de alguns materiais fornecidos pela Perkin Elmer® é descrita na tabela 8 (PORTAL LNHB, 2017; BRODA et al., 2007; DA CRUZ, 2013).

Tabela 8: Composição dos principais coquetéis cintiladores comerciais.

Coquetel	C	H	N	O	P	S	Na	Densidade a 20°C [g/cm ³]	Z/A	Peso Molecular
Ultima Gold	16,81	24,54	0,040	1,52	0,11	0,02	0,02	0,98	0,5459	255,76
OptiPhase HiSafe III	19,17	28,12	0,019	2,88	0,06	0,00	0,00	0,99	-	306,70
Insta-Gel Plus	18,53	30,93	0,006	3,90	0,00	0,00	0,00	0,95	0,5490	315,71

Fonte: (Perkin Elmer®). (PORTAL LNHB, 2017)

2.3.3 Método de Contagem por Coincidência - $4\pi\beta$ (CL) - γ

A técnica de coincidência e suas derivações estão habilitadas à realização da medição direta da atividade sem a necessidade da aplicação de considerações iniciais sobre a probabilidade de decaimento de ramos específicos do radionuclídeo alvo da medição, ou sobre a eficiência de detecção do sistema. Sua medição direta é aplicável a todas as fontes que decaem por emissão simultânea (intervalos menores que 10^{-10} s) de duas ou mais partículas, como β - γ , α - γ , γ - γ , etc (MÜLLER et al., 1994; DA SILVA, 2008c).

A configuração mais simples consiste em dois detectores, cada um respondendo exclusivamente a um tipo de radiação emitida pela fonte. O sinal originado pelos eventos dos tipos de radiações 1 e 2 são computados de forma independente, por conseguinte o sistema possui um terceiro canal capaz de quantificar apenas os eventos que ocorreram simultaneamente no detector, ou seja em coincidência. Tradicionalmente um sistema de coincidência utiliza um detector a gás proporcional para detecção das partículas β e um detector cintilador (NaI(Tl)) para detecção das partículas γ (MÜLLER et al., 1994; DA SILVA, 2008c). Diversas correções são necessariamente aplicadas sendo, em geral, relativas ao tempo morto, ao tempo de resolução, à radiação de fundo, às coincidências acidentais e ao decaimento da amostra (DA SILVA, 2008c). Atualmente são encontrados detectores de cintilação líquida e espectrômetros de germânio substituindo os detectores proporcionais e o iodeto de sódio, respectivamente (DA SILVA, 2008c; DA SILVA et al., 2008a).

Tendo em vista o formalismo matemático, o modelo clássico assume um radionuclídeo emissor de partículas β e γ , onde é possível utilizar um conjunto de detectores CL para as partículas carregadas que possuem massa, e um detector NaI(Tl) para fótons γ . Cada evento computado em coincidência é resultante de uma transição de decaimento. A expressão de descrição do sistema (GRIGORESCU, 1973; BAERG, 1966; BAERG, 1967; DA SILVA, 2008c; CAMPION, 1959) pode ser obtida a partir das equações 2.2; 2.3; e 2.4:

$$N_{\beta} = N_0 \varepsilon_{\beta} \quad (2.2)$$

$$N_{\gamma} = N_0 \varepsilon_{\gamma} \quad (2.3)$$

$$N_c = N_0 \varepsilon_{\beta} \varepsilon_{\gamma} \quad (2.4)$$

Onde,

N_β : taxa de contagem observada no canal β ;

N_0 : atividade da fonte que está sendo medida;

ε_β : eficiência do sistema de detecção CL;

N_γ : taxa de contagem observada no canal γ ;

ε_γ : eficiência do sistema de detecção NaI(Tl); e

N_c : taxa de contagem observada no canal de coincidência.

Combinando-se as equações 2.2, 2.3 e 2.4 chega-se a equação 2.5:

$$N_0 = N_\beta N_\gamma / N_c \quad (2.5)$$

Igualmente, as eficiências β e γ podem ser obtidas em função das taxas de contagens de cada canal, conforme equações 2.6 e 2.7, considerando a fonte extensa e o detector uniformemente sensível à toda extensão da fonte.

$$\varepsilon_\beta = N_c / N_\gamma \quad (2.6)$$

$$\varepsilon_\gamma = N_c / N_\beta \quad (2.7)$$

Não obstante, tais equações representam as condições ideais, sem necessidade da aplicação de correções. Diversos fenômenos e comportamentos da instrumentação submetem a necessidade da introdução de correções nestas equações. Sensibilidade dos detectores, tempo morto, tempo de resolução, coincidências acidentais, radiação de fundo e decaimento são correções imprescindíveis para que o resultado seja fiel aos fatos observados (KAWADA, 1972; DA SILVA, 2008c).

2.3.3.1 Expressão para o Cálculo de Contagem por Coincidência $4\pi\beta$ (CL) – γ

Partindo da equação 2.2, idealmente a eficiência β não necessita de correções, mas na situação real obrigatoriamente tais fatores necessitam ser aplicados, substituindo o termo de

eficiência β por $(\varepsilon_\beta + (1 - \varepsilon_\beta) \cdot X)$. Permitindo que quando ε_β for 100% (situação ideal), o termo se iguale a situação ideal; contudo, quando diferente de 100%, permite aplicação matemática de tais correções, pois $(1 - \varepsilon_\beta)$ é a componente matemática que representa probabilidade de perda de contagem (ponderação) e X é o termo que irá contemplar as correções de acordo com o modelo que melhor descrever seu comportamento. X deverá conter um termo para considerar a perda de contagens pela competição natural entre as emissões de β e γ , que pode ser expresso pelo termo $1/(1 + \alpha)$, onde α é o coeficiente de conversão interna total. Outro termo que deve compor X é um que desconsidere os fótons γ , captados pelo detector CL, ou seja, fótons γ que foram capazes de gerar luz no coquetel CL. É relevante considerar em X a eficiência de contagem dos elétrons de conversão. As demais equações igualmente possuem necessidade de correções que devem ser implementadas matematicamente, seguindo a mesma lógica. A coincidência indesejada como, por exemplo, o sinal gerado por um fóton γ computado no detector β que em decorrência de uma interação Compton gera outro sinal no detector do canal γ , podendo criar um sinal de coincidência a partir da mesma partícula, deve igualmente ser corrigida. Esta possibilidade é considerada no formalismo pelo fator ε_c (GRIGORESCU, 1973; BAERG, 1966; DA SILVA, 2008c; CAMPION, 1959). Desta forma, é possível reescrever as equações 2.2, 2.3 e 2.4 para as 2.8, 2.9 e 2.10:

$$N_\beta = N_0 \left[\varepsilon_\beta + (1 - \varepsilon_\beta) \frac{(\alpha \cdot \varepsilon_{ec} + \varepsilon_{\beta\gamma})}{1 + \alpha} \right] \quad (2.8)$$

$$N_\gamma = \frac{N_0 \cdot \varepsilon_\gamma}{1 + \alpha} \quad (2.9)$$

$$N_c = N_0 \left[\frac{\varepsilon_\beta \cdot \varepsilon_\gamma}{1 + \alpha} + (1 - \varepsilon_\beta) \varepsilon_c \right] \quad (2.10)$$

Onde,

N_β : taxa de contagem observada no canal β com correções;

N_0 : atividade da fonte que está sendo medida com correções;

ε_β : eficiência do sistema de detecção CL;

N_γ : taxa de contagem observada no canal γ com correções;

ε_γ : eficiência do sistema de detecção NaI(Tl);

N_c : taxa de contagem observada no canal de coincidência com correções;

ε_{ec} : eficiência do sistema de detecção CL para elétrons de conversão;

$\varepsilon_{\beta\gamma}$: eficiência do sistema de detecção CL para β e γ ;

ε_c : eficiência do sistema de detecção para computar coincidências indesejadas; e

α : coeficiente de conversão interna total.

Derivada das equações 2.8, 2.9 e 2.10, no caso de radionuclídeos com diversos ramos de decaimento, pode-se obter as equações genéricas 2.11, 2.12 e 2.13 (GRIGORESCU, 1973; BAERG, 1966; DA SILVA, 2008c):

$$N_{\beta} = N_0 \sum a_r \left[\varepsilon_{\beta r} + (1 - \varepsilon_{\beta r}) \left(\frac{\alpha \cdot \varepsilon_{ec} + \varepsilon_{\beta \gamma}}{1 + \alpha} \right)_r \right] \quad (2.11)$$

$$N_{\gamma} = N_0 \sum a_r \frac{\varepsilon_{\gamma r}}{1 + \alpha_r} \quad (2.12)$$

$$N_c = N_0 \sum \left\{ a_r \left[\frac{\varepsilon_{\beta r} \cdot \varepsilon_{\gamma r}}{1 + \alpha_r} + (1 - \varepsilon_{\beta r}) \varepsilon_{cr} \right] \right\} \quad (2.13)$$

Onde,

r : indica o respectivo ramo de decaimento; e

a_r : é a intensidade β do ramo r .

2.3.3.2 Método da Extrapolação da Função Eficiência

A partir das equações 2.8, 2.9 e 2.10 é possível obter a equação 2.14, onde as incógnitas são minimizadas com o objetivo da determinação do N_0 .

$$\frac{N_{\beta} N_{\gamma}}{N_c} = N_0 \cdot \left(1 + \frac{1 - \varepsilon_{\beta}}{\varepsilon_{\beta}} k \right) \quad (2.14)$$

Onde,

$$k = \frac{\alpha \varepsilon_{ec} + \varepsilon_{\beta \gamma}}{(1 + \alpha)} \quad (2.15)$$

É possível verificar que quando $\varepsilon_{\beta} \cong N_c / N_{\gamma}$ e $\varepsilon_{\beta} \rightarrow 1$, então $\frac{1 - \varepsilon_{\beta}}{\varepsilon_{\beta}} \rightarrow 0$ e $\frac{N_{\beta} N_{\gamma}}{N_c} \rightarrow N_0$.

Desta forma, o termo $\frac{N_{\beta} N_{\gamma}}{N_c}$ é denominado atividade aparente e $\frac{1 - \varepsilon_{\beta}}{\varepsilon_{\beta}}$ é denominado parâmetro de eficiência (CAMPION, 1959).

Nesta metodologia é conveniente representar os dados graficamente, onde o eixo X deve ser denominado parâmetro de eficiência e o eixo Y atividade aparente. Por conseguinte, deve-se aplicar um ajuste linear ($Y = a.X+b$), quando $a = N_0.k$ e $b = N_0$, extraindo, desta forma, a atividade da amostra. N_0 é obtido quando se extrapola ε_β para 100%.

2.3.4 Método de Contagem por Anti-coincidência - $4\pi\beta(CL) - \gamma$

Semelhantemente ao método de coincidência, o de anti-coincidência pode medir radionuclídeos emissores de duas partículas como $\beta-\gamma$, $\alpha-\gamma$, $\gamma-\gamma$, etc., porém com aplicação de determinado atraso de medição no canal γ . Uma vantagem notória deste método frente ao anteriormente descrito é a viabilidade de medições em janela temporal acima de 10^{-10} s, que é mais adequada a apenas radionuclídeos com decaimento direto. Neste método de anti-coincidência há indicação para realização de medições sobre radionuclídeos que decaem pela emissão de estados nucleares metaestáveis ou isoméricos (CHYLÍŃSKI et al., 1972; DA SILVA, 2008c; BRYANT, 1962).

Com o objetivo de eliminar algumas correções instrumentais relevantes, além de viabilizar a medição de radionuclídeos com emissão gama retardada, foi introduzido o canal de contagem em anti-coincidência, que computa os fótons γ não correlacionados com as partículas β , por exemplo. A taxa de contagem no canal de coincidência pode ser obtida de forma indireta pela subtração da taxa de contagem total do canal γ e a taxa de contagem do canal de anti-coincidência (não correlacionada) (DA SILVA, 2008c).

O método consiste em considerar como sinal γ apenas aqueles eventos que precederem ou sucederem sinais β em um intervalo maior que T , conforme figura 12. Para atingir esse objetivo, é necessário introduzir um atraso no sinal do canal γ e, simultaneamente, fechar a porta de anti-coincidência no canal γ durante o intervalo de $2T$ imediatamente após o registro do evento β . Ou seja, deve permanecer fechado pelo intervalo $\tau + 2T$, que consiste no tempo morto somado ao atraso $2T$ (CHYLÍŃSKIV et al., 1972; BRYANT, 1962).

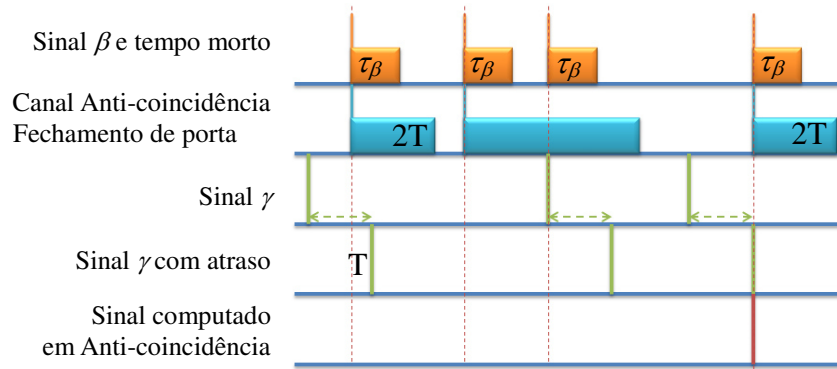


Figura 12: Diagrama de contagem do sistema anti-coincidência. Fonte: Adaptado de (CHYLÍŃSKI et al., 1972; BRYANT, 1962).

Ajustando o equipamento para que $T + \tau$ seja igual a m , onde $m = T_{ak}/T$, sendo T_{ak} o intervalo de tempo total do canal de anti-coincidência, fazendo com que a probabilidade de contagem de eventos coincidentes não desejados possa ser reduzida ao limite de 2^{-m} (CHYLÍŃSKI et al., 1972; DA SILVA, 2008b; BRYANT, 1967; SANTRY et al., 1987).

2.3.4.1 Expressão para o Cálculo de Contagem por Anti-coincidência $4\pi\beta (CL) - \gamma$

A taxa de contagem em anti-coincidência (N_{anc}) pode ser obtida pela subtração da taxa de contagem total no canal γ pela taxa de contagem em coincidência N_c , sendo representada pela equação 2.16. Fazendo um paralelo às equações 2.2, 2.3 e 2.4, a última deve ser substituída pela 2.16 e as outras duas podem ser aplicadas da mesma forma que estão descritas. Após sua devida manipulação matemática é possível obter a equação 2.17.

$$N_{anc} = N_{\gamma} - N_c \quad (2.16)$$

Onde,

$$N_0 = \frac{N_{\beta} N_{\gamma}}{N_{\gamma} - N_{anc}} \quad (2.17)$$

O método é capaz de conceder três canais de contagem direta e pode ser aplicado ao decaimento $\beta-\gamma$ seguindo as equações 2.18, 2.19 e 2.20, que são derivadas das equações 2.2, 2.3 e 2.16:

$$N_{\beta} = N_0 \sum a_r \left[\varepsilon_{\beta r} + (1 - \varepsilon_{\beta r}) \left(\frac{\alpha \cdot \varepsilon_{\beta c} + \varepsilon_{\beta \gamma}}{1 + \alpha} \right)_r \right] \quad (2.18)$$

$$N_{\gamma} = N_0 \sum a_r \frac{\varepsilon_{\gamma r}}{1 + \alpha_r} \quad (2.19)$$

$$N_{anc} = N_0 \sum a_r \left[(1 - \varepsilon_{\beta r}) \left(\frac{\varepsilon_{\gamma r}}{1 + \alpha_r} \right) \right] \quad (2.20)$$

Onde,

N_{β} : taxa de contagem observada no canal β com correções;

N_0 : atividade da fonte que está sendo medida com correções;

$\varepsilon_{\beta r}$: eficiência do sistema de detecção CL e r indica o respectivo ramo de decaimento;

N_{γ} : taxa de contagem observada no canal γ com correções;

$\varepsilon_{\gamma r}$: eficiência do sistema de detecção NaI(Tl) e r indica o respectivo ramo de decaimento;

N_{anc} : taxa de contagem observada no canal de anti-coincidência com correções;

ε_{ec} : eficiência do sistema de detecção CL para elétrons de conversão;

$\varepsilon_{\beta\gamma}$: eficiência do sistema de detecção CL para β e γ ;

α_r : coeficiente de conversão interna dos fótons γ e r indica o respectivo ramo de decaimento;

r: indica o respectivo ramo de decaimento; e

a_r : é a intensidade β do ramo r.

Este método requisita a aplicação de correções como a de tempo morto, onde a equação 2.21 apresenta a descrição para o canal β , considerando o tempo morto não estendível.

$$N_{\beta} = \frac{N'_{\beta}}{1 - \tau_{\beta} \cdot N'_{\beta}} - b_{\beta} \quad (2.21)$$

Onde,

N_{β} : taxa de contagem observada no canal β corrigida para tempo morto;

N'_{β} : taxa de contagem observada no canal β ;

b_{β} : taxa de contagem devido a radiação de fundo; e

τ_{β} : valor numérico do tempo morto no canal β .

Para o canal γ a equação 2.22 descreve o paralelo:

$$N_{\gamma} = \frac{N'_{\gamma}}{1 - \tau_{\gamma} \cdot N'_{\gamma}} - b_{\gamma} \quad (2.22)$$

Onde,

N_γ : taxa de contagem observada no canal γ corrigida para tempo morto;

N'_γ : taxa de contagem observada no canal γ ;

b_γ : taxa de contagem devido a radiação de fundo; e

τ_γ : valor numérico do tempo morto no canal γ .

A aproximação mais simplificada para a taxa de contagem em anti-coincidência para decaimento pronto é descrita na equação 2.23 (BRYANT, 1962; CHYLINSKI et al., 1972; DA SILVA, 2008c).

$$N_{anc} \approx \frac{N'_{anc}}{1 - N'_{anc}(\tau_\beta - 2T)} - b_{anc} \quad (2.23)$$

Onde,

N_{anc} : taxa de contagem observada no canal anti-coincidência corrigida para tempo morto;

N'_{anc} : taxa de contagem observada no canal anti-coincidência;

N'_β : taxa de contagem observada no canal β ; e

b_{anc} : taxa de contagem devido a radiação de fundo.

Foi considerado tempo morto não estendível nos canais individuais, ou porta de entrada fechada por um intervalo de tempo igual a duas vezes o atraso ($2T$) no canal γ .

O método de extrapolação da função eficiência pode ser aplicado às equações do método de anti-coincidência permitindo, pelo mesmo ajuste linear, obter a atividade da amostra.

2.3.4.2 Contagem de Anti-coincidência em Tempo Vivo

A aplicação da correção do tempo morto para o canal de anti-coincidência não é uma tarefa simples; contudo uma alternativa seria a introdução de um circuito que permita o uso do tempo morto estendível na configuração do sistema. Esse consiste em retardar os sinais γ em relação ao sinal β , sobre um valor superior a flutuação temporal dos sinais $\beta-\gamma$. Destarte,

ambos os pulsos acionam um circuito gerador de tempo morto estendível que bloqueiam a cronometragem de tempo vivo, além da entrada de sinais nos respectivos canais β - γ . Em geral, este atraso é fixado entre 2 e 4 μ s (DA SILVA, 2008c), no LMNRI, 4 μ s.

Para gerar o tempo vivo, um oscilador deve ser utilizado para se ter a referência de tempo como, por exemplo, aqueles que são a base de quartzo com frequência de 1 MHz. Quando um pulso é computado, o sistema gera um tempo morto mínimo e, simultaneamente, envia um sinal (C) ao contador. O circuito do tempo morto é acionado a cada chegada de um novo pulso na entrada e, deste modo, o tempo vivo (T_a) pode ser descrito pela equação 2.24 (DA SILVA, 2008c).

$$T_a = \frac{F}{F_{ref}} - C \cdot d \quad (2.24)$$

Onde,

T_a : Tempo vivo;

F_{ref} : Frequência de referência do oscilador;

F : Número de pulsos computados proveniente do oscilador enquanto o canal está ativo;

C : Contagem durante o período de medição;

D : Largura do pulso.

O termo F representa o intervalo de tempo que o sistema não está paralisado pelo tempo morto e $C \cdot d$ representa a correção devido à largura do pulso gerado pelo circuito adicionado ao sistema (DA SILVA, 2008c).

Com o intuito de reduzir a correção da largura do pulso, o circuito gerador é ajustado para 5 ns e, desta forma, a taxa de contagem real (N) será representada pela equação 2.25 (DA SILVA, 2008c).

$$N = \frac{C}{T_a} \quad (2.25)$$

2.3.5 Estimativa das Incertezas de Medição

Esses métodos são passíveis de incertezas, tanto do tipo A, quanto do tipo B, onde as incertezas do tipo A são aquelas determinadas pela aplicação de métodos estatísticos e do tipo B são aquelas determinadas por outros métodos (INMETRO, 2012a).

As incertezas do tipo A encontradas nos métodos de coincidência e anti-coincidência são oriundas da dispersão estatística dos valores das medições e pela incerteza no ajuste linear da curva de extrapolação. Logo, a composição das incertezas tipo A é realizada pela forma quadrática.

As incertezas tipo B do método de coincidência e anti-coincidência são demonstradas na tabela 9.

Tabela 9: Incertezas tipo B associadas aos métodos de coincidência e anti-coincidência.

Componente de incerteza	Coincidência	Anti-coincidência
Tempo morto	X	-
Tempo de resolução	X	-
Massa da amostra	X	X
Meia-vida	X	X
Radiação de fundo	X	X
Flutuação do retardo β-γ	X	-
Tempo vivo	-	X

Fonte: (DA SILVA, 2008c).

O calculo estimativo da incerteza padrão combinada é descrito na equação 2.26 pela composição quadrática das incertezas do tipo A e B (ISO, 1995; DA SILVA, 2008c).

$$u_c^2(y) = \sum_1^n \left(\frac{\delta f}{\delta x_i} \right)^2 u^2(x_i) \quad (2.26)$$

Para se obter a incerteza padrão expandida (U), deve-se utilizar a equação 2.27, onde o fator de abrangência k pode variar de acordo com o intervalo de confiança adotado (ISO, 1995; DA SILVA, 2008c).

$$U = k u_c \quad (2.27)$$

Em que,

U : Incerteza padrão expandida;

k : fator de abrangência; e

u_c : incerteza padrão combinada.

2.4 Métodos de Medição de Referência

Segundo o VIM, um procedimento de medição de referência é aquele considerado capaz de fornecer resultados de medição adequados para a avaliação da veracidade de medição de valores medidos obtidos a partir de outros procedimentos de medição para grandezas de mesma natureza, em calibração ou em caracterização de materiais de referência (INMETRO, 2012a). Este procedimento pode igualmente ser chamado de método relativo, pois necessita estar relacionado a uma fonte de calibração do mesmo radionuclídeo, como no caso das câmaras de ionizações, ou de outros padrões de referência de mesma natureza com picos de energia em regiões energéticas próximas dos principais picos de energia emitidos pela amostra alvo, como no caso da espectrometria gama (SILVA, 2017).

A espectrometria gama ainda depende do conhecimento prévio de dados da cadeia de decaimento e das respectivas probabilidades de emissão de cada pico γ ou X. Destarte, sempre que houver imprecisão nos dados da fonte de referência, ou nos dados teóricos que descrevem as probabilidades de emissão dos fótons γ e/ou X, pode aumentar a imprecisão no resultado de medição deste método. Ademais, a incerteza associada aos dados de probabilidade de decaimento encontrados na literatura é propagada até a incerteza combinada da medição relativa, como ocorre com toda fonte de incerteza de qualquer método, o que torna a incerteza deste método considerada elevada, quando comparado a outros métodos (SILVA, 2017; LÉPY et al., 2015).

A câmara de ionização do tipo poço é um dos sistemas mais utilizados para medida relativa de fontes radioativas, pois apresenta características desejáveis como alta estabilidade, simplicidade na preparação de amostras, alta precisão, sensibilidade à ampla faixa de atividade, baixo custo e agilidade no processamento de dados (SILVA, 2017).

2.4.1 Método de Espectrometria Gama

Geralmente este método é realizado por um detector de germânio ultrapuro associado a um pré-amplificador seguido de um amplificador, onde o sinal de saída após amplificado é discriminado por um analisador multicanal, permitindo a calibração em energia de cada canal. Desta forma, a partir de fótons de diversas energias que interagem com o volume sensível do detector depositando individualmente toda sua energia na região sensível, é possível obter um gráfico com o espectro de energias dos fótons incidentes.

Para ser possível realizar esta discriminação das energias dos fótons, o detector de germânio é constituído por um semicondutor, contudo sua zona de depleção é naturalmente curta, podendo ser estendida a condições de detecção da radiação gama aplicando-se uma tensão reversa sobre os extremos opostos da região sensível (KNOLL et al., 2010)⁷. A equação 2.28 apresenta a relação entre tamanho da zona de depleção e tensão exigida (KNOLL et al., 2010)⁸.

$$d = \left(\frac{2\varepsilon_d V}{eN} \right)^{1/2} \quad (2.28)$$

Onde,

V: Tensão reversa sobre o semicondutor;

N: Concentração líquida de impurezas no material semicondutor;

ε_d : Constante dielétrica; e

e: Carregamento eletrônico;

Ao reduzir a concentração de impurezas (N) é possível obter uma zona de depleção razoável para tornar o sistema apto a realizar medições da radiação γ com menor tensão; para tal há necessidade de ser um HPGe - Germânio Ultra Puro (KNOLL et al., 2010)⁹.

Em decorrência da pequena largura da banda (em energia 0,7 eV), a temperatura ambiente é inviável para a operacionalidade do detector HPGe, pois ocorre uma significativa indução térmica geradora de corrente de fuga no circuito do equipamento. Desta forma, detectores deste tipo necessitam ser resfriados com o intuito de reduzir a termo-indução de

⁷ KNOLL, 2010, p.405.

⁸ Ibidem, p. 405.

⁹ Ibidem, p. 405.

corrente de fuga, até que o ruído deste componente seja desprezível. Em geral, é utilizado um reservatório botijão criogênico de nitrogênio líquido, que garante uma temperatura de até 77 K no detector, como pode ser visualizado na figura 13 (KNOLL et al., 2010)¹⁰.

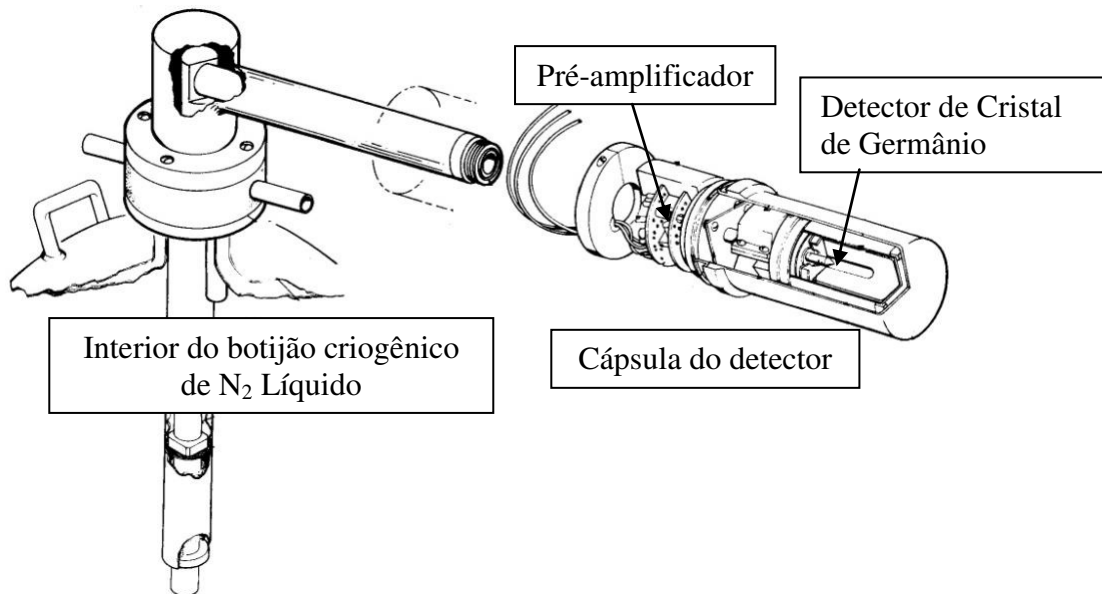


Figura 13: Diagrama de apresentação do detector HPGe. Fonte: Adaptado de (KNOLL et al., 2010)¹¹.

A principal característica de um detector de germânio é sua baixa resolução energética quando comparada ao NaI(Tl), utilizado em gama câmaras para exames de cintilografia e no sistema primário $4\pi(\text{CL})\beta\text{-}\gamma$, por exemplo. A baixa (melhor) resolução energética atingida pelo HPGe é geralmente determinada pela combinação dos seguintes fatores: dispersão estatística inerente ao número de transportadores de carga (W_d), variações na eficiência de coleta de cargas e contribuição do ruído eletrônico. Pela equação 2.29, W_d pode ser definido como (KNOLL et al., 2010¹²; LÉPY et al., 2015):

$$W_d^2 = (2,35)^2 F \cdot \varepsilon_{e/b} \cdot E \quad (2.29)$$

Onde,

W_d : dispersão estatística inerente ao número de transportadores de carga;

F : Fator de Fano;

¹⁰ KNOLL, 2010., p. 407.

¹¹ Ibidem, p.415.

¹² Ibidem, p. 417.

$\varepsilon_{e/b}$: Energia necessária para gerar um par elétron-buraco; e

E : Energia do fóton γ .

Assumindo o fator de Fano¹³ como 0,08 e ε como 2,93 eV, aplicando a equação 2.29, é possível obter 1,32 para W_d^2 para a energia de 1,333 MeV (KNOLL et al., 2010)¹⁴. Uma resolução energética típica que contempla os demais componentes mais relevantes atinge o valor de 1,7 keV (KNOLL et al., 2010)¹⁵. A figura 14 demonstra uma comparação entre um mesmo espectro lido por um espectrômetro NaI(Tl) e outro HPGe.

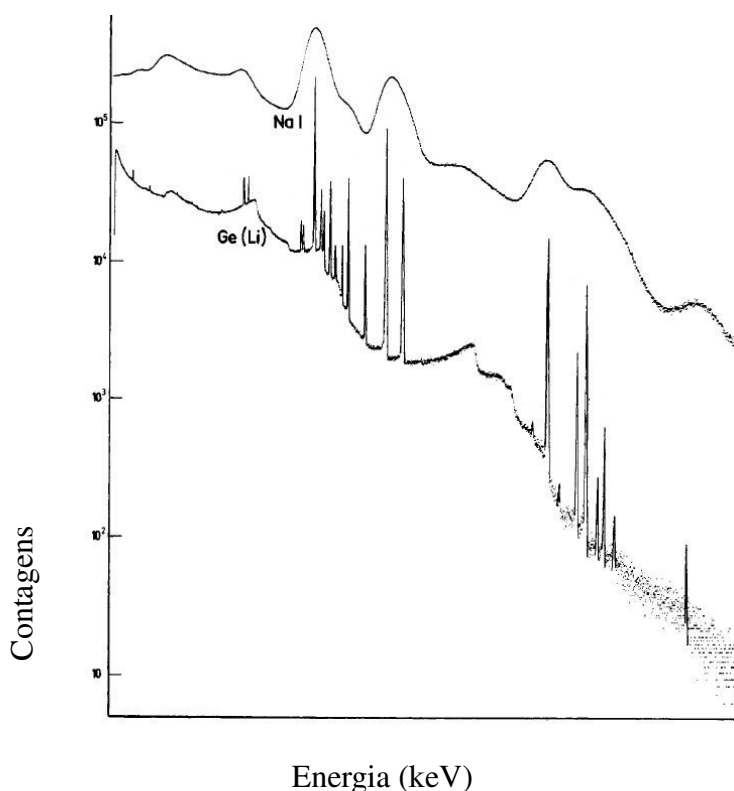


Figura 14: Diferença entre espectros obtidos com os detectores de NaI(Tl) e HPGe. Fonte: Adaptado de (KNOLL et al., 2010)¹⁶.

A contagem de fotopico a partir do espectro de energias pode ser obtida utilizando a equação 2.30, onde sua confiabilidade está condicionada ao tempo de contagem ser suficientemente mínimo frente à meia-vida do radionuclídeo da amostra. O tempo morto e efeito de coincidência também devem ser considerados desprezíveis (LÉPY et al., 2015; SILVA, 2017).

¹³ Fator de Fano, ou fator de redução: Fano em 1947, estudou de forma inédita a influência da medição da dispersão na distribuição da probabilidade (relação sinal-ruído) investigando ionizações causadas por elétrons em um gás (FANO, 1947).

¹⁴ KNOLL, 2010, p.417.

¹⁵ Ibidem, p. 417.

¹⁶ Ibidem, p. 416.

$$N_f = A \cdot I \cdot \varepsilon_{ef} \cdot t \quad (2.30)$$

Onde,

N_f : Contagem no fotopico;

A : Atividade da fonte;

I : Intensidade de emissão de fótons na energia do pico;

ε_{ef} : Eficiência de detecção para geometria utilizada; e

t : tempo de aquisição do espectro.

Manipulando a equação 2.30, a atividade pode ser determinada a partir de cada fotopico conhecido. Igualmente, quando a atividade for conhecida por intermédio da medição em um método absoluto, por exemplo, a intensidade de emissão, ou ainda a eficiência de detecção em energia para a geometria utilizada podem ser determinadas (KNOLL et al., 2010; LÉPY et al., 2015; SILVA, 2017).

Este método pode ser utilizado para quantificação de impurezas em amostras de radionuclídeos conhecidos, ou para determinação da meia-vida, por meio de uma série de medições sequenciais com tempo de medida fixado (KNOLL et al., 2010; LÉPY et al., 2015; SILVA, 2017).

Para utilizar o espectrômetro na definição da atividade de uma amostra é necessário ter pleno conhecimento dos demais parâmetros da equação 2.30; para isso, deve-se realizar medições de fontes padrões cujas atividades e respectivas incertezas combinadas sejam conhecidas. Para obter a eficiência de detecção sobre diversos canais de energia do detector, diversos picos de energia de vários padrões de fontes radioativas, ou fontes padrão com múltiplas emissões gama devem ser analisados. Por conseguinte, será possível levantar a curva de eficiência por uma equação de ajuste (KNOLL et al., 2010; LÉPY et al., 2015; SILVA, 2017).

Após o levantamento da curva de eficiência, os dados dos fotopicos da amostra são ajustados para que permita-se interpolar os pontos intermediários pela equação desta curva. Por meio deste procedimento, é possível obter o valor da atividade a partir de cada fotopico, visto que estão disponíveis na literatura dados teóricos sobre a intensidade de cada fotopico, como descrito para o ^{223}Ra nas tabelas 4 e 5 (LÉPY et al., 2015; SILVA, 2017).

Para picos muito próximos, pode ser aplicado um procedimento de deconvolução onde, para raios X, a curva indicada para obter o ajuste ideal é a Voigt (soma de uma curva Lorentz com uma curva Gauss), ao passo que para fótons gama, o ajuste ideal ocorre por curvas do tipo Gauss (SUORTTI et al., 1979; LÉPY, 2004; CHEARY e COELHO, 1992).

2.4.2 Determinação de Incertezas de Medição

Tanto as incertezas do tipo *A* quanto as do tipo *B* incidem sobre a aplicação deste método, a exemplo dos demais métodos. A dispersão estatística dos valores das medições de cada fotopico, o ajuste via *software* da área sob cada fotopico, ajuste da curva de eficiência e, quando necessário, o ajuste de deconvolução de picos via *software* auxiliar são as incertezas do tipo *A* deste método.

As incertezas do tipo *B* são referentes à intensidade de emissão dos fótons, medição da atividade da amostra, calibração da eficiência, empilhamento, calibração em energia dos canais, tempo morto, radiação de fundo e meia vida, pois estão relacionadas aos procedimentos de medição.

O cálculo da incerteza padrão combinada segue a equação 2.26 pela composição quadrática das incertezas do tipo *A* e *B* (DA SILVA, 2008c). Ao passo que a incerteza padrão expandida (*U*), segue a equação 2.27, onde o fator de abrangência *k* pode variar de acordo com o intervalo de confiança adotado (DA SILVA, 2008c).

2.4.3 Câmara de Ionização do Tipo Poço

Câmaras de Ionização possuem o princípio mais simples dos detectores a gás. Sua operação consiste na contagem de todas as cargas geradas a partir da ionização direta e indireta dentro do gás por meio da aplicação de um campo elétrico sobre a região detectora. O detector tipo poço trabalha no modo de corrente (gera carga convertida em corrente) a fim de coletar constantemente os elétrons livres gerados, resultantes da ionização (KNOLL et al., 2010)¹⁷. Uma câmara de ionização $4\pi\gamma$ possui geometria cilíndrica com um poço coaxial,

¹⁷ KNOLL, 2010, p.146.

onde pode ser inserida a amostra radioativa (KNOLL et al., 2010)¹⁸.

Após medir a corrente média resultante do somatório de contribuições de um determinado número de interações de uma amostra específica é possível comparar com a corrente medida a partir de uma fonte padrão e obter a atividade da amostra alvo (KNOLL et al., 2010)¹⁹. A equação 2.31 proposta por Schrader (SCHRADER et al., 2007; DA SILVA et al., 2014) foi utilizada para a definição do fator de calibração.

$$F_c = \frac{I_p C_{Geom}}{A \cdot m} \cdot \frac{I_{RaRT}}{I_{RaRX}} \quad (2.31)$$

Onde,

A: Atividade por massa obtida nos sistemas de padronização primária;

m: Massa da amostra;

I_p: Corrente produzida pela solução padrão;

C_{Geom}: Fator de correção geométrica; e

I_{RA}RT/*I_{RA}RX*: Relação entre a corrente gerada pela fonte de referência de ²²⁶Ra no momento que o sistema iniciou a operação e no momento que a medição da amostra esteja sendo realizada, corrigido para o decaimento do padrão.

A razão *I_{RA}RT*/*I_{RA}RX* tem por objetivo eliminar efeitos de instabilidade de longo prazo do sistema de medição, o que poderia influenciar as leituras (SCHRADER et al., 2007; DA SILVA et al., 2014).

As incertezas para este método podem ser classificadas como do tipo *A* e do tipo *B*, onde as do tipo *A* são decorrentes da dispersão estatística dos valores das medições. Já as do tipo *B* têm origem na radiação de fundo, meia vida, medição de massa e medição de corrente (SILVA, 2017).

¹⁸ Ibidem, p. 146.

¹⁹ KNOLL, 2010, p.146.

III – METODOLOGIA

Este estudo propõe a padronização primária de uma solução de ^{223}Ra . Foram fornecidas três amostras de Cloreto de Rádio (Xofigo®) pela Bayer S.A. nos meses de junho, agosto e setembro de 2017. Todas as amostras apresentaram volume nominal de 6 mL, concentração de 1.100 kBq/mL, contidas em frasco de padrão próprio.

Desta forma, esse trabalho foi dividido em três fases, onde a inicial avaliou a estabilidade das soluções e a resposta da instrumentação de padronização primária à atividade nominal das amostras. A segunda fase foi contemplada pelas medições da padronização primária e dos métodos relativos. A terceira fase foi a repetição do procedimento proposto na fase dois a fim de obter a validação do processo.

3.1 Descrição da Instrumentação

A instrumentação utilizada para o desenvolvimento deste trabalho pertence ao Laboratório Nacional de Metrologia das Radiações Ionizantes (LNMRI) do Instituto de Radioproteção e Dosimetria (IRD), unidade de pesquisa subordinada à Diretoria de Radioproteção e Segurança da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). O LNMRI é responsável, desde 1989, por designação do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO), pela guarda e disseminação dos padrões nacionais das unidades SI (Sistema Internacional) das grandezas físicas: kerma - *Kinetic Energy Released per unit MAss*, fluência, equivalente de dose, dose absorvida e atividade, para as diversas aplicações das radiações ionizantes na indústria, na medicina e outros campos.

Todos os sistemas de medição possuem seus respectivos microambientes, destinados ao conjunto fonte-detector, blindados por chumbo no formato de blocos com espessura de 100 mm. O sistema de espectrometria possui, ainda, uma camada de cádmio e cobre com espessuras de 10 e 8 mm, respectivamente.

3.1.1 Sistema de Coincidência

O sistema de padronização primária por coincidência $4\pi(\text{CL})\beta\text{-}\gamma$ pode ser descrito pelo diagrama de blocos apresentado na figura 15 (DA SILVA, 2008c).

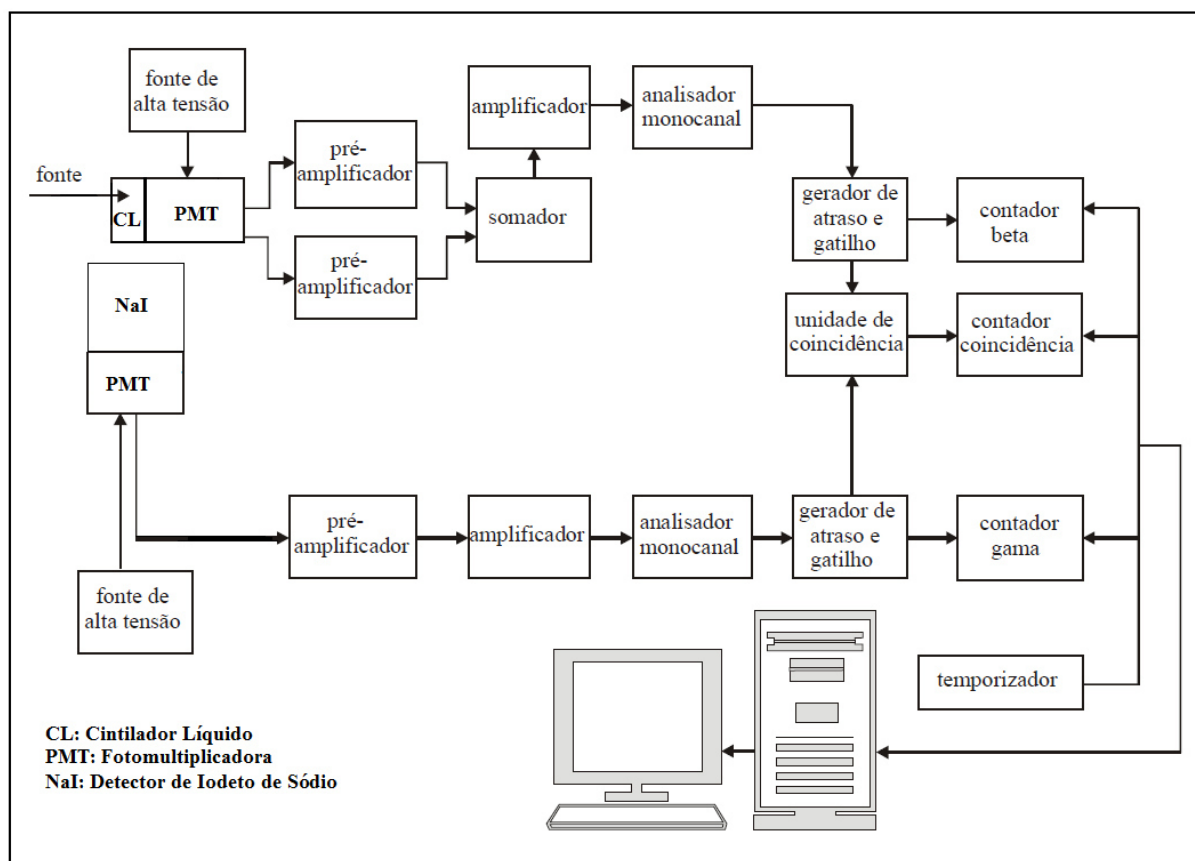


Figura 15: Diagrama de blocos do sistema de coincidência do LNMRI.

Os módulos eletrônicos comerciais de ambos os canais estão descritos em lista, seguindo a sequência módulo, fabricante e modelo:

- Canal Beta:
 - Detector Luminoso (Fotomultiplicadoras): Amperex - 1000
 - Pré-amplificadores: Canberra - 2006
 - Amplificadores: Canberra - 241
 - Somador: Ortec - 533
 - Analisador monocanal: Ortec - 551
 - Fonte de Alta Tensão: Ortec - 556
 - Retardo: Ortec - 516A
 - Fixador de tempo morto: Tennelec - TC 410 A

- Canal Gama:
 - Detector NaI(Tl): Harshaw (3"x3")
 - Amplificador: Ortec - 460
 - Analisador monocanal: Ortec - 551
 - Unidade de Coincidência: Ortec
 - Fixador de tempo morto: Tennelec - TC 410 A
 - Retardo: Ortec - 416
 - Fonte de alta tensão: Canberra - 31020
- Canal de Coincidência:
 - Unidade de Coincidência universal: Ortec - 418 A

3.1.2 Sistema de Anti-coincidência

O sistema de padronização primária por anti-coincidência $4\pi(\text{CL})\beta\text{-}\gamma$ pode ser descrito pelo diagrama de blocos apresentado na figura 16 (DA SILVA, 2008c; DA SILVA et al, 2008a).

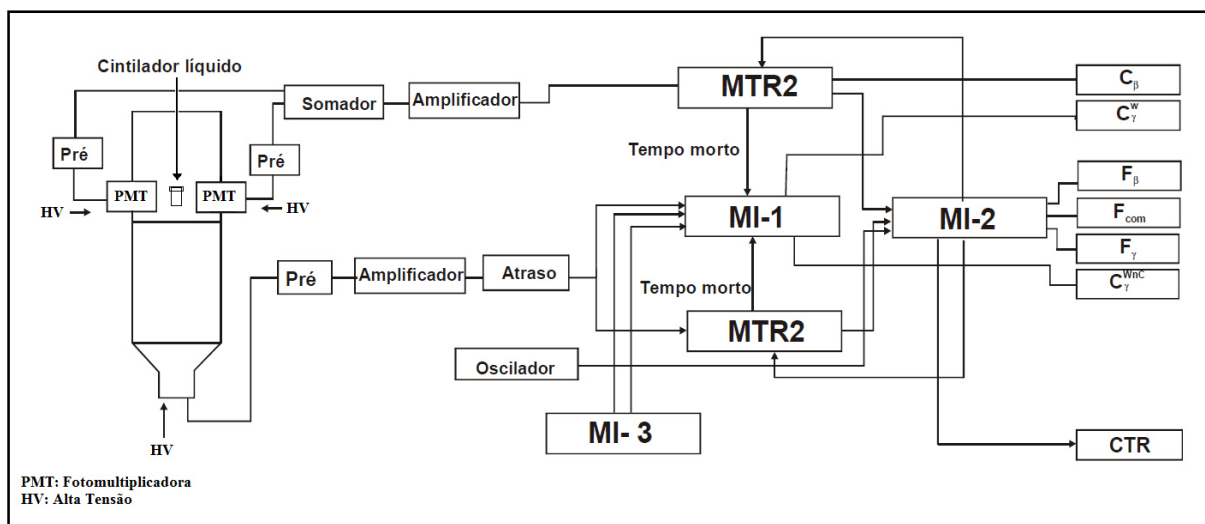


Figura 16: Diagrama de blocos do sistema de anti-coincidência do LNMRI.

Os módulos eletrônicos comerciais de ambos os canais estão descritos em lista, seguindo a sequência módulo, fabricante e modelo:

- Canal Beta:
 - Detector Luminoso (Fotomultiplicadoras): Amperex - 1000

- Gerador de Tempo Morto: LNHB - MTR2
- Amplificador: Canberra - 572
- Somador: Ortec - 433 A
- Fonte de Alta Tensão: Ortec - 556
- Canal Gama:
 - Detector NaI(Tl): Harshaw (3x3)
 - Gerador de Tempo Morto: LNHB - MTR2
 - Amplificador: Ortec - 572
 - Unidade lógica que permite a seleção da janela gama não coincidentes: MI-1 - LNHB
 - Discriminador no canal gama: MI-3 - LNHB
 - Retardo: Ortec - 427 A
 - Fonte de alta tensão: Ortec - 478
- Comum a todo sistema:
 - Oscilador (1 Mhz): IRD LNMRI
 - Gerador de Tempo Vivo: MI 2 - LNHB
 - Osciloscópio: Tecktronix - 2245 A (equipamento de apoio)
 - Frequencímetro digital: Agilent - 53131 A (equipamento de apoio)

3.1.3 Sistema de Espectrometria HPGe

O sistema de espectrometria HPGe pode ser descrito pelo diagrama apresentado na figura 17 (SILVA, 2017). O LNMRI possui 4 detectores deste tipo denominados de D1, D2, D3 e D4. O detector D2 foi selecionado pelas características abaixo descritas que possui frente aos interesses de estudo da amostra de ^{223}Ra , e pela disponibilidade de uso do mesmo.

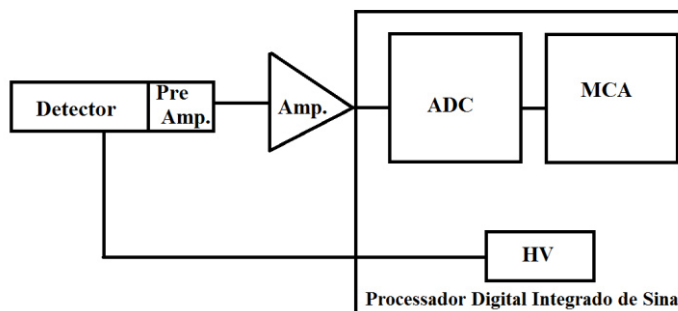


Figura 17: Diagrama de blocos do sistema de Espectrometria HPGe do LNMRI.

Os módulos eletrônicos comerciais estão descritos em lista, seguindo a sequência módulo, fabricante e modelo:

- Detector HPGe: Ortec - GWL 120-15
- Pre-amplificador: Ortec - 51
- Amplificador: Ortec - 572
- Analisador Multicanal (MCA): Ortec - 972
- NIN BIM: Ortec - 4001
- Fonte de Alta Tensão: Ortec - 459

Este sistema está acoplado ao *software* de aquisição de dados Maestro II, desenvolvido pela Ortec® (MAESTRO, 2002).

O *software* LABFIT® foi utilizado para auxiliar na determinação da curva que fornece o melhor ajuste, a partir de dados experimentais, para o estabelecimento da curva de eficiência na geometria utilizada na medição da amostra de ^{223}Ra , além de realizar as interpolações sobre a curva de calibração, necessárias para análise de cada pico da amostra.

O código COLEGRAM® foi utilizado para auxiliar a realização da deconvolução de picos superpostos (LÉPY, 2004).

3.1.4 Sistema de Câmaras de Ionização

O sistema de câmara de ionização possui três equipamentos do tipo poço de alta precisão, um equipamento comercial sob a mesma blindagem dos demais e três comerciais sem blindagens. Todos foram utilizados durante as medições realizadas. A lista dos modelos é apresentada a seguir na ordem: marca do detector, modelo do detector, marca do eletrômetro,

modelo do eletrômetro, presença de blindagem externa, tipo de fabricação e identificação.

- Centronic - IG11 - Keithley - 6517 A - com blindagem externa - alta precisão - CI 1
- Centronic - IG12 - Keithley - 6517 A - com blindagem externa - alta precisão - CI 2
- Centronic - IG11 - Keithley - 6517 A - com blindagem externa - alta precisão - CI 3
- Capintec - CRC-15R - com blindagem externa - comercial - CI 4
- Capintec - CRC-25R - sem blindagem externa - comercial - CI 5
- Capintec - CRC-25R - sem blindagem externa - comercial - CI 6
- Capintec - CRC-25R - sem blindagem externa - comercial - CI 7

3.2 Preparação das amostras

A Bayer, fabricante do Xofigo®, forneceu gratuitamente as três fontes de teste, descritas na tabela 10, durante o período de quatro meses, na forma de soluções aquosas contendo citrato de sódio como tampão de pH. As referências de data e hora indicadas nos respectivos certificados foram registradas para o fuso horário da região de Oslo, Noruega (CET - *Central European Time*), onde está localizada a planta de produção do ^{223}Ra . As comparações realizadas neste estudo foram compensadas por menos cinco horas correspondendo à diferença de fuso horário entre Oslo (CET) e Rio de Janeiro (BRT - *Brasilia Time*) durante o regime de horário padrão e, após o dia 14/out/17, ao fuso BRST (*Brasília Summer Time*) que corresponde a uma diferença de menos quatro horas.

Tabela 10: Referências nominais do rótulo das soluções fornecidas pela Bayer.

Solução ID	Atividade [MBq]	Referência Data/Hora	Concentração [kBq/mL]
1	6,83	15/Jun/17 12:00	1100
2	6,63	08/ago/17 12:00	1100
3	6,79	03/set/17 12:00	1100

As soluções foram distribuídas conforme descrito na tabela 11 e APÊNDICE I. Foi utilizado o método gravimétrico por meio de uma balança de precisão Mettler Toledo MDX micro Analytical para mensurar as respectivas massas do conteúdo radioativo sob cada regime de diluição.

Todas as amostras de cintilação líquida foram diluídas em coquetéis cintiladores Optiphase HiSafe III (HS III), Ultima Gold (UG) e Insta-Gel Plus (IG) que são fabricados

pela PerkinElmer, Inc. USA (PORTAL LNHB, 2017).

As ampolas padrão LNMRI (altura média 2,0 cm e massa média 2,6 g) foram seladas à chama após a deposição da atividade com objetivo de evitar perda de ^{219}Rn por evaporação, ou acidentes por derramamento da amostra, conforme figura 18. Já as amostras CL utilizaram frascos de vidro com baixa concentração de potássio com objetivo de minimizar os efeitos de contagem da radiação de fundo, pela presença de ^{40}K natural. Todos os frascos foram selados com cola adesiva epóxi para igualmente evitar a possibilidade de emanção do radônio ou derramamento (CESSNA e ZIMMERMAN, 2010; KEIGHTLEY et al, 2015; ZIMMERMAN et al, 2015).

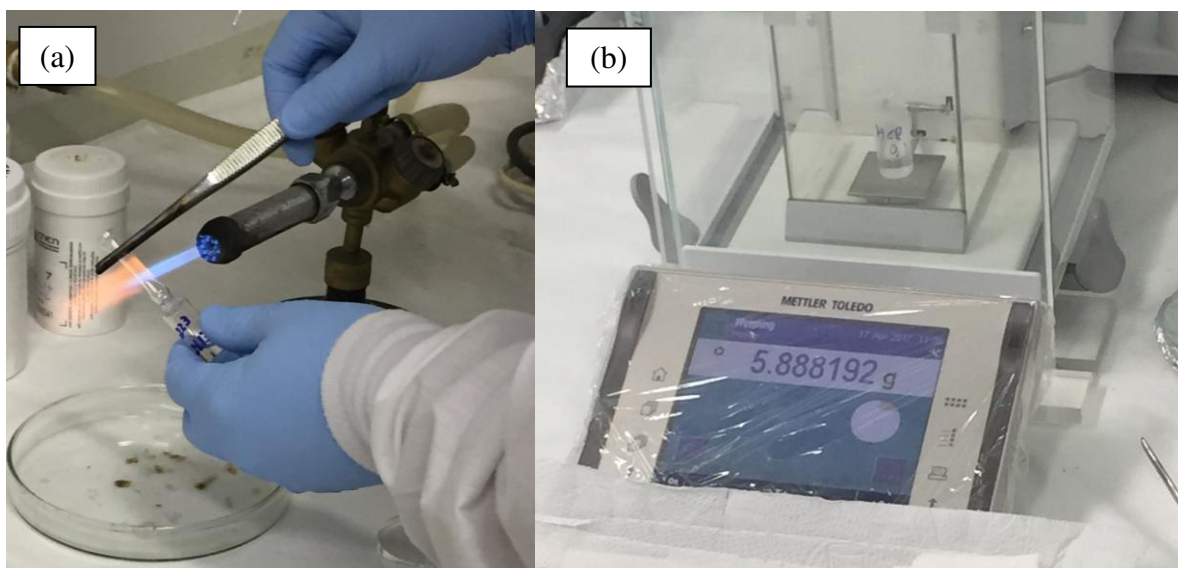


Figura 18: (a) Processo de selagem à chama da ampola padrão LNMRI. (b) Método gravimétrico para pesagem da massa das amostras.

As medições das massas foram corrigidas para o efeito de empuxo incidente sobre o método gravimétrico, conforme protocolo descrito nos procedimentos do LNMRI. As incertezas associadas às medições de massa, inerente à instrumentação e ao sistema de operação, foram de 0,05%. Os fatores de diluição possuem igualmente uma incerteza associada de 0,05%. Todas as incertezas utilizadas neste trabalho seguem as definições do GUM - *Guide of Uncertainty in Measurements* (INMETRO, 2012b).

Com objetivo de reduzir o risco de hidrólise e perda de material durante o processo de transferência das soluções entre os frascos e ampolas, a solução aquosa de 1 mol de HCl (ácido clorídrico) foi usada na diluição (COLLINS et al, 2015b).

Para os frascos de CL assumiu-se que não houve possibilidade de perda de contagem

pela volatilidade do ^{219}Rn quando o frasco é selado conforme descrito na literatura (CESSNA e ZIMMERMAN, 2010; KEIGHTLEY et al, 2015; ZIMMERMAN et al, 2015).

Tabela 11: Amostras radioativas preparadas. O primeiro número indica o lote da amostra.

Conjunto	Quant. amostra	Coquetel CL	Tipo	Fator de Diluição	Sol.	Massa [g]	Vol [mL]
1A	1	-	Ampola	1,000000	-	2,707855	5
1B	1	-	Ampola	6,010302	HCl	2,648906	5
1C	1	-	Ampola	49,244993	HCl	2,700417	5
1D	6	HS III	Frasco	6,010302	HCl	~ 0,050000	15
1E	6	UG	Frasco	6,010302	HCl	~ 0,040000	15
2A	1	-	Ampola	1,000000	-	2,692112	5
2B	4	HS III	Frasco	1,000000	-	~0,050000	15
2C	1	-	Ampola	6,179789	HCl	2,725692	5
2D	1	-	Ampola	252,748430	HCl	2,643434	5
2E	4	HS III	Frasco	6,179789	HCl	~0,040000	15
2F	4	UG	Frasco	6,179789	HCl	~0,050000	15
2G	4	IG	Frasco	6,179789	HCl	~0,050000	15
3A	1	-	Ampola	7,249194	HCl	2,656721	5
3B	1	-	Ampola	8,502548	HNO ₃	2,635357	5
3C	1	-	Ampola	1,000000	-	2,713766	5
3D	1	-	Ampola	62,897927	HCl	2,685151	5
3E	3	HS III	Frasco	7,249194	HCl	~0,04	15
3F	3	UG	Frasco	7,249194	HCl	~0,04	15
3G	3	HS III	Frasco	8,502548	HNO ₃	~ 0,04	15
3H	3	UG	Frasco	8,502548	HNO ₃	~ 0,04	15
3I	4	HS III	Frasco	1,000000	-	~0,05	15
3J	4	UG	Frasco	1,000000	-	~0,05	15

3.3 Métodos de Aquisição de Dados e de Correções

As medições foram realizadas sob condições específicas de cada método de padronização primária e relativa conforme detalhamento em cada subseção adiante. Contudo, pela impossibilidade do isolamento do ^{223}Ra e seus progenitores, conforme sua cadeia de decaimento (CESSNA e ZIMMERMAN, 2010), é necessário realizar as respectivas medições conjuntamente sobre todos os radionuclídeos da cadeia, conforme figura 19.

No caso dos métodos absolutos que utilizam a cintilação líquida, a taxa de contagem total CL (contribuição de todos os filhos e do ^{223}Ra) deve ser calculada. Para isolar apenas a contribuição do ^{223}Ra sobre as cintilações produzidas no coquetel é necessário dividir a taxa de contagem total empírica pela taxa de contagem total teórica. A expressão simplificada pode

ser descrita conforme equação 3.1 (KEIGHTLEY et al, 2015).

Em todas as correções o decaimento por emissão de ^{14}C foi considerado desprezível.

$$\rho_{CL} = A_{Ra-223} \left\{ \sum_i \left[R_i b_i \sum_{r(i)} a_{r(i)} \left(\varepsilon_{CL-a_{r(i)}} + \left(1 - \varepsilon_{CL-a_{r(i)}} \right) \varepsilon_{CL-\gamma_{r(i)}} \right) \right] + \sum_j \left[R_j b_j \sum_{r(j)} a_{r(j)} \left(\varepsilon_{CL-a_{r(j)}} + \left(1 - \varepsilon_{CL-a_{r(j)}} \right) \varepsilon_{CL-\gamma_{r(j)}} \right) \right] \right\} \quad (3.1)$$

Onde,

ρ_{CL} : Taxa de contagem total CL

A_{Ra-223} : Atividade do ^{223}Ra

\sum_i : Soma sobre todos emissores α membros da cadeia de decaimento do ^{223}Ra ;

R_i : Razão de atividade de emissão alfa do radionuclídeo i em relação ao ^{223}Ra ;

b_i : Probabilidade de emissão relativa do decaimento via emissão alfa do radionuclídeo i ;

$\sum_{r(i)}$: Soma sobre todas as transições α do radionuclídeo i ;

$a_{r(i)}$: Probabilidade de emissão relativa do ramo via emissão alfa do radionuclídeo i ;

$\varepsilon_{CL-a_{r(i)}}$: Eficiência de contagem CL para a transição α ;

$\varepsilon_{CL-\gamma_{r(i)}}$: Eficiência de contagem CL para a transição γ em decorrência da transição α

de cada ramo do radionuclídeo i , incluindo transições por emissão de raios X e conversão eletrônica, além de emissões pelos processos de rearranjos eletrônicos decorrentes das conversões.

O índice j e demais componentes associados representa os eventos registrados na contagem CL pelas emissões β^- dos membros da cadeia de decaimento do ^{223}Ra .

Aplicando os termos de decaimento descritos nas tabelas 3, 4, 5, 6 e 7, têm-se $\rho_{CL} = \{ \sum (R_i b_i) + \sum (R_j b_j) \} = 6,007$, onde o componente i foi 4,005 e j 2,002.

A subcontagem decorrente da baixa meia-vida do ^{215}Po (1,781(4) ms) quando comparada ao tempo morto dos sistemas de detecção pode ser corrigida utilizando a equação 3.2 (COLLINS et al, 2015a; KORSSERT et al, 2015)

$$K_{215Po} = e^{-\ln(2) \cdot \left(\frac{\tau_{morte}}{T_{1/2}}\right)} \quad (3.2)$$

Onde,

K_{215Po} : Fator de correção para subcontagem do ^{215}Po devido à baixa meia-vida;

τ_{morte} : Tempo morto do sistema de detecção para contagem CL;

$T_{1/2}$: Meia-vida do ^{215}Po .

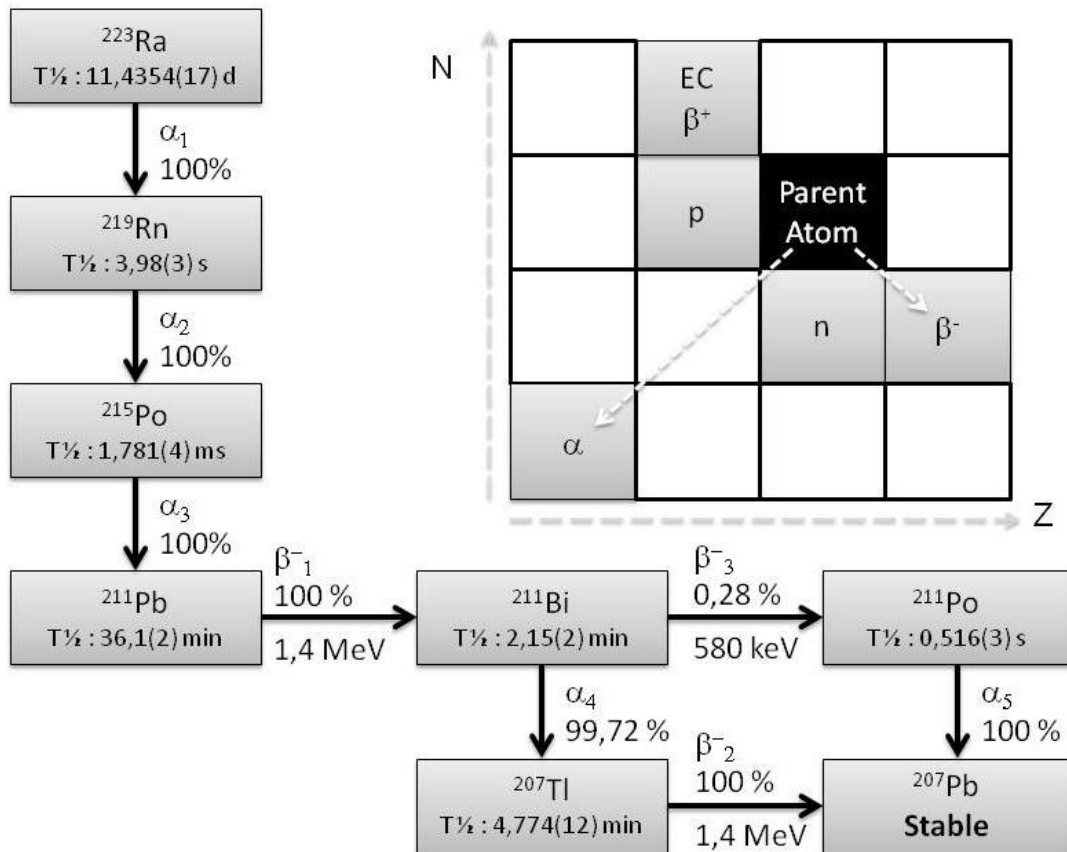


Figura 19: Cadeia de decaimento do ^{223}Ra .

3.3.1 Sistema de Coincidência

Apenas uma janela de contagem por coincidência foi adotado, janela 1, centralizada na energia de 270 keV, entre os limites de 224 e 310 keV. Esta janela é responsável por medições sobre a região dos principais picos γ de energias 269,46 keV emitido pelo ^{223}Ra , e 271,23 keV emitido pelo ^{219}Rn .

Os conjuntos 2E, 2F, 2G, 3I e 3J, conforme tabela 11, foram selecionados para medições neste método, onde cada amostra permaneceu por 20 ciclos de 40 s de medição. O

ajuste de tempo morto para o canal $\alpha\beta$ foi de $4,2 \mu\text{s}$, para o canal γ de $4,0 \mu\text{s}$ e resolução temporal de $1,27 \mu\text{s}$.

Após a aquisição de dados os valores de atividade aparente e parâmetro de eficiência foram inseridos em gráfico de pontos, contemplando as respectivas incertezas. A aplicação do ajuste linear com auxílio do software Labfit® foi realizado para determinação da atividade por unidade de massa (concentração da atividade).

3.3.2 Sistema de Anti-coincidência

Os conjuntos 1D, 1E, 2B, 2E, 2F, 2G, 3I e 3J conforme tabela 11, foram medidos nas janelas 1 (a mesma descrita anteriormente para o sistema de coincidência no item 3.3.1) e janela 2, centralizada na energia de 350 keV, entre os limites de 312 e 393 keV. A janela 2 é responsável por medições sobre a região dos principais picos γ de energias 323,87 e 338,28 keV emitidos pelo ^{223}Ra , e 351,03 keV emitido pelo ^{211}Bi .

Para cada medição foi adotado um intervalo de aquisição que variou entre 50 e 180 s, sob 5 repetições, perfazendo 1 ciclo, e cada amostra foi medida entre 20 e 60 ciclos. A contagem total nos canais α e β foi em torno de 10^6 .

A contagem de radiação de fundo foi realizada sob as mesmas condições, sendo devidamente descontada antes da realização do ajuste linear para determinação da concentração da atividade.

A configuração de tempo morto estendível foi ajustada para no mínimo $50 \mu\text{s}$ e o atraso no canal γ foi fixado em $4,0 \mu\text{s}$.

A frequência de referência é determinada pelo MTR2 que possui um pulsador de quartzo de 1 MHz para estabelecer o tempo vivo. Esta frequência foi mensurada por um freqüencímetro calibrado, concedendo um valor de $1000011 \pm 0,5\text{Hz}$.

A variação da eficiência $\alpha\beta$ foi feita por discriminação eletrônica e o software de aquisição de dados utilizado foi desenvolvido com algoritmo de cálculo finito pela equipe do próprio laboratório em Labview®. Este realiza a aquisição de forma semiautomática, sendo necessária a determinação prévia do tempo de aquisição e da quantidade de ciclo de medições.

Após a aquisição de dados, os valores de atividade aparente e parâmetro de eficiência foram inseridos em gráfico de pontos, contemplando as respectivas incertezas. A aplicação do ajuste linear foi realizada com auxílio do *software* Labfit® para determinação da concentração da atividade.

3.3.3 Sistema de Espectroscopia HPGe

Os conjuntos 2A e 3D foram centrifugados e medidos no detector de germânio (D2) descrito no item 3.1.3, na distância de 40 cm (geometria topo) com objetivo de minimizar o saturação do detector concedendo menor tempo morto e deixando a fonte o mais puntiforme possível. O intervalo de tempo de aquisição de dados foi selecionado para que se atingisse uma contagem total acima de 4×10^5 e tempo morto de 0,20%.

Para levantamento da curva de eficiência foram utilizados 66 dos principais picos de energia das amostras padrões disponíveis no LNMRI, referentes aos radionuclídeos: ^{133}Ba , ^{152}Eu , ^{243}Am , $^{166\text{m}}\text{Ho}$, ^{155}Eu , ^{57}Co , ^{125}Sb e ^{134}Cs , pois seus picos de energia recobriam toda a faixa de estudo alvo do ^{223}Ra .

Com objetivo de obter maior precisão no levantamento da curva de eficiência na região de emissão de raios X, foram propostas duas curvas, uma abrangendo desde o ruído eletrônico até 184 keV, e a segunda entre 121 keV até o 1408 keV. O *software* Labfit® foi utilizado para ajustar a melhor equação sobre a distribuição de pontos a partir das medições das amostras padrões.

Para determinação da concentração da atividade a partir da contagem sob cada um dos principais picos de energia do ^{223}Ra foram utilizados os P_x e P_γ , descritos nas tabelas 4 e 5. Aqueles que apresentaram sobreposição foram deconvoluídos com auxílio do código COLEGRAM e metodologia descrita na literatura (DELGADO et al, 2002; SUORTTI et al, 1979; LÉPY, 2004).

A metodologia de deconvolução dos picos de raios X do ^{223}Ra está descrita no artigo decorrente deste trabalho e disponível no apêndice II.

3.3.4 Sistema de Câmaras de Ionização

Os conjuntos 2A, 2C, 2D, 3A, 3B, 3C e 3D conforme tabela 11, foram selecionados para serem lidos nos sistemas de câmaras de ionização, e a fonte 2 (em seu frasco original), conforme tabela 10, foi utilizada para ser lida nas câmaras de ionização comerciais.

Primeiramente as amostras foram lidas por 26 ciclos de medições que variaram de 50 a 1000 s, de acordo com a atividade de cada amostra, onde as mais ativas utilizaram intervalos de tempo de medição inferiores.

Uma fonte de ^{226}Ra que possui meia-vida longa (1.600 anos) foi lida para determinar o fator de correção de efeitos de instabilidade de longo prazo, conforme equação 2.31. Medições da radiação de fundo foram regularmente realizadas de forma intercalada com as medições das amostras.

IV - RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os sistemas de padronização primária utilizados foram os métodos de coincidência e anti-coincidência, ao passo que os sistemas relativos foram a espectrometria e câmaras de ionização. A partir destes resultados, foi aceito um artigo (apêndice II), onde os picos de raios X do ^{223}Ra sobrepostos foram deconvoluídos utilizando o código COLEGRAM.

4.1 Sistema de Coincidência

A determinação da concentração da atividade da solução de ^{223}Ra pelo método de coincidência utilizou os conjuntos 2E e 2F. Embora tenham sido realizadas medições sobre as amostras dos conjuntos 2G, 3I e 3J, seus resultados não apresentaram estabilidade suficiente para prosseguimento no experimento. O coquetel InstaGel (conjunto 2G) não havia sido testado pelos autores que publicaram trabalhos sobre padronização do ^{223}Ra (CESSNA e ZIMMERMAN, 2010; KEIGHTLEY et al, 2015; ZIMMERMAN et al, 2015), contudo os resultados deste estudo o agrupou junto aos coquetéis considerados inapropriados devido a instabilidade apresentada. A tabela 12 apresenta os resultados da padronização pelo método de coincidência.

Tabela 12: Resultados do método de Coincidência, conjunto 2E e 2F.²⁰

Amostra	Massa (g)	Coquetel e Volume (mL)	Concentração da atividade (kBq/g)	Incerteza padrão do ajuste (%)
30AC17	0,046131	HiSafe III / 15 mL	1081,26	0,42
31AC17	0,044981	HiSafe III / 15 mL	1095,37	0,51
32AC17	0,043489	HiSafe III / 15 mL	1108,16	0,20
33AC17	0,043314	HiSafe III / 15 mL	1088,13	0,24
34AC17	0,042434	Ultima Gold / 15 mL	1105,17	0,40
35AC17	0,043189	Ultima Gold / 15 mL	1092,55	0,43
36AC17	0,050903	Ultima Gold / 15 mL	1089,15	0,40
37AC17	0,051242	Ultima Gold / 15 mL	1082,53	0,30

Aplicando o teste de hipótese de Dixon, recomendado quando a amostra varia entre 3 e 25, não houve presença de *outliers* entre os valores dos resultados apresentados na tabela 12,

²⁰Com objetivo de facilitar a comparação entre os resultados dos métodos, as atividades resultantes das medições foram corrigidas para a data de referência da solução mãe, conforme tabela 10.

quando considerado um intervalo de confiança de 95%. Aplicando a média ponderada pela incerteza sobre os resultados é possível determinar a concentração da atividade de 1094,97 kBq/g. A média ponderada foi mais indicada a fim de minimizar o valor da incerteza combinada neste método.

O valor da concentração da atividade apresentado na tabela 12 para cada amostra já contempla a correção pela contagem simultânea dos filhos do ^{223}Ra , conforme equação 3.1, e a correção pelo uso do fator de diluição do conjunto das amostras, conforme tabela 11, ou seja, valor igual a $6,1798 \pm 0,0015$, considerando 0,05% de incerteza para o fator de diluição, conforme descrito na tabela 13.

Contudo, ainda é necessário aplicar fatores de correção como o de subcontagem do ^{215}Po pela proximidade entre meia-vida e tempo morto, que para o caso do sistema de coincidência, onde o tempo morto foi de $4,2 \mu\text{s}$, aplicando a equação 3.2, tem-se um fator de 1,000259, que corrige o valor da concentração da atividade para **1095,25 kBq/g**. Na literatura, alguns autores preferem não realizar esta correção, considerando a mesma apenas como componente na tabela de incertezas (KEIGHTLEY et al, 2015).

Tabela 13: Componentes de incertezas na padronização do ^{223}Ra pelo método de Coincidência.

Componente	Tipo A (%)	Tipo B (%)
Tempo Morto		0,76
Radiação de Fundo		0,11
Pesagem		0,05
Diluição		0,05
Ajuste	0,36	
Meia-Vida		0,01
Tempo de Resolução		0,13
Ajuste do Retardo		0,15
(%) U_A	0,37	
(%) U_B		0,79
Incerteza Combinada (k=1)		0,88
Incerteza Combinada (k=2)		1,8

A incerteza combinada apresentou um alto valor sob o ponto de vista metrológico, pois o componente decorrente do tempo morto se apresentou elevado. Esta constatação ocorre pelo tempo de aquisição de dados ter sido apenas de 40 s por amostra. Embora a contagem total para cada contagem obtida tenha sido adequada, a incerteza combinada ficou alta.

As medições decorrentes da solução 3 apresentaram-se instáveis, não sendo possível

considerá-las para comparação com os demais métodos.

4.2 Sistema de Anti-coincidência

Os conjuntos 2E, 2F, 3I e 3J foram utilizados para a realização da padronização pelo método de anti-coincidência. A tabela 14 apresenta os resultados da padronização deste conjunto na janela 1.

Tabela 14: Resultados do método de Anti-coincidência, conjunto 2E e 2F.²¹

Amostra	Massa (g)	Coquetel e Volume (mL)	Janela de Contagem	Concentração da atividade (kBq/g)	Incerteza padrão do ajuste (%)
30AC17	0,046131	HiSafe III / 15 mL	1	1071,77	0,06
31AC17	0,044981	HiSafe III / 15 mL	1	1066,71	0,04
32AC17	0,043489	HiSafe III / 15 mL	1	1062,57	0,13
33AC17	0,043314	HiSafe III / 15 mL	1	1066,11	0,22
34AC17	0,042434	Ultima Gold / 15 mL	1	1066,52	0,07
35AC17	0,043189	Ultima Gold / 15 mL	1	1066,77	0,03
36AC17	0,050903	Ultima Gold / 15 mL	1	1065,93	0,04
37AC17	0,051242	Ultima Gold / 15 mL	1	1066,70	0,05

Aplicando o teste de hipótese de Dixon, entre os resultados apresentados na tabela 14 foram considerados *outliers* os valores das amostras 30AC17 e 32AC17, quando considerado um intervalo de confiança de 95%. Aplicando a média aritmética sobre os resultados válidos pelo teste de hipótese da tabela 14 é possível determinar a concentração da atividade de 1066,46 kBq/g. A tabela 15 apresenta as incertezas associadas à concentração desta atividade determinada.

Para considerar o fator de correção de subcontagem do ²¹⁵Po, onde o tempo morto foi de 50 μ s, aplicando a equação 3.2, obtém-se um fator de 1,003212, que corrige o valor da concentração da atividade para **1069,88 kBq/g**.

Os resultados das padronizações absolutas a partir da solução 2 não foram considerados convergentes, visto que os valores da tabela 14 (método de anti-coincidência - solução 2) foram considerados estatisticamente distintos dos resultados da tabela 12 (método de coincidência - solução 2) após a realização do teste de hipótese ANOVA, onde o valor P foi

²¹Com objetivo de facilitar a comparação entre os resultados dos métodos, as atividades resultantes das medições foram corrigidas para a data de referência da solução mãe, conforme tabela 10.

$2,83 \times 10^{-5}$, ao passo que para serem considerados iguais é necessário ser maior que 0,05.

Tabela 15: Componentes de incertezas na padronização do ^{223}Ra pelo método de Anti-coincidência da tabela 14.

Componente	Tipo A (%)	Tipo B (%)
Tempo Vivo		0,01
Radiação de Fundo		0,05
Pesagem		0,05
Diluição		0,05
Ajuste	0,07	
Estatística	0,03	
Meia-Vida		0,01
(%) U_A	0,08	
(%) U_B		0,09
Incerteza Combinada (k=1)		0,12
Incerteza Combinada (k=2)		0,23

Os conjuntos 3I e 3J foram igualmente utilizados para a realização da padronização pelo método de anti-coincidência. A tabela 16 apresenta os resultados da padronização deste conjunto na janela 1.

Tabela 16: Resultados do método de Anti-coincidência, conjuntos 3I e 3J, janela 1. ²²

Amostra	Massa (g)	Coquetel e Volume (mL)	Janela de Contagem	Concentração da atividade (kBq/g)	Incerteza padrão do ajuste (%)
58AC17	0,048277	HiSafe III / 15 mL	1	1095,64	0,05
59AC17	0,063118	HiSafe III / 15 mL	1	1093,46	0,08
60AC17	0,033235	HiSafe III / 15 mL	1	1093,07	0,03
61AC17	0,045254	HiSafe III / 15 mL	1	1093,29	0,08
65AC17	0,052528	Ultima Gold / 15 mL	1	1092,43	0,02
66AC17	0,048623	Ultima Gold / 15 mL	1	1095,91	0,04
67AC17	0,051972	Ultima Gold / 15 mL	1	1094,18	0,04
68AC17	0,047534	Ultima Gold / 15 mL	1	1093,36	0,12

Aplicando o teste de hipótese de Dixon, não houve presença de *outliers* entre os valores dos resultados apresentados na tabela 16, quando considerado um intervalo de confiança de 95%. Aplicando a média aritmética sobre os resultados válidos pelo teste de hipótese da tabela 16 é possível determinar a concentração da atividade de 1093,92 kBq/g. A tabela 17 apresenta as incertezas associadas à concentração desta atividade determinada.

Para considerar o fator de correção de subcontagem do ^{215}Po , onde o tempo morto foi

²²Com objetivo de facilitar a comparação entre os resultados dos métodos, as atividades resultantes das medições foram corrigidas para a data de referência da solução mãe, conforme tabela 10.

de 50 μ s, aplicando a equação 3.2, obtém-se um fator de 1,003212, que corrige o valor da concentração da atividade para **1097,44 kBq/g**.

Tabela 17: Componentes de incertezas na padronização do ^{223}Ra pelo método de Anti-coincidência da tabela 16.

Componente	Tipo A (%)	Tipo B (%)
Tempo Vivo		0,01
Radiação de Fundo		0,14
Pesagem		0,05
Diluição		0,05
Ajuste	0,07	
Estatística	0,10	
Meia-vida		0,05
(%) U_A	0,12	
(%) U_B		0,16
Incerteza Combinada (k=1)		0,20
Incerteza Combinada (k=2)		0,40

A tabela 18 apresenta os resultados da padronização dos conjuntos 3I e 3J na janela 2.

Tabela 18: Resultados do método de Anti-coincidência, conjuntos 3I e 3J, janela 2. ²³

Amostra	Massa (g)	Coquetel e Volume (mL)	Janela de Contagem	Concentração da atividade (kBq/g)	Incerteza padrão do ajuste (%)
58AC17	0,048277	HiSafe III / 15 mL	2	1096,98	0,05
59AC17	0,063118	HiSafe III / 15 mL	2	1093,17	0,07
60AC17	0,033235	HiSafe III / 15 mL	2	1092,72	0,03
61AC17	0,045254	HiSafe III / 15 mL	2	1093,05	0,08
65AC17	0,052528	Ultima Gold / 15 mL	2	1094,22	0,09
66AC17	0,048623	Ultima Gold / 15 mL	2	1093,24	0,04
67AC17	0,051972	Ultima Gold / 15 mL	2	1094,26	0,04
68AC17	0,047534	Ultima Gold / 15 mL	2	1095,54	0,06

Aplicando o teste de hipótese de Dixon, não houve presença de *outliers* entre os valores dos resultados apresentados na tabela 18, quando considerado um intervalo de confiança de 95%. Aplicando a média aritmética sobre os resultados válidos pelo teste de hipótese da tabela 18 é possível determinar a concentração da atividade de 1094,15 kBq/g. A tabela 19 apresenta as incertezas associadas à concentração desta atividade determinada.

Para considerar o fator de correção de subcontagem do ^{215}Po , onde o tempo morto foi de 50 μ s, aplicando a equação 3.2, obtém-se um fator de 1,003212, que corrige o valor da

²³Com objetivo de facilitar a comparação entre os resultados dos métodos, as atividades resultantes das medições foram corrigidas para a data de referência da solução mãe, conforme tabela 10.

concentração da atividade para **1097,66 kBq/g**.

Tabela 19: Componentes de incertezas na padronização do ^{223}Ra pelo método de Anti-coincidência da tabela 18.

Componente	Tipo A (%)	Tipo B (%)
Tempo Vivo		0,01
Radiação de Fundo		0,14
Pesagem		0,05
Diluição		0,05
Ajuste	0,09	
Estatística	0,10	
Meia-Vida		0,05
(%) U_A	0,13	
(%) U_B		0,16
Incerteza Combinada (k=1)		0,21
Incerteza Combinada (k=2)		0,41

A concordância entre os resultados das medições das amostras decorrentes da solução 3 nas janelas 1 e 2 foi menor que 0,02%. Separando os resultados destas medições em dois grupos, pelos tipos de coquetéis utilizados (HiSafe III e Ultima Gold), independentemente das janelas, a discrepância foi 0,02%, demonstrando independência entre os resultados na escolha do tipo de coquetel utilizado.

Os resultados da tabela 16 (método de anti-coincidência - solução 3 - janela 1) foram considerados estatisticamente iguais aos resultados da tabela 18 (método de anti-coincidência - solução 3 - janela 2) após a realização do teste de hipótese ANOVA, onde o valor P foi 0,75.

As concentrações da atividade entre os conjuntos 2 e 3 são distintas, visto que são de lotes de produções independentes, contudo estão dentro do esperado, considerando que o valor nominal é de 1100 kBq/mL ($1\text{mL} \cong 1\text{mg}$) e ambas variaram menos que 5%, como determina o TRS 454 (AIEA, 2006; ZIMMERMAN e JUDGE, 2007).

Como os resultados decorrentes da solução 2 foram divergentes, quando considerados apenas os métodos absolutos utilizados neste trabalho, e os resultados da solução 3 do método de coincidência não se mostraram estáveis, inviabilizando uma confirmação por um método absoluto independente, foram utilizados os métodos relativos para validação da padronização primária do ^{223}Ra . Foram determinados os fatores de calibração das câmaras de ionização tanto a partir da solução 2 quanto da solução 3, onde o grau de convergência concederá a qualidade da exatidão e conseqüentemente a validação do método de padronização primária.

Através do método de espectrometria, embora tenha uma incerteza associada relativamente elevada, também foi possível verificar a exatidão do método de anti-coincidência, contudo por base sobre uma seleção dos valores de maior qualidade foi possível obter uma incerteza compatível com o requisitado para os padrões metrológicos e igualmente realizar uma confirmação da padronização.

4.3 Sistema de Espectrometria

Para determinação da concentração da atividade da amostra por meio do método da curva de eficiência no sistema de espectrometria foi necessário estabelecer a curva de eficiência do sistema de detecção D2. Esta curva foi obtida a partir de 66 picos de energia de amostras padrões de ^{133}Ba , ^{152}Eu , ^{243}Am , $^{166\text{m}}\text{Ho}$, ^{155}Eu , ^{57}Co , ^{125}Sb e ^{134}Cs , como descrito na tabela 20.

Tabela 20: Resultados das medições dos padrões para levantamento da curva de eficiência do sistema de detecção D2.

Fonte Padrão	Energia (keV)	Eficiência	Incerteza Expandida	Fonte Padrão	Energia (keV)	Eficiência	Incerteza Expandida
¹³³ Ba	30,85	0,00894	9,154E-05	¹³³ Ba	383,85	0,05874	4,969E-04
¹³³ Ba	35,22	0,01381	2,386E-04	^{166m} Ho	410,96	0,05553	1,196E-03
¹⁵² Eu	39,90	0,01463	2,045E-04	¹⁵² Eu	411,12	0,05465	9,854E-04
²⁴³ Am	43,53	0,01794	3,970E-04	¹²⁵ Sb	427,78	0,05296	1,041E-03
¹⁵² Eu	46,09	0,01575	2,704E-04	¹⁵² Eu	443,97	0,05201	1,037E-03
^{166m} Ho	48,80	0,02082	4,508E-04	^{166m} Ho	451,54	0,05202	9,602E-04
¹³³ Ba	53,16	0,02465	1,480E-03	¹²⁵ Sb	463,37	0,05369	2,165E-03
^{166m} Ho	56,07	0,02463	6,233E-04	^{166m} Ho	464,80	0,04852	2,043E-03
²⁴³ Am	74,66	0,04811	6,522E-04	¹³⁴ Cs	475,37	0,04657	6,975E-04
^{166m} Ho	80,57	0,05729	1,366E-03	^{166m} Ho	529,83	0,04496	2,038E-03
¹³³ Ba	80,89	0,06135	6,716E-04	¹³⁴ Cs	563,25	0,03828	1,934E-04
¹⁵⁵ Eu	86,54	0,06969	8,790E-04	¹³⁴ Cs	569,33	0,03810	1,764E-04
¹⁵⁵ Eu	105,31	0,08946	2,664E-03	^{166m} Ho	571,00	0,04257	1,712E-03
¹⁵² Eu	121,78	0,10363	1,304E-03	¹²⁵ Sb	600,60	0,03676	8,642E-04
⁵⁷ Co	122,06	0,10257	7,984E-04	¹³⁴ Cs	604,72	0,03817	1,665E-04
⁵⁷ Co	136,47	0,10049	2,037E-03	^{166m} Ho	611,58	0,04138	6,686E-03
¹²⁵ Sb	176,31	0,09894	6,125E-03	¹²⁵ Sb	635,95	0,03655	1,618E-03
^{166m} Ho	184,00	0,09756	1,546E-03	^{166m} Ho	670,53	0,03760	1,593E-03
²⁴³ Am	209,75	0,08793	1,417E-03	^{166m} Ho	691,25	0,03596	2,046E-03
^{166m} Ho	215,72	0,08818	5,045E-03	^{166m} Ho	711,70	0,03557	7,978E-04
²⁴³ Am	228,18	0,08791	2,077E-03	^{166m} Ho	752,28	0,03388	9,826E-04
¹⁵² Eu	244,70	0,08416	1,128E-03	^{166m} Ho	778,83	0,03353	1,040E-03
^{166m} Ho	259,74	0,07652	1,752E-03	¹⁵² Eu	778,90	0,03355	4,415E-04
¹³³ Ba	276,40	0,07788	8,803E-04	¹³⁴ Cs	795,86	0,03064	1,353E-04
²⁴³ Am	277,60	0,07465	1,129E-03	¹³⁴ Cs	801,95	0,02692	1,328E-04
^{166m} Ho	280,46	0,07535	1,319E-03	^{166m} Ho	810,29	0,03256	7,993E-04
^{166m} Ho	300,74	0,06978	1,283E-03	^{166m} Ho	830,57	0,03150	7,583E-04
¹³³ Ba	302,85	0,07162	5,489E-04	¹⁵² Eu	867,38	0,03113	5,194E-04
²⁴³ Am	315,88	0,06744	1,006E-03	^{166m} Ho	875,66	0,03044	6,972E-04
²⁴³ Am	334,31	0,06428	1,072E-03	^{166m} Ho	950,99	0,02828	4,860E-04
¹⁵² Eu	344,28	0,06538	8,203E-04	¹⁵² Eu	964,08	0,02862	3,663E-04
¹³³ Ba	356,01	0,06291	3,171E-04	¹⁵² Eu	1112,08	0,02607	3,389E-04
^{166m} Ho	365,77	0,06131	1,489E-03	¹⁵² Eu	1408,01	0,02094	2,614E-04

A partir de dados da tabela 20 foi possível construir um gráfico da curva de eficiência do detector D2. Com objetivo de melhorar a precisão nas regiões de baixa e alta energias, foram levantadas duas curvas de calibração, uma desde o ruído eletrônico até 184 keV (curva 1), e outra de 121 keV até 1408 keV (curva 2).

A figura 20 apresenta a curva de eficiência 1, obtida pelo ajuste realizado pelo LABFIT dos 18 primeiros pontos (30,85-184,00 keV) descritos na tabela 20. A equação obtida de maior coeficiente de correlação foi a de código 106 denominada *Gunary*, segundo

biblioteca do próprio programa e encontra-se descrita na figura 20.

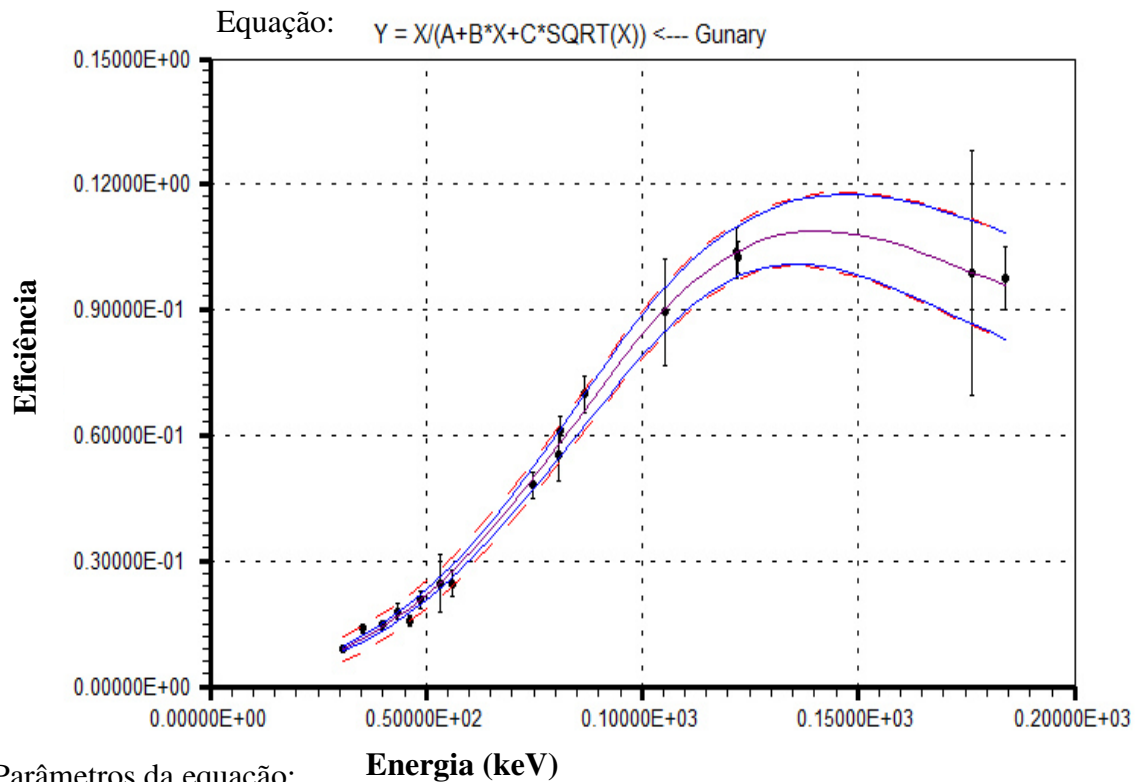


Figura 20: Curva de eficiência 1 do sistema d2. Eixo X com energia em keV e eixo Y em eficiência relativa.

De acordo com as bandas que delineiam o intervalo de confiança, medições acima de 150 keV terão maior imprecisão; logo, para valores acima desta energia foi utilizada a curva 2, como pode ser visualizado na figura 21.

Dados do relatório de análise estatística do LABFIT registraram que o desvio padrão do ajuste da curva 1 foi de $0,14 \times 10^{-2}$ e da curva 2 de $0,19 \times 10^{-2}$; os registros contemplaram também o coeficiente de correlação para curva 1 como 0,99 e curva 2 como 0,98; por fim, registrou que o resíduo médio para curva 1 foi $0,15 \times 10^{-2}$ e para curva 2 foi $0,22 \times 10^{-2}$.

A figura 21 apresenta a curva de eficiência 2, obtida pelo ajuste realizado pelo LABFIT dos 53 últimos pontos (121,78 - 1408,00 keV) descritos na tabela 20. A equação obtida de maior coeficiente de correlação foi a de código 130 denominado *Super geometric + c*, segundo biblioteca do programa e encontra-se descrita na figura 21.

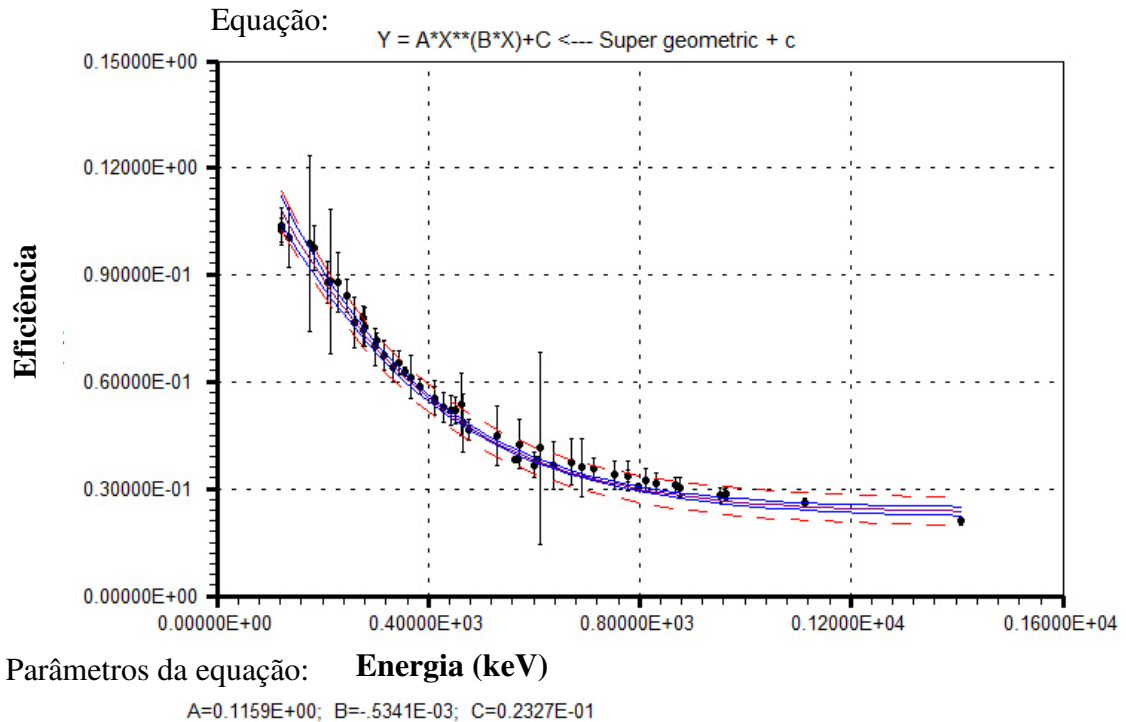


Figura 21: Curva de Eficiência 2 do sistema d2. Eixo X energia em keV e eixo Y eficiência.

Como descrito no capítulo anterior, os conjuntos 2A e 3D foram utilizados para a realização da padronização relativa pelo método de espectrometria. As tabelas 21 e 25 apresentam os resultados da padronização por este método.

A partir dos dados sobre a probabilidade de emissão de raios X ou γ descritos nas tabelas 4 e 5 e pela observação sobre o espectro de energia obtido a partir da amostra de ^{223}Ra , onde a integral sob a curva abaixo de cada pico de energia fornece um número de contagens proporcional à atividade da amostra, foi possível determinar a concentração da atividade da amostra por um método relativo. O número de contagens e suas respectivas incertezas relacionadas a cada pico de energia foram interpolados utilizando a equação da curva de calibração para determinação da concentração da atividade.

Pela ocorrência de sobreposição dos picos de raios X foi necessário utilizar o processo de deconvolução com auxílio do código Colegram e a seleção do perfil de uma variável da curva Voigt. Este procedimento está detalhado no artigo objeto do apêndice II. Os picos de emissão γ de energias 269,46 e 271,23 keV, além dos picos de energias 401,81 e 404,83 keV, necessitaram passar pelo processo de deconvolução, contudo utilizando a curva Gaussiana.

Tabela 21: Resultados do método de espectrometria, conjunto 2A.²⁴

Tipo de Emissão	Radionuclídeo emissor	Curva de eficiência	Energia (keV)	Concentração da atividade [kBq/g]	Incerteza Combinada \pm (%)
RX	²²³ Ra	1	81,07	1068,89	0,85
RX	²²³ Ra	1	83,78	1106,16	1,08
RX	²²³ Ra	1	94,25	1119,51	1,24
RX	²²³ Ra	1	94,87	1107,64	1,24
RX	²²³ Ra	1	95,45	1096,76	1,44
RX	²²³ Ra	1	97,48	1072,85	1,44
RX	²²³ Ra	1	97,85	1066,62	1,44
RX	²²³ Ra	1	98,36	1058,19	0,69
gama	²²³ Ra	1	122,30	1072,17	2,47
gama	²²³ Ra	1	144,30	1036,72	1,25
gama	²²³ Ra	2	154,21	1088,52	1,25
gama	²²³ Ra	2	269,46	1043,20	1,02
gama	²¹⁹ Rn	2	271,23	1016,11	1,08
gama	²²³ Ra	2	323,87	949,52	1,04
gama	²²³ Ra	2	338,28	1021,34	1,15
gama	²¹¹ Bi	2	351,03	1098,67	1,65
gama	²¹⁹ Rn	2	401,81	1011,44	1,15
gama	²¹¹ Pb	2	404,83	1150,51	3,26
gama	²¹¹ Pb	2	427,15	1064,68	1,47
gama	²²³ Ra	2	445,03	1072,52	4,04
gama	²¹¹ Pb	2	704,68	1087,13	10,06
gama	²¹¹ Pb	2	766,68	1208,86	4,12
gama	²¹¹ Pb	2	831,98	1069,93	1,15

Aplicando o teste de hipótese de Dixon, foi considerado *outlier* o valor referente ao pico de energia 766,68 keV dos resultados apresentados na tabela 21, quando considerado um intervalo de confiança de 95%. Aplicando a média aritmética sobre os resultados válidos pelo teste de hipótese da tabela 21 é possível determinar o valor da concentração da atividade a partir da solução 2 como **1067,23 kBq/g** com desvio padrão de 4,0%.

Como demonstrado na tabela 11 neste conjunto foi utilizado uma amostra sem diluição, portanto sem necessidade de correção.

A figura 22 apresenta o gráfico de distribuição dos dados da tabela 21, onde é possível identificar o pico *outlier*. Somente um pico (323,87 keV) além do *outlier*, encontra-se fora da região de um desvio padrão (indicado pelas duas linhas vermelhas), contudo pelo teste de hipótese este não foi considerado *outlier*.

²⁴ Com objetivo de facilitar a comparação entre os resultados dos métodos, as atividades resultantes das medições foram corrigidas para a data de referência da solução mãe, conforme tabela 10.

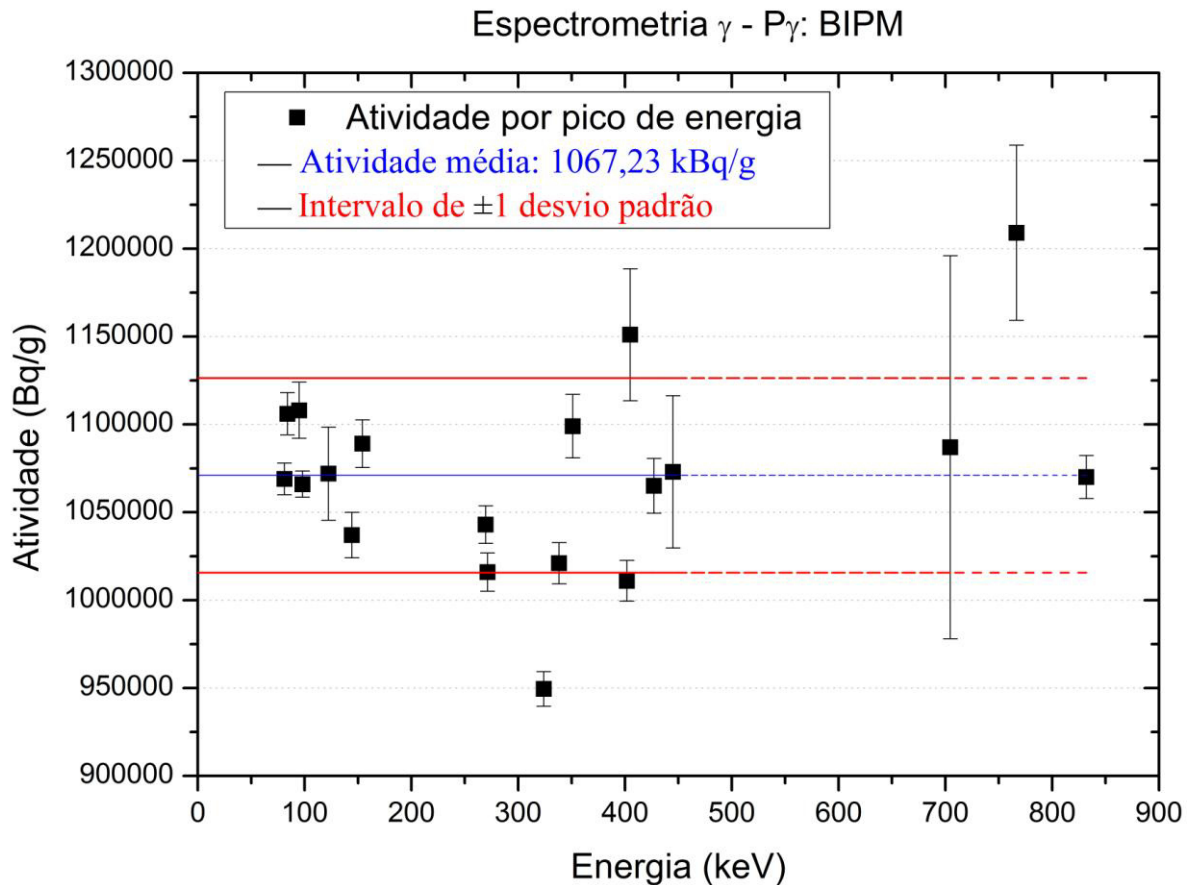


Figura 22: Distribuição dos valores da tabela 21.

Os resultados da tabela 12 (método de coincidência - solução 2) foram considerados estatisticamente semelhantes aos resultados da tabela 21 (método espectrometria - solução 2) após a realização do teste de hipótese ANOVA, embora o valor P encontrado tenha sido 0,11. Comparando os resultados da tabela 14 (método de anti-coincidência - solução 2) com os da tabela 21 (método espectrometria - solução 2), o valor P encontrado foi 0,97, garantindo a igualdade estatística.

A tabela 22 apresenta as incertezas associadas à concentração da atividade determinada pelos resultados da tabela 21.

Tabela 22: Componentes de incertezas na padronização do ^{223}Ra pelo método de espectrometria, conjunto 2A e todos os pontos.

Componente	Tipo A (%)	Tipo B (%)
Tempo Vivo		0,20
Pesagem		0,05
Estatística	4,0	
Meia-Vida		0,01
(%) U_A	4,0	
(%) U_B		0,21
Incerteza Combinada (k=1)		4,0
Incerteza Combinada (k=2)		8,1

A incerteza associada à concentração da atividade determinada é elevada, principalmente pelo procedimento estatístico (incerteza da média aritmética, tipo A) que concede um valor com ordem de grandeza acima dos demais. Este alto valor é decorrente da imprecisão dos P_γ , que é questionado na literatura (COLLINS et al, 2015b). A dispersão estatística deste conjunto foi de 12,70%, considerando todos os pontos, exceto o *outlier*. Desconsiderados os pontos de energias 404,83, 445,03 e 704,68 keV que impõem as incertezas individuais mais relevantes, a dispersão diminui para 5,75%, contudo o valor da média aritmética não sofre alteração relevante, se deslocando para o valor de 1061,52 kBq/g (variação de 0,54%).

Com o objetivo de determinar um valor para concentração da atividade de melhor qualidade a tabela 23 foi elaborada contemplando somente os pontos que obtiveram incerteza padrão menor que 2,50%, picos gama sem necessidade de deconvolução, probabilidade de emissão γ acima de 1,00%, picos de raios X deconvoluídos cujos P_x refletem maior exatidão, conforme trabalho apresentado no Apêndice II, além de considerar somente aqueles cujo número absoluto de contagens foi acima de 10.000.

Tabela 23: Determinação da concentração da atividade pelo método de espectrometria, conjunto 2A.²⁵

Tipo de Emissão	Radionuclídeo emissor	P _x ou P _γ	Curva de eficiência	Energia (keV)	Concentração da atividade [kBq/g]	Incerteza Combinada ± (%)
RX	²²³ Ra	14,86(23)	1	81,07	1068,89	0,85
RX	²²³ Ra	2,72(7)	1	97,48	1072,85	1,44
RX	²²³ Ra	2,72(7)	1	97,85	1066,62	1,44
gama	²²³ Ra	1,238(19)	1	122,3	1072,17	2,47
gama	²²³ Ra	5,84(13)	2	154,21	1088,52	1,25
gama	²¹¹ Pb	1,81(4)	2	427,15	1064,68	1,47
gama	²¹¹ Pb	3,50(5)	2	831,98	1069,93	1,15

Aplicando o teste de hipótese de Dixon, não houve presença de *outliers* entre os valores dos resultados apresentados na tabela 23, quando considerado um intervalo de confiança de 95%. Aplicando a média ponderada pela incerteza padrão é possível obter uma concentração da atividade de **1071,81 kBq/g** com um desvio padrão de 0,28%. Os resultados da tabela 12 (método de coincidência - solução 2) foram considerados estatisticamente distintos dos resultados da tabela 23 (método espectrometria - solução 2) após a realização do teste de hipótese ANOVA, com valor P de 0,0005. Comparando os resultados da tabela 14 (método de anti-coincidência - solução 2) com os da tabela 23 (método espectrometria - solução 2), o valor P encontrado foi 0,53, garantindo a igualdade estatística.

A figura 23 apresenta a distribuição dos pontos da tabela 23.

²⁵ Com objetivo de facilitar a comparação entre os resultados dos métodos, as atividades resultantes das medições foram corrigidas para a data de referência da solução mãe, conforme tabela 10.

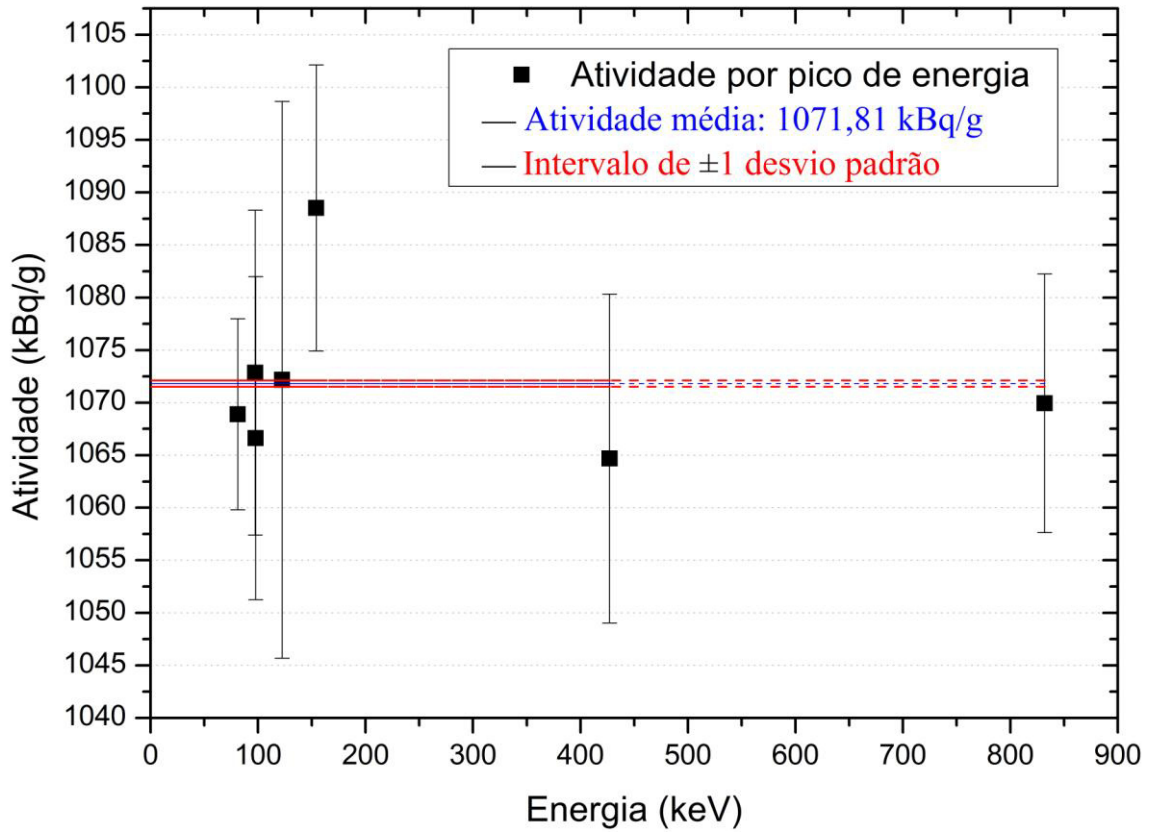
Espectrometria γ - P γ : BIPM

Figura 23: Distribuição dos valores considerados para a determinação da concentração da atividade pelo método de espectrometria, conjunto 2A.

A tabela 24 apresenta as incertezas associadas à concentração da atividade determinada pelos resultados da tabela 23. Os dados das medições sobre o conjunto 3D estão plenamente apresentados na tabela 25.

Tabela 24: Componentes de incertezas na padronização do ^{223}Ra pelo método de espectrometria, conjunto 2A.

Componente	Tipo A (%)	Tipo B (%)
Tempo Vivo		0,20
Pesagem		0,05
Estatística	0,28	
Meia-Vida		0,01
(%) U_A	0,28	
(%) U_B		0,21
Incerteza Combinada (k=1)		0,35
Incerteza Combinada (k=2)		0,70

Tabela 25: Resultados do método de espectrometria, conjunto 3D.²⁶

Tipo de Emissão	Radionuclídeo emissor	Curva de eficiência	Energia (keV)	Concentração da atividade [kBq/g]	Incerteza Combinada \pm (%)
RX	²²³ Ra	1	81,07	1102,53	0,88
RX	²²³ Ra	1	83,78	1140,97	1,11
RX	²²³ Ra	1	94,25	1152,60	1,38
RX	²²³ Ra	1	94,87	1140,38	1,38
RX	²²³ Ra	1	95,45	1129,17	1,56
RX	²²³ Ra	1	97,48	1104,56	1,56
RX	²²³ Ra	1	97,85	1098,15	1,56
RX	²²³ Ra	1	98,36	1089,47	0,91
gama	²²³ Ra	1	122,30	1087,10	2,92
gama	²²³ Ra	1	144,30	1083,44	1,90
gama	²²³ Ra	2	154,21	1095,91	1,34
gama	²²³ Ra	2	269,46	1081,55	1,06
gama	²¹⁹ Rn	2	271,23	1053,46	1,12
gama	²²³ Ra	2	323,87	1029,69	1,49
gama	²²³ Ra	2	338,28	1097,30	1,74
gama	²¹¹ Bi	2	351,03	1137,51	1,67
gama	²¹⁹ Rn	2	401,81	1074,09	2,17
gama	²¹¹ Pb	2	404,83	1209,59	3,74
gama	²¹¹ Pb	2	427,15	1095,76	3,01
gama	²²³ Ra	2	445,03	1109,34	5,89
gama	²¹¹ Pb	2	704,68	1082,18	12,79
gama	²¹¹ Pb	2	766,68	1256,19	6,90
gama	²¹¹ Pb	2	831,98	1103,51	2,03

Aplicando o teste de hipótese de Dixon, foram considerados *outlier* os valores referentes aos picos de energias 404,83 e 766,68 keV dos resultados apresentados na tabela 23, quando considerado um intervalo de confiança de 95%. Aplicando a média aritmética sobre os resultados válidos pelo teste de hipótese da tabela 25 é possível determinar o valor da concentração da atividade como **1099,46 kBq/g** com desvio padrão de 2,68%.

Os resultados apresentados na tabela 25 foram corrigidos quanto ao fator de diluição, conforme dados da tabela 11.

Utilizando valores de $P\gamma$ de outra referência (COLLINS et al, 2015b) é possível obter 1101,35 e 1100,64 kBq/g para os picos de energias 323,78 e 704,68 keV, respectivamente. Estes valores colaborariam para minimizar a dispersão estatística dos resultados da tabela 25, contudo, é possível verificar que ainda há diversos outros pontos críticos sobre a

²⁶ Com objetivo de facilitar a comparação entre os resultados dos métodos, as atividades resultantes das medições foram corrigidas para a data de referência da solução mãe, conforme tabela 10.

determinação do P_γ e P_x disponível na literatura para as energias: 83,78, 94,25, 94,78, 95,45, 98,36, 144,30, 269,46, 271,23, 351,03, 401,81, 404,83 e 766,68 keV, perfazendo 12 pontos com possibilidade de melhorias.

A figura 24 apresenta o gráfico de distribuição dos dados da tabela 25, onde é possível identificar os picos *outliers* (404,83 e 766,68 keV). Somente dois picos (323,87 e 271,23 keV) além do *outlier*, encontram-se fora da região de um desvio padrão (indicado pelas duas linhas vermelhas), contudo pelo teste de hipótese supracitado não foram considerado *outliers*.

Os resultados das tabelas 16 e 18 (método de anti-coincidência - solução 3 - janelas 1 e 2, respectivamente) foram considerados estatisticamente semelhantes aos resultados da tabela 25 (método espectrometria - solução 3) após a realização do teste de hipótese ANOVA, onde o valor P foi 0,80.

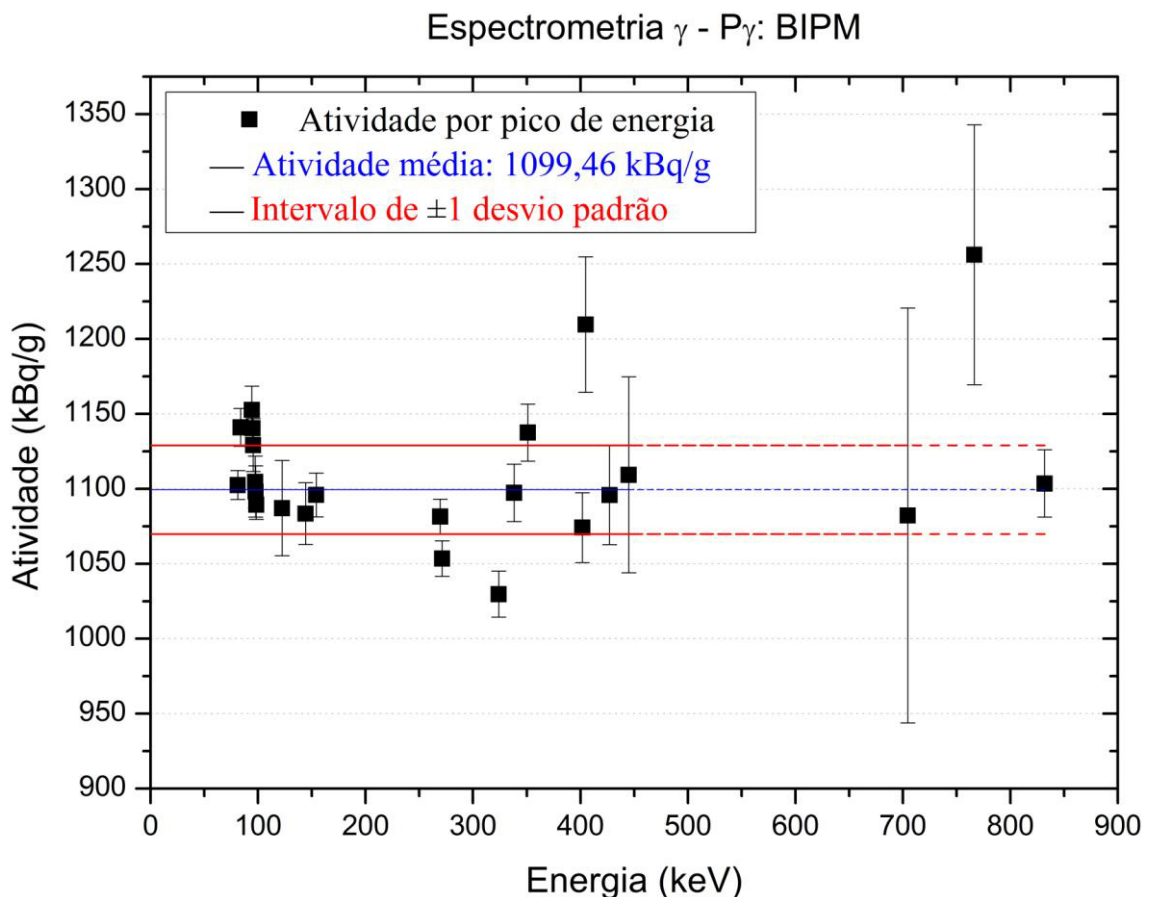


Figura 24: Distribuição dos valores da tabela 25.

A tabela 26 apresenta as incertezas associadas à concentração da atividade determinada pelos resultados da tabela 25.

Tabela 26: Componentes de incertezas na padronização do ^{223}Ra pelo método de espectrometria, conjunto 3D e todos os pontos.

Componente	Tipo A (%)	Tipo B (%)
Tempo Vivo		0,17
Pesagem		0,05
Estatística	2,7	
Meia-Vida		0,01
(%) U_A	2,7	
(%) U_B		0,18
Incerteza Combinada (k=1)		2,7
Incerteza Combinada (k=2)		5,4

A dispersão estatística deste conjunto foi de 16,0%, podendo ser considerada compatível ao encontrado (18,0%) na literatura (KEIGHTLEY et al, 2015), considerando todos os pontos, exceto os dois *outliers*, e desconsiderados os pontos de energias 445,03 e 704,68 keV que impõem as incertezas individuais mais relevantes, a dispersão diminui para 7,50%, contudo o valor da média aritmética não sofre alteração relevante, se deslocando para o valor de 1099,85 kBq/g (variação de -0,04%). A incerteza combinada encontrada neste conjunto é compatível com os resultados (~ 7,0%) encontrados na literatura (CESSNA e ZIMMERMAN, 2010).

Similar ao procedimento de elaboração da tabela 23 foi criada a tabela 27 contendo os dados decorrentes da solução 3.

Tabela 27: Determinação da concentração da atividade pelo método de espectrometria, conjunto 3D.²⁷

Tipo de Emissão	Radionuclídeo emissor	P_x ou P_γ	Curva de eficiência	Energia (keV)	Concentração da atividade [kBq/g]	Incerteza Combinada \pm (%)
RX	^{223}Ra	14,86(23)	1	81,07	1102,53	0,88
RX	^{223}Ra	2,72(7)	1	97,48	1104,56	1,56
RX	^{223}Ra	2,72(7)	1	97,85	1098,15	1,56
gama	^{223}Ra	1,238(19)	1	122,3	1087,1	2,92
gama	^{223}Ra	5,84(13)	2	154,21	1095,91	1,34
gama	^{211}Pb	1,81(4)	2	427,15	1095,76	3,01
gama	^{211}Pb	3,50(5)	2	831,98	1103,51	2,03

Aplicando o teste de hipótese de Dixon, não houve presença de *outliers* entre os

²⁷ Com objetivo de facilitar a comparação entre os resultados dos métodos, as atividades resultantes das medições foram corrigidas para a data de referência da solução mãe, conforme tabela 10.

resultados apresentados na tabela 27, quando considerado intervalo de confiança de 95%. Aplicando a média ponderada pela incerteza padrão é possível obter a concentração da atividade de **1100,31 kBq/g** com desvio padrão de 0,15%. Os resultados das tabelas 16 e 18 (método de anti-coincidência - solução 3 - janelas 1 e 2, respectivamente) foram considerados estatisticamente semelhantes aos resultados da tabela 27 (método espectrometria - solução 3) após a realização do teste de hipótese ANOVA, onde o valor P foi 0,67.

A figura 25 apresenta a distribuição dos pontos da tabela 27.

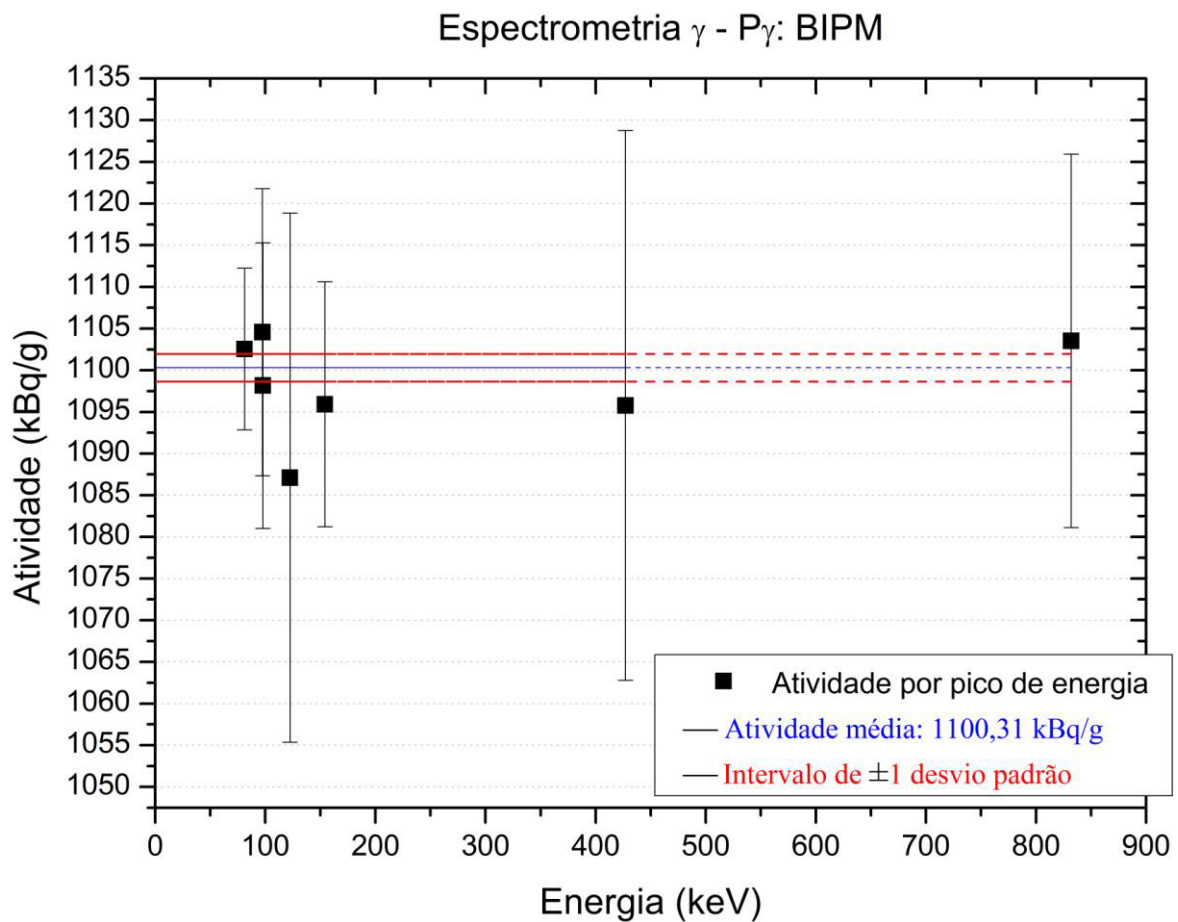


Figura 25: Distribuição dos valores considerados para a determinação da concentração da atividade pelo método de espectrometria, conjunto 3D.

A tabela 28 apresenta as incertezas associadas à concentração da atividade determinada pelos resultados da tabela 27.

Tabela 28: Componentes de incertezas na padronização do ^{223}Ra pelo método de espectrometria, conjunto 3D.

Componente	Tipo A (%)	Tipo B (%)
Tempo Vivo		0,20
Pesagem		0,05
Estatística	0,15	
Meia-Vida		0,01
(%) U_A	0,15	
(%) U_B		0,21
Incerteza Combinada (k=1)		0,26
Incerteza Combinada (k=2)		0,52

4.3.1 Aquisição de imagens

O espectro de energia gerado pela exposição do ^{223}Ra sobre uma gama câmara típica com colimador (cristal de NaI(Tl)) é capaz de produzir um gráfico como o apresentado na figura 26.

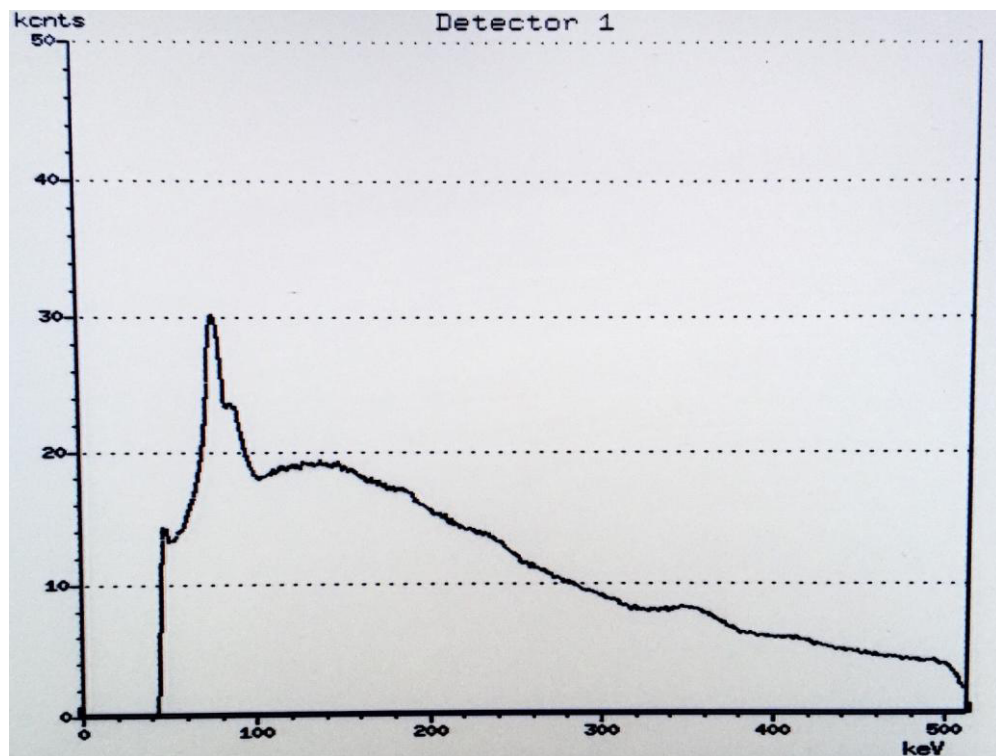


Figura 26: Espectro de energia do ^{223}Ra em uma gama câmara. Eixo X, energia em keV e eixo Y, contagens.

Como pode ser verificado, neste sistema o pico na região de raios X é único, não

sendo possível distinguir as componentes de raios X apresentadas no trabalho de deconvolução (apêndice II), nem os componentes gerados pela emissão de raios X característicos do chumbo, que é o principal elemento que constitui os colimadores destes equipamentos, independentemente do fabricante da gama câmara. A literatura, como apresentado no item 2.1.4 deste trabalho, sugere que a gama câmara seja configurada para aquisição de imagens médicas com a janela centrada em 82 keV com 20% de abertura (HINDORF et al., 2012; PACILIO et al., 2016; e FLUX, 2017). Este ajuste é intuitivo e foi obtido, segundo a literatura, analisando apenas o espectro do ^{223}Ra sobre uma gama câmara, como no exemplo apresentado na figura 26. Realizando uma análise mais aprofundada, os picos de raios X do ^{223}Ra situam-se principalmente entre 81 e 98 keV, já as emissões principais dos raios X característicos do chumbo situa-se principalmente entre 72 e 75 keV (probabilidades 27,7 e 46,2%, respectivamente), como apresentado no artigo do apêndice II. Emissões menos prováveis do chumbo, encontram-se junto à região de raios X do ^{223}Ra , como em 87,3 keV com intensidade de apenas 3,91%.

A contribuição sobre a imagem decorrente dos picos dos raios X característicos do chumbo tende a criar um ruído elevado e relativamente homogêneo sobre toda a imagem, visto que o colimador recobre toda a área sensível do detector, destacando sobre a imagem a informação de radiação de fundo, como demonstrado na figura 5, onde todas as cinco imagens encontram-se plenamente recobertas pelos chamados artefatos conhecidos como "*chuviscos*".

Com o objetivo de maximizar a relação sinal ruído (SNR) deve-se fechar a janela no ponto de energia onde a contribuição de emissão de raios X característicos seja superior à emissão de raios X do ^{223}Ra , o que ocorre no ponto médio entre 75 keV e 81 keV, ou seja, 78 keV. Desta forma, a centralização da janela deve ocorrer garantindo o limiar mínimo sobre o ponto 78 keV, não sendo necessária a centralização sobre o pico de maior abundância do espectro, como é realizado em outras regiões de emissão gama onde não ocorre a influência dos raios X característicos gerados no próprio detector. Analisando o espectro da figura 26, o ponto máximo de energia capaz de contribuir para a formação da imagem é de aproximadamente 100 keV o qual pode igualmente ser observado na figura 4 do artigo do apêndice II, onde há um espectro obtido a partir do detector com maior resolução energética, o HPGe.

Desta forma, a janela que este trabalho sugere como capaz de produzir melhor relação sinal ruído (SNR) na formação de imagens médicas a partir do ^{223}Ra em equipamentos do tipo

gama câmara deve ser ajustada entre 78 keV e 100 keV, por conseguinte centralizada em **89 keV, com largura de 24%**.

4.4 Sistema de Câmaras de Ionização

A partir das medições realizadas sobre os conjuntos 2A, 2C, 2D, 3A, 3B, 3C e 3D conforme tabela 11, e a determinação da concentração da atividade proveniente do sistema de padronização primária do método de anti-coincidência, foi possível determinar os fatores de calibração das câmaras de ionização disponíveis no LNMRI, como apresentado nas tabelas 29 e 31. Os códigos de identificação das câmaras de ionização estão relacionados no item 3.1.4.

Tabela 29: Fatores de calibração das câmaras de ionização, conjuntos 2A, 2C, 2D.

Câmara de Ionização	Fator de Calibração F [pA/MBq]	Incerteza Padrão [%]
CI 1	13,195	0,034
CI 2	4,547	0,394
CI 3	18,609	0,033
CI 4	243*	± 2
CI 5	249*	± 1
CI 6	231*	± 1
CI 7	247*	± 1

* Sistemas comerciais possuem fatores adimensionais conhecidos como "*dial setting*".

As incertezas associadas às medições nas câmaras de ionização são relacionadas na tabela 30.

Tabela 30: Componentes de incertezas na determinação dos fatores de calibração das câmaras de ionização de alta precisão da tabela 29.

Componente	Tipo A (%)	Tipo B (%)
Cronometragem		0,05
Radiação de Fundo e Corrente de fuga		0,05
Pesagem		0,05
$u_{AS}^{(28)}$	0,08	
$u_{BS}^{(29)}$		0,09
Estabilidade com ^{226}Ra		0,08
Meia-Vida		0,01
(%) U_A	0,08	
(%) U_B		0,15
Incerteza Combinada (k=1)		0,17
Incerteza Combinada (k=2)		0,34

A figura 27 apresenta os gráficos referentes às medições que acarretaram na determinação dos respectivos fatores de calibração das câmaras de ionização de alta precisão.

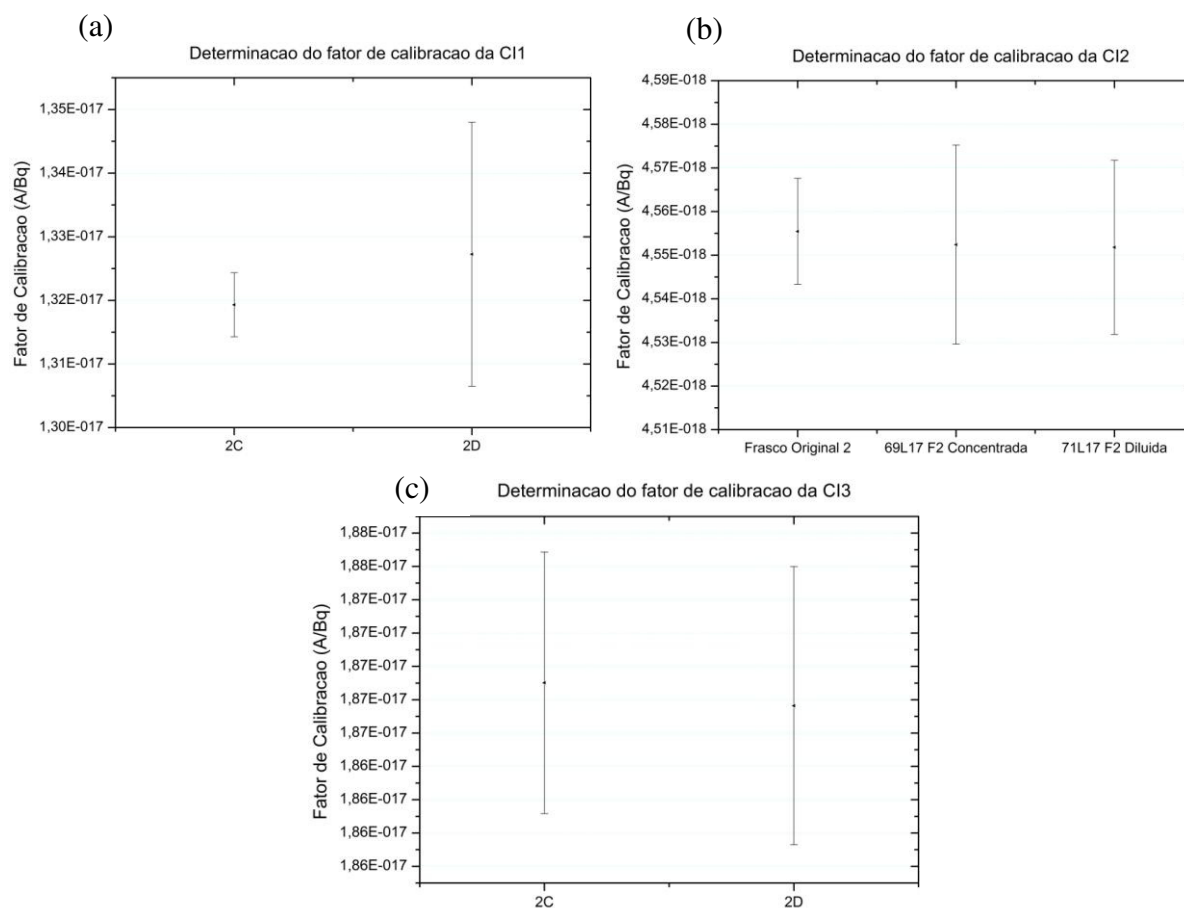


Figura 27: Distribuição dos valores considerados para a determinação dos fatores de calibração das câmaras de ionização de alta precisão a partir da solução 2. (a) Câmara de Ionização (CI) I; (b) CI II e (c) CI III.

²⁸ U_A : Incerteza tipo A da amostra padronizada de ^{223}Ra pelo método anti-coincidência, tabela 15.

²⁹ U_B : Incerteza tipo B da amostra padronizada de ^{223}Ra pelo método anti-coincidência, tabela 15.

A determinação da concentração da atividade proveniente do sistema de padronização primária do método de anti-coincidência a partir da solução 3 habilitou uma nova rodada de determinação dos fatores de calibração das câmaras de ionização disponíveis no LNMRI, a fim de comparar com os fatores determinados a partir da solução 2 (tabela 29). Desta forma é possível, a partir da análise da convergência dos dados, verificar e validar a padronização primária realizada no método de anti-coincidência. Os códigos de identificação das câmaras de ionização estão igualmente relacionados no item 3.1.4.

Tabela 31: Fatores de calibração das câmaras de ionização, conjuntos 3A, 3B, 3C e 3D.

Câmara de Ionização	Fator de Calibração F [pA/MBq]	Incerteza Padrão [%]	$\Delta(\%)*$
CI 1	13,200	0,305	-0,41
CI 2	4,556	0,253	-0,08
CI 3	18,593	0,234	0,16

* Desvio relativo ao conjunto 2.

As incertezas associadas às medições nas câmaras de ionização são relacionadas na tabela 32.

Tabela 32: Componentes de incertezas na determinação dos fatores de calibração das câmaras de ionização de alta precisão da tabela 31.

Componente	Tipo A (%)	Tipo B (%)
Cronometragem		0,05
Radiação de Fundo e Corrente de fuga		0,05
Pesagem		0,05
$u_A^{(30)}$	0,12	
$u_B^{(31)}$		0,16
Estabilidade com ^{226}Ra		0,08
Meia-Vida		0,01
(%) U_A	0,12	
(%) U_B		0,20
Incerteza Combinada (k=1)		0,23
Incerteza Combinada (k=2)		0,46

Considerando que os desvios apresentados na tabela 31 foram menores que as respectivas incertezas padrão de cada câmara, pode-se concluir que os valores são estatisticamente iguais e, por conseguinte, a padronização primária pelo método de anti-coincidência se mostrou reproduzível e com exatidão compatível com os requisitos metrológicos.

³⁰ u_A : Incerteza tipo A da amostra padronizada de ^{223}Ra pelo método anti-coincidência, tabela 17.

³¹ u_B : Incerteza tipo B da amostra padronizada de ^{223}Ra pelo método anti-coincidência, tabela 17.

4.5 Comparação dos resultados

A partir dos resultados apresentados pelos métodos de padronização primária de coincidência (tabelas 12 e 13), de anti-coincidência (tabelas 14, 15, 16, 17, 18 e 19) e do método relativo de espectrometria (tabelas 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 e 28) foi possível criar uma tabela de comparação dos resultados com objetivo de validar um método com o outro, confirmando os dados da padronização, conforme pode ser visualizado na tabela 33.

Tabela 33: Comparação dos resultados entre os métodos utilizados a partir da solução 2.

Método	Concentração da atividade [kBq/g]	Incerteza Combinada k=1 (%)	$\Delta(\%)*$
Coincidência	1095,25	0,88	2,32
Anti-coincidência	1069,88	0,12	-
Espectrometria (Relativo - todos os pontos)	1067,23	4,03	-0,25
Espectrometria (Relativo - pontos qualificados)	1071,81	0,35	0,18

* Desvio relativo ao método de anti-coincidência.

Os resultados apresentaram variação estatística significativa entre os métodos de coincidência e anti-coincidência, contudo o resultado da espectrometria foi capaz de confirmar o resultado do método de anti-coincidência, como pode ser observado na figura 28. O teste de hipótese ANOVA confirma que os valores obtidos pelo método da espectrometria e pelo de anti-coincidência são estatisticamente equivalentes. Mas não confirma que os valores obtidos pelo método de coincidência são estatisticamente semelhantes aos do método de espectrometria e igualmente confirma que os valores do método de coincidência são distintos do método de anti-coincidência.

Os resultados decorrentes do método de coincidência para a solução 2 foi o que mais se aproximou do valor da concentração nominal da solução fornecida (1.100 kBq/mL), conforme tabela 10.

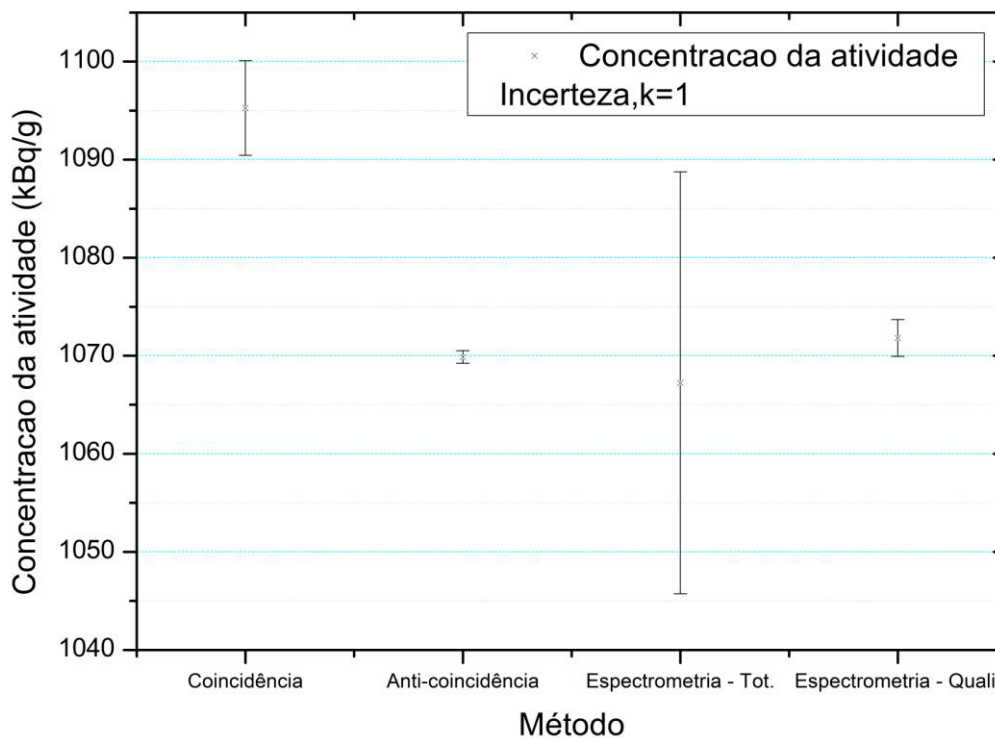


Figura 28: Comparação entre os métodos de determinação da concentração da atividade a partir da solução 2.

A partir dos resultados decorrentes da solução 3 conforme valores apresentados para os métodos de padronização primária de anti-coincidência (tabelas 16, 17, 18 e 19) e do método relativo de espectrometria (tabelas 25, 26, 27 e 28) é possível criar uma tabela de comparação dos resultados, como pode ser visualizado na tabela 34.

Tabela 34: Comparação dos resultados entre os métodos utilizados a partir da solução 3.

Método	Concentração da atividade [kBq/g]	Incerteza Combinada k=1 (%)	$\Delta(\%)*$
Anti-coincidência, Janela 1	1097,44	0,20	-0,02%
Anti-coincidência, Janela 2	1097,66	0,21	-
Espectrometria (Relativo - todos os pontos)	1101,23	2,69	0,32%
Espectrometria (Relativo - pontos qualificados)	1100,31	0,26	0,24%

* Desvio relativo ao método de anti-coincidência, janela 2.

O baixo valor de desvio apresentado na tabela 34 demonstra a alta reprodutibilidade e exatidão dos sistemas utilizados.

Os resultados não apresentaram variação estatística significativa entre os métodos de anti-coincidência nas janelas 1 e 2, além da espectrometria. Esta comparação é igualmente capaz de validar o resultado da padronização primária do método de anti-coincidência, como

pode ser observado na figura 29.

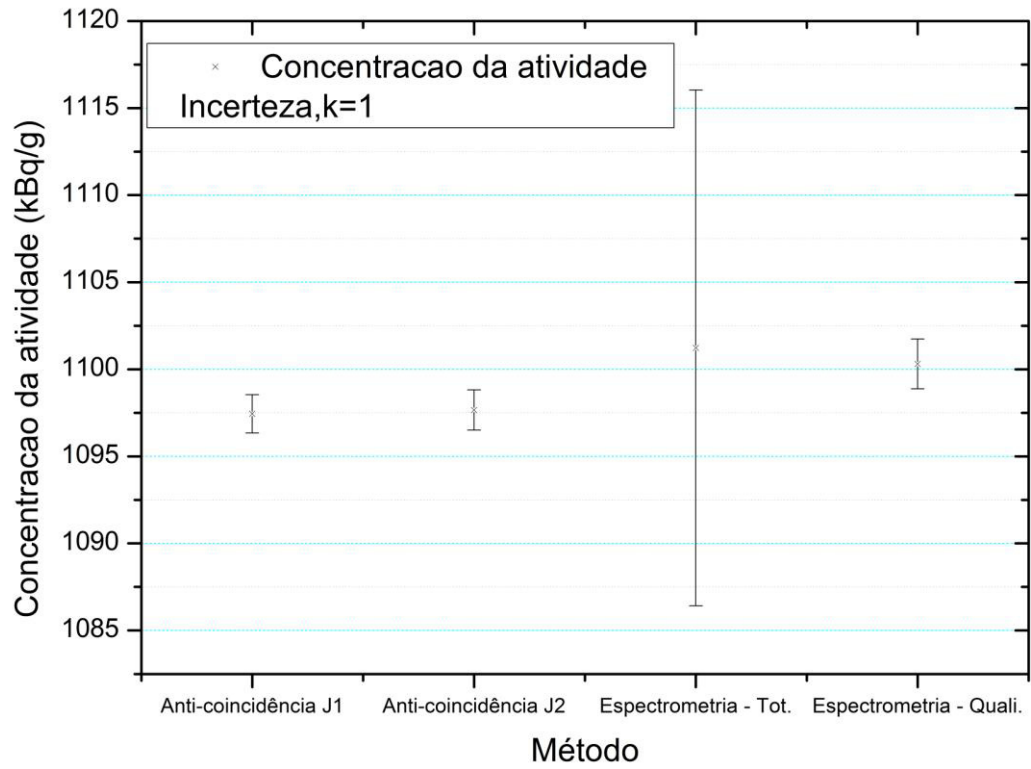


Figura 29: Comparação entre os métodos de determinação da concentração da atividade a partir da solução 3.

V - CONCLUSÕES

A padronização absoluta do ^{223}Ra foi realizada dentro dos requisitos metrológicos devidamente confirmada pelos métodos relativos.

A padronização primária realizada pelo método de anti-coincidência se mostrou com baixa incerteza, alta reprodutibilidade e elevada exatidão, sendo o método mais confiável a ser utilizado como referência para a determinação da concentração da atividade das amostras e dos fatores de calibração dos sistemas de câmaras de ionização.

A deconvolução dos picos de raios X sobrepostos realizada pelo código Colegram se mostrou uma forma eficiente de separá-los e determinar a contagem isolada de cada pico.

A aquisição de imagens médicas de pacientes submetidos ao tratamento com ^{223}Ra em equipamentos do tipo gama câmara terão melhor relação sinal ruído quando o ajuste da janela de mais baixa energia for centralizada em 89 keV com janela energética de 24%.

Novos valores de probabilidade de emissão de raios X devem ser determinados a partir dos dados das medições da espectrometria.

A inconsistência dos valores de $P\gamma$ encontrados quando comparados aos da literatura concede espaço para que sejam sugeridos, a partir de medições no método de espectrometria, novos valores de referência.

A aplicação da média ponderada pela incerteza e seleção de pontos segundo critérios de qualidade minimizou as incertezas sobre as variações estatísticas do método de espectrometria.

Uma proposta para realização de trabalhos futuros é a realização de exercício de intercomparação entre as clínicas de medicina nuclear que calibraram seus respectivos ativímetros a partir de uma fonte fornecida pela Bayer. Outra proposta é a participação de intercomparações chaves entre os laboratórios de metrologia. Há possibilidade de realizar a padronização do ^{223}Ra com os demais métodos disponíveis no laboratório como coincidência e CIEMAT/NIST.

VI - REFERÊNCIAS

- AIEA, 2006, Technical Report Series N° 454: Quality assurance for radioactivity measurement in nuclear medicine.
- ANNETT, A. L. et al, 2013, "Use of radium isotopes to estimate mixing rates and trace sediment inputs to surface waters in northern Marguerite Bay, Antarctic Peninsula." *Antarctic Science*, v. 25, n. 3, p. 445-456.
- ATKINS, H. L., 1998, "Overview of nuclides for bone pain palliation." *Applied Radiation and Isotopes*, v. 49, n. 4, p. 277-283.
- BAERG, A. P., 1967, "Absolute measurement of radioactivity." *Metrologia*, v. 3, n. 4, p. 105.
- BAERG, A. P., 1966, "Measurement of radioactive disintegration rate by the coincidence method." *Metrologia*, v. 2, n. 1, p. 23.
- BELLMUNT, J., 2013, "Tackling the bone with alpha emitters in metastatic castration-resistant prostate cancer patients." *European urology*, v. 63, n. 2, p. 198-200.
- BERTHOLD, D. R. et al., 2008, "Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study." *Journal of Clinical Oncology*, v. 26, n. 2, p. 242-245.
- BODEI, L. et al., 2008, "EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, v. 35, n. 10, p. 1934.
- BRASIL, 2015. Diário Oficial n° 131 do dia 13 de julho de 2015, Resolução 1999, Registro do Ministério da Saúde (MS) n° 1.7056.0104.
- BRODA, R. ; CASSETTE, P.; KOSSERT, K., 2007, "Radionuclide metrology using liquid scintillation counting." *Metrologia*, v. 44, n. 4, p. S36.
- BRULAND, Ø. S. et al., 2006, "High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the α -emitter ^{223}Ra : adjuvant or alternative to conventional modalities?" *Clinical Cancer Research*, v. 12, n. 20, p. 6250s-6257s.

BRYANT, J., 1967, "Advantage of anticoincidence counting for standardizing radionuclides emitting delayed gamma rays." *Standardization of Radionuclides* IAEA, Vienna, p. 129-134.

BRYANT, J., 1962, "Anticoincidence counting method for standardizing radioactive materials." *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*, v. 13, n. 6, p. 273-276.

CAMPION, P. J., 1959, "The standardization of radioisotopes by the beta-gamma coincidence method using high efficiency detectors." *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*, v. 4, n. 3-4, p. 232IN15241-240IN16248.

CESSNA, J. T.; ZIMMERMAN, B. E., 2010, "Standardization of radium-223 by liquid scintillation counting." *Applied Radiation and Isotopes*, v. 68, n. 7, p. 1523-1528.

CHARHON, S. A. et al., 1983, "Histomorphometric analysis of sclerotic bone metastases from prostatic carcinoma with special reference to osteomalacia." *Cancer*, v. 51, p. 918-924.

CHEARY, R. W.; COELHO, Alan., 1992, "A fundamental parameters approach to X-ray line-profile fitting." *Journal of Applied Crystallography*, v. 25, n. 2, p. 109-121.

CHECHEV, V. P., et al., 2011a, "Table of radionuclides (Vol. 6 - A= 22 to 242)." *Monographie BIPM-5, Bureau International des Poids et Mesures, Sèvres.*" pp.79-84.

CHECHEV, V. P., et al., 2011b, Table of radionuclides (Vol. 6 - A= 22 to 242). "*Monographie BIPM-5, Bureau International des Poids et Mesures, Sèvres.*" pp.85-89.

CHECHEV, V. P., et al., 2011c, Table of radionuclides (Vol. 6 - A= 22 to 242). "*Monographie BIPM-5, Bureau International des Poids et Mesures, Sèvres.*" pp.125-138.

CHITTENDEN, S. J. et al., 2015, "A phase 1, open-label study of the biodistribution, pharmacokinetics, and dosimetry of ²²³Ra-dichloride in patients with hormone-refractory prostate cancer and skeletal metastases." *Journal of Nuclear Medicine*, v. 56, n. 9, p. 1304-1309.

CHODAK, G. W.; KELLER, P.; SCHOENBERG, H. W., 1989, "Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination." *The Journal of Urology*, v. 141, n. 5, p. 1136-1138.

CHYLÍŃSKI, A. et al., 1972, " $4\pi\beta-\gamma$ anticoincidence method and apparatus for radioactive concentration measurements of the radioactive solutions." *Nuclear Instruments and Methods*, v. 98, n. 1, p. 109-117.

CLARE, C. et al., 2005, "Painful bone metastases: a prospective observational cohort study." *Palliative Medicine*, v. 19, n. 7, p. 521-525.

CLEELAND, C. S., 2006, "The measurement of pain from metastatic bone disease: capturing the patient's experience." *Clinical Cancer Research*, v. 12, n. 20, p. 6236s-6242s.

COLLÉ, R., 2009, "Radionuclidic standardization by primary methods: an overview." *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, v. 280, n. 2, p. 265-273.

COLLINS, S. M. et al., 2015a, "Direct measurement of the half-life of ^{223}Ra ." *Applied Radiation and Isotopes*, v. 99, p. 46-53.

COLLINS, S. M. et al., 2015b, "Precise measurements of the absolute γ -ray emission probabilities of ^{223}Ra and decay progeny in equilibrium." *Applied Radiation and Isotopes*, v. 102, p. 15-28.

COURSEY, B. M. et al., 1986, "Standardization of carbon-14 by $4\pi\beta$ liquid scintillation efficiency tracing with hydrogen-3." *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes*, v. 37, n. 5, p. 403-408.

DA CRUZ, P. A. L., 2013, Padronização absoluta de radionuclídeos pelo método TDCR de cintilação líquida, Tese de Doutorado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

DA SILVA, C. J. et al., 2014, "Calibration of ionization chamber for ^{18}F and ^{68}Ga ." *Applied Radiation and Isotopes*, v. 87, p. 188-191.

DA SILVA, C. J. et al., 2008a, "Standardization of ^{241}Am , ^{124}Sb and ^{131}I by live-timed anti-coincidence counting with extending dead time." *Applied Radiation and Isotopes*, v. 66, n. 6, p. 886-889.

DA SILVA, C. J. et al., 2008b, "Standardization of ^{67}Ga , ^{51}Cr and ^{55}Fe by live-timed anti-coincidence counting with extending dead time." *Applied Radiation and Isotopes*, v. 66, n. 2, p. 231-235.

DA SILVA, C.J., 2008c, Implementação de um sistema de anti-coincidência $4\pi\text{NaI(Tl)}$ -CL com cronometragem em tempo vivo e tempo morto estendível, Tese de Doutorado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

DE MARCILLAC, P. et al., 2003, "Experimental detection of α -particles from the radioactive decay of natural bismuth." *Nature*, v. 422, n. 6934, p. 876-878.

DEBERTIN, K., 1996, "The art of realizing the Becquerel." *Applied Radiation and Isotopes*, v. 47, n. 4, p. 423-431.

DELGADO, J. U.; MOREL, J.; ETCHEVERRY, M., 2002, "Measurements of photon emission probabilities from the decay of ^{226}Ra and daughters." *Applied Radiation and Isotopes*, v. 56, n. 1, p. 137-143.

EISBERG, R. and. RESNICK., R., 1979, Física Quântica, Editora Campus Ltda.

ERMOLAEV, S. V. et al., 2012, "Production of actinium, thorium and radium isotopes from natural thorium irradiated with protons up to 141 MeV." *Radiochimica Acta International journal for chemical aspects of nuclear science and technology*, v. 100, n. 4, p. 223-229.

FANO, U., 1947, "Ionization yield of radiations. II. The fluctuations of the number of ions." *Physical Review*, v. 72, n. 1, p. 26.

FIDLER, Isaiah J., 1995a, "Critical factors in the biology of human cancer metastasis." *The American Surgeon*, v. 61, n. 12, p. 1065-1066.

FIDLER, I. J., 1995b, "Modulation of the organ microenvironment for treatment of cancer metastasis." *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, v. 87, n. 21, p. 1588-1592.

FIDLER, I. J., 2003, "The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited." *Nature Reviews Cancer*, v. 3, n. 6, p. 453-458.

FLUX, G. D., 2017, "Imaging and dosimetry for radium-223: the potential for personalized treatment." *The British Journal of Radiology*, v. 90, n. 0, p. 20160748.

FUTAKUCHI, M.; FUKAMACHI, K.; SUZUI, M., 2016, "Heterogeneity of tumor cells in the bone microenvironment: Mechanisms and therapeutic targets for bone metastasis of prostate or breast cancer." *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 99, p. 206-211.

GARTNER, L. P. e HIATT, J. L., 2011, *Histologia Básica*. edição 1, Elsevier, Brasil, pp.156.

GRIGORESCU, L., 1973, "Accuracy of coincidence measurements." *Nuclear Instruments and Methods*, v. 112, n. 1-2, p. 151-155.

GUISE, T. A. et al., 2006, "Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases." *Clinical Cancer Research*, v. 12, n. 20, p. 6213s-6216s.

HEIDENREICH, A. et al., 2014, "EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer." *European Urology*, v. 65, n. 2, p. 467-479.

HENRIKSEN, G. et al., 2001, "²²³Ra for endoradiotherapeutic applications prepared from an immobilized ²²⁷Ac/²²⁷Th source." *Radiochimica Acta*, v. 89, n. 10, p. 661-666.

HENRIKSEN, G. et al., 2002, "Significant antitumor effect from bone-seeking, α -particle-emitting ²²³Ra demonstrated in an experimental skeletal metastases model." *Cancer research*, v. 62, n. 11, p. 3120-3125.

HINDORF, C. et al., 2010, "EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, v. 37, n. 6, p. 1238-1250.

HINDORF, C. et al., 2012, "Quantitative imaging of ²²³Ra-chloride (Alpharadin) for targeted alpha-emitting radionuclide therapy of bone metastases." *Nuclear Medicine Communications*, v. 33, n. 7, p. 726-732.

ICRP, 1993. Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides - Part 2 Ingestion Dose Coefficients. ICRP Publication 67. Ann. ICRP 23 (3-4).

ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4).

INCA. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância., 2015, Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil.

INMETRO. Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia., 2012a, "Vocabulário

Internacional de Metrologia: Conceitos fundamentais e gerais e termos associados (VIM 2012)." *ed.1*, INMETRO.

INMETRO. Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia., 2012b, "Avaliação de dados de medição - Guia para expressão de incertezas de medição GUM 2008" *ed.1*, INMETRO.

ISO. International Organization for Standardization., 1995, "Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement", ISO, Geneva.

JONES, G. D. et al., 1998, "A study of ^{223}Ra populated by α -decay." *The European Physical Journal A-Hadrons and Nuclei*, v. 2, n. 2, p. 129-141.

KAWADA, Y., 1972, "Extended applications and improvement of the $4\pi\beta\text{-}\gamma$ coincidence method in the standardization of radionuclides." *Electrotechnical Lab.*, Tokyo.

KEIGHTLEY, J. D. and PARK, T. S., 2007, "Digital coincidence counting for radionuclide standardization." *Metrologia*, v. 44, n. 4, p. S32.

KEIGHTLEY, J. D. and WATT, G. C., 2002, "Digital coincidence counting (DCC) and its use in the corrections for out-of-channel gamma events in $4\pi\beta\text{-}\gamma$ coincidence counting." *Applied Radiation and Isotopes*, v. 56, n. 1, p. 205-210.

KEIGHTLEY, J. D. et al., 2015, "Standardisation of ^{223}Ra by liquid scintillation counting techniques and comparison with secondary measurements." *Applied Radiation and Isotopes*, v. 95, p. 114-121.

KNOLL, G. F., 2010, Radiation detection and measurement. John Wiley & Son.

KONDEV, F. G. et al., 2011a, "Table of radionuclides (Vol. 7 - A= 14 to 245). Monographie BIPM-5, Bureau International des Poids et Mesures, Sèvres." pp.61-63.

KONDEV, F. G. et al., 2011b, "Table of radionuclides (Vol. 7 - A= 14 to 245). Monographie BIPM-5, Bureau International des Poids et Mesures, Sèvres." pp.113-118.

KONDEV, F. G. et al., 2011c, "Table of radionuclides (Vol. 7 - A= 14 to 245). Monographie BIPM-5, Bureau International des Poids et Mesures, Sèvres." pp.135-141.

KOSSERT, K. et al., 2015, "Activity determination of ^{227}Ac and ^{223}Ra by means of liquid

scintillation counting and determination of nuclear decay data." *Applied Radiation and Isotopes*, v. 95, p. 143-152.

KVINNSLAND, Y.; SKRETTING, A.; BRULAND, Ø. S., 2001, "Radionuclide therapy with bone-seeking compounds: Monte Carlo calculations of dose-volume histograms for bone marrow in trabecular bone." *Physics in Medicine and Biology*, v. 46, n. 4, p. 1149.

LASSMANN, M.; NOSSKE, D., 2013, "Dosimetry of ^{223}Ra -chloride: dose to normal organs and tissues." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, v. 40, n. 2, p. 207-212.

LÉPY, M. C., 2004, "Presentation of the COLEGRAM software." *Note Technique LHNB/04/26*.

LÉPY, M. C.; PEARCE, A.; SIMA, O., 2015, "Uncertainties in gamma-ray spectrometry." *Metrologia*, v. 52, n. 3, p. S123.

LEWINGTON, V. J., 2005, "Bone-seeking radionuclides for therapy." *Journal of nuclear Medicine*, v. 46, n. 1 suppl, p. 38S-47S.

LUCA, A. et al., 2011a, "Table of radionuclides (Vol. 5 - A= 22 to 244). Monographie BIPM-5, Bureau International des Poids et Mesures, Sèvres." pp.41-46.

LUCA, A. et al., 2011b, "Table of radionuclides (Vol. 5 - A= 22 to 244). Monographie BIPM-5, Bureau International des Poids et Mesures, Sèvres." pp.73-78.

MAESTRO, I. I., 2002, "Software Operator's Manual. Maestro for Windows. Version 5.33." **EG&G. ORTEC**.

MOKHODOEVA, O.; GUSEVA, L.; DOGADKIN, N., 2015, "Isolation of generator-produced ^{223}Ra in 0.9-% NaCl solutions containing EDTA for direct radiotherapeutic studies." *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, v. 304, n. 1, p. 449-453.

MOORE, W. S., 2000, "Determining coastal mixing rates using radium isotopes." *Continental Shelf Research*, v. 20, n. 15, p. 1993-2007.

MÜLLER, J. W., et al., 1994, "Report 52." *Journal of the ICRU 1*.

MUNDY, G. R., 2002, "Metastasis: Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic

opportunities." *Nature Reviews Cancer*, v. 2, n. 8, p. 584-593.

NICHOLS, A. L. et al., 2011, "Table of radionuclides (Vol. 6 – A= 22 to 242). Monographie BIPM-5, Bureau International des Poids et Mesures, Sèvres." pp.95-103.

NILSSON, S. et al., 2007, "Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study." *The lancet Oncology*, v. 8, n. 7, p. 587-594.

NØRGAARD, M. et al., 2010, "Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007)." *The Journal of Urology*, v. 184, n. 1, p. 162-167.

LOUDARD, S.; COURBON, F., 2017, "Controversies and consensus in the innovation access for cancer therapy in the European countries: on the subject of metastatic prostate cancer." *Annals of Oncology*, v. 28, n. 2, p. 421-426.

PACILIO, M. et al., 2016, "A case report of image-based dosimetry of bone metastases with Alpharadin (223Ra-dichloride) therapy: inter-fraction variability of absorbed dose and follow-up." *Annals of Nuclear Medicine*, v. 30, n. 2, p. 163-168.

PARKER, C. et al., 2013, "Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer." *New England Journal of Medicine*, v. 369, n. 3, p. 213-223.

PIBIDA, L. et al., 2015, "Determination of photon emission probabilities for the main gamma-rays of 223 Ra in equilibrium with its progeny." *Applied Radiation and Isotopes*, v. 101, p. 15-19.

POENARU, D. N. et al., 1986, "Calculated half-lives and kinetic energies for spontaneous emission of heavy ions from nuclei." *Atomic Data and Nuclear Data Tables*, v. 34, n. 3, p. 423-538.

POMMÉ, S., 2007, "Methods for primary standardization of activity." *Metrologia*, v. 44, n. 4, p. S17.

PORTAL EMA/CHMP. "European medicines Agency/Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Document EMA/CHMP/411215/2013, Summary of Opinion, Initial Authorisation." 19 September 2013, disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002653/WC500150073.pdf>. Acesso em 15 de setembro de

2017.

PORTAL FDA, "FDA approves new drug for advanced prostate cancer." 2013, disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2013/203971Orig1s000ltr.pdf> Acesso em 15 de setembro de 2017.

PORTAL INCA. "Atlas de mortalidade", disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>>. Acesso em 15 de setembro de 2017.

PORTAL LNHB, "Laboratoire Nationa Henri Becquerel, LSC cocktails," disponível em: <http://www.nucleide.org/ICRM_LSC_WG/icrmlsdata.htm>. Acesso em 12 de outubro de 2017.

PORTAL ROYAL SURREY, "Royal Surrey County Hospital" disponível em: <https://indico.cern.ch/event/174805/contributions/1434417/attachments/223591/313013/Scufham_PSD10_Ra223_HEXITEC.pdf>. Acesso em 10 de setembro de 2017.

RITTER, M. A.; CLEAVER, J. E.; TOBIAS, CORNELIUS A., 1977, "High-LET radiations induce a large proportion of non-rejoining DNA breaks." *Nature*, v. 266, n. 5603, p. 653-655.

ROODMAN, G. D., 2004, "Mechanisms of bone metastasis." *New England Journal of Medicine*, v. 350, n. 16, p. 1655-1664.

ROSE, H. J.; JONES, G. A., 1984, "A new kind of natural radioactivity." *Nature*, v. 307, n. 5948, p. 245-247.

ROSMAN, K. J. R.; TAYLOR, P. D. P., 1998, "Isotopic compositions of the elements 1997 (Technical Report)." *Pure and Applied Chemistry*, v. 70, n. 1, p. 217-235.

SANTOS, I. R. et al., 2009, "Tidal pumping drives nutrient and dissolved organic matter dynamics in a Gulf of Mexico subterranean estuary." *Geochimica et Cosmochimica Acta*, v. 73, n. 5, p. 1325-1339.

SANTRY, D. C.; BOWES, G. C.; MUNZENMAYER, K., 1987, "Standardization of ^{67}Ga by live-timed anti-coincidence counting with extending dead time." *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes*, v. 38, n. 10, p. 787-791.

SCHRADER, H., Klein, R., Kossert, K., 2007. "Activity standardization of ^{18}F and ionization

chamber calibration for nuclear medicine." *Appl. Radiat. Isot.* 65, 581-592.

SEIDENFELD, J. et al., 2000, "Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis." *Annals of Internal Medicine*, v. 132, n. 7, p. 566-577.

SILVA, R. L., 2017, Padronização primária de radionuclídeos com decaimento complexo pelo método de coincidência pico-soma espectrometria de fótons com detector GeHP, Tese de Doutorado, Instituto de Radioproteção e dosimetria, Rio de Janeiro.

SUORTTI, P.; AHTEE, M.; UNONIUS, L., 1979, "Voigt function fit of X-ray and neutron powder diffraction profiles." *Journal of Applied Crystallography*, v. 12, n. 4, p. 365-369.

SZE, W. M. et al., 2003, "Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy—a systematic review of randomised trials." *Clinical Oncology*, v. 15, n. 6, p. 345-352.

TANNOCK, Ian F., et al., 2004, "Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer." *New England Journal of Medicine* 351.15, pp.1502-1512.

TOMBAL, B.; LECOUVET, F., 2011, "Modern detection of prostate cancer's bone metastasis: is the bone scan era over?" *Advances in Urology*, v. 2012.

WEIDNER, J. W. et al., 2012, "Proton-induced cross sections relevant to production of ^{225}Ac and ^{223}Ra in natural thorium targets below 200MeV." *Applied Radiation and Isotopes*, v. 70, n. 11, p. 2602-2607.

WU, J. S. et al., 2003, "Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, v. 55, n. 3, p. 594-605.

ZHUIKOV, B. L. et al., 2011, "Production of ^{225}Ac and ^{223}Ra by irradiation of Th with accelerated protons." *Radiochemistry*, v. 53, n. 1, p. 73-80.

ZIMMERMAN, B. E. et al., 2015, "Revision of the NIST standard for ^{223}Ra : new measurements and review of 2008 data." *Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology*, v. 120, p. 37.

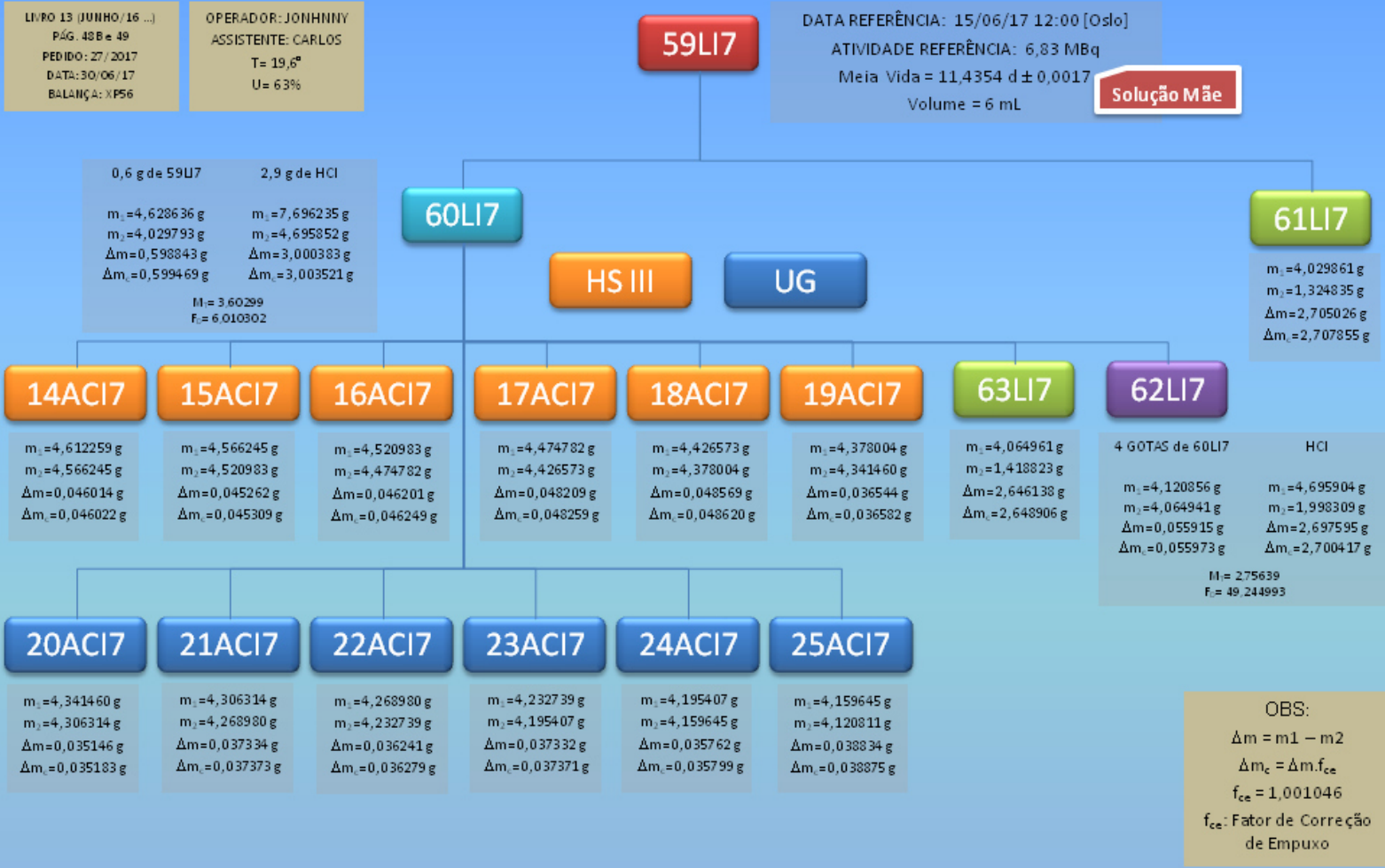
ZIMMERMAN, B. E.; COLLÉ, R., 1997, "Standardization of ^{63}Ni by $4\pi\beta$ liquid scintillation spectrometry with ^3H -standard efficiency tracing." *Journal of Research of the National*

Institute of Standards and Technology, v. 102, n. 4, p. 455.

ZIMMERMAN, B. E.; JUDGE, S., 2007, "Traceability in nuclear medicine." *Metrologia*, v. 44, n. 4, p. S127.

APÊNDICE I

Fonte 1 – Padronização ²²³Ra



Fonte 2 – Padronização ²²³Ra

LIVRO 13 (JUNHO/16 ...)
 PÁG. 52, 52B e 53
 PEDIDO: 33/2017
 DATA: 16/08/17
 BALANÇA: XPS6

OPERADOR: JONHNNY
 ASSISTENTE: CARLOS
 T= 20,4°
 U= 77%

DATA REFERÊNCIA: 08/08/17 12:00 [Oslo +5h]
 ATIVIDADE REFERÊNCIA: 6,63 MBq
 Meia Vida = 11,4354 d ± 0,0017
 Volume = 6 mL

67LI7

Solução Mãe

OBS:
 $\Delta m = m_1 - m_2$
 $\Delta m_c = \Delta m \cdot f_{ce}$
 $f_{ce} = 1,001046$
 f_{ce} : Fator de Correção de Empuxo

0,6 g de 67LI7	3,0 g de HCl
$m_1 = 5,137306$ g	$m_1 = 8,205350$ g
$m_2 = 4,546020$ g	$m_2 = 5,142613$ g
$\Delta m = 0,591286$ g	$\Delta m = 3,062737$ g
$\Delta m_c = 0,591904$ g	$\Delta m_c = 3,065941$ g
M = 3,657845 F = 6,179789	

HS III UG IG

68LI7

26ACI7
 $m_1 = 4,546170$ g
 $m_2 = 4,499549$ g
 $\Delta m = 0,046621$ g
 $\Delta m_c = 0,046670$ g

27ACI7
 $m_1 = 4,499549$ g
 $m_2 = 4,451264$ g
 $\Delta m = 0,048285$ g
 $\Delta m_c = 0,048336$ g

28ACI7
 $m_1 = 4,451264$ g
 $m_2 = 4,404149$ g
 $\Delta m = 0,047115$ g
 $\Delta m_c = 0,047164$ g

29ACI7
 $m_1 = 4,404149$ g
 $m_2 = 4,354975$ g
 $\Delta m = 0,049174$ g
 $\Delta m_c = 0,049225$ g

30ACI7
 $m_1 = 4,811138$ g
 $m_2 = 4,765055$ g
 $\Delta m = 0,046083$ g
 $\Delta m_c = 0,046131$ g

31ACI7
 $m_1 = 4,765055$ g
 $m_2 = 4,720121$ g
 $\Delta m = 0,044934$ g
 $\Delta m_c = 0,044981$ g

32ACI7
 $m_1 = 4,720121$ g
 $m_2 = 4,676677$ g
 $\Delta m = 0,043444$ g
 $\Delta m_c = 0,043489$ g

33ACI7
 $m_1 = 4,676677$ g
 $m_2 = 4,633408$ g
 $\Delta m = 0,043269$ g
 $\Delta m_c = 0,043314$ g

70LI7

0,04 g de 68LI7	HCl
$m_1 = 4,243368$ g	$m_1 = 5,142633$ g
$m_2 = 4,177118$ g	$m_2 = 2,501961$ g
$\Delta m = 0,066250$ g	$\Delta m = 2,640672$ g
$\Delta m_c = 0,066319$ g	$\Delta m_c = 2,643434$ g
M = 2,709753 F = 40,859200	

71LI7

$m_1 = 4,177180$ g
 $m_2 = 1,454336$ g
 $\Delta m = 2,722844$ g
 $\Delta m_c = 2,725692$ g

69LI7

$m_1 = 4,354975$ g
 $m_2 = 1,665676$ g
 $\Delta m = 2,689299$ g
 $\Delta m_c = 2,692112$ g

ampola

34ACI7
 $m_1 = 4,633408$ g
 $m_2 = 4,591018$ g
 $\Delta m = 0,042390$ g
 $\Delta m_c = 0,042434$ g

35ACI7
 $m_1 = 4,591018$ g
 $m_2 = 4,547874$ g
 $\Delta m = 0,043144$ g
 $\Delta m_c = 0,043189$ g

36ACI7
 $m_1 = 4,547874$ g
 $m_2 = 4,497024$ g
 $\Delta m = 0,050850$ g
 $\Delta m_c = 0,050903$ g

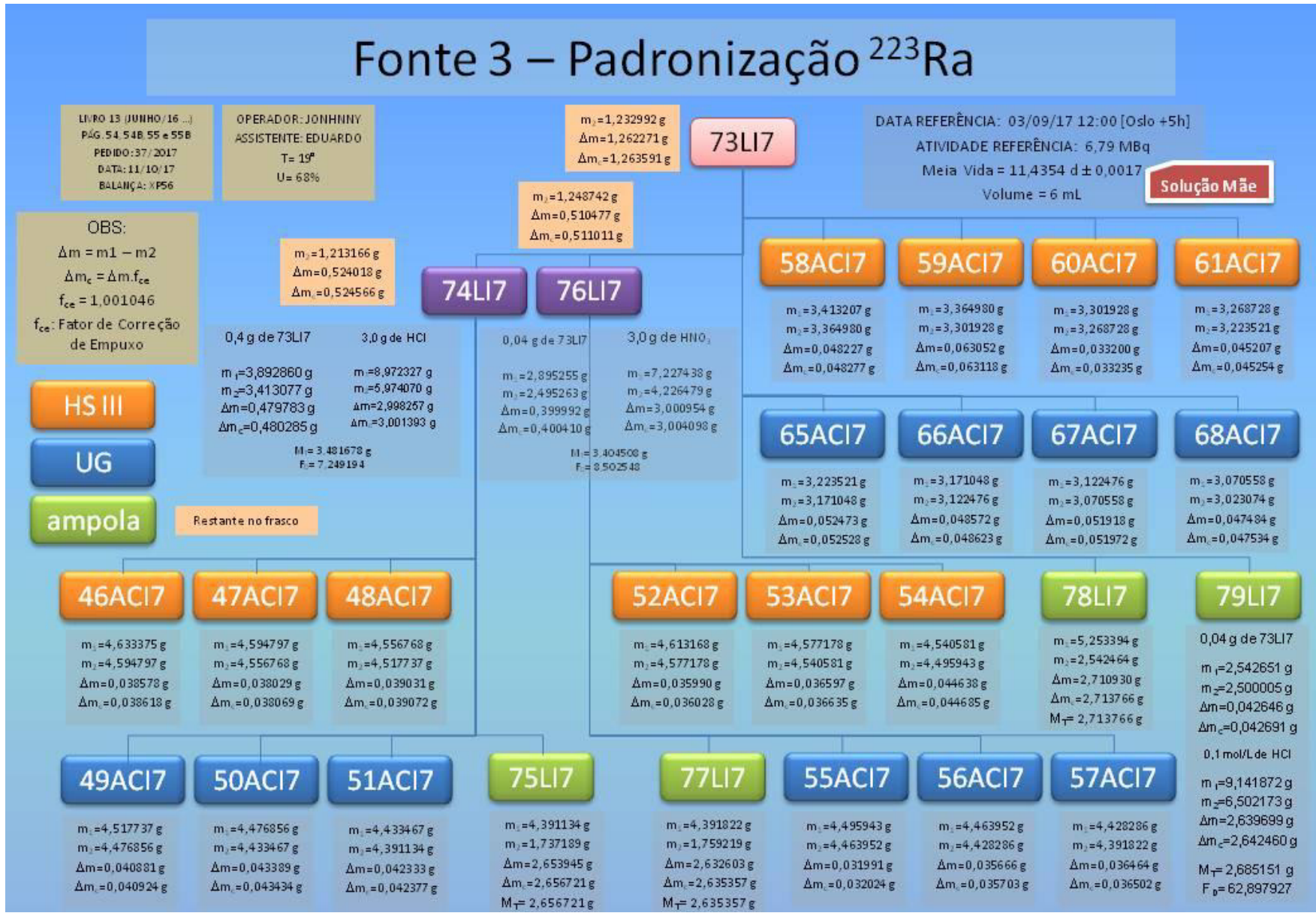
37ACI7
 $m_1 = 4,497024$ g
 $m_2 = 4,445836$ g
 $\Delta m = 0,051188$ g
 $\Delta m_c = 0,051242$ g

38ACI7
 $m_1 = 4,445836$ g
 $m_2 = 4,393169$ g
 $\Delta m = 0,052667$ g
 $\Delta m_c = 0,052722$ g

39ACI7
 $m_1 = 4,393169$ g
 $m_2 = 4,340992$ g
 $\Delta m = 0,052177$ g
 $\Delta m_c = 0,05232$ g

40ACI7
 $m_1 = 4,340992$ g
 $m_2 = 4,290097$ g
 $\Delta m = 0,050895$ g
 $\Delta m_c = 0,050948$ g

41ACI7
 $m_1 = 4,290097$ g
 $m_2 = 4,243376$ g
 $\Delta m = 0,046721$ g
 $\Delta m_c = 0,046770$ g



Restante no frasco

APÊNDICE II

Artigo : Deconvolution method to split up X-ray peaks emitted by ^{223}Ra

Decisão: Aceito em 14/11/2017.

Publicação em 06/02/2018.

DOI: [10.15392/bjrs.v6i1.353](https://doi.org/10.15392/bjrs.v6i1.353)



Deconvolution method to split up X-ray peaks emitted by ^{223}Ra

R. F. P Simões^{ab}; R. L. da Silva^a; L. V. de Sá^a; R. Poledna^a; C. J. da Silva^a

^a Instituto de Radioproteção e Dosimetria / Comissão Nacional de Energia Nuclear / LNMRI, 22783-127, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva / Física Médica, 20230-130, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

rafael@fisicomedico.com.br

ABSTRACT

The Radium-223 (^{223}Ra) has been used as a medicine for localized treatment of patients with osteoblastic metastasis originated by prostate cancer resistant of castration or hormone refractory. For a better treatment with this radionuclide, clinical images are one path to turn achievable organ's dosimetry for each patient. The X-rays emitted by ^{223}Ra demonstrated as the main way to turn the image acquiring feasible. In order to study this X-ray area, deconvolution is necessary to split up the main X-ray peaks that are measured by a high-purity germanium detector as doublet peaks in a complex region of the spectrum below 100 keV. For this, the Colegram® code was applied using the Low Energy X Voigt fitting curve on raw data source from Maestro® software. Results of activity using the deconvolution data from this work were in agreement with values obtained at absolute standardization live-time anticoincidence counting. The Colegram® code demonstrates a powerful tool to aid Maestro to split up the main overlapped X-rays emitted by ^{223}Ra .

Keywords: X-Ray; Spectrometry, X-Ray Emission; Area Under Curve; ^{223}Ra .

1. INTRODUCTION

Radium-223 (^{223}Ra) was approved to be used as the radiopharmaceutical radium chloride in Brazil since 2015, but the first usage occurred only in January, 2017 (Registry at Health Ministry n° 1.7056.0104). In Unites States of America and European Community the relevant regulatory bodies issued its licenses for use since 2013 (FDA, 2013; EMA/CHMP, 2013). The radiopharmaceutical action in human organism occurs by the mimicking calcium molecule that has a high absorption in bone formation area particularly in osteoblastic metastases (PARKER, 2013; HENRIKSEN, 2002). This radionuclide delivers its main energy by α particles (95%) (FLUX, 2017) that have a high linear energy transfer (LET) and short range (up to 100 μm) (BRULAND, 2006; KVINNSLAND, 2001). This feature makes it possible to perform a localized treatment demonstrating better results than those by β emitters (ATKINS, 1998; BRULAND, 2006; LEWINGTON, 2005). Currently, the focus of this treatment is on patients with metastatic prostate cancer resistant to castration or hormone refractory (BELLMUNT, 2013; PARKER et al, 2013).

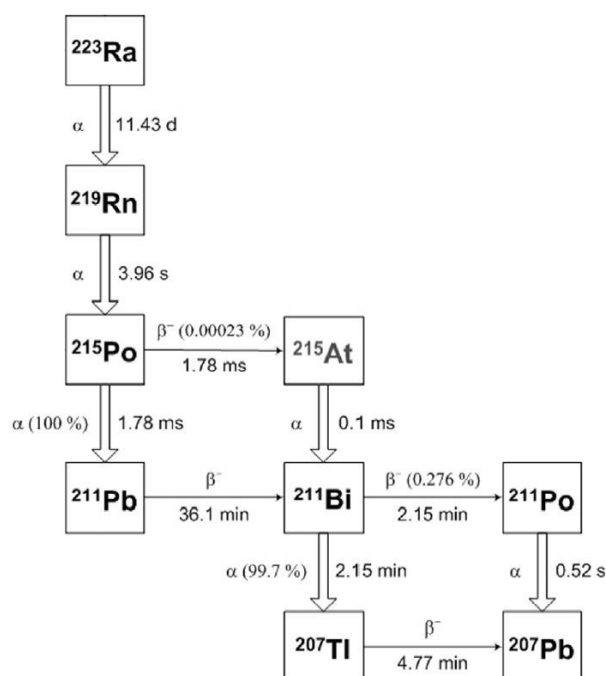
The new objective for developing the treatment with this radionuclide is to individualize the protocol according to lesions extension and clinic conditions (FLUX, 2017). In order to address this aim gamma cameras images are an important tool, but the ^{223}Ra emits less than 2% of γ particles providing images that have not presented good quality for quantification (FLUX, 2017). However, the NaI(Tl) detector shows the most relevant peak of the spectrum at X-ray region that allows images of the patients with a 20% centered window at 82 keV (FLUX, 2017; PACILIO, 2016). The study of this X-ray region is important for the calibrations and associated corrections to obtain adequate images and to cooperate to the relative radionuclide standardization.

^{223}Ra decay chain, figure 1, shows five major alpha particles and three high energy beta particles up to the stable ^{207}Pb that cannot be isolated (KEIGHTLEY, 2015). In addition, the radioisotope half-life is 11.4354(17) days (COLLINS, 2015) and all sons have half-life up to 36.1 minutes, carrying to a secular equilibrium near 6 hours.

Therefore, the aim of this study is to apply a deconvolution method to split up the mains X-rays emitted by ^{223}Ra from data obtained on a spectrometer germanium detector working with a Maestro II software developed by ORTEC®. In order to achieve this goal, the Colegram® code was used employing the low energy X Voigt fitting profile to define the multiplet components and to extract correct peak areas as part of the deconvolution procedure (DELGADO, 2002), after subtracting the

background from a region of interest (ROI) of the spectrum corresponding to the main X-rays of ^{223}Ra .

Figure 1: Decay chain of ^{223}Ra .



2. MATERIALS AND METHODS

Radioactive sources to be measured were prepared diluting ^{223}Ra parent solution from the main source by a factor of 252.50 ± 0.06 in an hydrochloric acid (HCl) solution aiming to obtain a small activity and avoiding the detector saturation. The material deposition occurred in a flame-sealed ampoule used by LNMRI (National Metrology Laboratory for Ionizing Radiation) as standard (height mean 2.0 cm and weight mean 2.6 g). The gravimetric method was used to control the active mass in the ampoules using a Mettler Toledo MDX micro analytical balance. The ampoules were centrifuged and the measurements started in germanium detector for a total counting time of 4×10^5 s and a dead time of 0.20%. The semiconductor coaxial GeHP (high-purity germanium) n-type detector, brand ORTEC® GWL well-type model 120-15 that means 120 cm³ active volume with 15.5 mm diameter well tube and 70 mm diameter endcap has a resolution of 1.49% (1.83 keV at 122.56 keV). Measurements were made for a source detector distance of 40 cm without using col-

limator. The detector has been coupled to conventional amplifier and multichannel buffer analyzer and the acquisition software has been the Maestro® II developed by ORTEC® (MAESTRO, 2002). According to the literature the measurement of the impurity by other radionuclides at the production is below the experimental detection limit or negligible (SÁNCHEZ-JIMÉNEZ, 2017) as investigated at this work too.

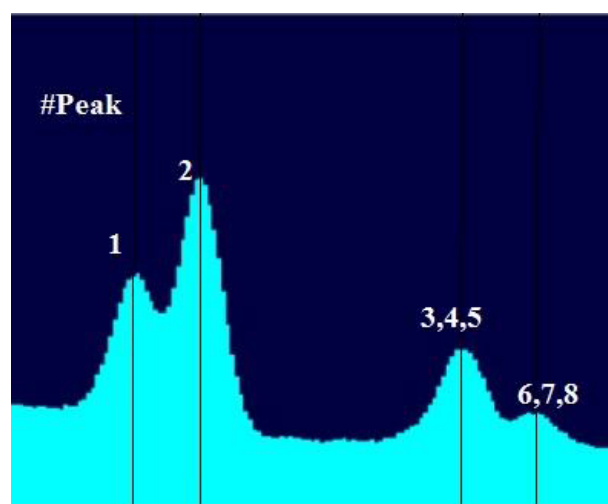
The secular equilibrium is expected at around 6 hours, because the greater half-life daughter's has 36.1 minutes. The literature suggest 12 h (KEIGHTLEY, 2015)

Table 1 shows the main X-rays emissions from ^{223}Ra and its sons. Although eight peaks can be observed, there are two overlapped regions, the first between 81.07 and 83.78 keV, and the others in the second region, as can be seen on figure 2.

Table 1: The main X-ray emission from ^{223}Ra (CHECHEV, 2011).

Energy [keV]	Source	Intensity (%)	#Peak
81.070	^{223}Ra XK $_{\alpha 2}$	14.86(23)	1
83.780	^{223}Ra XK $_{\alpha 1}$	24.50(4)	2
94.247	^{223}Ra XK $_{\beta 3}$	8.50(18)	3
94.868	^{223}Ra XK $_{\beta 1}$	8.50(18)	4
95.449	^{223}Ra XK $_{\beta 5}$	8.50(18)	5
97.480	^{223}Ra XK $_{\beta 2}$	2.72(7)	6
97.853	^{223}Ra XK $_{\beta 4}$	2.72(7)	7
98.357	^{223}Ra XKO $_{2,3}$	2.72(7)	8

Figure 2: Typical X-ray spectrum from ^{223}Ra .



The measurements were performed some days after the ampoules were sealed. The masses of the solution varieties between 2.6 and 2.7 g, while the sources activities varieties between 24.0 and 30.0 kBq at the reference time.

The deconvolution proposed in this study has been initiated with data acquisition system Maestro®, obtaining the original spectrum and total counting per area minus background values (net area). However, the limitation of this software was the inability to dissociate the two peaks groups shown in figure 2 (group 1: peaks 1 and 2, group 2: peaks 3,4,5 and 6,7,8). As alternative, the Colegram® code was used to proceed the deconvolution of each spectrum by fitting the experimental data to an appropriate Voigt profile function for X-rays (DELGADO, 2002; SUORTTI, 1979).

The equation of the fitting curve was the Low Energy X Voigt that can be called as LOWEV(x). It combines the Voigt (Lorentz and Gauss), the low energy tail (T), the discontinuity centered on peak position (S), and discontinuity that is a double-step convolved with the basic Gaussian curve (ST) (LÉPY, 2004). The definition is the equation 1 derived from equations 2, 3, 4 and 5.

$$\text{LOWEV}(x) = V(x)+T(x)+S(x)+ST(x) \tag{1}$$

Where,

$$V(x) = \int_{-\infty}^{+\infty} L(x').G(x - x').dx' \tag{2}$$

$L(x)$, Lorentzian function

$G(x)$, Gaussian profile

$$T(x) = \int_{-\infty}^{x_0} A.T.e^{(\tau.x')} . e^{\left[\frac{-(x'-x_0)^2}{2\sigma^2}\right]}. dx' = A.\frac{T}{2}e^{\left[(x-x_0).\tau+\frac{\sigma^2\tau^2}{2}\right]}.erfc\left[\frac{1}{\sqrt{2}}\left(\frac{(x-x_0)}{\sigma} + \sigma\tau\right)\right] \tag{3}$$

$erfc(x)$, error function complementary

T , tail relative amplitude

τ , exponential slope

$$erfc(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_x^{+\infty} .e^{-t^2} dt \tag{4}$$

$$S(x) = \int_{-\infty}^{x_0} A.S.e^{\left[\frac{-(x'-x_0)^2}{2\sigma^2}\right]}. dx' = A.S\left[1 - \left(erf\left(\frac{x-x_0}{\sigma.\sqrt{2}}\right)\right)\right] \tag{5}$$

S , step function relative amplitude

$$ST(x) = \int_{kx_0}^{x_0} A.ST.e^{\left[\frac{-(x'-x_0)^2}{2\sigma^2}\right]}. dx' = A.ST.\left[erf\left(\frac{x-k.x_0}{\sigma.\sqrt{2}}\right) - \left(erf\left(\frac{x-x_0}{\sigma.\sqrt{2}}\right)\right)\right] \tag{6}$$

$erf(x)$,	error function
ST ,	relative amplitude of the double step
k ,	low-energy bound of the function

$$erf(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-t^2} dt \quad (7)$$

It should be noted that the parameter "position" is the central energy of the peak, but the germanium detector not always has the perfect calibration for energy resolution creating a small energy lag in the spectrum. It is important to preserve the gap among peaks, ensuring the aligned position with the peak center in the image.

The second adjustable parameter is the "Gauss width", which has to be settled larger for the higher peak. The Tail parameters (tail amplitude, tail slope, step amplitude and truncation (trunc) step amplitude) must be adjusted as the third action. Finally, the amplitude and gamma parameters should be settled.

Although Colegram® code uses the same spectrum data source, it is integrate in a distinct path, resulting in a uncorrelated total counting under each spectrum obtained. This software uses the fitting method to solve non-linear least squares problems with an algorithm Levenberg-Marquardt (LMA) also known as the damped least-squares (DLS) method (MADSEN, 2004).

The live-time anticoincidence counting (LTAC) have been used in order to obtain the activity concentration by an absolute standardization method (DA SILVA, 2008). This activity measurements were used to compare the individual activity measurements obtained by each deconvoluted peak as a quality control check.

The detector has been calibrated using various standard point sources at the same detection conditions: ^{133}Ba (30.85, 35.22, 53.16 and 80.89 keV), ^{152}Eu (39.90, 46.09 and 121.78 keV), ^{243}Am (43.53 and 74.66 keV), $^{166\text{m}}\text{Ho}$ (48.80, 56.07, 80.57 and 184.00 keV), ^{155}Eu (86.54 and 105.31 keV), ^{57}Co (122.06 and 136.47) and ^{125}Sb (176.31 keV) and taking into account correction factors for pile-up losses, attenuation and source geometry effects, and γ - γ and γ -X summation losses.

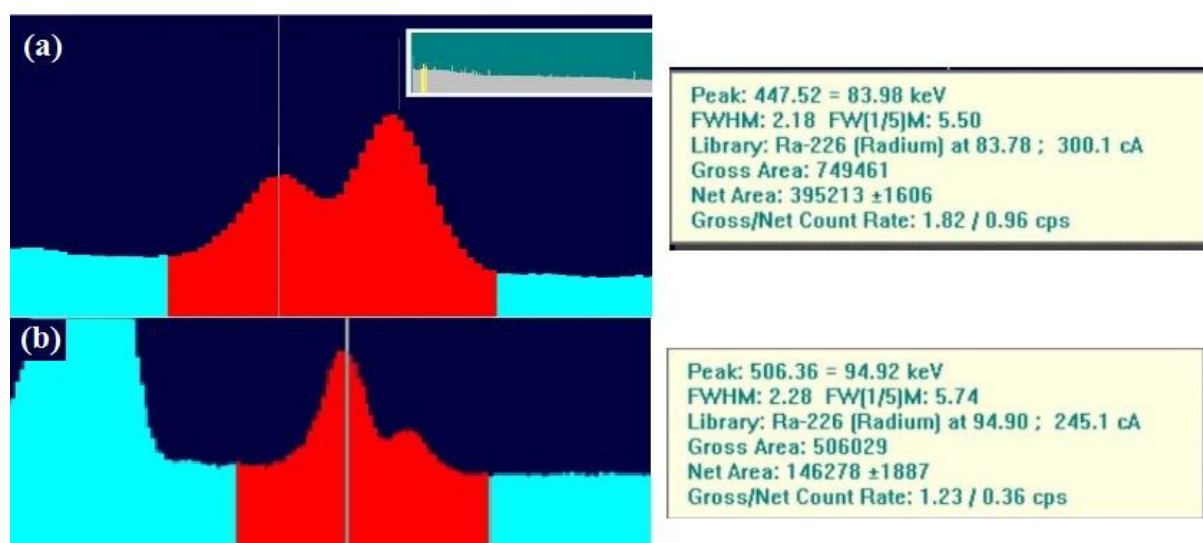
The X-rays due to fluorescence of the lead shield appear as low intensity interference lines and do not overlap or significantly influence the lines from ^{223}Ra . The highest energy (Pb-XK $_{\beta 2}$ peak) X-ray Pb emission over than 1.0% intensity is 87.3 keV with 3.91% of intensity. The smallest energy gap between this X-ray Pb and the ^{223}Ra X-ray peaks are more than 3.5 keV (87.3 - 83.78 keV). The spectrum region at this energy (87.3 keV) is without any apparent peak carrying that is negligi-

ble, as can be seen in figure 2 and 4. The higher intensities emission, Pb- $XK_{\alpha 1}$ and 2 (72.805 and 74.969 keV, intensities 27.7 and 46.2%), (DELGADO, 2002), are in a lower region of energy and do not affect any X-ray region of the ^{223}Ra studied at this work. In addition, the detection environment has its lead shields coated by Cadmium and Copper in order to decrease the X-rays from Lead shield influence in the region between 70 and 90 keV. However, the background correction can eliminate the Pb fluorescence generated by another natural sources.

3. RESULTS AND DISCUSSION

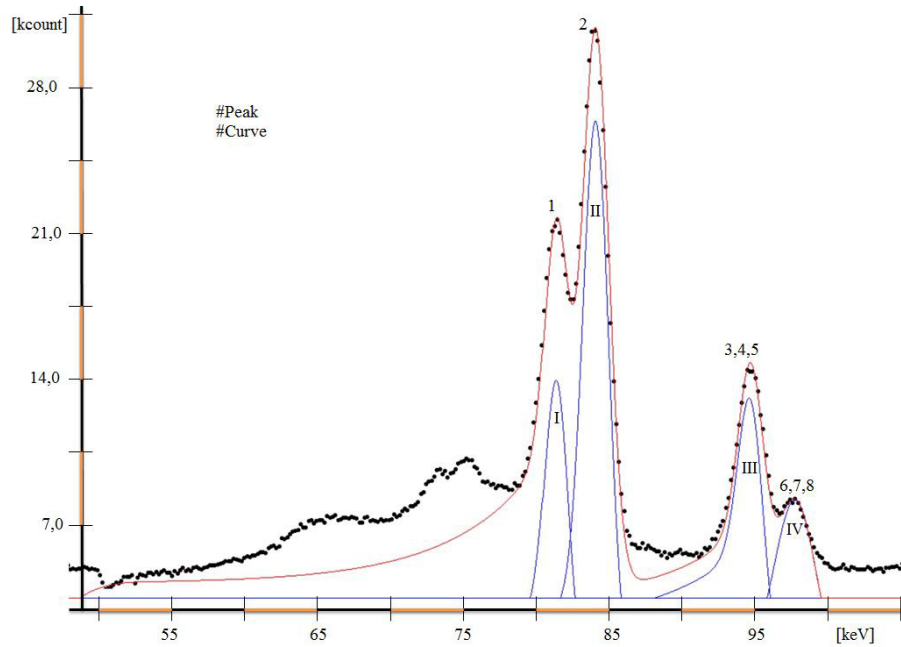
Figure 3 shows the results of the analysis from Maestro® for peaks groups with the resulting total counting and associated uncertain at net area graph parameter.

Figure 3: Total counting in both groups of X ray peaks from ^{223}Ra . (a) group 1, (b) group 2.



By means of Colegram® it was possible to use the Voigt profile to fitting overlapped X-ray peaks as a sum of components, as demonstrated in figure 4.

Figure 4: Representation of the four Voigt fitting profiles (in romaine) and the eight peaks of X-rays from ²²³Ra. Black points is the original counting data source, red is the sum of the fitting and blue is the individual fit curves.



The table 2 shows the Voigt profile parameters used at these fits on group 1.

Table 2: Low Energy X Voigt profile parameters of fitting at X-ray area for group 1.

Energy [keV]	Voigt Parameter	Value	#Curve	Energy [keV]	Voigt Parameter	Value	#Curve
81.070	Position	81.44	I	83.780	Position	84.15	II
	Amplitude	12550	I		Amplitude	24550	II
	Gauss width	0.78	I		Gauss width	0.88	II
	Gamma	9×10^{-2}	I		Gamma	9×10^{-2}	II
	Tail amplitude	0.28	I		Tail amplitude	0.15	II
	Tail slope	0.165	I		Tail slope	0.165	II
	Step amplitude	3×10^{-2}	I		Step amplitude	3×10^{-2}	II
	Trunc Step amplitude	5×10^{-3}	I		Trunc Step amplitude	5×10^{-3}	II

For group 1, the highest peak (number 2 as fig.2) is the most energetic and due to the tail, always on the left side of the Low Energy X Voigt curve, influences considerable at the counting of the

peak 1. On the other hand, if the most energetic peak has the lowest amplitude counting, the tail does not overlap the peak area and the phenomenon will not be repeated in this hypothetical case.

The table 3 shows the input data of deconvolution of the six X-ray peaks.

Table 3: Low Energy X Voigt curve parameters of fitting at X-ray area group 2.

Energy [keV]	Voigt Parameter	Value	#Curve	Energy [keV]	Voigt Parameter	Value	#Curve
94.247	Position	95.01	III	97.480	Position	98.05	IV
94.868	Amplitude	10000	III	97.853	Amplitude	8100	IV
95.449	Gauss width	0.87	III	98.357	Gauss width	1.45	IV
	Gamma	6×10^{-2}	III		Gamma	6×10^{-2}	IV
	Tail amplitude	0.4	III		Tail amplitude	1×10^{-2}	IV
	Tail slope	0.15	III		Tail slope	2×10^{-2}	IV
	Step amplitude	0.15	III		Step amplitude	1×10^{-2}	IV
	Trunc Step amplitude	0.10	III		Trunc Step amplitude	9×10^{-2}	IV

Following the same fitting methodology, using a unique Low Energy X Voigt profile to represents three X-rays peaks probabilities, it was also suitable. These three overlapped X-rays peaks leads to the Gauss width being to be larger than the adjustment used on curve 1 and 2.

The tail also has to be personalized for each three peaks group (curve III and IV). The fitting parameters should not have same values because the gaps between the three energy peaks are not the same in each group. Thereby, the tail parameters of curve III has to be distinct of the same for the curve IV.

Table 4 shows the results of total counting for each fitting curve obtained in Colegram® code with the parameters listed on tables 2 and 3 using equation 1.

Moreover, it is possible to extract the influence of each fitting curve under the doubled curve. For this purpose, the individual total counting under each fitting profile at Colegram® output parameters ratio sum of both can extract the representative percentage of each individual area under the curve. As this output Colegram® parameters have no normalization with Maestro® output counting, the percentage can normalize the transposition between the software arbitrary counting methods. Multiplying the percentage obtained on Colegram® to the total net counting for the doublet

peak can split up the contribution counting of each individual peak from the doublet in terms of Maestro® arbitrary counting method. The same can be done with the uncertain. The resumed parameters of the deconvoluted peaks are shown in table 4.

Table 4: Results from Colegram® for I, II, III and IV fitting curves and their respectively representative percentage with the deconvoluted results and associated uncertainties.

Curve	Colegram® Total Counting	Representative from total counting [%]	Maestro® Total Net Counting*	Total Counting deconvoluted (Maestro®)	Uncertain deconvoluted (Maestro®)
Curve I	424740.5	35.5	395213±1606	140301.7	570.1
Curve II	771622.6	64.5		254914.3	1035.9
Curve III	414639.0	22.6	146278±1887	33058.8	426.5
Curve IV	1421418.0	77.4		113219.2	1460.5

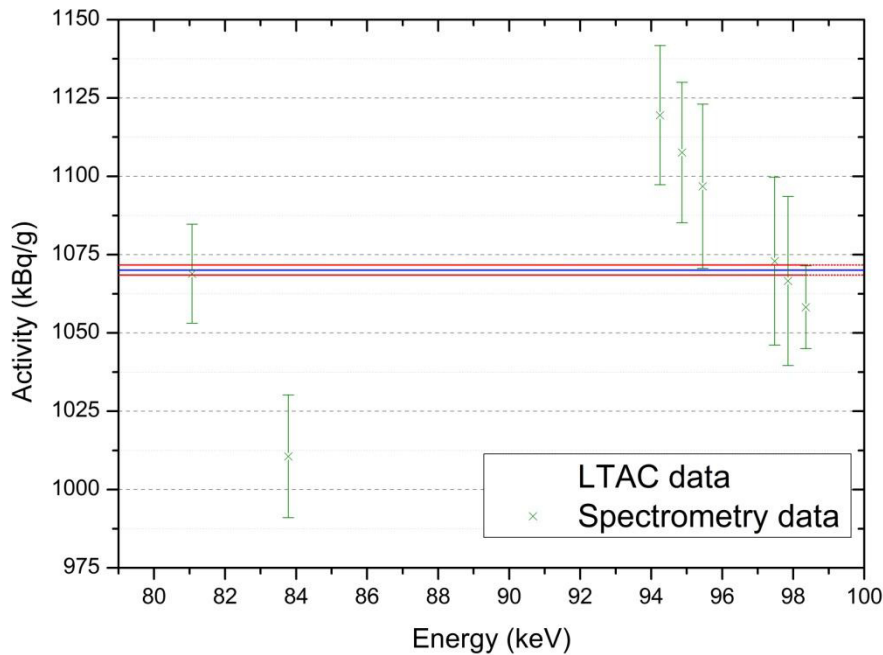
The results from LTAC (activity at reference date) are shown in table 5 with the comparative with the activities obtained from the spectroscopy individual area deconvoluted at this work. The uncertainties are considering k=1.

Table 5: Activity comparison of ²²³Ra.

Method	Energy [keV]	Intensity [%]	Activity [kBq/g]	Δ [%]
LTAC	all	-	1069.88±0.12	-
Spectrometry γ	81.070	14.86(23)	1068.89±9.05	-0.09%
Spectrometry γ	83.780	24.50(4)	1106.16±11.98	3.28%
Spectrometry γ	94.247	8.50(18)	1119.51±13.92	4.43%
Spectrometry γ	94.868	8.50(18)	1107.64±13.78	3.41%
Spectrometry γ	95.449	8.50(18)	1096.76±15.82	2.45%
Spectrometry γ	97.480	2.72(7)	1072.85±15.48	0.28%
Spectrometry γ	97.853	2.72(7)	1066.62±15.39	-0.31%
Spectrometry γ	98.357	2.72(7)	1058.19±7.32	-1.10%

The figure 5 shown the data from table 5.

Figure 5: Activity comparison of ^{223}Ra .



The peaks out of the alignment of the mean activity from LTAC method suggest that a new gamma probabilities may be established. The mean activity obtained in spectrometry method in 23 points was 1067.2 ± 21.50 that is statically equivalent of the activity of LTAC results (1069.9 ± 1.6).

If the peak 2 received more percentage of counting from deconvolution method, the peak 1 will have less counting, so they will be both out of confirmatory activity line. It suggest that the peak 2 emission probability should be adjusted.

The peaks 3, 4 and 5, are all over than the confirmatory activity line, so they should be revised by the emission probability. As can be observed they are not aligned, it suggest that they have not the same emission probability as described at literature (CHECHEV, 2011).

The peaks 1, 5, 6, 7 and 8 concerned an activity value statistically equivalent of the LTAC measurements.

There are not outliers by the Dixon's hypothesis test.

4. CONCLUSION

The Colegram® code demonstrates a powerful tool to help the data acquisition analysis system to split up the mains overlapped X-rays emitted by ^{223}Ra .

Furthermore, this study makes viable standardization in a relative method from the X-rays zone complex of this isotope of radium.

5. ACKNOWLEDGMENT

The authors would like to thank Johnny de A. Rangel and Eduardo V. de Veras for their skillful assistance in source preparation. We would like to thank the staff at Bayer® for the supply of the ^{223}Ra source used at the whole study.

REFERENCES

ATKINS, H. L. Overview of nuclides for bone pain palliation. **Applied radiation and isotopes**, v. 49, n. 4, p. 277-283, 1998.

BELLMUNT, J. Tackling the bone with alpha emitters in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. **European urology**, v. 63, n. 2, p. 198-200, 2013.

BRULAND, Ø. S. et al. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the α -emitter ^{223}Ra : adjuvant or alternative to conventional modalities?. **Clinical cancer research**, v. 12, n. 20, p. 6250s-6257s, 2006.

CHECHEV, V. P., et al. **Table of radionuclides (Vol. 6–A= 22 to 242). Monographie BIPM-5**, Bureau International des Poids et Mesures, Sèvres, p.85-89, 2011.

COLLINS, S. M. et al. Direct measurement of the half-life of ^{223}Ra . **Applied Radiation and Isotopes**, v. 99, p. 46-53, 2015.

DA SILVA, C. J. et al. Standardization of ^{241}Am , ^{124}Sb and ^{131}I by live-timed anti-coincidence counting with extending dead time. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 66, n. 6, p. 886-889, 2008.

DELGADO, J. U.; MOREL, J.; ETCHEVERRY, M. Measurements of photon emission probabilities from the decay of ^{226}Ra and daughters. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 56, n. 1, p. 137-143, 2002.

EMA/CHMP - European medicines Agency/Committee for Medicinal Products for Human Use, **Document EMA/CHMP/411215/2013, Summary of Opinion**, Initial Authorization. 19 September 2013, Available at:

<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002653/WC500150073.pdf>. Last accessed: 15 sept. 2017.

FDA - Food and Drug Administration. **FDA approves new drug for advanced prostate cancer**. 2013, Available at:

<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2013/203971Orig1s000ltr.pdf>
Last accessed: 15 sept. 2017.

FLUX, G. D. Imaging and dosimetry for radium-223: the potential for personalized treatment. **The British Journal of Radiology**, v. 90, n. 0, p. 20160748, 2017.

HENRIKSEN, G. et al. Significant antitumor effect from bone-seeking, α -particle-emitting ^{223}Ra demonstrated in an experimental skeletal metastases model. **Cancer research**, v. 62, n. 11, p. 3120-3125, 2002.

KEIGHTLEY, J. et al. Standardization of ^{223}Ra by liquid scintillation counting techniques and comparison with secondary measurements. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 95, p. 114-121, 2015.

KVINNSLAND, Y.; SKRETTING, A.; BRULAND, Ø. S. Radionuclide therapy with bone-seeking compounds: Monte Carlo calculations of dose-volume histograms for bone marrow in trabecular bone. **Physics in medicine and biology**, v. 46, n. 4, p. 1149, 2001.

LÉPY, M.C. Presentation of the COLEGRAM software. **Note Technique LNHB/04/26**, Saclay, France, 2004.

LEWINGTON, V. J. Bone-seeking radionuclides for therapy. **Journal of nuclear medicine**, v. 46, n. 1 suppl, p. 38S-47S, 2005.

MADSEN, K., NIELSEN, H. B. and TINGLEFF, O. Methods for non-linear least squares problems. 2004.p.24-28.

MAESTRO, I. I. Software Operator's Manual. Maestro for Windows. Version 5.33. **EG&G. ORTEC**, 2002.

PACILIO, M. et al. A case report of image-based dosimetry of bone metastases with Alpharadin (^{223}Ra -dichloride) therapy: inter-fraction variability of absorbed dose and follow-up. **Annals of nuclear medicine**, v. 30, n. 2, p. 163-168, 2016.

PARKER, C. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 3, p. 213-223, 2013.

SÁNCHEZ-JIMÉNEZ, J. et al. ^{223}Ra -dichloride spectrometric characterization: Searching for the presence of long-lived isotopes with radiological protection implications. **Physica Medica**, v. 35, p. 97-101, 2017.

SUORTTI, P.; AHTEE, M.; UNONIUS, L. Voigt function fit of X-ray and neutron powder diffraction profiles. **Journal of Applied Crystallography**, v. 12, n. 4, p. 365-369, 1979.