

ANALISE DOSIMETRICA DE UM LABORATORIO DE RADIOBIODISTRIBUIÇÃO *IN VIVO* USANDO CaSO₄ :DY

CAMPOS, Rafael Ferreira¹
CAMPOS, Vicente. De Paulo²
ARAUJO, Elaine Bortoleti³

RESUMO

Na rotina de produção de alguns tipos de radiofármacos é necessário realizar um ensaio de biodistribuição animal para cada lote produzido. A farmacocinética e biodistribuição em modelo animal são importantes para avaliar o comportamento do radiofármaco *in vivo*. Entretanto, todo estudo que envolve a manipulação de fontes radioativas não-seladas requer cuidados especiais de radioproteção. Foi realizado um estudo de monitoração de um laboratório de biodistribuição animal utilizando dosímetros termoluminescentes de CaSO₄:Dy e os valores de doses foram comparados com os níveis de referência. O estudo se mostrou eficaz para auxiliar o Supervisor de Proteção Radiológica a tomar decisões quanto à classificação das áreas e para planejar as rotinas de operações de modo a diminuir as doses dos operadores.

Palavras-chave: Radioproteção, Dosimetria, Radiofármacia.

ABSTRACT

In the routine of the production of some kind of radiopharmaceuticals, it is necessary to carry out an animal biodistribution test for each produced batch. Pharmacokinetics and biodistribution in the animal model are important for assessing the behavior of the radiopharmaceutical *in vivo*. However, any study involving the manipulation of unselected radioactive sources requires special care for radioprotection. A monitoring study was carried out in an animal biodistribution laboratory using the CaSO₄:Dy thermoluminescents dosimeters and the dose values were compared with the reference levels. The study proved to be effective in helping the Radiological Protection Supervisor to make decisions regarding the classification of areas and to plan the routines of operations in order to reduce the doses of the operators.

Keywords: Radioprotection, Dosimetry, Radiopharmacy.

¹ Graduação em Tecnologia da Radiologia, Pós-graduação em Radiologia Industrial, Radioproteção e Dosimetria e Mestre em Tecnologia Nuclear

² Graduação em Química, Especialista em Dosimetria e Mestre em Tecnologia Nuclear

³ Graduação em Farmácia e Bioquímica e Doutora em Tecnologia Nuclear

1. INTRODUÇÃO

Radiofármacos são compostos radioativos usados para o diagnóstico e tratamento terapêutico de doenças humanas. Na medicina nuclear, quase 95% dos radiofármacos são usados para fins de diagnóstico, como traçadores radioativos, apresentando efeito farmacológico mínimo [1]. A produção de radiofármacos deve obedecer aos princípios de Boas Práticas de Fabricação (BPF) e os lotes de radiofármacos produzidos devem ser amostrados e testados, para comprovar que atendem às especificações farmacopeicas, podendo ser liberados para uso [2].

Os estudos da biodistribuição e concentração do radioisótopo em órgãos e sistemas são necessários para promover um exame de qualidade, estudar o comportamento molecular e garantir que as doses absorvidas em órgãos circunvizinhos sejam tão baixas quanto razoavelmente exequível. Os estudos da farmacocinética e biodistribuição ou distribuição biológica em animais de experimentação são importantes para avaliar o comportamento do radiofármaco *in vivo*. [3].

Considerando-se a produção rotineira de reagentes liofilizados (kits) para marcação com tecnécio-99m, os ensaios realizados para liberação de lote incluem a realização de ensaio de biodistribuição em animais de experimentação, conforme descritos nas monografias dos radiofármacos publicadas em compêndios oficiais como as Farmacopeias Brasileira, Europeia e Americana (USP), entre outros [2,3,4]. Na ausência de uma especificação farmacopeica, o produtor do radiofármaco deverá desenvolver e validar uma metodologia apropriada.

As farmacopeias recomendam que estudos de controle de qualidade de radiofármacos envolvendo sistemas biológicos sejam realizados por métodos invasivos, que envolvem a administração do radiofármaco e posterior sacrifício dos animais para retirada dos órgãos de interesse e quantificação da radioatividade presente nos órgãos [2,3,4]. O método invasivo possibilita quantificar a distribuição do radiofármaco em órgãos de interesse, normalmente expressa em porcentagem (%) da atividade administrada no órgão ou a relação das porcentagens entre dois órgãos específicos. Entretanto, este método consome um período de tempo considerável e contribui para a exposição do trabalhador à radiação [5].

Entre as medidas feitas para controlar e diminuir a exposição dos indivíduos ocupacionalmente expostos (IOE) pode-se citar: levantamentos radiométricos, monitoração de bancadas e superfícies, dosimetria pessoal dos trabalhadores e dosimetria de área.

A monitoração de área ou do laboratório é realizada para demonstrar se as condições de trabalho são satisfatórias e/ou para alertar sobre qualquer contaminação. A monitoração pode também fornecer informações que facilitem na estimativa da exposição do IOE à radiação [6].

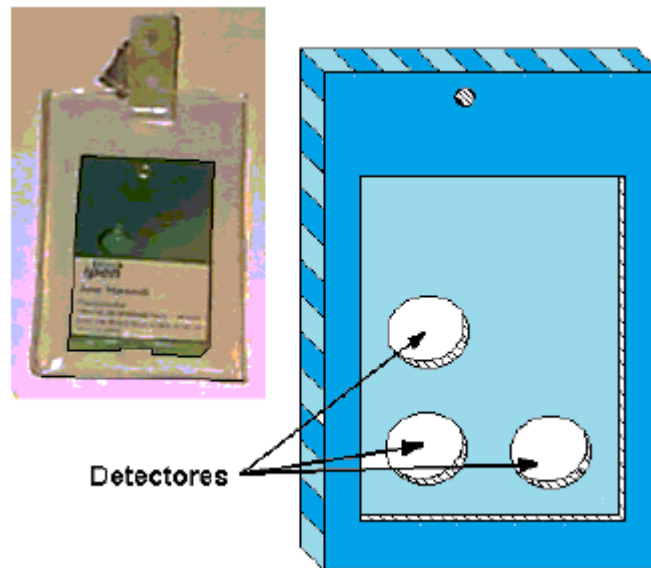
O objetivo desse trabalho foi realizar a monitoração do laboratório de ensaios de biodistribuição de radiofármacos do Centro de Radiofarmácia do IPEN/CNEN, utilizando dosímetros do tipo TLD $\text{CaSO}_4:\text{Dy}$ (sulfato de cálcio dopado com disprósio) e fornecer os dados obtidos de medidas para a otimização do plano de proteção radiológica do laboratório.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho utilizou discos sintetizados de fósforo termoluminescente (TLD) $\text{CaSO}_4:\text{Dy}$, produzidos pelo IPEN. Estes apresentam alta sensibilidade e pequeno desvanecimento e por isto foram escolhidos. Os mesmos foram montados em crachá plástico sob diferentes filtros metálicos cujo objetivo foi avaliar as doses de área do laboratório de experimentação animal.

Cada suporte dosimétrico continha três TLD de $\text{CaSO}_4:\text{Dy}$ no formato de discos de 6,0 mm de diâmetro por 1,0 mm de espessura, sendo que cada ponto do suporte apresentava uma configuração específica. Os três TLD de um mesmo dosímetro alojavam-se dentro do porta-detector sob diferentes tipos de filtração da radiação, ou seja, chumbo, chumbo furado e plástico. A diferença de resposta destes três detectores permite também a estimativa da energia do fóton de radiação incidente (Figura 1).

Figura 1: Dosímetro TLD (6x4 cm) do LDT-IPEN/CNEN. As setas indicam as posições dos detectores de $\text{CaSO}_4:\text{Dy}/\text{PTFE}$, discos de 6,0 mm de diâmetro por 1,0 mm de espessura.



Os dosímetros foram colocados em pontos estratégicos do laboratório de biodistribuição, levando em consideração as atividades desenvolvidas (administração do radiofármaco, dissecação das cobaias e contagem da atividade dos órgãos em ativímetro) e a permanência do operador em cada ponto.

A metodologia utilizada para selecionar os TLD para serem usados em campo seguiu os passos a seguir.

2.1 Teste de Lote

Foram usados 50 TLD compostos por cristais de $\text{CaSO}_4:\text{Dy}$ na forma de pó prensados em uma matriz de politetrafluoretileno (PTFE) de um determinado lote do laboratório de dosimetria TL do IPEN.

Os detectores passaram por tratamento térmico e foram aquecidos a uma temperatura de 300 °C, por 1 hora.

Os TLD foram montados no porta dosímetro e foram irradiados em Kerma no ar por uma fonte de ^{137}Cs . Estes foram submetidos a uma dose de 2 mSv para determinar a homogeneidade do lote.

Foram realizados os testes de controle de qualidade da leitora termoluminescente, (Harshaw 5500) e o controle de leitura Zero, a partir de um grupo de dosímetros preparados termicamente e não irradiados. Em seguida, foi realizado o teste de ruído de fundo da leitora, avaliando a resposta quando operada sem os TLD.

A homogeneidade dos TLD foi analisada com o valor verdadeiro convencional 'C', igual a 2 mSv. Sendo determinado o valor avaliado "A" para cada detector e identificados os detectores que apresentaram os valores avaliados entre maior e menor resposta, $A_{\text{máx}}$ e $A_{\text{mín}}$, respectivamente, onde o valor da homogeneidade é igual ou menor que 0,3, conforme equação 1 [7].

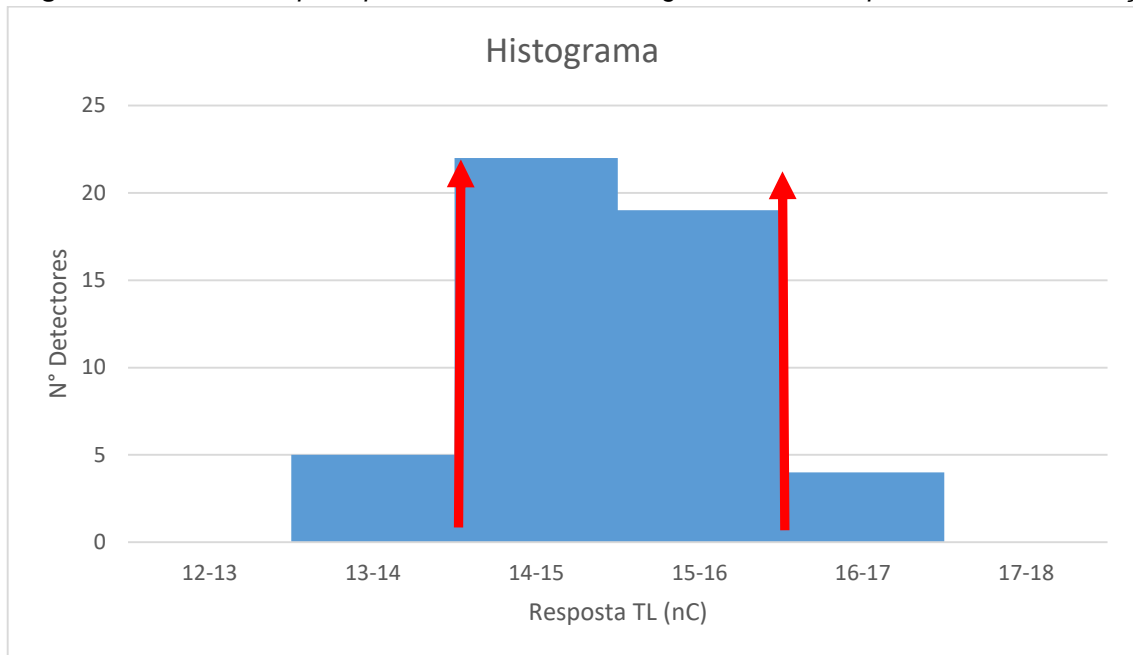
$$\frac{A_{\text{máx.}} - A_{\text{mín.}}}{A_{\text{mín.}}} \leq 0,3 \quad (1)$$

2.2 Seleção dos dosímetros

Os TLD de CaSO₄:Dy foram selecionados após a avaliação de homogeneidade, seguindo as recomendações do Comitê de Avaliação de Serviços de Monitoração Individual Externa (CASMIE/IRD) [7]. O procedimento foi realizado três vezes para cálculo da média aritmética e analisados os resultados com o auxílio de um histograma (Figura 2).

Foram selecionados os TLD de CaSO₄:Dy que apresentaram melhor resposta de leitura em nC (nano Coulombs) e a reprodutibilidade dos resultados da dose de radiação à qual foram submetidos. Observou-se que os TLD que se encontravam no intervalo de resposta de dose entre 14 nC e 16 nC corresponderam ao maior número de pastilhas (Figura 2).

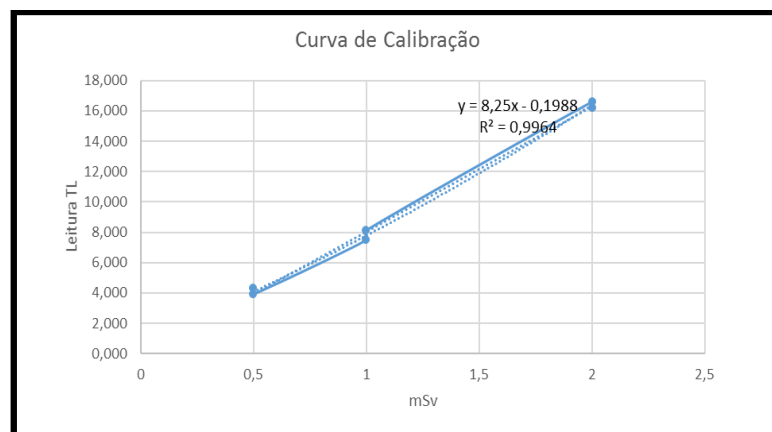
Figura 2 : Dosímetros que representaram maior homogeneidade de resposta à dose de radiação



2.3 Curva de calibração

A curva de calibração dos dosímetros foi obtida a partir do gráfico da resposta dos dosímetros TLD (expressa em nC) versus a resposta da dose a qual foi irradiado (em mSv), utilizando valores de leitura média líquida e ajustando a reta do gráfico pelos pontos de doses conhecidas (Figura 3).

Figura 3 : Curva de calibração



O fator de calibração dos TLD (FC) foi obtido ao calcular a dose expressa em mSv (Dref) dividida pelas leituras líquidas (L) menos a leitura do background (LBg) de cada dosímetro e calculando-se a média aritmética dos resultados obtidos (equação 2) [7].

$$FC = \frac{Dref}{\bar{L} - \overline{LBg}} \quad (2)$$

Onde :

Dref = Dose expressa em mSv

\bar{L} = Leitura líquida média

\overline{LBg} = Média da leitura do Bg

2.4 Montagem dos dosímetros

Após os testes de lotes, foram selecionados os TLD que apresentaram resposta de homogeneidade no intervalo de resposta de dose entre 14 e 16 nC e os detectores foram montados em suportes dosimétricos.

Três dosímetros foram montados e colocados em diferentes pontos na parede da sala de controle do laboratório de biodistribuição a uma altura de 1,5 metros (referente à altura da posição dos dosímetros no tórax dos IOE).

Os pontos selecionados para a realização da monitoração levaram em consideração as áreas de maior permanência dos IOE devido à atividade executada e as regiões mais propícias a terem contaminação radioativa como mostra a Figura 4. A escolha do ponto (2) também levou em consideração o fato que a sala ao lado tem um equipamento de micro PET/CT no qual são realizadas imagens em animais injetados com radiofármacos que emitem radiações ionizantes.

Figura 4: Principais pontos selecionados para monitoração. Ponto 1 : Local onde o IOE realiza a dissecação para o estudo de biodistribuição. Ponto 2 : Local onde o IOE realiza o relatório dos ensaios de biodistribuição. Ponto 3 : Local onde está localizado o ativímetro que mede a atividade administrada nos animais e a atividade nos órgãos estudados.



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A monitoração de área onde os dosímetros foram posicionados foi realizada no período de março a outubro de 2019. A cada dois meses houve a coleta e leitura dos dosímetros para análises. Os valores obtidos foram utilizados para estimar a dose anual multiplicando o valor de dose obtido a cada mês pela quantidade de meses do ano. Para estimar a dose mensal, foi dividido o valor da leitura feita em dois meses por dois. Os resultados obtidos estão apresentados nas Tabelas 1.

Tabela 1: Valores de taxa de dose expressa em mSv de março a outubro de 2019

Meses	Referência	Pontos		
		1	2	3
Março e abril	Valor da leitura do detector (mSv)	0,71	0,30	0,52
	mSv /Ano	4,32	1,79	3,12
	mSv /Mês	0,36	0,15	0,26
Maio e junho	Valor da leitura do detector (mSv)	0,64	0,24	0,36
	mSv /Ano	3,84	1,44	2,16
	mSv /Mês	0,32	0,12	0,18
Julho e agosto	Valor da leitura do detector (mSv)	0,50	0,25	0,46
	mSv /Ano	3,02	1,52	2,73
	mSv /Mês	0,25	0,13	0,23
Setembro e outubro	Valor da leitura do detector (mSv)	0,37	0,23	0,34
	mSv /Ano	2,22	1,39	2,05
	mSv /Mês	0,19	0,12	0,17

Os valores dos resultados indicam que o “ponto 1”, região onde é feita dissecação das cobaias, mostrou valores de taxa de dose 45% maior em relação aos pontos monitorados. O resultado era esperado já que é o local de maior permanência do IOE e também por se tratar de um local mais propício a contaminação radioativa.

Os valores obtidos no “ponto 2” foram os menores do estudo representando 21% em relação aos outros pontos. Apesar da região onde está localizado o dosímetro ficar muito próxima da sala em que se encontra o micro PET/CT, isso demonstra a eficiência da blindagem da parede.

No “ponto 3”, região onde se encontra o ativímetro, os valores obtidos no estudo representaram 34% da dose dos pontos monitorados, apesar de ser a região onde se aferem as atividades administradas bem como as atividades dos órgãos dos animais.

4. CONCLUSÕES

O estudo de monitoração de área utilizando os TLD de $\text{CaSO}_4:\text{Dy}$ se mostrou eficaz para auxiliar o Supervisor de Proteção Radiológica a tomar decisões quanto à classificação das áreas e para auxiliá-lo a planejar as rotinas de operações para diminuir as doses dos operadores.

Os estudos de biodistribuição de radiofármacos são realizados seguindo as recomendações das farmacopeias no qual, cada radiofármaco é marcado com uma atividade específica para o estudo. Sabendo disso é possível criar um cronograma de atividades para diminuir a exposição do IOE e controlar as doses ocupacionais.

Para nível de investigação, a monitoração individual do IOE deve ser, para dose efetiva, 6 mSv por ano ou 1 mSv em qualquer mês. O estudo mostrou que todas as doses medidas não chegam a taxas de doses superiores a 1 mSv em um único mês [8].

5. REFERÊNCIAS

1. SAHA, G.B.; **Fundamentals of Nuclear Pharmacy**. 5nd ed. Springer-Verlag ; New York. 2004.
2. **ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, 6ª edição. Brasília, 2019.
3. **THE EUROPEAN PHARMACOPEIA** 9.0. Strasbourg: Council of Europe, 2020.
4. **The UNITED STATES PHARMACOPEIA CONVENTION**. The United States Pharmacopeia, 41 ed., U. S. Pharmacopeia, 2020.
5. **ANA M.D.B.; SARAH, E.C.; CHIARA P.; ROWENA L. P.; ET ALL**. Pre-clinical quantitative imaging and mouse-specific dosimetry for ¹¹¹In-labelled radiotracers. EJNMMI Research. Lodon, United Kingdom, 2016.
6. J.E. MANZOLI, VICENTE DE P. DE CAMPOS. "**Selecionamento de Detectores de Radiação Segundo sua sensibilidade e Viabilidade para dosimetria termoluminescente**". Metrologia-2003, CD-ROOM.
7. CASMIE/IRD - COMITE DE AVALIAÇÃO DE SERVIÇOS DE MONITORAÇÃO INDIVIDUAL EXTERNA. **IRD-RT n 002.01/95**. Rio de Janeiro, 1995.
8. **CNEN** - COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. Posição regulatória 3.01/004 :2011. Rio De Janeiro, 2011.

Endereço Eletrônico:

Rafael Ferreira Campos
E-mail: campos.dean@hotmail.com

Recebido em: 12 de Março de 2020
Aceito em: 10 de Abril de 2020