

Anexo I

Editais PCI-CNEN – 08/2023

Relação de Projetos do Subprograma de
Capacitação Institucional da Comissão
Nacional de Energia Nuclear

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.1	INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES – IPEN
	TÍTULO DO PROJETO: Desenvolvimento de métodos e protocolos para validação de ensaios analíticos empregados no controle de qualidade de radiofármacos.

Introdução

O Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) foi a instituição pioneira na produção de radioisótopos e radiofármacos no Brasil. A produção do IPEN contempla diferentes radiofármacos (36 diferentes produtos) que são distribuídos a várias clínicas e hospitais de todo o país, tendo possibilitado o desenvolvimento da Medicina Nuclear como especialidade médica.

Classificados como medicamentos para uso diagnóstico ou terapêutico os radiofármacos devem ser produzidos e controlados segundo os princípios de Boas Práticas de Fabricação (BPF), preconizados na RDC 17 de 2010 da ANVISA, e especificamente para radiofármacos na RDC 63 de 2009.

A partir da publicação da resolução RDC 63 de 2009, os produtores nacionais de radiofármacos deverão certificar suas linhas de produção em BPF, e solicitar o registro de seus produtos junto à ANVISA, segundo critérios estabelecidos na RDC 64 de 2009.

O IPEN possui a demanda de adequar suas instalações atualmente empregadas na produção de radiofármacos e implantar os conceitos de BPF para registro de seus produtos em cumprimento das exigências normativas da ANVISA.

Um dos principais conceitos envolvidos nas Boas Práticas de Fabricação é o conceito de Validação, que pode ser entendido como o ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduz aos resultados esperados.

O conceito de Validação é empregado para os processos de produção dos medicamentos, incluindo a validação do processo propriamente dito e a validação do envase asséptico (media fill) quando se trata de fármaco injetável envasado após filtração esterilizante.

A validação pode ser prospectiva (baseada na execução de um plano de testes previamente definidos, que demonstre que um novo sistema, processo, equipamento ou instrumento ainda não operacionalizado satisfaz as especificações funcionais e expectativas de desempenho), concorrente ou simultânea (realizada durante a produção de rotina, devendo os primeiros lotes de produção industrial serem monitorados da forma mais abrangente possível) ou retrospectiva (ato documentado baseado na revisão e análise de registros históricos, atestando que um sistema, processo, equipamento ou instrumento já em uso satisfaz as especificações funcionais e expectativas de desempenho). Vale ressaltar que a validação retrospectiva não é mais aceita pela ANVISA para processos de produção de medicamentos.

A validação também se aplica aos métodos de ensaio empregados na análise do produto acabado. A validação de metodologias analíticas tem por objetivo demonstrar que os métodos de ensaio utilizados apresentam resultados que permitam avaliar objetivamente a qualidade dos radiofármacos, conforme os parâmetros especificados.

Os ensaios empregados na avaliação da qualidade de medicamentos são, normalmente, descritos nas monografias publicadas nas Farmacopeias. Produtores de medicamentos nacionais, incluindo os produtores de radiofármacos, devem utilizar monografias da Farmacopeia Brasileira e, quando não existirem no compêndio nacional, utilizar monografias publicadas em Farmacopeias internacionais reconhecidas pela ANVISA, como a Farmacopeia Americana (USP), a Farmacopeia Europeia e a Farmacopeia Internacional, dentre outras.

Quando o ensaio empregado na avaliação da qualidade de um radiofármaco estiver publicado em monografias de farmacopeias oficiais, o produtor deverá apenas demonstrar a adequabilidade do método empregado às suas condições, incluindo infraestrutura disponível, equipamentos e pessoal capacitado. Entretanto, quando não existirem monografias publicadas para o radiofármaco em questão ou quando o produtor optar por utilizar métodos diferentes dos descritos nas monografias, deverá realizar a validação do método empregado.

Os motivos para utilização de métodos de ensaio não farmacopeicos relaciona-se, na maioria das vezes, à dificuldades encontradas para execução de métodos farmacopeicos, quer seja por apresentar problemas de reprodutibilidade conforme descritos, quer pela falta de equipamentos ou dificuldades para aquisição de insumos e reagentes necessários para a execução do ensaio. O emprego de métodos mais simples e mais baratos que os descritos nas monografias, também estimulam o desenvolvimento de métodos alternativos, que demandarão, conseqüentemente, validação plena.

A validação da metodologia analítica deve garantir, por meio de estudos experimentais, que o método atenda as exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Para tanto, deve apresentar especificidade, linearidade, intervalo, precisão, sensibilidade, limite de quantificação, exatidão adequados à análise, conforme previsto na legislação vigente.

A resolução RDC 166 de 2017 da ANVISA trata da validação de metodologias analíticas e deve ser utilizada como um guia para elaboração dos protocolos de validação.

Deste modo, o Centro de Radiofarmácia do IPEN busca desenvolver metodologias analíticas para avaliação da qualidade dos radiofármacos produzidos, buscando, principalmente, a rapidez dos métodos empregados, já

que os radiofármacos, em sua maioria, não são produtos de prateleira. Devido ao tempo de meia vida dos elementos radioativos empregados na produção dos radiofármacos, o controle de qualidade deve primar pela agilidade para que os produtos possam ser liberados o quanto antes para comercialização.

Outro aspecto que tem estimulado o desenvolvimento de métodos alternativos aos métodos farmacopeicos é a redução de custo dos ensaios, já que os lotes de produção de radiofármacos são pequenos quando comparados com os lotes de medicamentos das indústrias farmacêuticas convencionais e o controle de qualidade representa um custo significativo do processo produtivo como um todo, já que deve ser realizado na íntegra para todos os lotes de radiofármacos produzidos.

Objetivo Geral

Desenvolvimento de metodologias e protocolos para validação de ensaios analíticos empregados no controle de qualidade de radiofármacos.

Objetivos secundários do Projeto

Contribuir para a consolidação das Boas Práticas de Controle de Qualidade de Radiofármacos do IPEN e contribuir para a elaboração das monografias dos radiofármacos para a Farmacopeia Brasileira. Contribuir para a diminuição do tempo e redução de custo de ensaios de controle de qualidade dos radiofármacos produzidos no IPEN.

Alguns radiofármacos envolvidos neste estudo já são produzidos pelo IPEN (como o OCT-IPEN, DOT-IPEN-68, FLUR-IPEN, GAL-IPEN, CARD-IPEN e DAT-IPEN), porém as metodologias

de controle de qualidade de pureza radioquímica não foram validadas. Outros radiofármacos encontram-se em desenvolvimento no IPEN (PSMA-177Lu e PSMA-68Ga) e a eficácia dos métodos analíticos propostos deve ser

demonstrada a partir de desafios propostos em protocolos de validação especificamente desenvolvidos para esta finalidade.

Os objetivos específicos a seguir relacionam-se ao objetivo secundário para o desenvolvimento de protocolos de validação das metodologias empregadas no controle de qualidade dos radiofármacos citados.

1) Objetivo Específico:

Desenvolvimento do método cromatográfico e protocolo de validação para determinação de pureza radioquímica do radiofármaco OCT-IPEN- pentreotida (^{111}In).

Desenvolvimento do método cromatográfico e protocolo de validação para determinação de pureza radioquímica do radiofármaco DOT-IPEN-68 – octreotatotetraxetana (^{68}Ga)

2) Objetivo Específico:

Desenvolvimento do método cromatográfico e protocolo de validação para determinação de pureza radioquímica do radiofármaco FLUR-IPEN -fluoreto de sódio (^{18}F)

Desenvolvimento do método cromatográfico e protocolo de validação para determinação de pureza radioquímica do radiofármaco PSMA- ^{177}Lu – (produto em desenvolvimento - ainda não possui nomenclatura DCB (Denominação Comum Brasileira).

3) Objetivo Específico:

Desenvolvimento do método cromatográfico e protocolo de validação para determinação de pureza radioquímica do radiofármaco GAL-IPEN – citrato de gálio (^{67}Ga)

Desenvolvimento do método cromatográfico e protocolo de validação para determinação de pureza radioquímica do radiofármaco PSMA- ^{68}Ga - (produto

em desenvolvimento - ainda não possui nomenclatura DCB (Denominação Comum Brasileira).

4) Objetivo Específico:

Desenvolvimento do método cromatográfico e protocolo de validação para determinação de pureza radioquímica do radiofármaco DAT-IPEN – edetato de cromo (^{51}Cr)

Desenvolvimento do método cromatográfico e protocolo de validação para determinação de pureza radioquímica do radiofármaco CARD-IPEN – cloreto de tálio (^{201}Tl).

Insumos

Custeio

Este projeto não demandará recursos de custeio para diárias e passagens.

Finalidade	Item de Custeio (diárias/passagens)	Valor (R\$)
NA	NA	NA

Bolsas

Descrever a necessidade de agregação de especialistas, pesquisadores e técnicos, com vistas à execução dos objetivos específicos do projeto 1, bem como, o quantitativo de bolsas PCI por nível necessárias à inclusão destes recursos humanos.

Formação Acadêmica / Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	PCI categoria/nível	Meses	Quantidade
Mestrado/ Doutorado	Profissional com formação em farmácia, biomedicina ou química. Valoriza-se conhecimento em validação aplicada à produção de medicamentos e limpeza de áreas produtivas.	1	D-B	8	1

Atividades de Execução

Objetivo específico 1

1) Desenvolvimento do método cromatográfico e protocolo de validação para determinação de pureza radioquímica do radiofármaco OCT-IPEN.

- a) Os ensaios serão desenvolvidos com objetivo de separar e quantificar o índio (^{111}In) livre e a pentreotida (^{111}In). Serão investigada a influência de diferentes concentrações de fase móvel e diferentes tamanhos de fitas cromatográficas na separação das espécies, bem como a utilização de suportes cromatográficos diferentes. Será pesquisada a interferência de impurezas potenciais do produto no método cromatográfico proposto.
- b) Elaboração do protocolo de validação do novo método cromatográfico.
- c) Execução do protocolo de validação do novo método cromatográfico e comparação com o método preconizado pela Farmacopeia Americana.

2) Desenvolvimento do método cromatográfico para determinação de pureza radioquímica do radiofármaco DOT-IPEN-68.

- a) Os ensaios serão desenvolvidos para quantificar o gálio (^{68}Ga) em forma catiônica (Ga^{+3}) e coloidal, e a espécie octreotatotetraxetana (^{68}Ga). Serão investigada a influência de diferentes concentrações de fase móvel e diferentes tamanhos de fitas cromatográficas de camada delgada na separação das espécies, bem como a utilização de suportes cromatográficos diferentes. Será pesquisada a interferência de impurezas potenciais do produto no método cromatográfico proposto. O método de cromatografia em camada delgada será comparado com método de HPLC quanto à eficiência na separação das espécies.
- b) Elaboração do protocolo de validação do novo método cromatográfico
- c) Execução do protocolo de validação do novo método cromatográfico e comparação com o método preconizado pela Farmacopeia Europeia.

Objetivo específico 2

3) Desenvolvimento do método cromatográfico para determinação de pureza radioquímica do radiofármaco FLUR-IPEN.

- a) Os ensaios serão desenvolvidos para quantificar o fluoreto de sódio (^{18}F). Serão investigada a influência de diferentes concentrações de fase móvel e diferentes tamanhos de fitas cromatográficas na separação das espécies, bem como a utilização de suportes cromatográficos diferentes. Será pesquisada a interferência de impurezas potenciais do produto no método cromatográfico proposto.

- b) Elaboração do protocolo de validação do novo método cromatográfico.
- c) Execução do protocolo de validação do novo método cromatográfico e comparação com o método preconizado na Farmacopeia Americana.

4) Desenvolvimento do método cromatográfico para determinação de pureza radioquímica do radiofármaco PSMA-177Lu.

- a) Os ensaios serão desenvolvidos para quantificar o lutécio (^{177}Lu) em forma catiônica (Lu^{+3}) e coloidal, e a espécie octreotatotetraxetana (^{177}Lu). Serão investigada a influência de diferentes concentrações de fase móvel e diferentes tamanhos de fitas cromatográficas de camada delgada na separação das espécies, bem como a utilização de suportes cromatográficos diferentes. Será pesquisada a interferência de impurezas potenciais do produto no método cromatográfico proposto. O método de cromatografia em camada delgada será comparado com método de HPLC quanto à eficiência na separação das espécies.
- b) Elaboração do protocolo de validação do novo método cromatográfico
- c) Execução do protocolo de validação do novo método cromatográfico e comparação com o método preconizado por Farmacopeias Internacionais.

Objetivo específico 3

5) Desenvolvimento do método cromatográfico para determinação de pureza radioquímica do radiofármaco GAL-IPEN.

- a) Os ensaios serão desenvolvidos com objetivo de separar e quantificar o citrato de gálio (^{67}Ga) e cloreto de gálio (^{67}Ga). Serão investigada a influência de diferentes concentrações de fase móvel e diferentes tamanhos de fitas cromatográficas na separação das espécies, bem como a utilização de suportes cromatográficos diferentes. Será pesquisada a interferência de impurezas potenciais do produto no método cromatográfico proposto.
- b) Elaboração do protocolo de validação do novo método cromatográfico
- c) Execução do protocolo de validação do novo método cromatográfico e comparação com o método preconizado pela Farmacopeia Americana.

6) Desenvolvimento do método cromatográfico para determinação de pureza radioquímica do radiofármaco PSMA- ^{68}Ga

- a) Os ensaios serão desenvolvidos para quantificar o gálio (^{68}Ga) em forma catiônica (Ga^{+3}) e coloidal, e a espécie PSMA (^{68}Ga). Serão investigada a influência de diferentes concentrações de fase móvel e diferentes tamanhos de fitas cromatográficas de camada delgada na separação das espécies, bem como a utilização de suportes cromatográficos diferentes. Será pesquisada a interferência de impurezas potenciais do produto no método cromatográfico proposto. O método de cromatografia em camada delgada será comparado com método de HPLC quanto à eficiência na separação das espécies.
- b) Elaboração do protocolo de validação do novo método cromatográfico
- c) Execução do protocolo de validação do novo método cromatográfico e comparação com o método preconizado pela Farmacopeia Europeia.

Objetivo específico 4

7) Desenvolvimento do método cromatográfico para determinação de pureza radioquímica do radiofármaco DAT-IPEN

- a) Os ensaios serão desenvolvidos para quantificar o íon cromato (^{51}Cr) Cr^{3+} e o edetato crômico (^{51}Cr). Para avaliação do produto será investigado diferentes concentrações de fase móvel e diferentes tamanhos de fitas cromatográficas. Será pesquisada a interferência das impurezas no produto e se a concentração do solvente e o tamanho da fita cromatográfica estão relacionados com a dificuldade na separação entre eles.
- b) Elaboração do protocolo de validação do novo método cromatográfico.
- c) Execução do protocolo de validação do novo método cromatográfico e comparação com o método preconizado por Farmacopeias Internacionais.

8) Desenvolvimento do método cromatográfico para determinação de pureza radioquímica do radiofármaco CARD-IPEN.

- a) Os ensaios serão desenvolvidos para quantificar o cloreto de tálio (^{201}Tl). Para avaliação do produto será investigado diferentes concentrações de fase móvel e diferentes tamanhos de fitas cromatográficas. Será pesquisada a interferência das impurezas no produto e se a concentração do solvente e o tamanho da fita cromatográfica estão relacionados com a dificuldade na separação entre eles.
- b) Elaboração do protocolo de validação do novo método cromatográfico.

c) Execução do protocolo de validação do novo método cromatográfico e comparação com o método preconizado pela Farmacopeia Europeia.

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Atividade 1a	1	Nº de parâmetros avaliados	X				
Atividade 1b	1	Nº de protocolos elaborados (Protocolo de validação do OCT-IPEN)	X	X			
Atividade 1c	1	Nº de relatórios elaborados (Protocolo de validação executado e relatório correspondente)		X	X		
Atividade 2a	1	Nº de parâmetros avaliados			X	X	
Atividade 2b	1	No de protocolos elaborados (Protocolo de validação do DOT-IPEN-68)				X	X
Atividade 2c	1	No de relatórios elaborados (Protocolo de validação executado e relatório correspondente)					X
Atividade 3a	2	No de parâmetros avaliados	X				
Atividade 3b	2	No de protocolos elaborados (Protocolo de validação do FLUR-IPEN)	X	X			
Atividade 3c	2	No de relatórios elaborados (Protocolo de validação executado e relatório correspondente)		X	X		
Atividade 4a	2	No de parâmetros avaliados			X	X	
Atividade 4b	2	No de protocolos elaborados (Protocolo de validação do PSMA-177Lu)				X	X
Atividade 4c	2	No de relatórios elaborados (Protocolo de validação executado e relatório correspondente)					X
Atividade 5a	3	No de parâmetros avaliados	X				
Atividade 5b	3	No de protocolos elaborados (Protocolo de validação do GAL-IPEN)	X	X			
Atividade 5c	3	No de relatórios elaborados (Protocolo de validação executado e relatório correspondente)		X	X		
Atividade 6a	3	No de parâmetros avaliados			X	X	
Atividade 6b	3	No de protocolos elaborados (Protocolo de validação do PSMA-68Ga)				X	X
Atividade 6c	3	No de relatórios elaborados (Protocolo de validação executado e relatório correspondente)					X

Atividade 7a	4	No de parâmetros avaliados	X				
Atividade 7b	4	No de protocolos elaborados (Protocolo de validação do DAT-IPEN)	X	X			
Atividade 7c	4	No de relatórios elaborados (Protocolo de validação executado e relatório correspondente)		X	X		
Atividade 8a	4	No de parâmetros avaliados			X	X	
Atividade 8b	4	No de protocolos elaborados (Protocolo de validação do CARD-IPEN)				X	X
Atividade 8c	4	No de relatórios elaborados (Protocolo de validação executado e relatório correspondente)					X

Cronograma de atividades

Atividades	Semestre									
	2019		2020		2021		2022		2023	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1a	X									
1b		X	X							
1c				X	X					
2a						X	X			
2b								X	X	
2c										X
3a	X									
3b		X	X							
3c				X	X					
4a						X	X			
4b								X	X	
4c										X
5a	X									
5b		X	X							
5c				X	X					
6a						X	X			
6b								X	X	
6c										X
7a	X									
7b		X	X							
7c				X	X					
8a						X	X			
8b								X	X	
8c										X

Produtos

Denominam-se produtos, os frutos diretos e quantificáveis das atividades do projeto, entregues imediatamente pela realização de suas atividades [1].

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Artigo científico relacionado à comparação de métodos de análise farmacopeicos e não farmacopeicos do OCT-IPEN	1	1 artigo	X	X			
Monografia do radiofármaco OCT-IPEN na Farmacopéia Brasileira	1	1 monografia	X	X			
Artigo científico relacionado à comparação de métodos de análise farmacopeicos e não farmacopeicos do DOT-IPEN-68	1	1 artigo			X	X	
Monografia do radiofármaco DOT-IPEN-68 na Farmacopéia Brasileira	1	1 monografia			X	X	
Artigo científico relacionado à comparação de métodos de análise farmacopeicos e não farmacopeicos do DAT-IPEN	2	1 artigo	X	X			
Monografia do radiofármaco DAT-IPEN na Farmacopéia Brasileira Artigo científico relacionado	22	1 monografia	X	X			
Artigo científico relacionado à comparação de métodos de análise farmacopeicos e não farmacopeicos do SAMAR-IPEN	2	1 artigo					
Monografia do radiofármaco SAMAR-IPEN na Farmacopéia Brasileira	2	1 monografia			X	X	
Artigo científico relacionado à comparação de métodos de análise farmacopeicos e não farmacopeicos do GAL-IPEN	3	1 artigo	X	X			
Monografia do radiofármaco GAL-IPEN na Farmacopéia Brasileira	3	1 monografia	X	X			
Artigo científico relacionado à comparação de métodos de análise farmacopeicos e não farmacopeicos do CROMAT-IPEN	3	1 artigo			X	X	

Monografia do radiofármaco CROMAT-IPEN na Farmacopéia Brasileira	3	1 monografia			X	X	
Artigo científico relacionado a comparação de métodos de análise farmacopeicos e não farmacopeicos do FLUR-IPEN	4	1 artigo	X	X			
Monografia do radiofármaco FLUR-IPEN na Farmacopéia Brasileira	4	1 monografia	X	X			
Artigo científico relacionado a comparação de métodos de análise farmacopeicos e não farmacopeicos do CARD-IPEN	4	1 artigo			X	X	
Monografia do radiofármaco CARD-IPEN na Farmacopéia Brasileira	4	1 monografia			X	X	

Resultados Esperados

Os resultados são mudanças observadas no curto prazo sobre indivíduos, grupos ou instituições, como resultado da intervenção realizada [1].

Neste Projeto os resultados se confundem com os produtos esperados, conforme descritos na Tabela a seguir.

Resultados	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Protocolo de validação do novo método cromatográfico do OCT-IPEN	1	1 protocolo	X	X			
Relatório de validação correspondente	1	1 relatório			X		
Protocolo de validação do novo método cromatográfico do DOT-IPEN-68	1	1 protocolo			X	X	
Relatório de validação correspondente	1	1 relatório					X

Protocolo de validação do novo método cromatográfico do DAT-IPEN	2	1 protocolo	X	X			
Relatório de validação correspondente	2	1 relatório			X		
Protocolo de validação do novo método cromatográfico do SAMAR-IPEN	2	1 protocolo			X	X	
Relatório de validação correspondente	2	1 relatório					X
Protocolo de validação do novo método cromatográfico do GAL-IPEN	3	1 protocolo	X	X			
Relatório de validação correspondente	3	1 relatório			X		
Protocolo de validação do novo método cromatográfico do CROMAT-IPEN	3	1 protocolo			X	X	
Relatório de validação correspondente	3	1 relatório					X
Protocolo de validação do novo método cromatográfico do FLUR-IPEN	4	1 protocolo	X	X			
Relatório de validação correspondente	4	1 relatório			X		
Protocolo de validação do novo método cromatográfico do CARD-IPEN	4	1 protocolo			X	X	

Relatório de validação correspondente	4	1 relatório					X
---------------------------------------	---	-------------	--	--	--	--	---

Além dos resultados traduzidos em produtos, este Projeto prevê a apresentação de trabalhos em congressos científicos bem como a elaboração de artigos para publicação em revistas da área de Farmácia, relacionados aos estudos de avaliação dos parâmetros que influenciam na separação das espécies radioquímicas para os métodos cromatográficos estudados.

Recursos Solicitados

Custeio: diárias e passagens – este Projeto não prevê gastos com diárias e passagens.

Custeio	Valor (R\$)
Diárias	N.A.
Passagens	N.A.
Total (R\$)	N.A.

Bolsas: este Projeto prevê recursos para as bolsas conforme descritas na tabela a seguir.

PCI	Categoria/Nível	Mensalidade (R\$)	Meses	Quantidade	Valor (R\$)
PCI-D	A	5.200,00	-	-	-
	B	4.160,00	36	1	4.160,00
	C	3.380,00	36	1	3.380,00
PCI-D	D	2.860,00	36	2	2.860,00
	E	1.950,00	-	-	-
	F	900,00	-	-	-
PCI-E	1	6.500,00	-	-	-
	2	4.550,00	-	-	-
Total (R\$)					

Referências Bibliográficas

ABNT, ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **Requisitos gerais para a competência de laboratórios de ensaio e calibração**. 2 ed. corrigida, Rio de Janeiro: ABNT, 2006 (ABNT NBR ISO/IEC 17025:2005).

ABNT, ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **Gestão de riscos — Princípios e diretrizes**. Rio de Janeiro: ABNT, 2009 (ABNT NBR ISO 31000)

BRASIL. **Resolução RDC 166 de 24 de julho de 2017**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2017 Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home> > Acesso em 26 de setembro, 2018.

EURACHEM/CITAC. **Quantifying uncertainty in analytical measurement. EURACHEM/CITAC Guide CG 4**, 2012. Disponível em: <http://www.citac.cc/QUAM2012_P1.pdf> Acesso em: 15 junho 2015 (QUAM:2012).

BRASIL. **Resolução RDC nº 63, de 18 de dezembro de 2009**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2003 Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home> Acesso em 20 de setembro, 2015.

BRASIL. **Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2003 Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home> > Acesso em 20 de setembro, 2015.

BRASIL. **Resolução RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2003 Disponível em: <

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home> Acesso em 20 de setembro, 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA **Resolução Específica (RE) n. 899. 2003**. Brasília: Diário Oficial da União Poder Executivo, Jun. 02, 2003. n. 104, seção 1, p. 56-59.

BERNARDES, A.C.M.; SOUZA, S.V.C. **Análise comparativa do guia para validação de métodos analíticos proposto pela Anvisa com o documento orientativo do INMETRO e o protocolo internacional harmonizado pela AOAC internacional, ISO e IUPAC**. Analytica, São Paulo, v. 51, p.66-77, 2011.

E.P., European Pharmacopoeia, 9.0 ed.

INMETRO, INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE E TECNOLOGIA. **Guia para a expressão da incerteza de medição**. 1ed Luso-brasileira. Rio de Janeiro: INMETRO, 2012 (ISO GUM)

LEÃO, R. L. C. et al. **Validação do ensaio de pureza radioquímica do FDG (18F) por cromatografia em camada delgada**. Sci. Plena, Recife, v. 9, n. 8, p.1-8, 29 mar. 2013. Mensal. Disponível em:

<<https://www.scienciaplena.org.br/sp/article/view/1573/849>>. Acesso em: 18 ago. 2017.

MAMBILIMA, N. **Validation of radiochemical purity analysis methods used in two tertiary public hospitals in South Africa**. Stellenbosch, 2016. 86 P. Dissertação de Mestrado em Medicina Nuclear, Stellenbosch University.

MONTEIRO, G. E. **Estudo comparativo entre metodologias de cromatografia planar para controle radioquímico de radiofármacos de tecnécio-99m**. São Paulo, 2012. 99 p. Dissertação de Mestrado em Tecnologia

Nuclear – Aplicações, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. Disponível em: <[http://pelicano.ipen.br/PosG30/TextoCompleto/Elisiane de Godoy Monteiro_M.pdf](http://pelicano.ipen.br/PosG30/TextoCompleto/Elisiane_de_Godoy_Monteiro_M.pdf)>. Acesso em: 18 ago. 2017.

NORMA GAMP 5.A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems.

COLLINS, C.H., BRAGA, G.L., BONATO, P.S. **Fundamentos de cromatografia.** 1 ed. Campinas: Editora da UNICAMP, 2006. 452p.

RIBANI, M. et al. **Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos.** Quím. Nova, São Paulo, v. 27, n. 5, p. 771-780, out.2004. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422004000500017&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 18 ago. 2017.

SPECTOR, N. **Manual para a redação de teses, projetos de pesquisa e artigos científicos.** 2. ed. Rio de Janeiro: Artmed, 2001. 150 p.

Technical Report nº 26, rev. 2008 – PDA Journal of Pharmaceutical Sciences and Technology

TODDE, S. et al. Guidance on validation and qualification of processes and operations involving radiopharmaceuticals. **EjnmriRadiopharmacy and Chemistry**, Monza, v. 8, n. 2, p.1-29, 29 jun. 2017. Springer Nature. [http://dx.doi.org/10.1186/s41181-017-0025-](http://dx.doi.org/10.1186/s41181-017-0025-9)

9. Disponível em:

<<https://ejnmripharmchem.springeropen.com/track/pdf/10.1186/s41181-017-0025-9?site=ejnmripharmchem.springeropen.com>>. Acesso em: 18 ago. 2017.

U.S.P, United States Pharmacopoeia, 40 ed, Estados Unidos, 2017

VRANJEŠ, S; JOVANOVIĆ, M; E. LAZIĆ,S. Validation of the method for investigation of radiopharmaceuticals for in vitro use. In Proceedings of the 5th Yugoslav Nuclear Society Conference, 5, 2004, Iugoslávia.Serbia: Institute of Nuclear Sciences VINCA, 2004. 4 p. Disponível em:

<http://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/_Public/41/123/41123714.pdf?r=1>. Acesso em: 18 ago. 2017.

WHO, The International Pharmacopoeia, 6 ed,2016.

ZIGLER, S. S. et al. **New PET Radiopharmaceuticals: Challenges in the Development of Analytical Methods**. Disponível em:

<http://pharmacyce.unm.edu/nuclear_program/freelessonfiles/Vol14Lesson3.pdf>. Acesso em: 18 ago. 2017.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.2	INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES – IPEN
	TÍTULO DO PROJETO: Difração de nêutrons no RMB e IEA-R1: modelagem, instrumentação e preparação de recursos humanos.

Introdução

O poder e a produtividade da pesquisa na área de nêutrons não podem ser questionados. Técnicas de caracterização baseadas em nêutrons promovem resultados cruciais para pesquisas pioneiras nas áreas de materiais, biotecnologia, física fundamental, etc - veja [1-4] para os mais recentes exemplos.

Entretanto, experimentos com nêutrons podem ser um tanto exigentes: além de equipamentos de grande complexidade, tamanho, peso e custos, eles necessitam de uma fonte de nêutrons - o que pode ser uma condição inicial desafiadora. Não há razão, portanto, de não desenvolver infraestrutura para este tipo de experimentos quando esta condição é satisfeita como no caso do IEA-R1 (CRPq, IPEN). Além disso, é necessário olhar para qualquer resultado em potencial de experimentos com nêutrons realizados no CRPq como trabalho de base para o RMB. Assim, em concordância com a Estratégia Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação 2016|2022 (parágrafo 3, p. 76), no escopo de trabalho do presente projeto, duas direções gerais são propostas: preparar a infraestrutura para realizar experimentos de difração de nêutrons (DN) no IEA-R1 e desenvolver um plano detalhado para aqueles nas estações do RMB.

O Laboratório Nacional de Feixes de Nêutrons (LNN) é uma instalação experimental projetada no RMB que deve oferecer uma variedade de estudos em espalhamento de nêutrons, incluindo difração de policristais de alta resolução, alta intensidade e difração de Laue [8-10]. Por enquanto, o projeto das endstations da difração, assim como os instrumentos, é restrito a

descrições gerais não técnicas, com especificações representadas principalmente por trechos da documentação do reator OPAL. O plano representando a arquitetura exata das estações experimentais é crucial para projetar estações e planejar experimentos, assim como as simulações dos caminhos de feixes de nêutrons considerando a arquitetura dada. Tais simulações devem ser realizadas juntamente com o desenvolvimento do design, ajudando assim a otimização da estrutura da endstation.

O difratômetro de policristais de alta resolução ARaponga (T04-1A-2) deve ser instalado na posição T04 da estação experimental na saída do guia de nêutrons térmicos 1A do RMB. Seu amplo escopo de aplicação inclui a determinação de cristais complexos e estrutura magnética, estudo da evolução estrutural e transformações de fase em vários meios, estudo do fenômeno da desordem estática e térmica, estudo de condutores iônicos, estudo dos materiais com capacidade de H-storage. O projeto atual se concentra em projetar a seção Araponga da linha 1A. Propomos uma série de simulações visando a otimização da óptica e instrumentação de nêutrons e, portanto, atingindo parâmetros ideais e alta eficiência dos experimentos na linha ARaponga. Um pacote contemporâneo para simulação de experimentos de espalhamento de nêutrons, McStas, será adaptado para este propósito. Projetar instalações com pacotes como o McStas e similares é uma prática comum na comunidade de nêutrons de hoje e precede experimentos reais nas principais instalações de nêutrons do mundo.

As instalações de difração de nêutrons de jure disponíveis no IEA-R1 incluem o difratômetro Aurora [5, 6] e um espectrômetro de três eixos [7]. O último não está operacional e, para torná-lo, grandes investimentos são necessários. O difratômetro Aurora está operacional, porém não está sendo utilizado, uma vez que a aposentadoria dos pesquisadores responsáveis se sobrepôs ao novo regime de operação do reator (8h por dia, 4 dias por semana), ambos fatores comprometendo os possíveis experimentos. Isto levanta dois problemas: a

necessidade de treinar uma nova geração de especialistas em difração de nêutrons e a adaptação do Aurora para o presente regime operacional do IEA-R1. Este projeto tem a intenção de lidar com ambos os problemas. Ressaltamos que o ressarcimento de recursos humanos também foi designado como uma ação necessária na Estratégia Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação 2016|2022 (sessão "Formação e atração de recursos humanos", p. 79).

Por fim, a formação da comunidade de usuários do RMB é desafiadora. A atual situação com difração de nêutrons no Brasil e na América do Sul em geral é complicada - os grupos que usam ou pretendem usar difração de nêutrons em suas pesquisas estão espalhados e sofrem com a falta de comunicação, o que compromete o desenvolvimento desta comunidade. Além dos objetivos indicados, com este projeto pretende-se promover a difração de nêutrons (como técnica de caracterização de alta performance) juntamente com o RMB (como instalação de pesquisa promissora), contribuindo para estabelecer a comunicação entre grupos interessados e a formação do "pool" de usuários para as novas instalações do LNN.

Objetivo Geral

O objetivo geral do projeto pode ser formulado como o desenvolvimento da infraestrutura e recursos humanos na área de difração de nêutrons para aplicação nas estações da difração do RMB. Duas direções devem ser seguidas a este respeito: **(A) modelagem da estação experimental de alta resolução de difração de policristais Araponga seguida da simulação de um experimento típico e (B) atualização do difratômetro de policristais existente Aurora e sua adaptação para o novo regime de funcionamento do reator IEA-R1, cujos resultados serão usados como base para o modelo do difratômetro do RMB.** Além disso, pretendemos promover a DN auxiliando na formação do pool de usuários do LNN para RMB (C). A seguir, especificamos os objetivos requeridos para alcançar A, B, AB e C.

Objetivo Específico A.1

Preparando o capital da informação inicial: uma revisão completa da geometria e dos parâmetros dos difratômetros de policristais de alta resolução existentes e das endstations onde eles estão instalados, visão geral da documentação, se disponível. Ênfase em FIREPOD (BER II, HZB, Alemanha) e ECHIDNA (OPAL, Austrália).

Objetivo Específico A.2

Construindo um modelo básico da linha do Araponga com um número restrito de elementos.

Objetivo Específico A.3

Testando o modelo básico, obtendo resultados adequados (realistas) da simulação no McStas. Inclusão dos elementos de monitorização adicionais para um controle completo do feixe de nêutrons.

Objetivo Específico A.4

Construção do modelo otimizado detalhado da linha Araponga. Inclusão de elementos adicionais de moderação de feixe.

Objetivo Específico A.5

Obtenção de estimativas realistas adequadas dos parâmetros de feixe de nêutrons com o McStas para o modelo da linha desenvolvido. Obtendo imagem realista ao simular experimentos de difração com o McStas.

Objetivo Específico B.1

Detector sensíveis ao posicionamento (Position Sensitive Detector, PSD), modelagem de sinal pré-amplificado dos seus elementos: Adaptação para módulos contemporâneos de aquisição digital (VMEs e NIMs das gerações mais recentes).

Objetivo Específico B.2

2 θ calibração do PSD.

Objetivo Específico B.3

Aquisição e instalação dos novos digitalizadores multicanais.

Objetivo Específico B.4

Correções relativas à geometria do detector para acumulação de padrões de difração adequados.

Objetivo Específico B.5

Novo ambiente de amostra adaptável às estações experimentais da difração do RMB: Integração do sistema criogênico.

Objetivo Específico AB

Adquirir experiência em operar as endstations de difração em funcionamento, assim treinando especialistas em difração de nêutrons com a perspectiva de operar as estações no RMB.

Objetivo Específico C

Promoção da difração de nêutrons como técnica de pesquisa na comunidade científica brasileira. Promoção do RMB. Formação de pool de usuários para difração de nêutrons e RMB. Estabelecer contatos com a comunidade internacional de difração de nêutrons.

Insumos

Custeio

Solicitamos um apoio para participação da equipe do desenvolvimento do presente projeto nos eventos relacionados a DN e de ciência de nêutrons em geral. Informamos que eventos de pesquisa tais como congressos, conferências, etc serão visitados pelo coordenador do projeto Frederico Antonio Genezini e a bolsista. As escolas de pesquisa de nêutrons serão

visitadas pela bolsista. Para realização dos experimentos nas instalações necessita-se a formação de uma equipe de pesquisadores. Convidamos o Prof. Artur Wilson Carbonari (CRPq, IPEN) para fazer parte de tal equipe. O Prof. Carbonari está atualmente desenvolvendo o projeto “Nanopartículas magnéticas dopadas com elementos emissores de radiação para tratamento intracelular de tumores”, na fronteira da física e da medicina nuclear, estando em excelente concordância com as estratégias nacionais na área de pesquisa nuclear (p. 110, “Estratégia Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação 2016|2022”). Um dos pontos cruciais deste projeto é ter controle total sobre a estrutura magnética das nanopartículas. Os padrões de difração de nêutrons são mais que perfeitos para monitorar tal estrutura, de modo que se espera que tanto o projeto atual quanto o mencionado se beneficiem extremamente dos experimentos da DN com amostras de nanopartículas magnéticas.

Finalidade	Item de Custeio (diárias/passagens)	Valor (R\$)
Participação nos eventos nacionais e internacionais relacionados a DN, tais como congressos, reuniões e conferências (2 pessoas: coordenador e bolsista)	8 passagens internacionais, 8 períodos de 7 dias com diárias a U\$100,00	Não
Participação nas escolas de pesquisa relacionadas a DN (1 pessoa: bolsista)	3 passagens internacionais, 3 períodos de 7 dias com diárias a U\$100,00	Não
Realização de experimentos da DN nas instalações internacionais (3 pessoas: coordenador, bolsista e pesquisador colaborador)	12 passagens internacionais, 12 períodos de 7 dias com diárias a U\$100,00	Não

Bolsas

O presente projeto implica diversas atividades que podem ser realizadas de maneira eficiente pelo especialista com formação nível Doutorado completa. Enfatizamos que as tarefas do projeto implicam trabalhos na parte da instrumentação, programação e pesquisa fundamental. Por isso solicita-se uma bolsa PCI-DC como descrito abaixo. Indicamos como candidata para esta bolsa a Dra. Anastasia Burimova que atualmente está participando no upgrade do difratômetro Aurora no âmbito do projeto do PCI “Desenvolvimento de métodos de aquisição de dados para equipamentos de difração neutrônica para estações experimentais” e participa nos projetos da física de materiais com grande interesse em uso da DN.

Formação Acadêmica / Titulação	Área de Experiência	Objetivos Específicos	PCI Categoria/Nível	Meses	Quantidade
Doutorado/Mestrado	Engenharias, ciências exatas (física, matemática), Computação, com experiência em programação em linguagem científica.	1-6	DB	8	1

Atividades de Execução

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Atividade 1: Coletar informações sobre estações de difração das principais instalações mundiais: revisão da literatura	A.1	Revisão disponível	X				

Atividade 2: Coletar informações sobre estações de difração das principais instalações mundiais: contatar pesquisadores responsáveis para detalhes da documentação oficial, especialmente na parte de instrumentação	A.1	Revisão disponível	X				
Atividade 3: Levando em conta a revisão, ou seja, o resultado das atividades 1-2, estabelecer um conjunto básico ideal de elementos para uma linha de difração - um modelo teórico básico da <i>endstation</i>	A.2	Esquema simplificado da <i>endstation</i>	X				
Atividade 4: Instalação do pacote de simulação de <i>ray-tracing</i> de nêutrons McStas	A.3	Pacote instalado e funcionando	X				
Atividade 5: Testando o pacote McStas: sistemas simples	A.3	<i>Output</i> adequado da simulação	X				
Atividade 6: Preparar o arquivo tipo "instrument" do McStas para o modelo básico	A.3	Arquivos do tipo "instrument" do McStas com parâmetros dos componentes ajustados	X				
Atividade 7: Com o arquivo do tipo "instrument" obtido dentro da atividade 6, executar simulações para o modelo básico, ajustar os parâmetros dos elementos ópticos e do feixe	A.3	<i>Output</i> adequado da simulação	X				
Atividade 8: Modelar uma estação de difração de nêutrons escolhida entre as existentes nas principais instalações do mundo e executar simulações de McStas para ela	A.4	Arquivos do tipo "instrument" do McStas com parâmetros dos componentes ajustados, <i>Output</i> adequado da simulação		X			

Atividade 9¹: Incluir novo(s) elemento(s) adaptado(s) da atividade anterior ao modelo básico, executar simulação, ajustar parâmetros, repetir até otimizar	A.4, A.5	Modelo otimizado da linha da difração de policristais de alta resolução. Arquivos do tipo "instrumento" do McStas contendo todos os componentes e seus parâmetros, output realista da simulação			X	X	
Atividade 10: Busca de elementos inovadores (especialmente para sistema de detecção) para permitir a redução de custos do difratômetro e da linha	A.4	Novos elementos incluídos no modelo detalhado da linha. Redução dos custos de construção da linha modelada			X		
Atividade 11: Instalação (temporária) do módulo VME de última geração para testes (no caso da disponibilidade o módulo tipo NIM também pode ser instalado, e atividades 14-15 realizadas)	B.1	Módulo instalado (temporário) e disponível no rack do Aurora	X				
Atividade 12: Fabricação do circuito de modelagem de sinais baseado no modelo recentemente desenvolvido (são necessários dois circuitos iguais para modelar sinais nas duas extremidades de cada tubo- detector)	B.1	Circuito pronto para atividades a seguir	X				
Atividade 13: Aquisição de sinais (modelados pelo circuito) pelo módulo instalado	B.1	Sinais adquiridos e salvados pelo software associado a módulos e disponíveis em arquivos de dados para manipulações a seguir	X				
Atividade 14: Processamento de sinais coletados: integração de sinal e estimativa da posição do evento	B.1	Scripts desenvolvidos e exemplos de sinais processados		X			

Atividade 15: Calibrar PSD usando a máscara de absorção de nêutrons com superfície de óxido de gadolínio e haste de plástico na posição da amostra	B.2	Picos ajustados com curvas gaussianas. Melhor ajuste para posição de pico / posição de evento encontrado. PSD calibrado			X		
Atividade 16: Baseando-se nas informações obtidas devido às atividades 12-13, escolher os digitalizadores mais apropriados para a aquisição de dados no Aurora	B.3	Formalização da solicitação dos digitalizadores				X	
Atividade 17: Compra de digitalizadores escolhidos com os recursos fornecidos pela FAPESP	B.3	Documentação de validação de compra				X	
Atividade 18: Quando chegar, testar os digitalizadores adquiridos	B.3	Estabelecimento do status dos digitalizadores. Relatório apresentado			X		
Atividade 19: Integrar os digitalizadores no sistema	B.3	Digitalizadores instalados					X
Atividade 20: Desenvolver aparelhos matemáticos para levar em conta os aspectos da geometria do PSD	B.4	Aparelho matemático eficiente					X
Atividade 21: Baseando-se nas fórmulas obtidas como resultado da atividade 20, desenvolver os scripts para correções de dados	B.4	Os scripts funcionais e resultados da sua aplicação: correção da posição					X

Atividade 22: Aquisição do criostato com o apoio da FAPESP	B.5	Documentação de validação de compra. Equipamento pronto para instalação					X
Atividade 23: Instalação do criostato. Resolver problemas técnicos associados	B.5	Equipamento instalado					X
Atividade 24: Submissão de propostas de pesquisa para experimentos de difração de nêutrons nas principais instalações mundiais (incluindo HZB e NIST)	AB, C	Propostas submetidas e aprovadas	A definir baseando-se nas chamadas das instalações				
Atividade 25: Realização de experimentos da DN no exterior	AB, C	Resultados dos experimentos em artigos submetidos e publicados	A definir				
Atividade 26: Seminários e apresentações sobre DN, RMB, modelo de difratômetro Araçatuba	C	Seminários apresentados	A definir				
Atividade 27: Visitar eventos internacionais dedicados aos experimentos com nêutrons e escolas de pesquisa da área	C	Certificados	A definir				

¹ Como 9 é complexo e, o que é mais importante, é uma atividade de otimização cíclica sem número predefinido de ciclos, sua duração foi ampliada por 2 anos. Ressaltamos que isso não deve impedir o monitoramento, já que ele poderia ser feito após cada ciclo da otimização.

Cronograma de Atividades

Atividades	Semestre									
	2019		2020		2021		2022		2023	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Atividade 1	X									
Atividade 2	X									
Atividade 3	X									
Atividade 4	X									
Atividade 5		X								
Atividade 6		X								
Atividade 7		X	X							
Atividade 8			X	X						
Atividade 9				X	X	X	X	X		
Atividade 10					X	X				
Atividade 11	X	X								
Atividade 12		X	X							
Atividade 13		X	X							
Atividade 14			X	X						
Atividade 15			X	X						
Atividade 16					X	X				
Atividade 17					X	X				
Atividade 18					X	X				
Atividade 19							X	X		
Atividade 20							X	X		
Atividade 21							X	X		
Atividade 22									X	X
Atividade 23									X	X
Atividade 24	a definir baseando-se nas chamadas das instalações									
Atividade 25	a definir									
Atividade 26	a definir									
Atividade 27	a definir									

Produtos

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Modelos das endstations do Araçá de diferente complexidade	A.3-5	Esquemas de modelos de estações experimentais disponíveis.	X	X	X	X	

Arquivos "instrument" do McStats, i.e. peças de códigos prontas para simulação das "beamlines"	A.3-5	Arquivos "instrument" do McStas disponíveis		X	X		X
Arquivos outputs das simulações do McStas	A.3-5	Resultados das simulações disponíveis, apresentados de forma conveniente e conclusiva		X	X		X
Scripts e software	A.3, B.1, B.2, B.4	Apresentação de scripts e manuais de software "crafted", instalação do software	X	X		X	X
Equipamento adquirido	B.3, B.5	Equipamento instalado e/ou disponível para instalação	X	X		X	X
Propostas de pesquisa para instalações internacionais	AB	Propostas escritas e submetidas, submissão e publicação de artigos baseados nos resultados obtidos	X	X		X	X
						X	

Resultados Esperados

Resultados	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Resultado 1: Projeção do modelo da estação experimental T04-1A-2	A. 1-5	Modelo otimizado da estação experimental com parâmetros realistas dos elementos ópticos ao longo do caminho de nêutrons inteiro	X	X	X	X	
Resultado 2: Simulações de feixes de nêutrons na estação experimental T04-1A-2 do RMB	A. 1-5	Apresentação de resultados obtidos nas simulações na forma de relatórios, seminários e artigos nas revistas científicas	X	X	X	X	X

Resultado 4: Upgrade do difratômetro Aurora do IEA-R1	B. 1-5	Aquisição de novos módulos eletrônicos para aquisição de dados, apresentação de scripts para processamento de sinais. Aquisição e instalação de novos equipamentos para aumentar a versatilidade dos experimentos DN			X	X	X
Resultado 1: Formação e extensão do "pool" de usuários da DN no Brasil. Formação dos especialistas em DN	C	Apresentação dos seminários, participação nas reuniões e eventos nacionais e internacionais	X	X	X	X	X
Resultado 2: Criação de vínculo entre o IPEN e a comunidade internacional de pesquisa de nêutrons	C	Submissão de propostas para experimentos de nêutrons, contatos com grupos de pesquisa no exterior do Brasil, participação nos eventos e escolas da DN, realização de experimentos da DN nas instalações fora do Brasil	X	X	X	X	X

Custeio:

Custeio	Valor (R\$)
Diárias (161)	
Passagens (23)	
Total (R\$)	

Bolsas:

PCI	Categoria/ Nível	Mensalidade (R\$)	Meses	Quantidade	Valor (R\$)
PCI-D	A	5.200,00			
	B	4.160,00			
	C	3.380,00	8	1	
	D	2.860,00			
	E	1.950,00			
	F	900,00			
PCI-E	1	6.500,00			
	2	4.550,00			
Total (R\$)					202.800,00

Referências Bibliográficas

G. Song et al. High Temperature Deformation Mechanism in Hierarchical and Single Precipitate Strengthened Ferritic Alloys by In Situ Neutron Diffraction Studies, *Scientific Reports*, 7, 45965, 2017

A. Cereser et al. Time-of-Flight Three Dimensional Neutron Diffraction in Transmission Mode for Mapping Crystal Grain Structures, *Scientific Reports*, 7, 9561, 2017

V. Pipich and D. Schwahn, Densification of Supercritical Carbon Dioxide Accompanied by Droplet Formation When Passing the Widom Line, *Physical Review Letters*, 120, 145701, 2018

R. G. Heigl et al. Crossover from a Linear to a Branched Growth Regime in the Crystallization of Lysozyme, *Crystal Growth & Design*, 18 (3), pp. 1483–1494, 2018

C. B. W. Parente et al. Aurora – A high-resolution powder diffractometer installed on the IEA- R1 research reactor at IPEN-CNEN/SP. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, 622: pp. 678–684, 2010

V. L. Mazzocchi et al. Neutron Diffraction Patterns Measured with a High-Resolution Powder Diffractometer Installed on a Low-flux Reactor. *IAEA-CN-188*, pp. 1–8, 2010

C. Fuhrmann. Projeto e construção de um espectrómetro de cristal de três eixos para nêutrons e verificação do desempenho por meio da medida das relações de dispersão do cobre. PhD Thesis, 1979

J. A. Perrotta. RMB: The new Brazilian multipurpose research reactor. Presentation at INAC XIX ENFIR, 10: pp. 1–70, 2015

J. A. Perrotta. Interview on RMB for Brazil-MRS, 2016 URL <http://sbpmat.org.br/pt/RMB> technical documentation.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.3	INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES – IPEN TÍTULO DO PROJETO: Novos métodos terapêuticos e diagnósticos para o câncer de mama.
-----------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Introdução

Câncer de mama

A incidência de câncer no Brasil e no mundo tem aumentado num ritmo que acompanha o envelhecimento populacional decorrente do aumento da expectativa de vida. Assim, nas últimas décadas, o câncer ganhou uma dimensão maior, convertendo-se num evidente problema de saúde pública mundial. No Brasil, as estimativas para o ano de 2018 apontam para a ocorrência de aproximadamente 640.000 casos novos de câncer [1]. No mundo, 1.7 milhões de mulheres são diagnosticadas com câncer de mama a cada ano [2].

Este tipo de câncer engloba uma extensão de subtipos histológicos e é classificado segundo o grau de diferenciação, proliferação e fenótipo celular. Além disso, a positividade e negatividade dos receptores hormonais expressos no epitélio mamário como o estrógeno (ER), progesterona (PR) e o receptor do fator de crescimento epitelial humano (HER-2), determinam a conduta terapêutica do câncer de mama.

Cerca de 15-20% dos pacientes diagnosticados com câncer de mama não expressam ER, PR ou HER2. Este tipo de câncer “triplo negativo” é altamente agressivo, não responde a terapias-alvo dirigidas e é tratado com quimioterapia convencional. Aproximadamente 15% dos pacientes com tumores de mama triplo negativos desenvolve metástases cerebrais o que contribui para a redução geral da sobrevida de pacientes com este tipo de câncer. Além disso, grande parte dos pacientes com câncer de mama triplo negativo não responde à quimioterapia convencional e desenvolve resistência às drogas. A resistência

primária intrínseca e/ou adquirida é o principal obstáculo para o sucesso do tratamento desse tipo de câncer. De fato, a cura para o câncer continua a escapar das mãos dos oncologistas devido, em grande parte, à quimiorresistência, que é responsável por 90% das falhas na terapia contra os cânceres metastáticos [3]. Além disso, tumores resistentes ao tratamento com quimioterapia frequentemente desenvolvem mecanismos de resistência à radioterapia (segunda linha de tratamento) e desenvolvem um fenótipo de resistência a múltiplas drogas. A natureza exata e os mecanismos envolvidos nesse tipo de resistência ainda permanecem obscuros.

Dessa forma, a busca por novos alvos moleculares para o diagnóstico/tratamento e, a introdução de técnicas que permitam identificar/selecionar tumores resistentes à quimioterapia antes mesmo de se iniciar o tratamento, serão de extrema importância no manejo terapêutico de tumores resistentes aos tratamentos convencionais.

Imagem molecular PET/SPECT

Um avanço importante na imagem molecular de tumores foi a introdução da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) e da Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT). Estas técnicas permitem a medição da função do tecido in vivo, utilizando a detecção de raios gama que saem do corpo após a administração de um radiofármaco.

O uso da imagem molecular em oncologia permite não apenas o diagnóstico, mas também a avaliação do tratamento do câncer em tempo real, sem a necessidade de intervir cirurgicamente. As técnicas de imagem molecular também permitem a avaliação da progressão tumoral em tecidos de difícil imageamento por outras metodologias. Em particular, o sistema de imagem PET/SPECT/CT representa uma tecnologia com alta sensibilidade e relevância clínica.

O marcador mais utilizado para os estudos do metabolismo do tumor em oncologia é o 2-desoxi-2-18Flúor-D-glicose marcado com Flúor 18 (18F-FDG). No entanto, a acumulação do 18F-FDG não é específica de tumores e pode ser encontrada em condições de inflamação, infecção e outros processos benignos, resultando num teste de baixo valor preditivo no diagnóstico do câncer.

Até à data, não existem radiofármacos específicos para o diagnóstico de tumores de mama triplo negativo. Além disso, não existe nenhuma terapia com radionuclídeo dirigida para este subtipo de câncer de mama e que possa ser utilizado como substituto às terapias convencionais com quimioterápicos. Dessa forma, a busca por novos radiofármacos para atuar como teranóstico (diagnóstico e terapia) de tumores é de extrema importância.

Radiofármacos baseados em aptâmeros

Os Aptâmeros de DNA são fitas-simples de oligonucleotídeos que podem ser produzidos in vitro pela técnica SELEX (Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment). A tecnologia SELEX tem produzido milhares de aptâmeros com as mais variadas finalidades, que se ligam a alvos específicos como pequenas moléculas, íons metálicos, peptídeos, proteínas, bactérias, vírus e células [4]. Os tumores apresentam diversas proteínas em sua superfície celular e vários aptâmeros apresentam a capacidade de ligarem-se a estas moléculas [5], por exemplo, tais aptâmeros são usados para a detecção e terapia de câncer colorretal, tendo a capacidade de ligar-se a alvos nas membranas do tumor.

Entre os vários radiofármacos para imagem molecular, os aptâmeros de DNA, são os que têm as características mais favoráveis: são mais estáveis que aptâmeros de RNA, mais específicos do que pequenas moléculas e peptídeos, menores e mais flexíveis do que os anticorpos. A geração in vitro dos

aptâmeros via SELEX permite uma produção a baixo custo [6, 7]; os aptâmeros penetram mais rápida nos tecidos que os anticorpos devido ao seu tamanho 20-25 vezes menor [8]; são eficazmente eliminados da corrente sanguínea e; promovem pouca ou nenhuma imunogenicidade [7].

Atualmente, existem pelo menos 10 aptâmeros em fases clínicas (1, 2 ou 3) para aplicações terapêuticas, sendo que o produto MacugenTM permanece como único aptâmero aprovado pela FDA (2004) com função terapêutica disponível no mercado mundial [9-11]. O uso de aptâmeros para fins de diagnóstico por imagem utilizando radionuclídeos apenas recentemente tem sido considerado, de tal forma que até à data apenas levou à geração de duas patentes pela farmacêutica Bayer (US20090068103A1 e WO1992014821A1) para a detecção de tenascin-B e trombina.

Além disso, salienta-se que, os aptâmeros podem ser acoplados a radionuclídeos utilizados para diagnóstico (⁶⁸Ga, ¹⁸F, ^{99m}Tc) quanto para terapia (¹⁷⁷Lu, ⁹⁰Y, ²²⁵Ac). Dessa forma, é possível desenvolver radiofármacos baseados em aptâmeros que atuem como teranóstico (diagnóstico e terapia) para diversos tipos de tumores.

Identificação de tumores resistentes à quimioterapia convencional

O tratamento atual para o câncer de mama inclui uma abordagem multimodal que consiste principalmente em cirurgia, combinada em grau variável com quimioterapia adjuvante, radioterapia e terapia hormonal, dependendo das características do tumor e do paciente. No entanto, para os tumores de mama triplo negativo, a quimioterapia é a principal opção de tratamento. A quimioterapia combina drogas citotóxicas que consistem em antraciclinas, taxanos, ciclofosfamida e platina. Estas drogas induzem a morte celular das células tumorais por vários mecanismos, no entanto, os efeitos colaterais

adversos concomitantes e o frequente desenvolvimento de resistência a essas drogas têm levado à busca por novas alternativas de terapia.

A terapia com radionuclídeos dirigida a um alvo nas células tumorais tem-se provado bem-sucedida no tratamento e no prolongamento da vida de pacientes com diversos tipos de câncer. Ao contrário da radioterapia com feixe externo convencional, a terapia de radionuclídeo alvo causa menos danos colaterais aos tecidos normais e permite a entrega direcionada de drogas a tumores, bem como às metástases, proporcionando assim uma terapia sistêmica altamente eficiente. No entanto, a aplicação deste tipo de terapia para cânceres de mama triplo negativo está longe de se tornar uma realidade devido à falta de um alvo molecular para direcionar o radioisótopo terapêutico.

De fato, é extremamente desafiador para os médicos avaliar o efeito da quimioterapia nos cânceres de mama triplo negativos, reduzir os efeitos colaterais e planejar esquemas individualizados. Até ao presente momento, não há meios confiáveis para prever a responsividade à quimioterapia. Biópsias obtidas de cânceres de mama durante o tratamento com quimioterapia fornecem uma valiosa oportunidade para observar as vias envolvidas na morte celular. E de fato, a caracterização molecular pode fornecer uma melhor compreensão dos mecanismos de quimiorresistência e levar a novas estratégias de tratamento direcionadas. No entanto, os métodos atuais empregados na avaliação desses mecanismos celulares e moleculares são maioritariamente estudados em linhagens celulares de câncer *in vitro*, através de ensaios de viabilidade celular por exclusão com trypan blue, ensaios de inibição do crescimento de células tumorais por MTT (brometo de 3- [4,5-dimetiltiazol-2il] difeniltetrazólio) ou pela detecção da taxa de apoptose por citometria de fluxo. No entanto, todos esses métodos requerem manuseio laborioso de amostras e coloração. Além disso, nenhum deles fornece uma visão global do status bioquímico das células.

O número de quimioterápicos que falham na clínica é muito maior do que o de produtos considerados eficazes, sugerindo que a seleção de fármacos para uso clínico precisa de otimização. Dessa forma, é urgente desenvolver técnicas analíticas precisas, confiáveis e com uma boa relação custo-benefício para uma avaliação rápida da eficácia do tratamento quimioterápico em pacientes com câncer e, caso necessário, optar por terapias alternativas como a terapia com radionuclídeos dirigida

Recentemente, a microespectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (microFTIR), uma técnica de alta produtividade, tem sido relatada como uma nova abordagem para o diagnóstico de várias doenças, incluindo câncer. Ao contrário dos bioensaios tradicionais, a microFTIR é uma técnica vibracional que permite a caracterização da composição química de uma amostra. A microespectroscopia de FTIR tem sido amplamente utilizada para analisar ácidos nucleicos, proteínas, fosfolipídios e outras macromoléculas biológicas.

Vários estudos têm demonstrado alterações espectrais por microFTIR em células tumorais durante o tratamento com quimioterápico [12, 13]. Ultimamente, esta técnica tem sido aplicada para discriminar células de colangiocarcinoma quimiorresistentes de células quimiossensíveis com alta sensibilidade e especificidade [14]. Além disso, a medição dos espectros de microFTIR tem sido proposta como uma abordagem para prever o tipo de câncer de mama [15] e a fonte de metástase tumoral [16]. Recentemente, esta técnica foi aplicada na identificação de tumores resistentes à quimioterapia permitindo prever aqueles pacientes que são resistentes ao tratamento e com prognóstico clinicamente desfavorável [17]. Ou seja, a técnica de microFTIR pode fornecer um modelo de triagem para determinar a suscetibilidade à quimioterapia em paciente com câncer e que irão se beneficiar de terapias alternativas como a terapia dirigida por radionuclídeo.

Situação atual da pesquisa no Centro da Radiofarmácia (CR) e Centro de Laser e Aplicações (CLA)

O CR foi a instituição pioneira na produção de radioisótopos e radiofármacos no Brasil. Seu quadro de pesquisadores, altamente qualificado na área da radiofarmácia, encontra-se ativamente envolvidos no desenvolvimento de novos radiofármacos com aplicações diagnósticas/terapêuticas em oncologia. Atualmente, o CR tem-se dedicado também à seleção de aptâmeros como radiofármacos para o diagnóstico de tumores de mama HER2 e Jagged-1 positivos.

O CLA é o centro responsável pelo desenvolvimento de lasers e suas aplicações no IPEN. Uma dessas aplicações é o estudo das Propriedades Ópticas e Espectroscópicas de tecidos biológicos principalmente por microFTIR e fluorescência, visando o desenvolvimento de novos processos diagnósticos e terapêuticos para aplicações clínicas de lasers em odontologia e medicina. Utilizando essa técnica, os pesquisadores têm buscado encontrar padrões em tecidos tumorais que possibilitem o diagnóstico precoce de tumores de pele por espectroscopia vibracional (biópsia óptica por FTIR).

Neste projeto procuramos reunir a tecnologia de produção de um novo radiofármaco contra o câncer de mama triplo negativo (que frequentemente apresenta resistência às terapias convencionais), com a técnica microFTIR que permitirá prever quais tumores serão resistentes à quimioterapia e irão se beneficiar de uma terapia dirigida por radionuclídeo.

Objetivo Geral

Objetivo 1: Desenvolver um radiofármaco, baseado em aptâmeros, para o diagnóstico e tratamento de câncer de mama triplo negativo.

Objetivo 2: Utilizar a ferramenta microFTIR para detetar tumores de mama triplo negativos resistentes à quimioterapia.

Objetivo 3: Fazer uso do novo radiofármaco gerado para o tratamento de câncer de mama resistente à quimioterapia.

Objetivo específico 1: Seleção de aptâmeros de DNA específicos para células tumorais de mama do tipo triplo negativo:

Objetivo específico 2: Radiomarcção dos aptâmeros selecionados com ^{99m}Tc e ^{68}Ga com fins diagnósticos.

Objetivo específico 3: Utilizar a técnica de microFTIR para a detecção de padrões que permitam identificar tumores resistentes a quimioterápicos.

Objetivo específico 4: Radiomarcção dos aptâmeros selecionados com ^{177}Lu e ^{225}Ac com fins terapêuticos.

Objetivo específico 5: Avaliação do efeito terapêutico do radiofármaco gerado em tumores de mama resistentes à terapia convencional.

Insumos

Custeio

Descrever recursos de custeio destinados a diárias e passagens com o objetivo de:

- a) Apoiar a participação de integrantes da equipe do projeto em estágios, cursos ou visitas no País, para aquisição de conhecimentos específicos e necessários ao desenvolvimento do projeto;
- b) Possibilitar a participação de consultores ou instrutores especializados, brasileiros ou estrangeiros, como forma de complementação da competência das equipes.

c)

Finalidade	Item de Custeio (diárias/passagens)	Valor (R\$)
NÃO SE APLICA	NÃO SE APLICA	NÃO SE APLICA

Bolsas

Descrever a necessidade de agregação de especialistas, pesquisadores e técnicos, com vistas à execução dos objetivos específicos do projeto 1, bem como, o quantitativo de bolsas PCI por nível necessárias à inclusão destes recursos humanos.

Formação Acadêmica / Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	PCI categoria/nível	Meses	Quantidade
Doutorado/Mestrado	Titulação mínima de mestre, com formação em uma das seguintes áreas: Física, Física-médica, química, engenharia química, engenharia biomédica, engenharia bioquímica, ciências moleculares, com experiência em programação python e matlab e conhecimentos em espectroscopia FTIR e Raman.	1, 2 e 3	DB	8	1

Descrever as atividades que levarão ao cumprimento dos objetivos específicos do projeto 1.

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Cultivo de células tumorais de mama e criação de tumores implantados xenograficamente em camundongos Balb/c nude	1	Padronização do cultivo de células tumorais <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	X	X	X	X	X
Seleção de aptâmeros por SELEX em linhagens celulares e tumores implantados em camundongos	1	Aptâmeros que se ligam especificamente a células tumorais de mama triplo negativo	X	X			
Radiomarcagem dos aptâmeros selecionados com ^{99m} Tc e ⁶⁸ Ga	2	Aptâmeros radiomarcados com alta pureza e atividade específica		X	X		
Estudos de imagem no μ PET/SPECT/CT, meia vida e biodistribuição <i>in vivo</i>	2	Aptâmero capaz de diagnosticar especificamente tumores de mama do subtipo triplo negativo		X	X		
Utilizar a técnica de FTIR para a detecção de padrões que permitam identificar tumores resistentes a quimioterápicos	3	FTIR permite prever tumores resistentes a tratamento por quimioterápicos		X	X	X	
Radiomarcagem dos aptâmeros selecionados com ¹⁷⁷ Lu e ²⁵ Ac com fins terapêuticos	4	Aptâmeros radiomarcados com alta pureza e atividade específica			X	X	
Avaliação do efeito terapêutico do radiofármaco gerado em tumores de mama resistentes à terapia convencional	5	Radiofármaco permite terapia contra tumores resistentes a terapia por quimioterápicos				X	X
Produção de artigos científicos	1-5	Artigos científicos em revistas internacionais publicados		X	X	X	X
Registro de patentes	1-5	Registro de patentes		X	X	X	X

Cronograma de Atividades

Atividades	Semestre										
	2019		2020		2021		2022		2023		
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
Cultura celular	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Criação de tumores implantados xenograficamente em camundongos Balb/c nude	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Seleção de aptâmeros por SELEX em linhagens celulares	X	X									
Seleção de aptâmeros por SELEX em tumores xenotransplantados	X	X	X								
Radiomarcção dos aptâmeros selecionados com ^{99m}Tc e ^{68}Ga		X	X	X							
Controle de qualidade da radiomarcção		X	X	X							
Estudos de imagem no $\mu\text{PET/SPECT/CT}$, meia vida e biodistribuição <i>in vivo</i>			X	X	X						
Utilizar a técnica de FTIR para a detecção de padrões que permitam identificar tumores resistentes a quimioterápicos			X	X	X	X	X	X			
Radiomarcção dos aptâmeros selecionados com ^{177}Lu e ^{225}Ac com fins terapêuticos					X	X	X	X			
Controle de qualidade da radiomarcção					X	X	X	X			
Tratamento dos tumores gerados com os aptâmeros radiomarcados com ^{177}Lu e ^{225}Ac							X	X	X	X	
Acompanhamento do crescimento tumoral com paquímetro e pelo $\mu\text{PET/SPECT/CT}$ com recurso aos aptâmeros radiomarcados com ^{99m}Tc e ^{68}Ga							X	X	X	X	
Publicação de artigos científicos			X	X		X	X		X	X	
Registro de patentes			X	X		X	X		X	X	

Produtos

Denominam-se produtos, os frutos diretos e quantificáveis das atividades do projeto, entregues imediatamente pela realização de suas atividades [1].

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Solicitação de registro de patente de um radiofármaco para o diagnóstico de tumores de mama triplo negativos	1-2	Obtenção de novos radiofármacos		X	X		
Solicitação de registro de patente de um radiofármaco terapêutico contra tumores de mama triplo negativos	4-5	Obtenção de novo método de previsão de sucesso terapêutico				X	X
Solicitação de registro de patente de um novo processo de análise de previsão terapêutica com microFTIR	3	Publicação de artigos científicos				X	X
Artigos científicos	1-5	Publicação de artigos científicos		X	X	X	X

Resultados Esperados

Os resultados são mudanças observadas no curto prazo sobre indivíduos, grupos ou instituições, como resultado da intervenção realizada [1].

Resultados	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Obtenção de radiofármaco para o diagnóstico de tumores de mama triplo negativo	1-2	Obtenção de novos radiofármacos		X	X		
Obtenção de método de previsão de sucesso terapêutico de cânceres de mama triplo negativos	3	Obtenção de novo método de previsão de sucesso terapêutico			X	X	

Obtenção de radiofármaco para a terapia dirigida por radionuclídeo de tumores de mama triplo negativo	4-5	Obtenção de novos radiofármacos				X	X
Publicação de artigos científicos	1-5	Artigos científicos em revistas internacionais publicados		X	X	X	X
Registro de patente	1-5	Registro de patentes		X	X	X	X

Referências Bibliográficas

INCA. Journal. 2015; Volume(Issue):Pages., <http://www.inca.gov.br>

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D and Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer. 2015; 136(5):E359-386.

O'Reilly EA, Gubbins L, Sharma S, Tully R, Guang MH, Weiner-Gorzel K, McCaffrey J, Harrison M, Furlong F, Kell M and McCann A. The fate of chemoresistance in triple negative breast cancer (TNBC). BBA clinical. 2015; 3:257-275.

Shangguan D, Li Y, Tang Z, Cao ZC, Chen HW, Mallikaratchy P, Sefah K, Yang CJ and Tan W. Aptamers evolved from live cells as effective molecular probes for cancer study. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2006; 103(32):11838-11843.

Quang NN, Miodek A, Cibiel A and Duconge F. Selection of Aptamers Against Whole Living Cells: From Cell-SELEX to Identification of Biomarkers. Methods in molecular biology. 2017; 1575:253- 272.

Hedden L, O'Reilly S, Lohrisch C, Chia S, Speers C, Kovacic L, Taylor S and Peacock S. Assessing the real-world cost-effectiveness of adjuvant trastuzumab in HER-2/neu positive breast cancer. *The oncologist*. 2012; 17(2):164-171.

Phillips JA, Lopez-Colon D, Zhu Z, Xu Y and Tan W. Applications of aptamers in cancer cell biology. *Analytica chimica acta*. 2008; 621(2):101-108.

Jayasena SD. Aptamers: an emerging class of molecules that rival antibodies in diagnostics. *Clinical chemistry*. 1999; 45(9):1628-1650.

Bell C, Lynam E, Landfair DJ, Janjic N and Wiles ME. Oligonucleotide NX1838 inhibits VEGF165- mediated cellular responses in vitro. *In vitro cellular & developmental biology Animal*. 1999; 35(9):533-542.

Eyetech Study G. Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2002; 22(2):143- 152.

Eyetech Study G. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: phase II study results. *Ophthalmology*. 2003; 110(5):979-986.

Elmi F, Movaghar AF, Elmi MM, Alinezhad H and Nikbakhsh N. Application of FT-IR spectroscopy on breast cancer serum analysis. *Spectrochimica acta Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy*. 2017; 187:87-91.

Zwielly A, Gopas J, Brkic G and Mordechai S. Discrimination between drug-resistant and non-resistant human melanoma cell lines by FTIR spectroscopy. *The Analyst*. 2009; 134(2):294-300.

Wongwattanakul M, Hahnvajanawong C, Tippayawat P, Chio-Srichan S, Leelayuwat C, Limpaboon T, Jearanaikoon P and Heraud P. Classification of

Gemcitabine resistant Cholangiocarcinoma cell lines using synchrotron FTIR microspectroscopy. *Journal of biophotonics*. 2017; 10(3):367-376.

Sattlecker M, Baker R, Stone N and Bessant C. Support vector machine ensembles for breast cancer type prediction from mid-FTIR micro-calcification spectra. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. 2011; 107(2):363-370.

Bergner N, Romeike BF, Reichart R, Kalff R, Krafft C and Popp J. Tumor margin identification and prediction of the primary tumor from brain metastases using FTIR imaging and support vector machines. *The Analyst*. 2013; 138(14):3983-3990.

Wongwattanakul M HC, Seubwai W, Leelayuwat C, Limpai boon T, Jearanaikoon P. Potential prediction of patient survival and chemotherapeutic sensitivity in cholangiocarcinoma using FTIR microspectroscopy. *Journal of Molecular Structure*. 2018.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.4	INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES – IPEN TÍTULO DO PROJETO: Caracterização de Fontes Estacionárias e Avaliação do Impacto Ambiental visando o Monitoramento Atmosférico Não Radiológico no Campus do IPEN/CNEN-SP.
-----------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Introdução

As questões ambientais permeiam hoje qualquer empreendimento e atividade, incluindo as áreas de P&D&I & Ensino, devendo ser priorizado o controle da poluição, responsável por danos econômicos reais, por perdas ecológicas e pelo comprometimento da qualidade de vida.

Segundo a literatura, (Bales, 2017; Santos, 2017), as premissas básicas para uma implantação adequada para um processo de controle de emissões atmosféricas envolve: a) a elaboração de um inventário de emissões; b) obtenção de uma base consistente de dados, projeto e processo; c) a inclusão de fontes existentes e novas; d) o conhecimento das emissões atuais, de preferência por meio de amostragens de chaminés; e) a aplicação de protocolos de cálculo e fatores de emissão; f) o Conhecimento detalhado do termo de referência emitido pelo órgão ambiental que orienta o que deve estar contido no estudo, que pode ser um EIA-RIMA ou não, podendo ser o atendimento a Licença de Ambiental de operação; g) Conhecimento da legislação aplicável; h) o conhecimento das melhores práticas e tecnologias de controle, seus custos e seus impactos, de forma a buscar bons equipamentos no mercado.

O monitoramento de emissões atmosféricas em fontes fixas é um requisito legal estabelecido pela Resolução CONAMA Nº 382 / 2006 e tem por finalidade o controle e recuperação da qualidade do ar, observados os limites de emissões de poluentes atmosféricos garantindo a proteção da saúde e o bem-estar da população.

Segundo a literatura (Lima, 2009; CETESB,2010-DD nº 010/2010/P, EPA,), a quantificação das emissões atmosféricas pode ser realizada pela aplicação de diversas metodologias internacionalmente aceitas, designadamente pelas agencias ambientais, que são mundialmente aceites para quantificação provenientes de diferentes processos e equipamentos. A seleção do método depende dos dados exigidos, dos recursos disponíveis e do grau de precisão requerido na estimativa. Geralmente, dados específicos das unidades em

estudo têm preferência relativa aos dados médios referentes a determinado setor a ser avaliado.

Devido à sua disponibilidade e aceitação pelos órgãos e agências ambientais o cálculo dos fatores de emissão são usualmente utilizados na preparação do inventário de emissões (WBCSD, 2001). A EPA possui uma compilação de fatores de emissão para os diferentes tipos de indústrias, processos, equipamentos e combustíveis responsáveis por emissões de diversos poluentes (EPA, 1995).

A política nacional de atividades nucleares tem como objetivos: “assegurar o uso pacífico e seguro da energia nuclear; desenvolver ciência e tecnologia nucleares e correlatas para geração de energia, medicina, indústria, agricultura e meio ambiente; e atender ao mercado de equipamentos, componentes e insumos para indústria nuclear e de alta tecnologia”. Entre os principais desafios da política nuclear brasileira, destacam-se: a busca por autonomia e sustentabilidade do país na produção de energia nucleoe elétrica; a autossuficiência nas etapas do ciclo combustível com possibilidade de exportação de excedentes; e a ampliação da oferta de produtos e serviços tecnológicos na área nuclear (saúde, meio ambiente, agricultura e indústria).

Estrategicamente as atividades de licenciamento e controle fazem parte dos processos institucionais. Com esse foco, existe a necessidade de introduzir mecanismos inovadores no processo de gestão e implementar o controle ambiental, de forma que os seus resultados se traduzam, efetivamente, em ganhos na qualidade ambiental e na qualidade de vida da população (Cavalcanti, 2010).

Este projeto tem como objetivo avaliar o impacto das emissões atmosféricas no campus do IPEN visando validar um modelo para sistematizar o controle de poluentes, e identificar as fontes estacionárias individualizadas de modo a definir as fontes de alta significância e a necessidade da implantação de medidas corretivas. Para tal serão realizados também o monitoramento e a coleta de dados de emissões atmosféricas em tempo real utilizando medidores específicos de O₃, CO, NO₂ e SO_x disponíveis na estação de monitoramento da CETESB IPEN-USP.

Este projeto tem correspondência no planejamento e estrutura do PPA da CNEN (PPA 2016- 2019), atendendo ao Programa Temático Política Nuclear, conforme estabelecido nos: OBJETIVO 2: Consolidar o sistema de regulação e segurança das atividades do setor nuclear no país e, OBJETIVO 4: Fortalecer

as atividades de proteção do público, dos trabalhadores e do meio ambiente por meio de ações de proteção radiológica, gerenciamento de rejeitos radioativos e resposta a situações de emergência” (CNEN, 2016).

O projeto visa atender atividades de pesquisa e desenvolvimento com ações voltadas principalmente ao licenciamento ambiental e nuclear da Instituição, em atendimento ao Licenciamento das Instalações das Unidades Técnico-Científicas da CNEN na PPA “Licenciamento das Instalações Nucleares e Radiativas do IPEN/CNEN-SP”; e também quanto a PPA- 2B32- Formação Especializada para o Setor Nuclear na ação CNEN 2B320000005 - Formação Especializada nos Institutos da CNEN) (CNEN, 2016).

Como resultado o projeto permitirá atender a manutenção das condicionantes estabelecidas na licença de operação expedida pelo IBAMA, conforme L.O. nº 1325/2016; disponibilizar e oferecer um modelo para planejamento e execução de Plano de Monitoramento e controle de Emissões Atmosféricas (PMCEA) e contribuir com estratégias e dados na elaboração de Relatório de Avaliação do Monitoramento e controle de Emissões Atmosféricas (RA-PMCEA) anual do IPEN realizados conforme procedimentos estabelecidos pela CETESB e aprovados pelo IBAMA.

No âmbito da implementação da sua política de gestão ambiental, o IPEN assumiu vários compromissos relativos à operação das suas unidades de P&D&E. Além do estrito cumprimento das legislações ambiental e nuclear com vistas também a sua sustentabilidade, o IPEN comprometeu-se a diminuir continuamente o impacto ambiental das suas unidades bem como realizar uma divulgação pública de suas atividades. No caso deste projeto pretende-se estabelecer diversos indicadores relativos às emissões atmosféricas em seu campus, nomeadamente, emissões de CO₂, CO, SO₂, NO_x, COVs, material particulado e metais tóxicos.

Neste projeto serão aplicadas, na quantificação das emissões atmosféricas, as metodologias de fatores de emissão alinhada a metodologia de “sistema preditivo de monitorização de emissões”, denominado de (PEMS). Para a aplicação do “PEMS” pretende-se desenvolver regressões entre as medições in loco das emissões de poluentes dos últimos três anos utilizando a estação de monitoramento da qualidade do ar instalada no campus do IPEN.

Entre as metodologias propostas na literatura, serão aplicadas as metodologias do cálculo de fatores de emissão (que se apresentou eficiente e será aplicada para quantificar as emissões atmosféricas do campus), alinhada a metodologia

de “sistema preditivo de monitorização de emissões”, denominado de (PEMS). Para a aplicação do “PEMS” pretende-se desenvolver regressões entre as medições in loco das emissões de poluentes dos últimos três anos utilizando a estação de monitoramento da qualidade do ar instalada no campus do IPEN. Contudo, para a sua implementação definitiva é necessário determinar os fatores de emissão específicos dos vários equipamentos.

Objetivo Geral

Quantificar as emissões atmosféricas não radioativas no campus do IPEN, utilizando modelos de fatores de emissão, o sistema preditivo de monitorização de emissões, e as melhores práticas e tecnologias de controle. O estudo possibilitará estabelecer novos indicadores ambientais e contribuir com os programas e atividades de licenciamento ambiental **vinculados diretamente às diretrizes estratégicas da instituição.**

Objetivo Específico 1:

Avaliar as diferentes metodologias de quantificação de emissões atmosféricas internacionalmente aceitas e propor uma metodologia para realizar um inventário contínuo de emissões atmosféricas de forma confiável e comparável no tempo;

Objetivo Específico 2:

Realizar a determinação das emissões atmosféricas no campus do IPEN, observando os diferentes processos e fontes fixas identificando, medindo e avaliando, os parâmetros Dióxido de Nitrogênio (NO₂), Dióxido de Enxofre (SO₂), Monóxido de Carbono (CO), Ozônio (O₃), Benzeno, Chumbo, Arsênio, Cádmio, Níquel e HPA por fonte emissora, com o propósito de validar um modelo para sistematizar o controle de poluentes no campus do IPEN:

Objetivo Específico 3:

Desenvolver e disponibilizar uma ferramenta abrangente de cálculo, em formato MSEXcel, aplicável as diferentes unidades de pesquisas do IPEN, tendo como base os cálculos dos fatores de emissão*

(*) AP 42- EPA “Emissions Factors & AP 42, Compilation of Air Pollutant Emission Factors” e WBCSD- World Business Council for Sustainable Development.

Insumos

Custeio

Nada a declarar

Bolsas

Formação Acadêmica / Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	PCI categoria/nível	Meses	quantidade
Nível Superior	Engenharia Ambiental ou Química	1,2,3	DD	60	1

Atividades de Execução

Visando atender ao cumprimento dos objetivos específicos, serão executadas as seguintes atividades:

Atividade 1: Inventário de fontes emissão no campus do IPEN

O inventario de fontes de emissão de efluentes gasosos constitui uma base essencial como instrumento de apoio ao planejamento e a gestão da qualidade do ar.

No caso das instalações do IPEN, o inventário será realizado tendo como diretriz a DD nº 010/2010/P , da CETESB, 2010, devendo ser monitorado os parâmetros de emissões atmosféricas definidos para a indústria química do Estado de SP. Conforme estudo preliminar realizado para atender ao §1º

parágrafo da Cláusula Quinta do TAC IBAMA (medir e avaliar o impacto das emissões atmosféricas para, somente depois disto, adotar as medidas de controle, se necessário) devem ser inventariados os poluentes: material particulado (MP), óxidos de enxofre (SOx), óxidos de nitrogênio (NOx), óxidos de carbono (CO/CO₂), substâncias inorgânicas, fluoretos (F/HF), amônia (NH₃), ácido clorídrico (HCl), hidrocarbonetos (HC) e compostos orgânicos voláteis (COV). O inventário irá abranger todos os laboratórios com potencial fonte fixa de emissão gasosa no campus do IPEN, devendo abordar capelas, chaminés, tanques, emissões fugitivas e etc. existentes e futuras.

Metas relacionada a atividade 1: Realizar um diagnóstico ambiental determinando os diferentes insumos como ácidos, bases, solventes orgânicos, geração de material particulado e atividades de P&D e de produção nos Centros e unidades de pesquisa do IPEN. A amostragem atmosférica é conduzida sobre um intervalo de tempo discreto e finito. Serão realizadas as medições das características das fontes fixas, como, dimensões das capelas, velocidade do ar, vazão do ar e temperatura.

A medição da velocidade do ar nos sistemas de exaustão e nas capelas químicas bem como a temperatura do ar será realizada com o auxílio de um Anemômetro testo 435. Os resultados serão avaliados por meio de planilhas, facilitando o entendimento desse inventário, relacionando cada fonte fixa de emissão (capela de exaustão de gases, dutos, exautores, etc.) englobando os processos produtivos e suas respectivas operações unitárias, juntamente com o detalhamento e caracterização das fontes geradoras.

Indicador 1: Como Indicador de resultado desta atividade será possível: a) elaborar um inventário de emissões; b) obter de uma base consistente de dados, projeto e processo; c) a inclusão de fontes existentes e novas; d) o conhecimento das emissões atuais de modo temporal; e). Um modelo de inventário de no formato MSExcel, como proposta de metodologia para realizar esse inventário de emissões atmosféricas de forma e confiável e comparável no tempo.

Atividade 2: Monitoramento dos parâmetros de emissão (Dióxido de Nitrogênio (NO₂), Dióxido de Enxofre (SO₂), Monóxido de Carbono (CO), Ozônio (O₃), Benzeno, Chumbo, Arsênio, Cádmiio, Níquel e HPA por fonte emissora) e **Aplicação de protocolos de cálculo de “fatores de emissão”**

Devido à sua disponibilidade e aceitação na indústria e órgãos ambientais internacionais e nacionais, os fatores de emissão são geralmente utilizados na preparação do inventário de emissões (WBCSD, 2001, CETESB, 2010).

A determinação dos fatores de emissão é baseada em testes de emissão realizados em unidades fabris com emissões e funcionalmente similares. Contudo, devem ser observados que, na maior parte dos casos, os fatores de emissão são resultantes de médias de uma grande quantidade de dados industriais com diferentes graus de qualidade. Consequentemente, os fatores de emissão podem não ser representativos de uma unidade individual do mesmo setor.

A EPA (1995) disponibiliza uma compilação de dados de fatores de emissão para os diferentes tipos de indústrias, processos, equipamentos e combustíveis responsáveis por emissões de diversos poluentes

$$E = A * EF * \left(1 - \frac{ER}{100}\right)$$

Onde:

E = Taxa de Emissão;

A = Taxa de execução da atividade;

EF = Fator de emissão característico da atividade;

ER = Eficiência do equipamento de controle de poluição utilizado, %.

Para os fatores de emissão com controle, o termo $(1 - ER/100)$ já está incorporado, sendo a equação simplificada, representada como: **$E = A * EF$** .

Metas relacionadas a atividade 2: Identificar protocolos de emissões pertinentes aos processos existentes no IPEN, definir rotas de cálculos e identificar e aplicar quais informações são necessárias para a estimativa das emissões; caracterizar o domínio do inventário. Determinar a taxa de emissão por unidade geradora utilizando os dados de monitoramento realizados quanto aos parâmetros Dióxido de Nitrogênio (NO₂), Dióxido de Enxofre (SO₂), Monóxido de Carbono (CO), Ozônio (O₃), Benzeno, Chumbo, Arsênio, Cádmio, Níquel e HPA por fonte emissora.

Indicador 2: Como indicador de resultado desta atividade será possível identificar as fontes de alta significância e a necessidade da implantação de um sistema de remoção e/ou controle de poluentes incluindo: a modelagem de dispersão das emissões, análise do ambiente, e o desenvolvimento de estratégia de controle e seleção de fontes para investigações de conformidades.

Atividade 3: Desenvolver Modelo sistematizado para cálculo de emissão atmosférica e validação do modelo com dados de monitoramento atmosférico em tempo real.

Desenvolver e disponibilizar uma ferramenta abrangente de cálculo, em formato MSEXcel, aplicável as diferentes unidades de pesquisas do IPEN, tendo como base os cálculos dos fatores de emissão*

(*) AP 42- EPA “Emissions Factors & AP 42, Compilation of Air Pollutant Emission Factors” e WBCSD- World Business Council for Sustainable Development.

O estudo terá como base as informações disponíveis na Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos da América (EPA/US – Environment Protection Agency of United States of America), no Painel Intergovernamental de Alterações Climáticas (IPCC - Intergovernmental Panel on Climate Change) e no Conselho Empresarial Mundial para o Desenvolvimento Sustentável (WBCSD - World Business Council for Sustainable Development) e Agência Ambiental do estado de São Paulo- CETESB.

A execução e atualização do inventário de emissões das fontes estacionárias individuais, será realizado conforme diretrizes da CETESB (Cetesb, 2009) e em atendimento a Licença de Operação do IPEN, L.O. 1325/2016.

Metas relacionadas as atividades 3 Realizar a aplicação dos protocolos e quantificar as emissões atmosféricas; Comparar as emissões com as normas e padrões estabelecidos; Avaliar os dados de monitoramento contínuo da qualidade do ar do campus por meio da (Estação da qualidade de ar CETESB, IPEN - USP); Desenvolver e aplicar modelo baseado na: Identificação do gerador e descrição fontes; Frequência de uso: Identificação de produtos utilizados e respectivo consumo (L.mês⁻¹); Identificação dos poluentes atmosféricos e dos sistemas de remoção e /ou controle de poluentes;

Indicador 3: Identificar todos os geradores de emissões atmosféricas no campus, descrevendo Frequência de uso: Identificação de produtos utilizados e respectivo consumo (L.mês⁻¹); Identificação dos poluentes atmosféricos e dos sistemas de remoção e /ou controle de poluentes.

Indicador 4: Os dados gerados serão aplicados também na Elaboração do Relatório de Avaliação do Programa de Monitoramento e Controle de Emissões Atmosféricas Anual do IPEN, e em atendimento as condicionantes da Licença de Operação do IPEN, L.O. 1325/2016

Indicador 5. Identificar e Caracterizar todas as Fontes Estacionárias do campus

Indicador 6: Avaliar e demonstrar o real impacto ambiental não radiológico das instalações do IPEN.

Indicador 7: submissão de artigos científicos em periódicos e congressos.

Atividade 4: Desenvolver e aplicar a metodologia “sistema preditivo de monitorização de emissões”, denominado de (PEMS).

Indicador 8. Desenvolver regressões entre as medições in loco das emissões de poluentes dos últimos três anos utilizando a estação de monitoramento da qualidade do ar instalada no campus do IPEN.

A Tabela 1 apresenta um resumo do cronograma em função das atividades, indicadores descritos anteriormente e prazo de execução.

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Ativ. 1: Inventário de fontes emissão no <i>campus</i> do IPEN	1	1	X				
Ativ. 2: Monitoramento no campus quanto aos parâmetros de emissão e Aplicação de protocolos de fatores de emissão	2	2		X			
Ativ. 3: Desenvolver Modelo sistematizado para cálculo de emissão atmosférica e validação do modelo com dados de monitoramento atmosférico em tempo real.	3	3			X		
		4			X		
		5				X	
		6					X
		7		X		X	X
Ativ.4: Desenvolver e aplicar metodologia <i>PEMS</i> .	2	8					X

Cronograma de Atividades

A Tabela 2 abaixo descreve um resumo do cronograma das atividades, indicadores descritos anteriormente e prazo de execução semestral.

Atividades	Semestre									
	2019		2020		2021		2022		2023	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Atividade 1	X	X								
Atividade 2			X	X						
Atividade 3, indicador 3,4					X	X				
Atividade 3, indicador 5							X	X		
Atividade 3, indicador 6							X	X		
Atividade 3, indicador 7 (Apresentação artigos científicos/ participação congressos)				X		X		X		X
Atividade 4 – indicador 8									X	X

Produto

Produto 1: Desenvolvido um modelo de inventario de fontes fixas de emissão atmosférica em função do consumo de reagentes químicos.

Produto 2. Desenvolvido um modelo de cálculo sistematizado de fontes de emissão

Produto 3: Elaboração de Relatórios de Avaliação dos programas ambientais PMCEA, anual do IPEN para encaminhamento ao IBAMA e a CNEN;

Produto 4: Submissão de artigos em periódicos e participação em congressos.

Produto 5: Solicitação de registros de patentes relativo ao Desenvolvimento de Modelo sistematizado para cálculo de emissão aplicando fatores de emissão.

A Tabela 3, abaixo descreve um resumo do cronograma em função dos produtos a serem obtidos, descritos anteriormente em função do prazo de execução anual.

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Produto 1	1	1		X			
Produto 2	2	2			X		
Produto 3	3	3, 4,			X	X	X
Produto 4 (artigos)	1,2,3	5,6, 7,8		X	X	X	X
Produto 5	3	5					X

Resultados Esperados

Resultado 1: Metodologia para realização do diagnóstico de emissões atmosféricas definida. Obter de uma base consistente de dados, projeto e processo voltados para identificar a emissão de efluentes atmosféricos de modo a curto prazo conscientizar da necessidade de diminuir os indicadores de emissão atmosférica;

Resultado 2. Inventário de fontes pontual de emissão no campus do IPEN realizado e indicadores químicos definidos. Incluir esses indicadores no Relatório Ambiental do IPEN, de modo a demonstrar, com a intervenção realizada, a existência do controle da poluição e a preocupação institucional com as questões ambientais e de legislação.

Resultado 3. Protocolos de cálculo de fatores de emissão desenvolvidos. Prover o IPEN/CNEN de dados químicos quanto as medidas de monitoramento bem como de documentação técnica necessária para atendimento às legislações ambientais vigentes **Resultado 4:** Solicitação de registros de patentes Modelo sistematizado para cálculo de emissão aplicando fatores de emissão.

A Tabela 4 apresenta um cronograma dos resultados em função dos indicadores.

Resultados	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Resultado 1	1	Indicador 1,2	X	X			
Resultado 2	2,3	Indicador 3, 4		X	X		
Resultado 3	3	Indicador 5 a 8			X	X	
Resultado 4	3	Indicador 5					X

Custeio/Bolsas:

PCI	Categoria/ Nível	Mensalidade (R\$)	Meses	Quantidade	Valor (R\$)
PCI-D	A	5.200,00	-	-	-
	B	4.160,00	-	-	-
	C	3.380,00	-	-	-
	D	2.860,00	60	01	171.600,00
PCI-D	E	1.950,00	-	-	-2
	F	900,00	-	-	-
PCI-E	1	6.500,00	-	-	-
	2	4.550,00	-	-	-
Total (R\$)					171.600,00

Referências Bibliográficas

Cavalcanti, P. M. P. S. Modelo de Gestão da Qualidade do Ar – Abordagem Preventiva e Corretiva. - Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2010. Tese (doutorado) – UFRJ/COPPE/ Programa de Planejamento Energético, 2010.

Bales, M. P., 2017. Proposta metodológica para o desenvolvimento de índice que reflita o impacto das emissões de poluentes de veículos do ciclo Otto na qualidade do ar da Região Metropolitana de São Paulo. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6139/tde-17072017-112451/pt-br.php>

Santos, C. F. R. T. T., 2017. Análise de significância e caracterização de fontes estacionárias individualizadas visando o monitoramento atmosférico não radiológico no campus do IPEN/CNEN- SP. Dissertação de Mestrado. IPEN – USP.

WBCSD, 2001. "Calculating CO2 Emissions From the combustion of standard fuels and from electricity/steam purchase", Washington, GHG Protocol, 2001.

EPA, 1995. Eastern Research Group, Inc. "AP-42: Compilation of Air Pollutants Emissions Factors Volume1: Stationary Point And Area Sources, Chapter 10: Wood Products Industry." North Carolina", EPA, 1995.

CETESB, 2009. COMPANHIA AMBIENTAL DO ESTADO DE SÃO PAULO Inventário de Emissões das Fontes Estacionárias do Estado de São Paulo. http://sistemasinter.cetesb.sp.gov.br/inventariofontes/Manual_de_Preenchimento.pdf.

COMPANHIA AMBIENTAL DO ESTADO DE SÃO PAULO (CETESB). Qualidade do Ar. Padrões, índices. Disponível em: http://sistemasinter.cetesb.sp.gov.br/Ar/ar_indice_padroes.mtc.asp. Acesso em: 15 de jun. de 2018.

KALNAY, E. CAI, M., 2003. Impact of urbanization and land-use change on climate. Nature 423, 528-531. <http://www.nature.com/nature/journal/v423/n6939/full/nature01675.html>. Acesso em: 15 de jan.2018.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.5	INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES – IPEN TÍTULO DO PROJETO: Skin-On-A-Chip: Plataforma Microfluidica para Avaliação de Equivalentes Dermo-Epidermicos
-----------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Sumário

Graças à evolução das técnicas terapêuticas e principalmente da Engenharia Tecidual, hoje, a substituição de modelos animais por métodos alternativos de experimentação tornou-se uma realidade. Para testes de novos ingredientes cosméticos para a pele, os modelos animais, desde 2009 na União Europeia, já não são mais utilizados. Essa realidade também já acontece no Brasil, onde a Rede Nacional de Métodos Alternativos (RENAMA) e o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) passaram a adotar métodos alternativos de experimentação, validados por guias internacionais, como a OECD. Assim, a partir de 2019 a utilização de modelos animais para testes na área cosmética será definitivamente banida, e a intenção é expandir esta diretiva para todas as áreas da saúde, como a produção de novos fármacos. Frente a esse panorama, a comunidade científica continua buscando alternativas para a obtenção de modelos in vitro que sejam fiéis nas respostas para compostos, materiais ou ingredientes irritantes, corrosivos ou sensibilizantes. No caso da pele, o equivalente dermoepidêmico, constituído tridimensionalmente por células humanas (queratinócitos e fibroblastos) representa o modelo in vitro onde tais testes devem ocorrer. Recentemente, a engenharia de tecidos tem obtido considerável sucesso no desenvolvimento de alternativas denominadas “human-on-a-chip” ou “tissue-on-a-chip”. Trata-se de dispositivos capazes de articular diversos tipos celulares e teciduais em um sistema circulatório, mimetizando a pele ao mesmo tempo em que simulam os efeitos de substâncias e sua absorção. Com a utilização de tais dispositivos juntamente com o cultivo celular, será possível superar as tecnologias existentes até o momento e ampliar, significativamente, os ensaios pré-clínicos e clínicos. O presente projeto tem como objetivo geral a abordagem da inovação no desenvolvimento e validação de um dispositivo “Skin-on-a-Chip” baseado em uma plataforma de microfluídica, a qual permitirá a manutenção de equivalentes de pele humana, compostos pelos compartimentos epidérmico e dérmico, com análises ópticas e bioquímicas em tempo real, para fins de teste de segurança de radiofármacos, fármacos, cosméticos e produtos para a saúde, avaliando os efeitos biológicos nas células e estrutura da pele, com o objetivo de se cumprir futuras exigências regulatórias nacionais e internacionais e posicionar competitivamente o IPEN no cenário interno e externo. Esperamos, com os resultados obtidos por meio das intervenções realizadas neste projeto, mudanças em curto prazo sobre indivíduos, grupos ou instituições, assim como acompanhar o estado da arte mundial na produção de

tecnologia de ponta interdisciplinar a partir das competências já desenvolvidas individualmente pelos pesquisadores do IPEN.

Introdução

Há muitos anos, ensaios que utilizam modelos animais têm servido como um meio de se determinar a eficácia e a segurança de diversas substâncias e produtos, principalmente na área farmacêutica, cosmética e de produtos para a saúde¹. Esses ensaios, conhecidos como ensaios pré-clínicos, tem a finalidade de proteger os consumidores de efeitos secundários indesejados ou mesmo de danos graves para a saúde. Assim todos os ingredientes químicos dos chamados produtos de consumo devem ser submetidos a uma avaliação toxicológica extensiva².

Recentemente, a utilização de métodos alternativos ao uso de animais tem se tornado cada vez maior e se tornou uma das maiores preocupações dos órgãos regulamentadores. Na União Europeia, desde 2009, apenas os testes in vitro são permitidos para demonstrar a segurança dos novos ingredientes cosméticos para a pele. No Brasil, a Rede Nacional de Métodos Alternativos (RENAMA) e o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) vêm adotando métodos alternativos validados por guias internacionais tais como a OECD. Segundo a resolução normativa nº18 do CONCEA de 2014, com o apoio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e outros órgãos de regulação e monitoramento, será obrigatório no Brasil a adoção dos métodos alternativos a partir de 2019^{2,3,4,5,6}.

Neste contexto, um dos desafios no estabelecimento de novos métodos de ensaio in vitro visa determinar parâmetros de avaliação de ingredientes, compostos ou materiais que sejam potencialmente irritantes, corrosivos ou sensibilizantes². Estes métodos de ensaio estão baseados na reconstrução in vitro de equivalentes dermoepidérmicos⁷. O modelo celular tridimensional in vitro é constituído por células do tipo queratinócitos e fibroblastos humanos não transformados que formam um extrato córneo em camadas que representam as principais classes lipídicas dos modelos in vivo⁸.

Na pesquisa em modelos biológicos tridimensionais, assim como para modelos de equivalentes dermoepidérmicos reconstruídos, a ciência de engenharia de tecidos vem se destacando nas últimas décadas e tem sido amplamente investigada no desenvolvimento de uma nova linha interdisciplinar chamada de “human-on-a-chip” ou “tissue-on-a-chip”, sem tradução específica para o português, mas que se refere à possibilidade de se avaliar o potencial tóxico de substâncias não apenas em tecidos humanos e células humanas, o que já é realizado atualmente, mas por meio de um dispositivo (“chip”) que articule

diferentes cultivos celulares e teciduais em um sistema circulatório, e pelo qual seja possível simular os efeitos de uma substância sobre a pele e de sua absorção.

O futuro desta tecnologia prediz a capacidade de recriar órgãos humanos, por meio de cultura de células inseridas nestes dispositivos que simulam características do organismo humano e, por apresentar preditivo muito superior às tecnologias atuais, visa ser aplicada em testes pré-clínicos e clínicos.

A engenharia de tecidos é uma área interdisciplinar que através da combinação da cultura celular ao uso dos biomateriais se mostra uma importante ferramenta a ser utilizada na reconstituição de órgãos e tecidos^{9, 10}. O conceito de engenharia de tecidos surgiu, em 1993, quando o médico cirurgião Joseph P. Vacanti e o engenheiro químico Robert S. Langer pesquisaram diversas formas de manipular células em laboratório, a fim de construir órgãos e tecidos para transplante e desde então a engenharia de tecidos vem trazendo novos entendimentos^{11, 12, 13}.

O Presente projeto será desenvolvido por equipes alocadas em e diferentes Centros de Pesquisas do Ipen, a saber Centro de Tecnologia das Radiações (CTR), Centro de Biotecnologia (CB) e Centro de Laser e Aplicações (CLA). Nestes centros, já são desenvolvidos projetos individuais que possibilitarão juntar esforços para a produção do Skin-on-a-chip.

A seguir, alguns exemplos do que vem sendo desenvolvido neste sentido:

No Laboratório de Processamento de Tecidos Biológicos, do CTR/IPEN, o Biobanco, aprovado pela Plataforma Brasil em 25/02/2013 sob o número CAAE: 10867212.3.0000.5421, garante o armazenamento correto das células originadas de tecidos biológicos humanos, e é uma exigência do Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

O Laboratório de Estudos Biológicos In Vitro, do CB/IPEN possui reconhecimento em Boas Práticas de Laboratório (BPL) junto ao INMETRO e ANVISA e garante a condução de teste e estudos aceitos por organismos internacionais tais como o FDA, ISO e a OECD. As manutenções e preparos serão realizados em sala limpa Classe 10.000, com meios de cultura apropriados à 37° C com 5% de CO₂.

No Laboratório de Microfluídica do CLA/IPEN estão sendo desenvolvidos sistemas microfluídicos completos para diversos tipos de aplicações em química, bioquímica e processos ambientais. Alguns exemplos são circuitos para ensaios tipo ELISA; para crescimento de nanocristais; para controle de tamanho de nanopartículas metálicas; para síntese do radiofármaco [¹⁸]FDG; para simulação de processos atmosféricos e de fluxo sanguíneo.

No Laboratório de Tomografia por Coerência Óptica (OCT-Optical Coherence Tomography), CLA/IPEN são desenvolvidos modelos matemáticos semi-empíricos para meios espalhadores, caracterização de tecidos biológicos quanto às suas propriedades ópticas visando o desenvolvimento de métodos de diagnósticos, abordando processamento de sinais e imagens.

Objetivo Geral

Este projeto está alinhado com o objetivo estratégico do Ipen em Pesquisa e Desenvolvimento, descrito no documento do Plano Diretor 2011-2020, 2ª. Edição de 24 de agosto de 2018, relacionados ao objetivo de tecnologias estratégicas área da saúde do Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações.

Este projeto abordará inovação no desenvolvimento e validação de um dispositivo “Skin-on-a-Chip” baseado em uma plataforma de microfluídica que permitirá a manutenção de equivalentes de pele humana, compostos pelos compartimentos epidérmico e dérmico, com análises ópticas e bioquímicas em tempo real, para fins de teste de segurança de radiofármacos, fármacos, cosméticos e produtos para a saúde, avaliando os efeitos biológicos nas células e estrutura da pele, com o objetivo de se cumprir futuras exigências regulatórias nacionais e internacionais e posicionar competitivamente o IPEN no cenário interno e externo.

Objetivo Específico

1. Cultura celular, viabilidade celular e preparo de tecidos humanos equivalentes

- 1.1. Captação de pele ou tecido adiposo para extração de células,
- 1.2. Cultivo “in vitro” das células extraídas dos tecidos, obedecendo às boas práticas de cultivo celular,
- 1.3. Testes biológicos de citotoxicidade e sensibilização dos componentes estruturais dos arcabouços e das próprias membranas, obedecendo às normas da OECD,
- 1.4. Validação “in vitro” dos modelos a serem utilizados com as células obtidas,
- 1.5. Produzir modelos de substitutos dermo-epidérmicos para testar os biossensores,
- 1.6. Incorporação dos modelos 2D e 3D aos dispositivos Skin-on-a-chip.

2. Microfabricação da Plataforma Skin-on-a-chip

2.1. Fabricação de Chips (devices-on-chips) a escalas micrométricas como sistemas biomiméticos em uma estrutura tridimensional (3D),

2.2. Incorporação de dispositivos que consistirão em canais 3D microfluídicos fabricados em vidro,

2.3. Adição ao circuito de válvulas, reatores, misturadores, bombas e aquecedores,

2.4. Adição de sistema automático de controle de vazão de reagentes com grande precisão.

3. Análises Bioquímicas por Biossensores de Óxido de Grafeno

3.1. Produção do nanocompósito a base de oxido de grafeno- funcionalizado com nanopartículas metálicas incorporada por radiação ionizante e com PEG-NH₂,

3.2. Testar os biossensores em produtos de cultura celular em escala laboratorial,

3.3. Introduzir os nos devices–on-chip em escala micrométrica.

4. Caracterização da pele equivalente cultivada no “chip”

4.1. Determinação das camadas epidérmicas e possíveis alterações estruturais na plataforma microfluídica Skin-on-a-chip, por meio da técnica de Tomografia por Coerência Óptica (OCT),

4.2. Determinação da efetividade do skin-on-a-chip quanto à sua utilização em testes “in vitro”.

Insumos

Custeio

Descrever recursos de custeio destinados a diárias e passagens com o objetivo de:

- a) Apoiar a participação de integrantes da equipe do projeto em estágios, cursos ou visitas no País, para aquisição de conhecimentos específicos e necessários ao desenvolvimento do projeto;

- b) Possibilitar a participação de consultores ou instrutores especializados, brasileiros ou estrangeiros, como forma de complementação da competência das equipes.

Finalidade	Item de Custeio (diárias/passagens)	Valor (R\$)
Participação em congressos das diferentes áreas	Inscrições, diárias e passagens	0
Cursos de curta duração para aperfeiçoamento dos integrantes do projeto	Inscrições, diárias e passagens	0
Consultoria especializada nas diferentes áreas que compõe o projeto	Diárias e passagens	0

Bolsas

Descrever a necessidade de agregação de especialistas, pesquisadores e técnicos, com vistas à execução dos objetivos específicos do projeto 1, bem como, o quantitativo de bolsas PCI por nível necessárias à inclusão destes recursos humanos.

Formação Acadêmica / Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	PCI categoria/nível	Meses	quantidade
Doutorado	Ciências da Saúde	1	D-C	60	1

Atividades de Execução

Descrever as atividades que levarão ao cumprimento dos objetivos específicos do projeto 1.

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Captação de pele ou tecido adiposo para extração de células	1	Células de 5 doadores por ano					

Cultivo “in vitro” das células extraídas dos tecidos, obedecendo às boas práticas de cultivo celular	1	Obtenção de 3 tipos celulares (queratinócitos, fibroblatos e mesenquimais) provenientes das biópsias dos doadores					
Testes biológicos de citotoxicidade e sensibilização dos componentes estruturais dos arcabouços e das próprias membranas, obedecendo às normas da OECD	1	Padronização de ensaios de citotoxicidade, sensibilidade e irritação					
Validação “in vitro” dos modelos a serem utilizados com as células obtidas	1						
Produzir modelos de substitutos dérmico-epidérmicos para testar os biossensores	1	2 substitutos para testes dos sensores					
Incorporação dos modelos 2D e 3D aos dispositivos Skin-on-a-chip	1	2 substitutos para o skin-on-a-chip					

Fabricação de Chips (devices-on-chips) a escalas micrométricas como sistemas biomiméticos em uma estrutura tridimensional (3D)	2	1 prova de conceito para dar continuidade na elaboração da plataforma					
Incorporação de dispositivos que consistirão em canais 3D microfluídicos fabricados em vidro	2	1 piloto					
Adição ao circuito de válvulas, reatores, misturadores, bombas e aquecedores	2	1 piloto					
Adição de sistema automático de controle de vazão de reagentes com grande precisão	2	1 piloto e 6 plataformas para testes					
Produção do nanocompósito a base de óxido de grafeno-funcionalizado com nanopartículas metálicas incorporada por radiação ionizante e com PEG-NH ₂	3	Material suficiente para elaboração do biossensores					

Testar os biossensores em produtos de cultura celular em escala laboratorial	3	Produção de 2 biossensores para escala laboratorial					
Introduzir os nos devices–on-chip em escala micrométrica	3	6 biossensores para a plataforma					
Determinação das camadas epidérmicas e possíveis alterações estruturais na plataforma microfluídica Skin-on-a-chip, por meio da técnica de Tomografia por Coerência Óptica (OCT)	4	Obtenção de 6 Skin-on-a-chip prontos para uso					
Determinação da efetividade do skin-on-a- chip quanto à sua utilização em testes “in vitro”	4	Obtenção de 6 Skin-on-a-chip prontos para uso					
Produção de Ciência e Tecnologia	1; 2; 3 e 4	Publicações em periódicos indexados, trabalhos apresentados em congressos, desenvolvimentos tecnológicos e patentes					

Cronograma de Atividades

Atividades	Semestre										
	2019		2020		2021		2022		2023		
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
Cultura celular, viabilidade celular e preparo de tecidos humanos equivalentes. Após a captação das respectivas células (pele: fibroblastos e queratinócitos; tecido adiposo: células mesenquimais), as mesmas deverão ser mantidas em cultura (ou congeladas para futura utilização). Sendo essas atividades necessárias em todos os experimentos da área biológica, estarão sempre presentes até o final do cronograma.											
Microfabricação da Plataforma Skin-on-a- chip.											
Análises Bioquímicas por Biossensores de Óxido de Grafeno											
Caracterização da pele equivalente cultivada no “chip” Por meio da utilização da técnica de Tomografia por Coerência Óptica (OCT) será possível a determinação das camadas epidérmicas e possíveis alterações estruturais na plataforma microfluídica Skin-on-a-chip. Assim será possível determinar a efetividade do skin-on-a-chip quanto à sua utilização em testes “in vitro”.											

Produtos

Denominam-se produtos, os frutos diretos e quantificáveis das atividades do projeto, entregues imediatamente pela realização de suas atividades [1].

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Células primárias armazenadas para testes. Por meio da captação e cultivo de diferentes tipos celulares a partir de doadores saudáveis, mantemos uma variedade celular, além de quantidade, sem a característica de linhagem, pois são células provenientes de cultura primária. Isso nos permite a participação em outros projetos, gerando colaborações e parcerias, nos beneficiando com a divulgação e reconhecimento de nossos trabalhos e de nosso centro, além de gerar publicações em revistas internacionais.	1	Células de 5 doadores por ano					
Ensaio de biocompatibilidade	1	Padronização de ensaios de citotoxicidade, sensibilidade e irritação					
Produção de substitutos dérmico-epidérmico. Uma vez determinada a eficácia desses substitutos, a patente segue como próximo passo.	1	2 substitutos para testes dos sensores e 2 substitutos para o skin-on-a-chip					

Desenho e provas de conceito da plataforma microfluidica com integração das tecnologias	2	1 prova de conceito para dar continuidade na elaboração da plataforma					
plataforma microfluidica Skin-on-a-chip	2	1 piloto e 6 plataformas para testes					
Processamento do material para biossensores	3	Material suficiente para elaboração do biossensores					
Produção de biossensores em escala laboratorial	3	Produção de 2 biossensores para escala laboratorial e 6 biossensores para a plataforma					
Determinação da efetividade dos biossensores	4	Obtenção de 6 Skin-on-a-chip prontos para uso					
Redação de papers e/ou patentes; apresentação de resultados em congressos e eventos científicos de interesse do projeto	1; 2; 3 e 4	2 publicações em periódicos indexados; 2 tecnologias; 1 patente; 6 apresentações de trabalhos em congressos					

Resultados Esperados

Os resultados são mudanças observadas no curto prazo sobre indivíduos, grupos ou instituições, como resultado da intervenção realizada [1].

Resultados	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Fortalecer a infraestrutura técnica, laboratorial e de recursos humanos para o desenvolvimento de tecnologias e inovações relacionadas aos processos de pesquisa, desenvolvimento, validação e registro das tecnologias de saúde produzidas pelo IPEN	1; 2; 3 e 4	Elaboração de Documentação da Qualidade – Registros, verificações e padronizações estatísticas e POPs					
Aumentar a capacidade laboratorial para avaliação de segurança de radiofármacos e produtos para a saúde, análise da qualidade e apoio ao desenvolvimento de novas tecnologias e novos produtos	1; 2; 3 e 4	Produção da plataforma Skin-on-a-chip					

<p>Aprimorar os marcos regulatórios de biossegurança</p>	<p>1; 2; 3 e 4</p>	<p>Elaboração de Documentação da Qualidade – Registros, verificações e padronizações estatísticas e POPs e comparar os resultados obtidos na plataforma com os testes exigidos atualmente sobre biossegurança</p>					
<p>Acompanhar o estado da arte mundial na produção de tecnologia de ponta interdisciplinar a partir das competências já desenvolvidas individualmente pelos pesquisadores do IPEN</p>	<p>1; 2; 3 e 4</p>	<p>2 publicações em periódicos indexados; 2 tecnologias; 1 patente; 6 apresentações de trabalhos em congressos</p>					

Custeio

Recursos de custeio destinados exclusivamente a diárias e passagens com o objetivo de:

Apoiar a participação de integrantes da equipe do projeto em estágios, cursos ou visitas no País, para aquisição de conhecimentos específicos e necessários ao desenvolvimento do projeto;

Possibilitar a participação de consultores ou instrutores especializados, brasileiros ou estrangeiros, como forma de complementação da competência das equipes.

Custeio	Valor (R\$)
Diárias	140.000,00
Passagens	30.000,00
Total (R\$)	170.000,00

Bolsas

PCI	Categoria/ Nível	Mensalidade (R\$)	Meses	Quantidade	Valor (R\$)
PCI-D	A	5.200,00			
	B	4.160,00			
	C	3.380,00	60	1	202.800,00
	D	2.860,00			
	E	1.950,00			
	F	900,00			
PCI-E	1	6.500,00			
	2	4.550,00			
Total (R\$)					202.800,00

Referências Bibliográficas

ANVISA (Agencia Nacional de Vigilância Sanitária). Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos. Brasília, 2ª edição, p. 9-71, 2012.

MEWES, K.R.; FISCHER, A.; ZÖLLER, N.N.; LAUBACH, V.; BERND, A.; JACOBS, A.; VAN ROMPAY, A.; LIEBSCH,

M.; PIROW, R.; PETERSOHN, D. Catch-up validation study of an in vitro skin irritation test method based on an open source reconstructed epidermis (phase I). Toxicology in Vitro, p. 238–253, 2016.

RENAMA. Rede Nacional de Métodos Alternativos. Disponível em: <http://renama.org.br/2012/09/metodos-alternativos/>. Acesso em: 14 de agosto de 2016.

BRASIL. Resolução Normativa Nº 17, de 3 de julho de 2014. Dispõe sobre o reconhecimento de métodos alternativos ao uso de animais em atividades de pesquisa no Brasil. Diário Oficial da União. Nº 126, Seção 1, 4 de julho de 2014.

BRASIL. Resolução Normativa nº 18, de 24 de setembro de 2014. Reconhece métodos alternativos ao uso de animais em atividades de pesquisa no Brasil. Diário Oficial da União. Nº 185, Seção 1, 25 de setembro de 2014.

COMISSÃO EUROPEIA. Relatório sobre o Desenvolvimento, a Validação e a Aceitação Legal de Métodos Alternativos aos Ensaios em Animais no Domínio dos Produtos Cosméticos (2008). Relatório da Comissão ao Parlamento Europeu e ao Conselho. Bruxelas, 2010.

ISAAC, C.; REGO, F.M.; LADEIR, P.R.S.; ALTRAN, S.C.; OLIVEIRA, R.C.; ALDUNATE, J.L.C.B.; PAGGIARO, A.O.;

FERREIRA, M.C. Construção de substituto da pele composto por matriz de colágeno porcino povoada por fibroblastos dérmicos e queratinócitos humanos: avaliação histológica. Rev. Bras. Cir. Plást. p. 504, 2012. OECD 439 - In vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method. 2015.

SILVA, F.M. Desenvolvimento, Caracterização e Estudo Pré-Clínico de Dispositivos Implantáveis

Biocompatíveis Baseados no Polímero Poli(E- Caprolactona). Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. Universidade de São Paulo. São Paulo. 2011.

OLIVEIRA, C.S.; NASCIMENTO, M.; JUNIOR, E.A.; CRUSOÉ, M.; BAHIA, P.; ROSA, F.P. Avanços e aplicações da bioengenharia tecidual. Revista de Ciências Médicas e Biológicas. p. 28-36, 2010.

LANGER, R.; VACANTI, J.P. Tissue Engineering. Science, v. 260, p. 920-926, 1993.

LANGER, R. Tissue Engineering. Mol. Ther., v. 1, p. 12-15, 2000.

BHATIA, S.N. INGBER. Microfluidic organs-on-chips. Nature Biotechnology, v. 32 (8), p. 760-772, 2014.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.6	DIRETORIA DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO – DPD
	TÍTULO DO PROJETO: Infraestrutura de Apoio à Gestão e Preservação do Conhecimento Nuclear Brasileiro

Introdução

O crescente interesse pelos dados coletados ou gerados pelas atividades de pesquisa na última década – por toda a sociedade e não só pelos segmentos acadêmicos e científicos criou uma demanda por estruturas organizacionais, tecnológicas e por capital humano que pudessem dar conta da gestão, sustentabilidade e utilização ampla desses novos ativos informacionais. Em razão disso, a área Nuclear enquanto grande produtora e consumidora em potencial de dados de pesquisa nucleares necessita de infraestruturas voltadas para a preservação desses dados, tornando-os parte integrante da memória científica da área e insumos para novas pesquisas. O presente projeto se coloca diante desse grande desafio que é gerenciar o conhecimento Nuclear, atualmente formado em boa parte por dados nascidos em formatos digitais. Assim, o presente projeto tem por objetivo a construção de uma plataforma para preservação do conhecimento nuclear brasileiro. A metodologia utilizada para reunião desse produção científica é denominada curadoria digital de dados de pesquisa e trará diversos benefícios para a pesquisa na área Nuclear e para a sociedade brasileira, como a integração de toda a informação científica e tecnológica produzida em território nacional; a transparência uso de recursos para a pesquisa; o reuso potencial de dados na pesquisa; o encurtamento do ciclo da produção do conhecimento, da comunicação científica e do retorno em benfeitorias para a sociedade.

Objetivo Geral

Oferecer para a comunidade Nuclear uma base de informações e conhecimentos que possa apoiar o desenvolvimento dos projetos prioritários da CNEN, servindo também como mecanismo de visibilidade e transparência das atividades desenvolvidas no Setor Nuclear Brasileiro

Objetivos Específicos

1. (OB1) Implementar uma plataforma integradora do conhecimento técnico-científico gerado a partir das atividades de pesquisa que se desenrolam nas unidades da CNEN
2. (OB2) Preservar e disseminar o conhecimento Nuclear Brasileiro desenvolvido no âmbito da CNEN;
3. (OB3) Apoiar o desenvolvimento das pesquisas definidas como áreas prioritárias pela Instituição, a saber: Reator Multipropósito Brasileiro – RMB, Rejeitos de Baixo e Médio Níveis de Radiação – RBMN, pesquisa e a produção de Radiofármacos, Laboratório de Fusão Nuclear (LFN);
4. (OB4) Aumentar a produtividade da CNEN no que tange ao subdomínio da Gestão do Conhecimento Nuclear e tornando-a referência nesses estudos.

Insumos

Custeio

Finalidade	Item de Custeio (diárias/passagens)	Valor (R\$)
Capacitação para desenvolvimento de repositórios no IBICT (Brasília)	Diárias	0
	Passagens	0

Bolsas

Formação Acadêmica / Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	PCI categoria/nível	Meses	Quant
--------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	-------

Graduação, Especialização ou Mestrado	Tecnologia da Informação Com experiência em Linux, Postgre, SQL, Java, PHP, CSS, JavaScript	Atualização de versões de sistema Estudo de ferramentas de agregação de repositórios Implementação de Ferramenta de agregação Desenvolvimento de serviços sob as plataformas	D-D	60	1
Graduação	Ciências Exatas e da Saúde	Estudo de ferramentas de agregação de repositórios Desenvolvimento de serviços sob as plataformas	DD	60	1

Atividades de Execução

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Atualização de versão do sistema dSpace atualmente utilizado como plataforma para o repositório Carpe diEN	OB2	dSpace atualizado	X				

Modelagem do sistema dSpace para preservação do conhecimento gerado em outras unidades da CNEN (Sede e IRD)	OB1, OB2 e OB3	Repositório institucional da CNEN Repositório Institucional do IRD	X	X			
Integração dos repositórios existentes no âmbito da CNEN – CORE	OB1, OB2 e OB3	Desenvolvimento de Plataforma Integradora de nome CORE – Consórcio de Repositórios da área Nuclear			X		
Integração dos repositórios ao sistema archivematica	OB2	Repositórios CORE Confiável				X	X
Modelagem de Sistema CRIS	OB3	Plataforma de consulta à informações sobre as pesquisas desenvolvidas em toda a CNEN				X	
Integração do CORE ao sistema CRIS	OB3	Plataforma integrada de dados de pesquisa e informações sobre as pesquisas realizadas na CNEN					X

Cronograma de Atividades

Atividades	METAS				
	2019	2020	2021	2022	2023
	1	2	1		
Atualização de versão do sistema dSpace atualmente utilizado como plataforma para o repositório Carpe diEN	X				
Modelagem do sistema dSpace para preservação do conhecimento gerado em outras unidades da CNEN, como Sede e IRD	X	X			
Integração dos repositórios existentes no âmbito da CNEN - CORE		X			
Lançamento do CORE – Consórcio de Repositórios da área Nuclear			X		
Lançamento do CORE Confiável				X	
Lançamento da Plataforma Integrada de dados de informação sobre a pesquisa					X

Produtos

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	2019	2020	2021	2022	2023
CORE – Plataforma Integrada para Gestão e Preservação do Conhecimento Nuclear Brasileiro	OB1, OB2 e OB3	Acesso Via Web da produção científica de toda a CNEN		X	X		
Integração dos repositórios ao sistema archivematica	OB2	Repositório integrado					X
Modelagem de Sistema CRIS	OB3	Sistema CRIS modelado					X

Pesquisa em Gestão do Conhecimento Nuclear	OB1, OB2 e OB3	Artigos publicados		X	X	X	X
-----------------------------------------------------	----------------	--------------------	--	---	---	---	---

Resultados Esperados

Resultados	Objetivo Específico	Indicadores	2019	2020	2021	2022	2023
Ambiente de difusão do conhecimento Nuclear	OB2	Acesso Via Web da produção científica de toda a CNEN		X	X	X	X

Referências Bibliográficas

DE VASCONCELLOS VIANNA, Sheila Maria; DE CARVALHO, Rogerio Atem. Benefícios da implantação de repositório institucional na preservação da memória institucional. In: Anais do Congresso Brasileiro de Biblioteconomia, Documentação e Ciência da Informação-FEBAB. 2013. p. 4733-4748.

DIRECTORY OF OPEN ACCESS REPOSITORIES. (s.d.). OpenDOAR. Acesso em Novembro de 2016,

disponível em <http://www.opendoar.org/>

DSPACE. <http://www.dspace.org/introducing>. Acesso em out de 2018, disponível em http://www.dspace.org/sites/dspace.org/files/media/Dspace%20Diagram_0.pdf.

DURASPACE. (2016). DURASPACE. Acesso em novembro de 2016, disponível em <https://wiki.duraspace.org> DuraSpace. (2016). DuraSpace History. Acesso em 2016, disponível em [DURASPACE.ORG: http://www.duraspace.org/history](http://www.duraspace.org/history).

FONSECA, E. N. (2007). Introdução à Biblioteconomia (2 ed.). Brasília: Bricquet de Lemos.

IBICT. (2016). Sobre Repositórios Digitais. Acesso em 14 de Novembro de 2016, disponível em IBICT - Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia: <http://www.ibict.br/informacao-para-ciencia-tecnologia-e-inovacao%20/repositorios-digitais>

INSTITUTO BRASILEIRO DE INFORMAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA - IBICT Repositórios digitais. Site

institucional. Brasília: 2009. Disponível em: <http://www.ibict.br/informacao-para-ciencia-tecnologia-e-inovacao%20/repositorio-digitais-digitais> >Acesso em out. 2018.

KURAMOTO, H. Acesso livre: como tudo começou. Brasília, 2012. Blog. Disponível em: <Acesso em: out. 2018.

LEITE, F. C. (2009). Como gerenciar e ampliar a visibilidade da informação científica brasileira: repositórios institucionais de acesso aberto. Brasília: Ibict.

REGISTRY OF OPEN ACCESS REPOSITORIES. (s.d.). ROAR. Acesso em Novembro de 2016, disponível em <http://roar.eprints.org/>.

RODRIGUEZ-GAIRÍN, J. M., & DUESA, A. S. (2008). DSpace: un manual específico para gestores de la información y la documentación. BiD: textos universitaris de biblioteconomia i documentació(20). Acesso em novembro de 2016, disponível em <http://bid.ub.edu/20rodri2.htm>

SAYÃO, L. F., & MARCONDES, C. H. (2009). Softwares livres para repositórios institucionais: alguns subsídios para a seleção. In: L. Sayão, L. B. Toutain, F. G. Rosa, & C. H. Marcondes (Eds.), Implantação e gestão de repositórios institucionais: políticas, memória, livre acesso e preservação (pp. 23-54). Salvador: EDUFBA.

SILVA, T. E., & TOMAÉL, M. I. (2008). Repositórios Institucionais e o Modelo Open. In: M. I. Tomaél,

Fontes de Informação na Internet (pp. 123-149). Londrina: EDUEL.

SOBRAL, Renato Machado; DOS SANTOS, Cibele Araújo Camargo Marques. Repositórios institucionais digitais de informação científica: implementação



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA
E INOVAÇÃO



com o software Dspace como solução técnica. PRISMA. COM, n. 35, p. 152-184, 2018.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.7	CENTRO REGIONAL DE CIÊNCIAS NUCLEARES DO NORDESTE - CRCN-NE
	TÍTULO DO PROJETO: Desenvolvimento de um Programa de Garantia da Qualidade e Avaliação da Dose Glandular Média em Mamografia Digital e Tomossíntese Mamária no Estado de Pernambuco

Introdução

Na atualidade o exame mamográfico continua sendo o método mais efetivo de diagnóstico precoce do câncer de mama. Com isso o alto padrão de qualidade é indispensável para eficácia do diagnóstico tornando-se assim imprescindível que protocolos rígidos e pré-estabelecidos sejam seguidos. Nesse contexto, as mamografias analógicas, Radiografia Convencional; e, nos últimos anos, as mamografia digitais, Radiografia Computadorizada (CR) e Radiografia Digital (DR), e a Tomossíntese Mamária (TDM) já estão presentes em muitos estabelecimentos de assistência à saúde no Brasil, resultando em uma preocupação na qualidade de imagem desses exames, critério fundamental para o rastreamento do câncer de mama em mulheres na faixa etária de interesse. No entanto, tais tecnologias digitais ainda não dispõem de métodos e protocolos bem estabelecidos pelos órgãos reguladores nacionais para avaliação dos equipamentos mamográficos e qualidade de exames, sendo objeto de estudos também em diversos países. No Brasil, a publicação da Portaria Nº 2.898/13 [MS, 2013], atualizou e instituiu o Programa Nacional de Qualidade em Mamografia (PNQM), cujo objetivo é avaliar o desempenho da prestação dos serviços de diagnóstico por imagem que realizam exames mamográficos com base em critérios e parâmetros referentes à qualidade da estrutura, do processo, dos resultados obtidos, da imagem clínica e do laudo médico. Porém, quando se introduz uma técnica nova são necessários estudos para avaliar o seu desempenho, além de providenciar um levantamento para determinar a dose de radiação que os pacientes estão sendo submetidos. São poucos os estudos relacionados ao controle de qualidade em mamografia digital e em tomossíntese no Brasil, e ainda não foram estabelecidos protocolos nacionais específicos. Sendo assim, esse projeto visa à aplicação e desenvolvimento de sistemas para controle de qualidade em mamografia digital (CR e DR) e Tomossíntese de Mama que contenham procedimentos de medidas e análise da qualidade das imagens de paciente objetivando ainda o cálculo da dose glandular média individualizada e para o uso nos serviços de mamografia em Pernambuco e outros estados da federação. Este projeto visa ainda a transferência deste conhecimento por meio de serviços como

treinamentos de fiscais, técnicos e médicos radiologista em mamografia, em cooperação com órgãos, clínicas e hospitais. Ressaltamos que no momento atual estão em fase de implantação os procedimentos de avaliação da qualidade em sistema de Radiografia Computadorizada que englobam o Mamógrafo e todos os sistemas de avaliação de imagens mamográficas, analógicas e digital, bem como a aprovação de um projeto de cooperação com a Secretaria de Saúde do Recife por via de sua Diretoria Executiva de Vigilância à Saúde.

Objetivo Geral

Diante do exposto acima, este trabalho tem como objetivo a avaliação da relação Risco/Benefício dos exames mamográficos em função do tipo de tecnologia, Radiografia Computadorizada (CR), Radiografia Digital (DR) e Tomossíntese DE Mama (TDM), desenvolvendo um programa de avaliação e controle de qualidade envolvendo a determinação de parâmetros, técnicos (fantomas) e clínicos (pacientes), de qualidade da imagem; a implantação da metodologia de testes de constância dos equipamentos; o desenvolvimento de dispositivos e técnicas para a análise das imagens; a metodologia para a otimização dos exames; e a metodologia de verificação periódica da qualidade dos serviços. O passo seguinte é disseminar o procedimento adequado da dosimetria e dos testes de controle de qualidade em serviços que utilizam as técnicas citadas acima e estimar valores de dose associados a estas modalidades em função dos protocolos propostos e/ou utilizados nos exames e dos distintos sistemas disponíveis. Essa ação irá disponibilizar para o órgão de fiscalização sanitária e serviços de radiológica diagnóstica do Estado de Pernambuco um programa de cooperação técnica para a formação de recursos humanos na área de Mamografia, favorecendo sua eficácia para detecção precoce do câncer de mama. O resultado final visa disponibilizar a avaliação da relação Risco/Benefício dos exames mamográficos em função do tipo de tecnologia em exames de Mamografia e Tomossíntese Mamária no Estado de Pernambuco em consonância com as linhas de pesquisa do CRCN-NE/CNEN: Metrologia e Dosimetria das Radiações Ionizantes; e Radiações Ionizantes na Saúde e Biologia.

Objetivos Específicos

Objetivo Específico 1:

Desenvolver um programa de avaliação e controle de qualidade para mamografia digital (CR e DR) e Tomossíntese de Mama, com mecanismos e indicadores envolvendo a determinação de parâmetros, técnicos (fantomas) e clínicos (pacientes), da qualidade da imagem e avaliação da dose em mamografias digital e exames de tomossíntese mamária, uma vez que não há procedimentos específicos nacionais, mas têm sido publicados vários trabalhos que abordam o controle de qualidade dos sistemas, tais quais: EUREF, 2016; STRUDLEY, 2015; RODRIGUEZ, 2016; MAKI, 2016.

Objetivo Específico 2:

Estimar os valores de dose glandular em simuladores e para pacientes em exames 2D e TDM por imagem ou varredura, e comparar os valores com referências da publicados pela Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA) e com os valores de dose em pacientes reportados na literatura. Os dados relativos aos exames se extrairão do cabeçalho DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine), das imagens armazenadas no Sistema de Comunicação e Arquivamento de Imagens PACS (Picture Archiving and Communication System).

Objetivo Específico 3:

Aperfeiçoar a metodologia de testes de controle de qualidade em mamografia, com a criação de dispositivos e técnicas para a análise das imagens. Para estimativa de dose glandular para os exames de mamografia digital e tomossíntese de mama serão colhidos dados de amostras de imagens nos equipamentos avaliados segundo o fluxo de pacientes em cada instituição avaliada.

Objetivo Específico 4:

Implantar a metodologia para a otimização dos exames; e a metodologia de verificação periódica da qualidade dos serviços do CRCN-NE/CNEN.

Objetivo Específico 5:

Disseminar o procedimento adequado da dosimetria e dos testes de controle de qualidade em serviços que utilizam as técnicas de mamografia digital, e tomossíntese mamária e estimar valores de dose associados a estas modalidades em função dos protocolos utilizados nos exames e dos distintos sistemas disponíveis.

Insumos

Custeio

Para o desenvolvimento do trabalho se faz necessário à disponibilização de recursos de custeio destinados a diárias e passagens com o objetivo de apoiar a participação de integrantes da equipe do projeto em estágios, cursos ou visitas no País, nos institutos da CNEN ou nos demais centros de pesquisas e desenvolvimento na área de imagens médicas no Brasil, para aquisição de conhecimentos específicos e necessários ao desenvolvimento do projeto, bem como para a participação em congressos e eventos científicos da área nuclear. Tais participações têm como objetivo a atualização de temas relativos a esse projeto e trocas de experiências com outros pesquisadores. Tais recursos também possibilitam a participação de consultores ou instrutores especializados, brasileiros ou estrangeiros, como forma de complementação da competência da equipe.

Finalidade	Item de Custeio (diárias/passagens)	Valor Anual (R\$)
Visita científica anual de um integrante do projeto, a outro Laboratório ou vinda de um consultor externo para estabelecimento de comparações ou discussões dos procedimentos estabelecidos.	5 diárias por ano, por 5 anos e 2 passagem nacional (ida e volta) anual por 5 anos	0

Bolsas

O investimento na pesquisa e o desenvolvimento nessa área é altamente viável a fim de reduzir a mortalidade feminina, além da economia do montante gasto pelo país, em especial pelo SUS.

Atualmente se gasta uma enorme quantia em exames que podem não servir aos propósitos desejados na melhoria da saúde pública. Ainda na questão econômica, exames com resultados falso-positivos podem gerar biópsias

desnecessárias, aumento de gastos e reflexos psicológicos incalculáveis para pacientes e familiares (justificativa)

Formação Acadêmica / Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	PCI categoria/nível	Meses	quantidade
Graduado	Tecnólogo em Radiologia	1	D-D	60	1

Atividades de Execução

As atividades estão elencadas para cada objetivo específico citado acima.

Objetivo Específico 1:

Atividade 1- Estabelecer os testes para o controle de qualidade dos sistemas de mamografia digital CR e DR do CRCN-NE/CNEN.

Atividade 2- Estabelecer os testes para o controle de qualidade dos sistemas de tomossíntese de mama do CRCN-NE/CNEN.

Atividade 3- Efetuar o levantamento dos Serviços de Mamografia Digital e Tomossíntese Mamária do Estado de Pernambuco.

Atividade 4- Firmar projetos de cooperação entre o CRCN-NE/CNEN e órgãos de fiscalização e serviços de radiodiagnóstico.

Objetivo Específico 2:

Atividade 5- Apoiar o desenvolvimento e/ou implantação de ferramentas para avaliação e medida da dose glandular de outros autores.

Atividade 6- Recolher dados para análise em serviços de mamografia digital credenciados.

Atividade 7- Replicar o método para estimar a glandularidade individual a partir das informações contidas nos planos reconstruídos nos exames 3D de tomossíntese com base nos resultados em experimentos prévios que serão realizados em um mamógrafo digital e CR do CDTN.

Objetivo Específico 3:

Atividade 8- Replicar dispositivos e técnicas para a análise das imagens.

Objetivo Específico 4:

Atividade 9- Implantar a metodologia para a otimização dos exames.

Atividade 10- Implantar a metodologia de verificação periódica da qualidade dos serviços.

Objetivo Específico 5:

Atividade 11- Desenvolver material de divulgação.

Atividade 12- Realização de cursos e treinamentos.

Atividade 13- Estudar a viabilidade de construção de um simulador antropomórfico para avaliar a qualidade de imagem mamográfica.

Atividade 14- Avaliar a possibilidade de implementar uma metodologia postal para avaliação dose glandular nos serviços de mamografia no estado baseado em trabalhos existentes.

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
1	1	Protocolos, Procedimentos, Formulários, e material didático.	3	3	2	2	1

2	1	Protocolos, Procedimentos, Formulários, e material didático.		2	1	1	1
3	1	Registro de serviços de radiodiagnósticos.	20	10	10	5	5
4	1	Projetos firmados ou em andamento	1	1	1	1	1
5	2	Parcerias com outras instituições e pesquisadores.	1	1	1	1	1
6	2	Equipamentos avaliados.	2	4	8	10	10
7	2	Método replicado.	1	1	1	1	1
8	3	Dispositivos e técnicas para a análise das imagens replicados.	1	1	1	1	1
9	4	Metodologia implantada.		1			
10	4	Metodologia implantada.			1		
1 1	5	Avaliação realizada.			1	1	1
1 2	5	Avaliação realizada.			1	1	1

Cronograma de Atividades

Atividades	Semestre									
	2019		2020		2021		2022		2023	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	x	x								
2	x	x	x	x						

3	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
4	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
5	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
6	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
7					x	x	x	x	x	x
8	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
9					x	x	x	x	x	x
10	x	x								
11			x	x	x	x	x	x	x	x
12	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
13							x	x	x	x
14			x	x	x	x	x	x	x	x

Produtos

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Apresentações em eventos científicos.	Todos: 1 por ano	Participações em eventos científicos.	1	1	1	1	1
Publicações nacionais ou internacionais.	Todos: 1 por ano	Publicações realizadas.	1	1	1	1	1

Resultados Esperados

Resultados	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023

Protocolo de testes para controle de qualidade em mamografia digital pronto e testado.	1	Protocolo de testes para controle de qualidade em mamografia digital.	1	1			
Protocolo de testes para controle de qualidade em tomossíntese de mama pronto e testado.	1	Protocolo de testes para controle de qualidade em tomossíntese de mama.		1	1		
Banco de dados com os Serviços de mamografia do Estado de Pernambuco	1	Serviços de mamografia registrados e atualizações.	1	1	1	1	1
Projetos de Cooperação	1	Projetos firmados e/ou renovados.	1	1	1	1	1
Metodologia de medida da dose glandular implantada e testada.	2	Metodologia de medida da dose glandular e revisões.	1	1	1	1	1
Dispositivos de análise da imagem implantado e testado.	3	Dispositivos de análise da imagem e revisões.	1	1	1	1	1

Metodologia para a otimização dos exames implantada e testada.	4	Metodologia para a otimização dos exames e revisões.	1	1	1	1	1
Metodologia de verificação periódica da qualidade dos serviços implantada e testada.	4	Metodologia de verificação periódica da qualidade dos serviços e revisões.	1	1	1	1	1
Materiais de divulgação prontos	5	Materiais de divulgação e revisões.	1	1	1	1	1
Cursos e Treinamentos.	5	Cursos e treinamentos realizados.	1	1	1	1	1
Estudo da viabilidade de construção de um simulador antropomórfico para avaliar a qualidade de imagem mamográfica pronto.	6	Estudo realizado e reavaliado.			1	1	1

Avaliação a possibilidade de implementar uma metodologia postal para avaliação dose glandular nos serviços de mamografia pronto.	6	Estudo realizado e reavaliado.			1	1	1
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	--------------------------------	--	--	---	---	---

Equipe

Nome	Cargo/Função	Lotação
D.Sc. Cláudio José mesquita Menezes	Tecnologista/Supervisor	CRCN-NE/CNEN
M.Sc. Renata Ramos da Silveira	Analista em C & T/	CRCN-NE/CNEN
Marcelo Gomes Santana	Técnico em C & T/Apoio Técnico	CRCN-NE/CNEN
José Ricardo Silvério dos Santos	Tecnólogo/Bolsista PCI DD	CRCN-NE/CNEN
Poliana Gabrielle de Freitas Torres	Estagiária/Apoio Técnico	CRCN-NE/CNEN
D.Sc. Maria do Socorro Nogueira	Pesquisadora/Consultora	CDTN
D.Sc. João Emílio dos Santos	Pesquisador/Consultor	IRD

Referências Bibliográficas

Bosmans H, De Hauwere A, Lemmens K, Zanca F, Thierens H, Van Ongeval C, Van Herck K, Van Steen A, Martens P, Bleyen L, Vande Putte G, Kellen E, Mortier G, Van Limbergen. Technical and clinical breast cancer screening performance indicators for computed radiography versus direct digital radiography. Eur Radiol. 2013 Oct;23(10):2891-8.

Breast Cancer Risk from Different Mammography Screening Practices. Radiation Research, v 174, p367– 376 , 2010.

MS (Ministério da Saúde).. Diretrizes de Proteção Radiológica em Radiodiagnóstico Médico. Portaria nº. 453/98, DOU 01/06/1998, BRASIL, 1998

BRASIL. Ministério da Saúde. Radiodiagnóstico médico: segurança e desempenho de equipamentos. Brasília: ANVISA 2005. 101p. Brasil, Ministério da Saúde, Portaria nº 531 de 26/03/2012. 2012.

Chakrabarti K, Ochs R, Pennello G, Samuelson F. FDA executive summary: meeting of the radiological devices advisory panel. Gaithersburg, MD: Food and Drug Administration, 2010.

COMMISSION OF EUROPEAN COMMUNITIES. European guidelines on quality criteria for diagnostic radiographic images. EUR16260, 1996.

COMMISSION OF EUROPEAN COMMUNITIES. European Protocol on Dosimetry in Mammography. EUR16263, 1996.

DANCE D. R., SKINNER C. L., YOUNG K. C., BECKETT J. R., KOTRE C. J. Physics Medical Biology, v 45, p 3225–3240, 2000.

DANCE D. R., SKINNER C. L., YOUNG K. C., Van Engen R.E. Further factors for the estimation of mean glandular dose using the United Kingdom, European and IAEA dosimetry protocols, Physics Medical Biology, 54: 4361–4372, 2009.

DI MAGGIO, C. State of the art of current modalities for diagnosis of breast lesions. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. V 31, p. 56- 59, 2004.

Directiva 2013/59/EURATOM del Consejo de 5 de diciembre de 2013 por la que se establecen normas de seguridad básicas para la protección contra los peligros derivados de la exposición a radiaciones ionizantes y se derogan las Directivas 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom y 2003/122/Euratom. Diario Oficial de la Union Europea Nr. 13. 17.1.2014. ES. http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=DOUE-L-2014-80059 . Accedido 23 Enero 2014 Radiological Protection in Medicine. ICRP Publication 105. Ann. ICRP 37 (6), 2007.

Diretrizes Básicas de Proteção Radiológica em Radiodiagnóstico Médico e Odontológico. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 453 de 01/06/1998.

ESTADO DE MINAS. Anvisa alerta sobre risco de trombose em usuárias de anticoncepcionais. Disponível em: <http://www.em.com.br/app/noticia/nacional/2011/10/31/interna_nacional,259148/anvisa-alerta-sobre-risco-de-trombose-em-usuarias-de-anticoncepcionais.shtml> Acesso em: 24 de jan. 2012 .

European Community 1997 Council Directive 97/43Euratom of 30 June on health protection of individuals against the dangers of ionizing radiation in relation to medical exposure, and repealing Directive 84/466/Euratom Off J. Eur. Commun. L 180 22-27.

Feng SS, Sechopoulos I. Clinical digital breast tomosynthesis system: dosimetric characterization. *Radiology*. 2012;263(1):35-42.

Garayoa J, Castillo M., Valverde J, y Chevalier M. Tomosíntesis de mama: ahorro de dosis y calidad de imagen de la imagen sintética. I Congreso de la Mama. Madrid (España), Octubre. 2013.(<http://www.congresomama.org/>)

GENNARO, G.; FERRO, F.; CONTENTO, G.; FORNASIN F. AND DI MAGGIO, C. *Physics in Medicine and Biology*, v. 52, p. 1387–1407, 2007.

Gennaro G, Toledano A, di Maggio C et al. Digital breast tomosynthesis versus digital mammography: a clinical performance study. *Eur Radiol* 2010; 20:1545–1553

Gur D, Abrams GS, Chough DM et al. Digital breast tomosynthesis: observer performance study. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:586–591

HURWITZ et al. *Radiology*: Volume 245: Number 3—December 2007.

IAEA-TECDOC-1381: Quality Assurance Programme for Screen Film Mammography. IAEA HUMAN HEALTH SERIES No. 2, 2009.

IAEA-TECDOC-1482. IAEA HUMAN HEALTH SERIES No. 17, 2011.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Dosimetry in Diagnostic Radiology: Na International Code of Practice. Viena: IAEA Technical Report Series n0 457, 2007

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, International Basic Safety Standards for Protection Against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, Safety Series No. 115, Vienna (1996).

International Atomic Energy Agency. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards - Interim (Vienna: IAEA) General Safety Requirements Part 3. IAEA Safety Standards Series GSR Part 3 http://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/p1531interim_web.pdf. Acessado 23 Enero 2014.

ICRP, International Commission on Radiological Protection, 2000. Avoidance of radiation injuries from medical interventional procedures. ICRP publication 85. Ann. ICRP 30, 7–67.

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

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP 60. Oxford: Pergamom Press, 1991.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS. Patient dosimetry for X

rays used in medical imaging. Bethesda, Maryland: ICRU publications, Report 74, 2005.

INCA. Estimativa 2010. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2010>. Acesso em 30 de novembro de 2011.

INSTITUTO SURAMERICANO DE GOBIERNO EN SALUD. Vigilancia en salud en Suramérica: epidemiológica, sanitária y ambiental. Rio de Janeiro: ISAGS, 2013.

KOOMEN, M.; PISANO, E.; KUZMIAK, C.; PAVIC, D.; MCLELLAND R. Journal of Clinical Oncology, 23:1674- 1677, 2005.

MARSHALL, N. W.; MONNIN, P.; BOSMANS, H.; BOCHUD, F. O. and VERDUN, F. R. Physics in Medicine

and Biology, v. 56, p. 4201–4220, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Qualidade em Mamografia. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0531_26_03_2012.html. Acesso em: 06 de nov. 2012.

MORAN P., CHEVALIER M., TEN J.I., FERNANDEZ J.M., and VAÑO E. A Survey of Patient Dose and Clinical Factors in a Full-Field Digital Mammography System. *Rad Prot Dos*, Volumen: 114, Nos. 1-3, Pág.: 375 – 379, 2005.

NHSBSP. National Health Service Breast Screening Programmes. (2003). Review of Radiation Risk in Breast Screening. NHSBSP Publication No 54. NHS Cancer Screening Programmes. ISBN 1 871997 99 2. Sheffield, UK.

NHSBSP. National Health Service Breast Screening Programmes. (2009). Commissioning and Routine Testing of Full Field Digital Mammography Systems. NHSBSP Equipment Report 0604. (London, UK).

NOGUEIRA, M. S.; OLIVIERA, M. A.; JOANA, G. S.; ALONSO, T. C.; SILVA, S. D.; SILVA, T. A; PEIXOTO, J. E.

Avaliação da Qualidade e Requisitos de Proteção Radiológica em Mamografia Digital e Monitoramento dos Serviços de Mamografia de Minas Gerais. *Revista de Saúde Pública do SUS-MG*, v.1, p.91-92, 2013.

OLIVEIRA M., NOGUEIRAA M.S; GUEDESA E.; ANDRADEB M.C.; PEIXOTO J.E.; JOANAB G.S., CASTRO J.G.

Nuclear Instruments and Methods in Physics Research , v 580, p 574–577, 2007.

Jakubiak RR, Gamba HR, Neves EB, Peixoto JE Image quality, threshold contrast and mean glandular dose in CR mammography. *Phys Med Biol*. 2013 Sep 21;58(18):6565-83.

PERRY, N.; BROEDERS, M.; DE WOLF, C.; TÖRNBERG S.; HOLLAND R.; VON KARSA L. *Annals of Oncology* 19: 614–622, 2008

REHANI M. M., TSAPAKI V. *Radiation Protection Dosimetry*. v 147, No. 1–2, p. 34–37, 2011.

REMY-JARDIN et al. *Radiology*: Volume 245: Number 2—November 2007.

REHANI M. M. The IAEA's activities in radiological protection in digital imaging. [Accesado em 20 de julho de 2012]. http://www.dimond3.org/Delft_wks/Oral0/A89_Rehani_O0.pdf.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS (SES-MG).
Programa Estadual de Controle de Qualidade em Mamografia. Disponível
em:

<http://www.saude.mg.gov.br/politicas_de_saude/copy_of_programa-estadual-de_controle-de_qualidade-em-mamografia-pecqmamo>. Acesso em: 06 de nov. 2012

Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Comparison of Digital Mammography Alone and Digital Mammography Plus Tomosynthesis in a Population-based Screening Program. *Radiology*. 2013; 267:47-56

SOARES, C. G., Radiochromic film dosimetry. *Radiation Measurements*. 41, S100–S116, 2007.

Spangler ML, Zuley ML, Sumkin JH, Ganott MA, Chough DM, Shah R et al. Detection and classification of calcification on digital breast tomosynthesis and 2D digital mammography: A comparison. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196:320–4.

TAYLOR, P.; POTTS, H. W.W. *European Journal of Cancer*, v. 44, p. 798 – 807, 2008.

U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, v 151, No 10, p 716 – 726, 2009.

Task group 18. AAPM on line report nº 3. College Park: 2005.

American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010*. Atlanta: American Cancer Society, Inc. p. 16 – 19, 2010.

UNSCEAR 2008 United Nations Scientific Committee on Effects of Atomic Radiations. *Source and effects of ionizing radiation*. New York: United Nations.

Wallis, MG, Moa E, Zanca F, Leifland K, Danielsson M. Two-view and single-view tomosynthesis versus full-field digital mammography: high-resolution x-ray imaging observer study. *Radiology* 2012; 262:788– 796

Yaffe MJ1, Bloomquist AK, Hunter DM, Mawdsley GE, Chiarelli AM, Muradali D, Mainprize JG. Comparative performance of modern digital mammography systems in a large breast screening program. *Med Phys*. 2013 Dec;40(12):121915.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.8	CENTRO DE DESENVOLVIMENTO DA TECNOLOGIA NUCLEAR - CDTN
	TÍTULO DO PROJETO: Radiomarcagem de materiais nanoestruturados, síntese, caracterização e aplicações.

Introdução

Recentemente, os nanomateriais estão sendo explorados com grande otimismo pela comunidade científica para o estudo do tratamento e diagnóstico do câncer, pois permitem direcionamento e entrega mais eficientes de drogas e outros compostos importantes, resultando em maior potência e especificidade com diminuição de efeitos colaterais adversos^{1,2}. As nanopartículas podem ser carregadas com uma grande variedade de quimioterápicos ou moléculas naturais, e agentes luminescentes, entre outras possibilidades, atuando como carreadores específicos para entrega controlada de agentes de tratamento e diagnóstico^{3,4,5}. Com base nessas características atraentes dos nanomateriais, novas modalidades de terapia do câncer utilizando nanopartículas têm sido desenvolvidas nos últimos anos, como liberação controlada de quimioterápicos e produtos naturais anticancerígenos como a cúrcuma, o ácido gálico e os polifenóis, como o ácido tânico, tratamento simultâneo e diagnóstico com nanocarreadores marcados e uma combinação dessas modalidades, entre outras. As mesmas nanopartículas podem ser base para novos radiofármacos, pela agregação de isótopos radioativos de interesse, com grandes vantagens sobre radiofármacos tradicionais.

Nesse contexto, poderosos avanços nas técnicas de preparação e caracterização de produtos de nanotecnologia estão permitindo produzir dispositivos que pode estabelecer uma estreita interação com o mundo biológico⁶. Este fato denota um controle preciso sobre a liberação de medicamentos e traz uma chance de aumentar a especificidade da ação terapêutica desses fármacos e também reconsiderar a eficiência desses tratamentos para diversas doenças que foram descartados devido a seus baixos níveis de tolerância.

Diversos sistemas nanoestruturados são estudados com a finalidade de proporcionar uma entrega dirigida e controlada de fármacos, tais como sílica mesoporosa, nanotubos de nitreto de boro, nanoestruturas de hidroxiapatita, entre outros^{7,8,9}.

Nos últimos anos, a atenção tem se concentrado na solução dos problemas associados às pró-drogas naturais para aumentar seu uso em cânceres e outros distúrbios patológicos 10. A nanobiomedicina pode resolver as principais desvantagens dos pró-fármacos anticancerígenos naturais, incluindo baixa solubilidade aquosa, baixa biodisponibilidade, resistência a múltiplas drogas e direcionamento não específico. As nanoplataformas para fornecer pró-drogas naturais anticâncer potencialmente melhoraram a atividade terapêutica, direcionamento específico, solubilidade e biodisponibilidade e podem reduzir os efeitos colaterais 11. Destaca-se aqui como exemplos desses produtos naturais a cúrcuma, o ácido gálico e os polifenóis, como o ácido tânico.

O ácido gálico GA é um dos ácidos fenólicos mais abundantes presentes em plantas. Os usos terapêuticos incluem antimicrobianos, anticancerígenos, gastrointestinais, doença cardiovascular, doença metabólica, doença neuropsicológica e outras doenças diversas.

O ácido tânico (AT) é um tanino hidrolisável presente em diversas fontes naturais como uvas, chá verde, café, entre outros. O AT exibe uma infinidade de benefícios medicinais, como efeitos anticancerígenos, antioxidantes, anti-inflamatórios e neuroprotetores¹⁰. Foram relatados potenciais atividades anticancerígenas contra várias malignidades sólidas, como câncer de fígado, mama, pulmão, pâncreas, colorretal e ovário.

A curcumina, CM, é um dos principais ingredientes ativos da cúrcuma. Devido às suas propriedades farmacológicas e biológicas, como atividade antioxidante, anti-inflamatória, antimutagênica, cicatrizante, antimicrobiana e anticancerígena, a curcumina desperta o interesse de pesquisadores em todo o mundo, mesmo estando presente em aproximadamente dois séculos de pesquisas científicas³³

No entanto, as aplicações clínicas do ácido tânico têm sido limitadas devido à sua baixa lipossolubilidade, baixa biodisponibilidade, sabor desagradável e meia-vida curta. Para superar tais obstáculos, novos sistemas de entrega de drogas têm sido empregados para entregar ácido tânico com o objetivo de melhorar suas aplicações e/ou eficácia contra células cancerígenas. Entre esses sistemas de liberação de drogas estão vários tipos de nanopartículas orgânicas e metálicas.

Para superar tais obstáculos, novos sistemas de entrega de drogas têm sido empregados para entregar essas pro-drogas naturais com o objetivo de melhorar suas aplicações e/ou eficácia contra células cancerígenas. Entre esses sistemas de liberação de drogas estão vários tipos de nanopartículas

orgânicas e metálicas.

Objetivo Geral

Contribuir no desenvolvimento de sistemas multifuncionais nanoestruturados por meio do estudo da síntese, caracterização e avaliação do comportamento biológico in vitro de diferentes nanopartículas funcionalizadas com grupos orgânicos específicos em sua superfície, com potencial aplicação como sistemas de liberação controlada e direcionada utilizando pro-drogas naturais tipo cúrcuma, ácido gálico e ácido tânico como agentes quimioterápicos, para aplicação na terapia do câncer.

Objetivos específicos

- 1- Obtenção e validação por meio de características físico-químicas e morfológicas de nanopartículas de sílica mesoporosa, nanobastões de hidroxiapatita e nanotubos de nitreto de boro com tamanho adequado para a bioaplicações propostas;
- 2- Modificação superficial das nanopartículas por meio da funcionalização química com diferentes agentes orgânicos, tais como: (a) ácido fólico, que apresentam alta afinidade pelos seus receptores; (b) fluoróforos tal como a fluoresceína que é interessante para bioimagens, uma vez que o sistema híbrido orgânico-inorgânico obtido pode ser usado em imagem de fluorescência;;
- 3- Validação, por meio de características físico-químicas e morfológicas, das amostras modificadas superficialmente com diferentes técnicas de caracterização;
- 4- Validação da aplicabilidade deste sistema híbrido como plataforma para bioimagem por meio do estabelecimento das interações entre o complexo luminescente e a superfície das nanopartículas;
- 5- Validação do desempenho dos sistemas como plataformas para bioaplicações associando agentes terapêuticos naturais como cúrcuma, ácido gálico e ácido tânico nas nanopartículas modificadas quimicamente;
- 6- Validação dos dispositivos propostos como materiais para liberação controlada dos pró-fármacos naturais e avaliação do mecanismo de liberação por meio de modelos matemáticos;

7- Estudos in vitro de viabilidade celular para investigar a atividade citotóxica e a biocompatibilidade dos materiais sintetizados sobre a linhagem de células tumorais e sobre fibroblastos;

8- Estudos de captação celular para avaliar o potencial de transfecção das nanopartículas;

9- Produção de artigos e relatório final.

Atividades e Produtos

Segue abaixo o detalhamento das atividades e produtos a serem realizados no escopo do projeto.

Atividade	Objetivo	Indicador	Cronograma
Síntese das nanopartículas	1	obter as nanopartículas com tamanho e morfologia adequadas para as aplicações finais	2023
Modificação Superficial das nanopartículas	2	Nanopartículas funcionalizadas e estáveis cineticamente.	2023/2024
Caracterização físico-química e morfológica	3, 4	Nanoplataformas caracterizadas sistematicamente	2024
Incorporação de drogas naturais nas nanopartículas funcionalizadas	4	Nanodispositivos com prodrogas para testes de liberação.	2024
Liberação do pró-fármaco antitumoral	5, 6	Dispositivos validados para liberação controlada de drogas.	2024
Teste de Viabilidade Celular	7	Nanoplataformas validadas em sistemas biológicos.	2024
Ensaio de captação celular	8	Nanoplataformas validadas em sistemas biológicos.	2024

Resultados Esperados

A tabela abaixo apresenta os resultados das mudanças esperadas no curto

prazo, como resultado da intervenção realizada.

Produtos	Objetivo Específico
Ampliar a base de conhecimentos no que se refere ao processo de preparação de nanoestruturas capazes de acumular na região do tumor favorecendo a identificação e/ou o tratamento do câncer lançando mão do tamanho nanométrico das partículas	1, 2,3
Superar as limitações de uso de pro-drogas naturais como baixa solubilidade, baixa biodisponibilidade e instabilidade físico-química por meio da nanomedicina como uma ferramenta para desenvolver sistemas de entrega pode proteger esses produtos da degradação, prolongar seu tempo de circulação no corpo e aumentar sua biodisponibilidade	4, 5, 6,7,8
Produção científica através da publicação de artigos em periódicos indexados com fator de impacto de qualidade	9
Relatório detalhado com as conclusões e recomendações do projeto	9

Perfil do candidato para bolsa

Projeto ou Atividade	Modalidade da Bolsa	Categoria/Nível	Formação	Experiência
Avaliação de sistemas híbridos nanoparticulados contendo fármacos naturais para bioaplicações	PCI	DD	Graduação em Engenharia de Materiais, Química, ou áreas correlatas.	Experiência em síntese de sistemas nanoestruturados; experiência em técnicas de caracterização.

Bolsa

BCI	Categoria/Nível	Mensalidade (R\$)	Meses	Quantidade	Valor (R\$)
PCI	DD	2.860,00	12	1	34.320,00
Total (R\$)					34.320,00

Referências Bibliográficas

- 1- Yhee, J. Y. et al. Cancer Targeted Drug Delivery. New York: Springer, pp. 621–632. (2013).
- 2- Attia, M. F. et al. J. Pharmacy Pharmacology, 71(8), pp. 1185–1198. (2019)
- 3- Cipreste, M. F. Nanobastões de Hidroxiapatita Radiomarcados como Agentes Teranósticos para Osteossarcomas e Metastases Ósseas. Thesis. 2017, PPGCDTN.
- 4- D. Nevozhay, et al. Hig. Med. Dosw, 61, pp.350-360 (2007).
- 5- Srija Sur et al. Nano-Structures & Nano-Objects, 20, 100397, (2019).
- 6- Bipul Kumar et al. J of Drug Delivery Science and Technology 41, 260-268, (2017).
- 7- Apostolos, R. C. R. et al. J Nanoparticle Research, v. 1, p. 1-1, 2020.
- 8- Monteiro, G. A. A. et al. J Drug Delivery Science Technology, v. 52, 895-904, 2019.
- 9- Monteiro, G. A. A. et al. Applied Nanoscience, v. 11, p. 505-520, 2021.
- 10 - Abouaitah, K.; Lojkowski, W. Pharmaceutics, 13, 143, 2021.
- 11- Díez-Pascual, A. M. Materials, 15, 3251, 2022.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.9	CENTRO DE DESENVOLVIMENTO DA TECNOLOGIA NUCLEAR - CDTN
	TÍTULO DO PROJETO: Avaliação da integridade estrutural e extensão de vida de componentes e desenvolvimento de materiais para a indústria

Introdução

Os fenômenos físicos envolvendo temperaturas são fenômenos desafiadores e merecedores da atenção de pesquisadores de diversas áreas do conhecimento. Isto porque a temperatura altera significativamente as propriedades dos materiais de que nos servimos no dia a dia. Os materiais, tanto sólidos quanto líquidos ou gasosos, sofrem a influência da temperatura e suas propriedades são dependentes deste fenômeno.

Em uma central nuclear os seus componentes estão sujeitos a vários fenômenos térmicos que influem em suas vidas úteis. A maioria das centrais nucleares em funcionamento atualmente são as que possuem reatores a Água Pressurizada (PWR - Pressurized Water Reactors). Com isso, este trabalho busca estudar a fadiga a que os aços das tubulações classe 1 destes reatores estão sujeitas.

O circuito primário de centrais nucleares com reatores a água leve do tipo PWR é um ambiente onde há alta temperatura, fluido refrigerante com ácido bórico e alta pressão de trabalho. Estes fenômenos combinados contribuem para que ocorram falhas com origem em vários fenômenos. Podem ocorrer falhas por fadiga devido a ciclos térmicos, por carregamentos mecânicos variáveis, pela combinação de ciclos térmicos e mecânicos simultâneos, devidas a corrosão sob tensão e etc. Um componente da central nuclear frequentemente submetido à ocorrência destes carregamentos, por exemplo, é o bocal de alívio e de segurança do pressurizador. Este é um componente que para ser construído requer planejamento de execução, escolha adequada dos materiais, execução de qualidade e testes de avaliação. O bocal de alívio e de segurança do pressurizador é construído com dois materiais bases diferentes, os quais são soldados entre si utilizando dois materiais de enchimento diferentes. Por ser uma construção crítica, vários autores apresentam trabalhos estudando as soldas dissimilares. Halbauer e autores apresentam um trabalho onde soldas dissimilares são feitas sem material de adição, utilizando a técnica de solda por feixe de elétrons (electron beam) [1]. Os autores mostraram que a avaliação de microdureza através da solda

apresentou uniformidade entre os materiais base e a região soldada. Mvola e colegas estudaram solda dissimilar em aços de alta resistência [2]. Os autores obtiveram bons resultados nos testes de resistência ao impacto e boa transição de ductilidade para fragilidade na junta soldada. Silva e colegas apresentam um trabalho de solda dissimilar feita com eletrodos de aço inoxidável austenítico em aço inoxidável ferrítico e em aços utilizados na indústria de gás e petróleo [3]. Em seu trabalho, os autores estudaram a resistência à corrosão, em ambiente de óleo pesado à temperatura de 300oC. O estudo realizado mostrou que a resistência à corrosão deste tipo de solda dissimilar foi satisfatória. Em seu trabalho Šohaj estuda a estabilidade microestrutural de juntas de soldas dissimilares, entre aço austenítico estabilizado e aço ferrítico. Estas soldas dissimilares são oriundas da extensão de vida de unidades geradores de energia [4]. O trabalho mostrou que juntas soldadas dissimilares destes materiais apresentaram instabilidade microestrutural para temperaturas entre 500 e 1050oC, porém, podem ser utilizadas em trabalhos de curta duração com temperaturas até 700oC. Gafari estuda as tensões na linha de surto do pressurizador de uma central térmica devidas aos efeitos da estratificação térmica [5]. Um estudo de fadiga térmica em junções em “T” de uma central nuclear é apresentado por Miyoshi [6].

Este projeto propõe uma estudar a vida à fadiga de corpos de provas feitos com os materiais utilizados em centrais nucleares do tipo PWR. Também propões estudar a vida à fadiga de corpos de prova feitos com solda dissimilar utilizando os mesmos materiais base. Os corpos de prova a serem construídos para este projeto terão a finalidade de reproduzir as soldas entre um aço carbono de baixa liga e um aço inoxidável. Nas soldas dos corpos de prova serão utilizadas como material de enchimento as ligas de níquel 82 e 182. Os aços utilizados para fabricar os corpos de prova para realizar os estudos de fadiga deste projeto são semelhantes aos aços do pressurizador da Central Nuclear Almirante Álvaro Alberto, Angra 1. Esta central é equipada com sistema de suprimento de vapor do fabricante Westinghouse que, mesmo em usinas contemporâneas, vem demandando inspeções, análises, medidas de prevenção, reparos e substituições [7, 8]. Depois de construídos os corpos de prova serão submetidos a ensaios de fadiga para determinar suas vidas à fadiga. Este tempo de vida à fadiga orientará a previsão do tempo de funcionamento até a falha de componentes fabricados com estes aços. Os corpos de prova serão submetidos a ensaios mecânicos, avaliação de microdureza e caracterização microestrutural, seguindo as orientações do Código ASME Seção IX [9]. Os resultados dos testes e das análises deverão atender aos parâmetros especificados pelo Código ASME, o que confirmará a

eficiência da metodologia utilizada para a fabricação dos mesmos.

Objetivo Geral

O objetivo geral deste projeto é realizar pesquisas e desenvolvimentos de metodologias, técnicas e procedimentos para a análise do comportamento mecânico e estrutural dos materiais e componentes nucleares (ou convencionais), fundamentais para as atividades de avaliação de integridade estrutural e extensão de vida.

Objetivo Específico 1

Projetar e construir corpos de prova utilizando materiais similares e compatíveis com os materiais utilizados em centrais nucleares para realizar estudos de fadiga.

Objetivo Específico 2

Planejar e desenvolver uma metodologia para submeter os corpos de prova projetados a ensaios de fadiga.

Objetivo Específico 3

Realizar os testes de fadiga.

Objetivo Específico 4

Analisar e apresentar os resultados para avaliar a vida útil remanescente de componetes fabricados com os materiais dos corpos de prova testados.

Insumos

Custeio

Para realizar este projeto se faz necessário o aporte de recursos para a

obtenção de material de consumo e de insumos para o LABMEC.

Finalidade	Item de Custeio (diárias/passagens)	Valor (R\$)
----	----	----
----	----	----

Bolsas

Para projetar os corpos de prova, planejar os experimentos e analisar os seus resultados será necessário um bolsista com as seguintes características:

Formação Acadêmica / Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	PCI Categoria/ Nível	Meses	Quantidade
Graduação em Engenharia Mecânica ou Metalúrgica com Mestrado na área nuclear	Experiência em análise de tensões, pesquisa e desenvolvimento	1,2,3 e 4	DC	8	1

Atividades de Execução

Segue abaixo o detalhamento das atividades a serem realizadas no escopo do projeto.

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas		
			2023	2024	2025
1) Caracterizar os materiais e projetar os corpos de prova	1	Resultados da caracterização e corpos de prova fabricados.	X		
2) Projetar e desenvolver uma metodologia para realizar os testes de fadiga dos corpos de prova.	2	Rotina de experimentos estabelecida e testes de fadiga realizados		X	X

3) Realizar os testes de fadiga.	3	Dados dos testes realizados.		X	X
4) Apresentar os resultados dos dados de fadiga estatisticamente analisados.	4	Relatórios com as planilhas e conclusões sobre os resultados obtidos		X	X

Cronograma de Atividades

Atividades	Semestre					
	2023		2024		2025	
		1	1	2	1	2
Atividade 1		X	X			
Atividade 2			X	X		
Atividade 3			X	X	X	X
Atividade 4					X	X

Produtos

São apresentados na tabela abaixo os produtos relativos às atividades do projeto a serem realizadas.

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	Metas		
			2023	2024	2025
Projeto realizado e corpos de prova e construído	1	Projeto documentado e corpos de prova construídos	X	X	
Metodologia planejada e desenvolvida	2	Relatório da metodologia experimental desenvolvida		X	
Testes de fadiga realizados	3	Resultados dos testes obtidos		X	X
Resultados analisar	4	Relatório dos resultados analisados		X	X
Publicar artigos científicos	1,2,3 e 4	Artigos publicados		X	X

Resultados Esperados

Com este projeto realizado os seguintes resultados esperados estão apresentados na tabela abaixo.

Resultados	Objetivo Específico	Indicadores	Metas		
			2023	2024	2025
Desenvolvimento de competência e infraestrutura para estudo de integridade estrutural de componentes Classe 1 de reatores PWR	1,2,3 e 4	Corpos de prova projetados e constuídos	X	X	
		Metodologia experimental planejada e desenvolvida		X	X
		Resultado dos testes realizados		X	X
		Artigos CientíficosPublicados		X	X

Recursos Solicitados

Custeio	Valor (R\$)
Diárias	-----
Passagens	-----
Total (R\$)	-----

Bolsas

PCI	Categoria/Nível	Mensalidade (R\$)	Meses	Quantidade	Valor(R\$)
PCI	DC	3.380,00	12	1	40.560,00
Total (R\$)					40.560,00

Referências Bibliográficas

[1] HALBAUER, Lars, BUCHWALDER, Anja, ZENKER, Rolf and BIERMANN, Horst. The Influence of Dilution on Dissimilar Weld Joints with High-Alloy

TRIP/TWIP Steels. *Weld World* (2016) 60:645–652 DOI 10.1007/s40194-016-0324-x.

[2] MVOLA, B., KAH, P., MARTIKAINEN, J. and SUORANTA, R. Dissimilar High-Strength Steels: Fusion Welded Joints, Mismatches, and Challenges. *Rev. Adv. Mater. Sci.* 44 (2016) 146-159.

[3] SILVA, Cleiton C., MIRANDA, Hélio C., de SANT'ANA, Hosiberto B. and FARIAS, Jesualdo P. Austenitic and Ferritic Stainless Steel Dissimilar Weld Metal Evaluation for the Applications As-Coating in the Petroleum Processing Equipment. *Materials and Design* 47 (2013) 1–8.

[4] ŠOHAJ, Pavel. Evaluation of Microstructural Stability of Dissimilar Weld Joints. *Materials Engineering - Materiálové inžinierstvo* 18 (2011) 129-133 <http://fstroj.uniza.sk/PDF/2011/22-2011.pdf> ISSN 1335-0803.

[5] Ghafari, Mohsen, Stress analysis of PWR pressurizer surge-line during single phase and

two-phase thermal stratification, *Annals of Nuclear Energy* 187 (2023) 109782.

[6] Miyoshi, Koji, Temperature characteristics of penetration flow into a branch pipe causing

thermal fatigue at a T-junction, *Nuclear Engineering and Design* 403 (2023) 112157.

[7] MITEVA, R., TAYLOR, N. G. General Review of Dissimilar Metal Welds in Piping Systems of Pressurized Water Reactors, Including WWER Designs. European Commission DG-JRC/IE, Petten, Netherlands, EUR 22469 EN, 2006.

[8] ASME – AMERICAN SOCIETY OF MECHANICAL ENGINEERS – Boiler and Pressure Vessel Code – Section IX, Welding and Brazing Qualification, 2004.

[9] SIREESHA, M., SHANKAR, V., ALBERT, Shaju K., SUNDARESAN, S. Microstructural features of dissimilar welds between 316LN austenitic stainless steel and alloy 800. *Materials Science and Engineering*, 2000, N. 292, p. 74-82.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.10	CENTRO DE DESENVOLVIMENTO DA TECNOLOGIA NUCLEAR - CDTN
	TÍTULO DO PROJETO: Aplicação de traçadores nucleares na indústria e meio ambiente

Introdução

A caracterização radioquímica de amostras ambientais, rejeitos radioativos e produtos de processos industriais tem um caráter bem relevante no meio ambiente e na indústria em geral. Neste projeto, pretende-se desenvolver metodologias analíticas para a determinação de radionuclídeos diversos em matrizes ambientais complexas, rejeitos de baixo e médio níveis de atividade, por espectrometria gama espectrometria de cintilação em meio líquido (LSC) e contagem proporcional para medidas de radioatividade alfa e beta total, incluindo ensaios de separação radioquímica utilizando resinas extrativas, extração com solventes dentre outros. Em paralelo serão consultados artigos da literatura especializada para o desenvolvimento das metodologias de preparo das amostras com o propósito de se obter condições adequadas para aplicação dos processos de separação e análise.

Objetivo Geral

Estabelecimento de protocolos analíticos para a caracterização radioquímica de matrizes ambientais, rejeitos radioativos e produtos de processos industriais.

Objetivos específicos

Realização de abertura de padrões para a calibração dos equipamentos e teste de performance;

Realização de separações seletivas para diversos radionuclídeos de interesse;

Realização de abertura e preparo de amostras sólidas, líquidas, inorgânicas e orgânicas, ambientais, de rejeitos de baixo e médio níveis de atividade e de produtos industriais;

Elaboração de procedimentos analíticos

Atividades

Segue abaixo o detalhamento das atividades a serem realizados no escopo do projeto.

Atividades	Objetivo Específico a que se refere	Indicadores	Metas	
			2023	2024
1) Seleção e preparo de padrões certificados para calibração e análise	1	Validação de metodologias de preparo de soluções padronizadas	x	
2) Preparo de amostras e separações seletivas	2 e3	Estabelecimento de protocolo de separações radioquímicas	x	x
3) Elaborar protocolos analíticos	4	Estabelecimento de protocolos analíticos		x

Cronograma de Atividades

Atividades	2023 / 2024					
	Bimestre					
	1	2	3	4	5	6
Seleção e preparo de padrões certificados para calibração e análise	x	x				
Preparo de amostras e separações seletivas		x	x	x		
Elaborar protocolos analíticos				x	x	x

Produtos

Segue abaixo tabela contendo os produtos quantificáveis das atividades do projeto, entregues imediatamente pela realização das atividades.

Produtos	Objetivo Específico a que se refere	Indicadores	Metas	
			2023	2024
Procedimentos analíticos desenvolvidos	1,2 e 3	Protocolos analíticos estabelecidos	1	

Resultados Esperados

A tabela abaixo apresenta os resultados das mudanças esperadas no curto prazo, como resultado da intervenção realizada.

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	Metas	
			2023	2024
Validação e aplicação dos protocolos analíticos estabelecidos	1, 2, 3 e 4	Validação concluída	X	
		Publicação científica		X

Bolsa

Formação Acadêmica/ Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	PCI Categoria/ Nível	Meses	Quantidade
Química.	Iniciação em análises radioquímicas.	1, 2, 3 e 4	PCI-DD	12	1

PCI	Categoria/ Nível	Mensalidade (R\$)	Meses	Quantidade	Valor(R\$)
PCI	DD	2.860,00	12	1	34.320,00
Total (R\$)					34.320,00

Referências Bibliográficas

1. Goddard, C. C. & Jupp, B.P., The Radionuclide Content of Seaweeds and Seagrasses Around the Coast of Oman and the United Arab Emirates, Marine Pollution Bulletin, January 2002.
2. Godoy, G.M. and Cruz, R. P., ^{226}Ra and ^{228}Ra in scale and sludge samples and their correlation with the chemical composition, Journal of Environmental Radioactivity 70 (2003) 199–206.
3. IAEA/AQ/25, Worldwide Laboratory Comparison of the Determination of Radionuclides in IAEA-446 Baltic Sea Seaweed (*Fucus vesiculosus*)
4. R. García-Tenorio, J. Mantero, G. Manjón, I. Vioque, Radioactivity Levels in Scales Generated from Crude Oil Production in Ghana.
5. Esquivel, A.D. et al., Berilium-7 soil content by wet deposition and its use for soil erosion quantification at a steep slope micro watershed used for cattle raising in Brazil, Isotopes in Environmental & Health Studies.
6. Optimal methods for preparation, separation, and determination of radium isotopes in environmental and biological samples, Punam Thakur et. al, Journal of Environmental Radioactivity 228 (2021).
7. Espinosa, G. et al., “Analysis of ^{40}K concentrations in coffees and their infusions using gamma spectrometry with HPGE detector”, ResearchGate, 2009.
8. José Araújo dos Santos Júnior et al., “Analysis of the ^{40}K Levels in Soil using Gamma Spectrometry”, Brazilian Archives of Biology and Technology, 2005.
9. P. N. Yadav et al., “Estimation of Concentration of ^{40}K by Gamma Spectroscopy and Atomic Emission Spectroscopy in the Environmental Samples of Northern Kathmandu Valley”, J. Nepal Chem. Soc., vol. 29, 2012.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.11	DIRETORIA DE radioproteção e SEGURANÇA NUCLEAR - DRS
	TÍTULO DO PROJETO: Avaliação e Implementação de Técnicas de Determinação de Concentração e Razão Isotópica de Urânio para fins de Controle de Material Nuclear.

RESUMO DO PLANO DE TRABALHO DO BOLSISTA

Um controle efetivo do uso das instalações e dos materiais nucleares para os fins declarados e devidamente autorizados requer a aplicação de técnicas de análise sofisticadas, incluindo aquelas voltadas para a determinação da concentração e do teor isotópico em amostras características do ciclo do combustível nuclear e amostras ambientais dessas instalações. As técnicas de Titulação Potenciométrica e Espectrometria de Massas são, em geral, as que melhor atendem a esta necessidade. Especificamente no caso da técnica ICP-MS, quantidades muito pequenas de material nuclear e contaminantes podem ser detectadas, indicando características do processamento industrial pelo qual passou o material amostrado. Uma declaração errônea sobre as etapas de processamento do material nuclear constitui um importante cenário de desvio de material nuclear, no âmbito de salvaguardas internacionais. Portanto, as referidas técnicas são fundamentais para capacitar um sistema de controle nacional independente, como o que é aplicado atualmente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), com base na Norma NN-2.02 – Controle de Materiais Nucleares.

1 – Justificativa

Para conduzir atividades técnicas adequadas de suporte ao sistema nacional de controle de material nuclear, cuja demanda aumentará com a implementação dos projetos do Reator Multipropósito Brasileiro (RMB), do Laboratório de Geração Nucleoelétrica (LABGENE), da Central Nuclear Almirante Álvaro Alberto- Unidade 3 (Angra 3), da Usina de Produção de Hexafluoreto de Urânio (USEXA) e da expansão da Fábrica de Combustível Nuclear (FCN-Enriquecimento), a COSAP/CNEN dispõe de uma seção denominada Seção de Medida de Material Nuclear e Suporte Técnico. Esta seção está implantando um sistema de medição composto de um espectrômetro de massa (ICP-MS) e um equipamento de separação química automatizada de urânio (prepFAST-SR), para preparação de amostras ambientais já instalados em seu laboratório, que tem como finalidade capacitar

o sistema nacional de controle da CNEN na análise de traços de urânio e contaminantes em amostras coletadas durante as inspeções regulatórias independentes. A implementação desta técnica requer recursos humanos e técnicos adequados que atualmente não estão plenamente disponíveis na Seção.

2 – Objetivos

A presente pesquisa tem como objetivo realizar experimentos analíticos, utilizando amostras contendo diferentes frações de isótopos de urânio, acompanhados de avaliação estatística, incluindo a análise de incertezas. Espera-se também operar o prepFAST-SR, a fim de reduzir a concentração de interferentes orgânicos e metais pesados, reduzindo o tempo de preparação

A pesquisa consiste também na elaboração de procedimentos, instruções de trabalho e registros de operação ainda não finalizados, bem como a execução de atividades técnicas por meio de tais documentos da qualidade, associados à análise via espectrometria de massas. Sem esta documentação, não se pode estabelecer padrões adequados de operação e garantia da qualidade dos resultados analíticos obtidos.

3- Resultados esperados

Implementar um método adequado para análise de amostras rotineiras recebidas pelo Laboratório de Salvaguardas (LASAL), possibilitando a determinação do teor isotópico de urânio contido nessas amostras via espectrômetro de massas com plasma indutivamente acoplado. Realizar separação química de urânio e digestão completa de amostras ambientais. Realizar avaliação estatística, incluindo a avaliação de incertezas.

Atividade	Out-Dez/2023
Pesquisa bibliográfica envolvendo purificação e preparo de amostras para determinação de urânio via espectrometria de massas com fonte plasma indutivamente acoplado	
Elaboração de método de purificação e preparo de amostras ambientais do tipo swipe	

Instalação e treinamento do equipamento de separação química automatizada de urânio (prepFAST-SR)	
Preparo de padrões e amostras contendo diferentes frações de isótopos de urânio com o auxílio do prepFAST-SR	
Análise de material de referência via técnica de ICP-MS para determinação isotópica de urânio	
Análises de amostras provenientes do programa de intercomparação promovida pelo Laboratório Nacional de Oak Ridge (ORNL-EUA)	
Relatório final com resultados e respectivas incertezas obtidos no programa de intercomparação promovido pelo ORNL-EUA	
Elaboração de relatórios e/ou artigos científicos para apresentação em congressos	

MODALIDADE/CATEGORIA DA BOLSA: PCI-DC

VIGÊNCIA: 01/10/2023 a 31/12/2023

QUALIFICAÇÃO E EXPERIÊNCIA DO BOLSISTA: Graduação em Química Industrial, Química ou Engenharia Química. Mestrado em Tecnologia Ambiental, Química Industrial, Química ou Engenharia Química

CV-Lattes (link):

COORDENADOR DO PROJETO: Bárbara Fernandes Gonçalves Cristiano

SUPERVISOR DO BOLSISTA: Marcos Sodré Grund

ÁREA DE INTERESSE DA CNEN: Análise e avaliação de segurança de instalações nucleares e radiativas.

Referências Bibliográficas

1. Douglas, D. J., Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, Prog. Analyt. Atom Spectrosc, vol. 8, p.1-18, 1985.
2. Date, A. R. and Gray, A. L., Applications of Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, Blackie & Son Ltd., London, UK, 1989.
3. Jarvis, K. E.; Gray, A. L. and Houk, R. S., Handbook of Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, Blackie & Son Ltd., London, UK, 1992.
4. Turner, P. J., Measurement of Isotope Ratios Using ICP-MS, in Applications of Plasma Source Mass Spectrometry II, p. 175-185, The Royal Society of Chemistry, UK, 1993
5. Vocabulário Internacional de Metrologia: Conceitos fundamentais e gerais e termos associados (VIM 2012). Duque de Caxias, RJ INMETRO, 2012. 94 p.
6. JCGM 100:2008 GUM 1995 with minor corrections: Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement. First edition September 2008 [7] Norma CNEN NN 2.02: Controle de materiais nucleares. Setembro/1999.