

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

**Anexo I
do Edital
Nº 01/2024**

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.1	CENTRO DE DESENVOLVIMENTO DA TECNOLOGIA NUCLEAR - CDTN TÍTULO DO PROJETO: Metrologia e dosimetria das radiações ionizantes para proteção de trabalhadores e paciente.
-----------------------------	--

Introdução

A proteção radiológica adequada e confiável de pessoas expostas às radiações ionizantes, tanto trabalhadores quanto pacientes, baseia-se na adoção de uma cultura de segurança. A dosimetria ou monitoração dos campos da radiação, para estimar as doses absorvidas em indivíduos ou para caracterizar e estudar o desempenho de dosímetros, cumpre um importante papel. A confiabilidade metrológica na instrumentação requer a adoção de adequado procedimento de calibração e o conhecimento da resposta dos dosímetros nas diversas condições radiológicas.

No Laboratório de Calibração de Dosímetros do CDTN/CNEN, procedimentos têm sido estudados e implementados para maior exatidão na calibração de dosímetros, visando a transferência deste conhecimento por meio de serviços de calibração. No momento atual, estão em fase de implantação os procedimentos de calibração de dosímetros em radiologia diagnóstica (radiologia geral, mamografia e tomografia computadorizada), a calibração dos dosímetros individuais em termos do equivalente de dose individual, $H_p(d)$, seja para o corpo inteiro, pele ou cristalino, os estudos do desempenho de dosímetros eletrônicos em feixes pulsados e a padronização primária e secundária de campos de raios X, beta e gama.

A exposição a campos de radiação neutrônica afeta inúmeras pessoas como: trabalhadores da área de mineração, prospecção de petróleo e gás natural; trabalhadores de indústrias diversas, como as de cimento, alumínio e carvão, que utilizam geradores de nêutrons para análises; trabalhadores de instalações radiativas e nucleares (exemplo: reator nuclear e cíclotron do CDTN/CNEN, aceleradores de elétrons usados em esterilização de materiais médicos e beneficiamento de pedras preciosas, etc); pacientes e trabalhadores de hospitais que utilizam aceleradores lineares de altas energias em procedimentos radioterápicos; passageiros e tripulação em aviões comerciais, etc. É importante desenvolver e validar modelos computacionais de campos de radiação e sistemas dosimétricos neutrônicos. O CDTN/CNEN está planejando a construção de um laboratório de metrologia de nêutrons, para o qual é necessário o cálculo de blindagem e caracterização do campo de radiação neutrônica na sala de irradiação, através de simulações computacionais.

No Laboratório de Dosimetria Individual Externa, dosímetros têm sido calibrados na grandeza dose individual H_x porém a grandeza operacional para uso em monitoração individual adotada no Brasil, com início previsto para Janeiro de 2019 passa a ser a dose equivalente $H_p(d)$ e para monitoração de área o LMIE passará a utilizar o equivalente de dose ambiente $H^*(d)$. A implantação do $H_p(10)$ no LMIE encontra-se em fase de conclusão, porém serão necessários diversos estudos

para a implantação da grandeza $H^*(10)$ para a monitoração de área no CDTN/CNEN e que passará a fazer parte do portfólio de serviços do CDTN/CNEN. Inicialmente, as grandezas $H_p(10)$ e $H^*(10)$ serão implantadas tendo por base o uso de detectores termoluminescentes de fluoreto de lítio (MTS-N). No entanto, a linha de pesquisa intitulada Desenvolvimento de Sistemas Dosimétricos da Seção de Dosimetria das Radiações SECDOS levou à obtenção de um detector cerâmico de óxido de alumínio, já desenvolvido e que deverá ser utilizado na monitoração de área do CDTN/CNEN calibrado na grandeza $H^*(10)$. Vários estudos de caracterização das propriedades físico-químicas e dosimétricas destes detectores cerâmicos encontram-se em andamento com resultados promissores ligados principalmente ao aumento de sensibilidade a taxas de aquecimento elevadas e ligadas à exploração de seu potencial como dosímetro fotoluminescente (OSL). Sequencialmente a cada etapa destes trabalhos deverão ser realizadas atividades de documentação por meio de procedimentos operacionais, notas internas e publicações em periódicos e congressos de alcance nacional e internacional.

No Laboratório de Radioproteção Aplicada à Mamografia (LARAM/CDTN/CNEN), procedimentos são estudados e determinados com o objetivo de dar apoio a pesquisas envolvidas no controle de qualidade, estimativas de doses e análises de riscos relacionados a esse exame diagnóstico. No momento atual, os estudos estão voltados à elaboração de um protocolo de Tomossíntese de mama (caracterização dos sistemas e avaliação da qualidade de imagem e a dose de radiação) e a elaboração de um simulador de mama, onde este deverá se aproximar ao máximo do tecido mamário, na expectativa de nos fornecer resultados mais próximos do real.

A garantia de qualidade em serviços de radiologia diagnóstica baseia-se na execução de testes de controle de qualidade. Os testes de controle nestes equipamentos são indispensáveis para assegurar a melhor qualidade de imagem com a menor dose possível para o paciente no processo de diagnóstico. A interpretação dos resultados propostos pela norma vigente baseia-se na descrição dos procedimentos para a realização de um conjunto mínimo de testes de qualidade que confirmem o bom desempenho ou indiquem a necessidade de manutenção corretiva. O risco associado a um exame radiológico pode ser considerado baixo em comparação com o risco gerado pela radiação natural, entretanto, qualquer risco adicional, não importa quão pequeno, é inaceitável se não beneficia o paciente. A redução da dose no paciente é importante devendo existir uma justificação adequada para a demanda de cada exame. A dose no paciente é determinada pelas grandezas dosimétricas utilizando os Níveis de Referência de Dose (NRD). Os projetos em P&D em radioproteção e dosimetria visam aumentar a qualidade em técnicas já disponíveis, rever e aperfeiçoar procedimentos de radioproteção demonstrando sua eficácia, pesquisar e implantar novas técnicas de dosimetria para ampliar o campo de abrangência da proteção radiológica nas práticas existentes na sociedade.

O Laboratório de Dosimetria Interna (LDI) é responsável pela aplicação e desenvolvimento de metodologias para estimar a atividade incorporada de radionuclídeos e para calcular a dose absorvida devido à deposição de radionuclídeos no interior do corpo. Atualmente, para estimar atividades incorporadas por contaminação interna, o LDI possui e utiliza três sistemas de

contagens: o Contador de Corpo Inteiro (CCI), o Sistema de Contagem de Cabeça e o Sistema de Contagem de Tireoide. Pesquisas têm sido desenvolvidas no LDI, a fim de aumentar a confiabilidade dos resultados obtidos, melhorar a eficiência de contagem dos sistemas disponíveis e ampliar o público que pode ser monitorado em suas instalações. Dentre aquelas, destacam-se: i) aprimoramento de fantasmas físicos para calibração dos sistemas de monitoração in vivo do LDI; ii) estudo das fontes de incerteza e determinação de fatores de calibração para sistemas de monitoração in vivo; iii) metodologias para a determinação computacional da dose efetiva para novos radiofármacos e para cálculo da dose efetiva comprometida em casos de contaminação interna; e iv) estudos computacionais e experimentais para implementação de novos sistemas de monitoração e geometrias de contagem mais eficientes. Pretende-se, em alguns anos, iniciar estudos para implementação de métodos indiretos (in vitro) para estimativa de incorporações.

Objetivo Geral

O objetivo deste projeto é estabelecer uma base metrológica e dosimétrica confiável para implantar e ofertar procedimentos de calibração e de ensaios de dosímetros, bem como desenvolver e estudar as características radiométricas de sensores de radiação e, para fins de proteção radiológica em feixes de raios X, beta, gama e nêutrons, avaliar as doses absorvidas tanto em pacientes quanto em trabalhadores expostos à radiação em práticas médicas, assegurando uma dosimetria confiável e, quando aplicável, uma adequada qualidade de imagem.

Objetivo Específico 1 (Responsável: Teógenes Augusto da Silva):

Implantar e ofertar novos procedimentos de calibração e ensaios de dosímetros para feixes de raios X, beta e gama.

Objetivo Específico 2 (Responsável: Marco Aurélio de Sousa Lacerda):

Realizar estudos de metrologia de campos neutrônicos, para proteção de trabalhadores.

Objetivo Específico 3 (Responsável: Luiz Claudio Meira Belo):

Pesquisar, desenvolver e implantar técnicas em monitoração individual externa, em especial em dosimetria termoluminescente e opticamente estimulada, para monitoração de trabalhadores.

Objetivo Específico 4 (Responsável: Maria do Socorro Nogueira Tavares):

Avaliação da dose glandular e da qualidade de imagem em mamografia digital, para proteção de pacientes.

Objetivo Específico 5 (Responsável: Thessa Cristina Alonso):

Avaliar a dose absorvida, o risco e a qualidade da imagem em exames radiológicos para proteção de pacientes.

Objetivo Específico 6 (Responsável: Bruno Melo Mendes):

Pesquisar, desenvolver e implantar técnicas de dosimetria interna e monitoração in vivo e in vitro, para estimativa da atividade radioativa incorporada e da dose efetiva comprometida em trabalhadores.

Insumos

Custeio

Finalidade	Item de Custeio (diárias/passagens)	Valor (R\$)
Visita anual de dois consultores externos, em metrologia e dosimetria das radiações.	5 diárias por ano, por 5 anos e 5 passagens internacionais	0
Visita científica anual de quatro integrantes do projeto, para atividades de metrologia e dosimetria das radiações.	20 diárias por ano, por 5 anos e 4 passagens nacionais anual por 5 anos	0

Bolsas PCI

Formação Acadêmica /Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	Categoria /nível	Meses	Quantidade
Mestrado	Dosimetria individual externa	3	D/D	60	1
Mestrado	Dosimetria em mamografia	4	D/C	60	1

Equipe do CDTN/CNEN

Participante	Formação
Bruno Melo Mendes	Biólogo, Doutor em Ciências
Carlos Manoel de Assis Soares	Engenheiro, Mestre em Ciências
Claudio Roberto Soares	Técnico
Flavio Ribeiro Alves	Técnico

Luiz Cláudio Meira Belo	Físico, Doutor em Ciências
Marco Aurélio de Sousa Lacerda	Engenheiro, Doutor em Ciências
Marcio Drumond Ferreira	Engenheiro, Mestre em Ciências
Maria do Socorro Nogueira Tavares	Física, Doutor em Ciências
Peterson Lima Squair	Tecnólogo, Mestre em Ciências
Teógenes Augusto da Silva	Físico, Doutor em Ciências
Thêssa Cristina Alonso	Matemática, Doutor em Ciências

Atividades de Execução

Atividade 1- Implantação das condições metrológicas do sistema experimental de calibração em raios X, beta e gama.

Atividade 2- Implantação do procedimento de calibração de dosímetros usados para monitoração de trabalhadores em termos de $H_p(10)$ e $H^*(10)$ e dosimetria de pacientes.

Atividade 3- Implantação de um laboratório de metrologia de nêutrons para calibração de monitores individuais e de área.

Atividade 4- Desenvolver e validar modelos computacionais de campos de radiação e sistemas dosimétricos neutrônicos.

Atividade 5- Realização de estudos de caracterização de dosímetros para monitoração de indivíduos ocupacionalmente expostos e monitoração de área nas grandezas $H_p(10)$ e $H^*(10)$.

Atividade 6- Desenvolvimento de protocolo de tomossíntese de mama.

Atividade 7- Desenvolvimento de simuladores de mama para estudos de dosimetria e qualidade de imagem.

Atividade 8- laboração de protocolo de dosimetria e qualidade de imagem em tomografia computadorizada.

Atividade 9-Estudo de doses em pacientes em radiologia odontológica.

Atividade 10- Melhorias nos sistemas de dosimetria interna para maior agilidade na estimativa da atividade incorporada e da dose efetiva comprometida.

Atividade 11– Estudo das fontes de contaminação interna do CDTN/CNEN para determinação da necessidade e viabilidade de implantação de métodos indiretos de estimativa de incorporação.

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Atividade 1	1	Condições implantadas (nota interna)		1	2	2	2
Atividade 2	1	Procedimento de calibração documentado			1	1	2
Atividade 3	2	Procedimentos de calibração documentados				1	1
Atividade 4	2	Metodologias desenvolvidas (relatório)			1	1	1
Atividade 5	3	Estudos realizados (nota interna)	1	1	1	1	1
Atividade 6	4	Protocolo elaborado (esboço)	1	1	1		
Atividade 7	4	Simulador testado (nota interna)		1	1	1	1
Atividade 8	5	Protocolo de exame avaliado (nota interna)		1	1	1	1
Atividade 9	5	Estudo realizado (nota interna)		1	1	1	1
Atividade 10	6	Procedimento otimizado e documentado		1	1		
Atividade 11	6	Estudo realizado e documentado (nota interna)				1	1

Cronograma de Atividades

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

Atividade 1 – Radiações em radiodiagnóstico (a: raios X geral, b: mamografia, c: tomografia computadorizada, d: radiologia intervencionista)			a	a	b	b	c	c	d	d
Atividade 1 - Radiações em radioproteção (a: raios X, b: raios gama, c: radiação beta, d:contaminação superficial)			a	a, b	a, b	c	c	d	d	
Atividade 2 – Calibração em radiodiagnóstico (a: raios X geral, b: mamografia, c: tomografia computadorizada, d: radiologia intervencionista)				a	a	b	b	c	c	d
Atividade 2 - Calibração em radioproteção (a: raios gama, b: raios X, c: radiação beta, d:contaminação superficial)					a	b		c		d
Atividade 3 – Laboratório de nêutrons (a: viabilidade, b: instalação, c: validação de procedimentos)			a	a	b	b	c	c		
Atividade 4 – Simulações campos neutrônicos (a: cíclotron, b: reator nuclear, c: detectores, d: aceleradores)			a	a	b	b	c	c	d	d
Atividade 5 – Caracterização de dosímetros TL e OSL (a: ensaios TL, b: ensaio OSL; c: calibração TL, d: calibração OSL, e: aplicação TL, f: aplicação OSL)	a	a	b, c	b, c	d, e	d, e	f	f		
Atividade 6 – Protocolo de tomossíntese de mama (a: esboço, b: ensaios, c: aprovação, d: aplicação em serviços de mamografia)	a	a	b	b	c	c	d	d		
Atividade 7 - Simuladores (a: caracterização de materiais, b: simulação computacional c: construção, d: aplicação)			a	a	b	b	c	c	d	d

Atividade 8 – Dosimetria em TC (a: ensaios laboratoriais, b: medidas em campo, c: estudo estatístico, d: protocolo)			a	a, b	b	c	c	d	d
Atividade 9 – Dosimetria em odontologia (a: ensaios laboratoriais, b: medidas em campo, c: estudo estatístico, d: protocolo)			a	a, b	b	c	c	d	d
Atividade 10 – Dosimetria interna (a: instalação e melhorias nos sistemas, b: simulações computacionais, c: caracterização e calibração, d: aplicação)			a	a, b	b	c	c	d	d
Atividade 11 – Fontes de contaminação (a: mapeamento, b: simulação, c: avaliação de risco, d: protocolo de radioproteção)			a	a	b	b	c	c	d

Produtos

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Apresentações em eventos científicos	1	Participações em eventos científicos		1	1	1	1
Publicações nacionais ou internacionais	1	Publicações realizadas		1	1	1	1
Apresentações em eventos científicos	2	Participações em eventos científicos		1	1	1	1
Publicações nacionais ou internacionais	2	Publicações realizadas		1	1	1	1
Apresentações em eventos científicos	3	Participações em eventos científicos	1		1	1	
Publicações nacionais ou internacionais	3	Publicações realizadas		1		1	1
Apresentações em eventos científicos	4	Participações em eventos científicos	1	2	2	1	2
Publicações nacionais ou internacionais	4	Publicações realizadas	1	2	1	2	1

Apresentações em eventos científicos	5	Participações em eventos científicos		1	2	2	2
Publicações nacionais ou internacionais	5	Publicações realizadas			1	1	1
Apresentações em eventos científicos	6	Participações em eventos científicos	-	-	2	1	1
Publicações nacionais ou internacionais	6	Publicações realizadas	-	-	-	1	1

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
Procedimento de calibração de dosímetros	1	Inserção na lista de serviços do CDTN/CNEN			1	1	2
Laboratório de metrologia de nêutrons	2	Inserção no site do CDTN/CNEN					1
Grandezas e métodos implantados	3	Inserção no site do CDTN/CNEN			1	1	1
Protocolo de tomossíntese de mama	4	Protocolo disponibilizado				1	
Protocolo de otimização de doses em pacientes	5	Protocolo disponibilizado			1		1
Sistema de monitoração interna	6	Inserção no plano de monitoração do CDTN/CNEN	-	-	1	-	1

Referências Bibliográficas

GUIMARAES, M. C. ; SILVA, C. R. E. ; ROSADO ; CUNHA, P. G. ; DA SILVA, T. A. . Reliability of an x-ray system for calibrating and testing personal radiation dosimeters. JOURNAL OF PHYSICS. CONFERENCE SERIES (PRINT), v. 975, p. 012039, 2018.

ALONSO, THÊSSA C. ; MOURÃO FILHO, ARNALDO P. ; DA SILVA, TEÓGENES A. . Measurements of air kerma index in computed tomography: A comparison among methodologies. APPLIED RADIATION AND ISOTOPES , v. 138, p. 10-13, 2018.

CAMPO, X ; MÉNDEZ, R ; LACERDA, M A S ; GARRIDO, D ; EMBID, M ; SANZ, J . EXPERIMENTAL EVALUATION OF NEUTRON SHIELDING MATERIALS. RADIATION PROTECTION DOSIMETRY , v. 180, p. 382-385, 2018.

SANTOS, JOSILENE C. ; TOMAL, ALESSANDRA ; FURQUIM, TÂNIA A. ; FAUSTO, AGNES M. F. ; NOGUEIRA, MARIA S. ; COSTA, PAULO R . Technical Note: Direct measurement of clinical mammographic x-ray spectra using a CdTe spectrometer. MEDICAL PHYSICS , v. 44, p. 3504, 2017.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.2	CENTRO DE DESENVOLVIMENTO DA TECNOLOGIA NUCLEAR - CDTN
	TÍTULO DO PROJETO: Aplicação de traçadores nucleares na indústria e meio ambiente.

Introdução

É crescente a utilização de traçadores na investigação de processos industriais e na avaliação de fenômenos naturais. A tecnologia nuclear, em geral, não tem como objetivo a simples substituição das tecnologias convencionais. A sua principal contribuição é naquelas áreas em que oferece ganhos tecnológicos, econômicos e de qualidade, resultando em processos ou produtos de melhor qualidade, mais seguros e de acordo com os novos e modernos conceitos de preservação do meio ambiente.

No meio ambiente, mais especificamente na hidrologia, os isótopos naturais (^3H , ^{18}O , ^2H , ^{15}N , ^{13}C e ^{14}C) podem ser usados na datação das águas, nos estudos de interação rocha-água, na identificação de fontes de contaminação, na caracterização da hidrodinâmica etc.

O CDTN/CNEN tem competência técnica comprovada na aplicação de traçadores em diversos segmentos industriais assim como em investigações envolvendo águas superficiais e subterrâneas. Além disso, o CDTN/CNEN dispõe de modernos laboratórios com equipamentos dedicados a determinação isotópica e suas razões.

O desenvolvimento de soluções tecnológicas irá contribuir para gerar e difundir o conhecimento de tecnologias inovativas para os estudos ambientais e para as indústrias, quer nuclear ou não.

Objetivo Geral

O objetivo deste projeto é a pesquisa de metodologias envolvendo a utilização de técnicas nucleares e o desenvolvimento de novos traçadores, naturais e artificiais para testes de processos industriais que oferecem ganhos tecnológicos, econômicos que resultem em processos ou produtos de melhor qualidade, mais seguros e ambientalmente sustentáveis. Quanto ao meio ambiente, pretende-se desenvolver as técnicas nucleares, os métodos de análise e de processamento dos resultados, para ampliar e diversificar as opções existentes, como uma forma de um melhor entendimento da dinâmica dos sistemas hídricos de superfície e subterrâneos bem como de suas relações com o ciclo hidrológico, visando subsidiar o manejo adequado destes recursos.

Objetivo específico 1

Desenvolvimento da tecnologia de aplicação de traçadores na caracterização da dinâmica das águas de produção advindas da exploração de gás não convencional ou gás de folhelho

Objetivo específico 2

Desenvolvimento das técnicas analíticas isotópicas (^{18}O , ^2H e ^{15}N) como ferramentas necessárias para identificar impactos nos recursos hídricos decorrentes do uso de fertilizantes e da descarga de esgotos domésticos.

Objetivo específico 3

Desenvolvimento de novas técnicas de processamento das informações potenciadas por técnicas de traçadores isotópicos visando a exploração sustentável de recursos hídricos especialmente em regiões semiáridas

Objetivo específico 4

Implantação e instalação do TRIMS (Tritium Information Management System) desenvolvido pela AIEA; desenvolvimento de testes com resinas para diminuir a condutividade e teor de compostos orgânicos em amostras de água do Laboratório de Trítio Ambiental (LTA), pesquisar novas fontes de água morta para uso em datação neste laboratório. Participar da elaboração de procedimentos e formulários necessários para implantação da ISO 17025 no LTA, em busca da sua acreditação.

Objetivo específico 5

Desenvolvimento, otimização e aplicação da metodologia de isótopos naturais na avaliação da Integridade de barragens, aplicação de modelagem matemática para a interpretação dos resultados.

Insumos

Custeio

Finalidade	Item de Custeio (diárias/passagens)	Valor (R\$)
Visita científica	Diárias e Passagens Nacionais	0

Bolsas PCI

Formação Acadêmica /Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	Categoria /nível	Meses	Quantidade
Doutorado	Espectrometria de massa de razão isotópica - Químico	2	D-B	60	1

Graduado	Análise instrumental - Químico ou afim	4	D-D	60	1
Mestre	Hidrogeologia / Geotécnica - Geólogo ou engenheiro	5	D-D	60	1

Equipe do CDTN/CNEN

- Amenônia Maria Ferreira Pinto
- Carlos Alberto de Carvalho Filho
- Eliana Aparecida Nonato Knupp
- Paulo Sérgio Pelógia Minardi
- Rubens Martins Moreira
- Stela Dalva Santos Cota

Atividades de Execução

Atividade 1: Coleta e determinação de parâmetros hidroquímicos e isotópicos

Atividade 2: Estabelecimento da dinâmica hídrica e avaliação e ranqueamento dos traçadores quanto à eficiência

Atividade 3: Desenvolvimento/adaptação da metodologia para análise do isótopo ¹⁵N

Atividade 4: Identificação e segregação dos impactos advindos dos fertilizantes e da descarga de esgotos domésticos.

Atividade 5: Desenvolvimento e adaptação de novas metodologias para análise isotópica

Atividade 6: Identificar e avaliar novas abordagens com a utilização das técnicas de traçadores isotópicos visando a exploração sustentável de recursos hídricos especialmente em regiões semiáridas

Atividade 7: Pesquisar valores de trítio em águas minerais comerciais e em águas profundas, nas cercanias de Belo Horizonte e avaliar a possibilidade de uso no laboratório de trítio

Atividade 8: Implantação e validação do sistema de gerenciamento (TRIMS) no laboratório de trítio

Atividade 9: Elaboração de procedimentos e formulários necessários para implantação da ISO 17025 no Laboratório de Trítio Ambiental

Atividade 10: Avaliação e ensaio com traçadores intencionais

Atividade 11: Modelagem interpretação e consolidação dos resultados

Atividade 12: Aplicação no estudo de segurança de barragens

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
1	1	Parâmetros hidro -isotópicos determinados	1	1			
2	1	Hidrodinâmica definida			1	1	1
3	2	Metodologia estabelecida e documentada	1	1	1		
4	2	Identificação dos impactos (relatório)			1	1	1
5	3	Metodologias desenvolvidas		1	1		
6	3	Novas abordagens identificadas e avaliadas				1	1
7	4	Possibilidade de uso de águas minerais comerciais e/ou águas profundas das cercanias de BH definida (local definido)	1				
8	4	Sistema de gerenciamento do laboratório implantado e validado (nota interna)	1	1	1		
9	4	Laboratório Acreditado – (Certificado)	1	1	1	1	1
10	5	Traçadores intencionais avaliados	1	1			
11	5	Resultados consolidados			1		
12	5	Estudos realizados				1	1

Cronograma de Atividades

Atividades	Semestre									
	2019		2020		2021		2022		2023	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Atividade 1: Coleta e determinação de parâmetros hidroquímicos e isotópicos	X	X	X	X	X	X				
Atividade 2: Estabelecimento da dinâmica hídrica e avaliação e ranqueamento dos traçadores quanto à eficiência				X	X	X	X	X	X	X
Atividade 3: Desenvolvimento/adaptação da metodologia para análise do isótopo ¹⁵ N	X	X	X	X	X	X	X			

Atividade 4: Identificação e segregação dos impactos advindos dos fertilizantes e da descarga de esgotos domésticos.						X	X	X	X	X	X
Atividade 5: Desenvolvimento e adaptação de novas metodologias para análise isotópica			X	X	X	X					
Atividade 6: Identificar e avaliar novas abordagens com a utilização das técnicas de traçadores isotópicos visando a exploração sustentável de recursos hídricos especialmente em regiões semiáridas								X	X	X	X
Atividade 7: Pesquisar valores de trítio em águas minerais comerciais e em águas profundas, nas cercanias de Belo Horizonte e avaliar a possibilidade de uso no laboratório de trítio	X	X									
Atividade 8: Implantação e validação do sistema de gerenciamento (TRIMS) no laboratório de trítio	X	X	X	X							
Atividade 9: Elaboração de procedimentos e formulários necessários para implantação da ISO 17025 no Laboratório de Trítio Ambiental		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Atividade 10: Avaliação e ensaio com traçadores intencionais	X	X	X	X							
Atividade 11: Modelagem interpretação e consolidação dos resultados					X	X	X	X	X	X	X
Atividade 12: Aplicação no estudo de segurança de barragens							X	X	X	X	

Produtos

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Apresentações em eventos científicos	1	Participações em eventos científicos		1	1	1	1

Publicações nacionais ou internacionais	1	Publicações realizadas		1	1	1	1
Procedimento escrito	2	Documentos aprovados			1		
Apresentações em eventos científicos	2	Participações em eventos científicos			1	1	1
Publicações nacionais ou internacionais	2	Publicações realizadas			1	1	1
Publicações em periódicos	3	Publicações realizadas			1	1	1
Nova (s) amostra(s) de Referência	4	Amostra (s) validada (s)	1				
TRIMS implantado	4	Sistema de gerenciamento aprovado	10%	20%	30%	40%	
Implantação da ISO 17025	4	Laboratório acreditado	10%	20%	20%	30%	20%
Publicações em periódicos	5	Publicações realizadas		1		1	
Apresentações em eventos científicos	5	Trabalho publicado	1		1		1

Resultados Esperados

Resultados	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Capacitação do CDTN/CNEN em estudos isotópicos para a exploração de gás não convencional (gás de folhelho)	1	Capacitação comprovada pela difusão do conhecimento		1	1	1	1
Metodologia para determinação $\delta^{15}\text{N}_{\text{NO}_3}$ e $\delta^{18}\text{O}_{\text{NO}_3}$ de águas, fertilizantes e efluentes domésticos, validada e implantada	2	Inserção na lista de produtos do CDTN/CNEN		1		1	

Capacitação do CDTN/CNEN para a avaliação de impactos causados pelos compostos de nitrogênio	2	Capacitação de pessoal através de curso interno		1	1		x
Capacitação do laboratório IRMS do CDTN/CNEN na determinação do $\delta^{15}\text{N}_{\text{NO}_3}$ e $\delta^{18}\text{O}_{\text{NO}_3}$, capacitando tecnicamente o Estado de Minas Gerais em uma técnica inovadora	2	Capacitação de pessoal através de curso interno	1	1	1	1	
Metodologias disponibilizadas para aplicação	3	Capacitação de pessoal através de curso interno			1		
Novas aplicações de isótopos estáveis disponibilizada	3	Inserção na lista de produtos do CDTN/CNEN					1
Laboratório com sistema de gerenciamento implantado	4	Laboratório gerenciado por Software			1		
Laboratório acreditado	4	Acreditação reconhecida				1	
Disponibilização da aplicação da metodologia de isótopos naturais na avaliação da Integridade de barragens	5	Uma ou duas barragens avaliadas				1	1

Referências bibliográficas

CLARK, I. & FRITZ, P, Environmental Isotopes in Hydrogeology, 1997. HOCINI, N.; MAMI, M. Detection of Water Leaks in the Beni-Haroun Dam (Algeria) - Isotopes in Hydrology, Marine Ecosystems and Climate Change Studies. Proceedings of an International Symposium, Vol. 2, Monaco, 2011.

IAEA. Investigating leaks in Dams e Reservoirs. Informativo IAEA. <https://www.iaea.org/technicalcooperation/documents/Factsheets/archive/sheet20.pdf>
f PIMENTA, R. C. Utilização de Traçadores em Estudos Hidrogeológicos. Dissertação de Mestrado. Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Belo Horizonte, 2016.

AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION (APHA). Standard methods for the examination of water and wastewater. 17a ed. Washington, 1992. p.4-75/ 4-93. Carter, J. F.; Barwick, V. J. (Eds). Good practice guide for isotope ratio mass spectrometry, FIRMS (2011). ISBN 978-0-948926-31-0.

Choi, W.; Kwakb, J.; Lim, S.; Park, H.; , Chang, S. X.; Lee, S.; Arshad, M. A.; Yund, S.; Kim, H. Synthetic fertilizer and livestock manure differently affect d15N in the agricultural landscape: A review. Agriculture, Ecosystems and Environment 237 (2017) 1–15.

Huer, B.; Bernasconi, S. M.; Luster, J.; Pannatier, E. G. A new isolation procedure of nitrate from freshwater for nitrogen and oxygen isotope analysis. Mass Spectrometry. 25 (2011) 3056-3062.

Kim, H. ; Kaown, D.; Mayer, B.; Lee, J.; Hyun, Y.; Lee, K. Identifying the sources of nitrate contamination of groundwater in an agricultural area (Haean basin, Korea) using isotope and microbial community analyses. Science of the Total Environment. 533 (2015) 566–575.

Lin, Y.; Horita J. An experimental study on isotope fractionation in a mesoporous silica-water system with implications for vadose-zone hydrology. Geochimica et Cosmochimica Acta. 184 (2016) 257–271.

McIlvin, M. R.; Altabet, M. A. Chemical conversion of nitrate and nitrite to nitrous oxide for nitrogen and oxygen isotopic analysis in freshwater and seawater. Analytical Chemistry. 77 (2005) 5589.

Orlandi, L.; Calizza, E.; Careddu, G.; Carlino, P.; Costantini, M. L.; Rossi, L. The effects of nitrogen pollutants on the isotopic signal ($\delta^{15}\text{N}$) of *Ulva lactuca*: Microcosm experiments. Marine Pollution Bulletin. 115 (2017) 429–435.

Puig, R.; Soler, A.; Widory, D.; Mas-Pla, J.; Domènech, C.; Otero, N. Characterizing sources and natural attenuation of nitrate contamination in the BaixTer aquifer system (NE Spain) using a multi-isotope approach. Science of the Total Environment. 580 (2017) 518–532.

Santos, E. A.; Ortega, P. F. R.; Lavall, R. L.; Reis, S. C., Ardisson, J.D.; Lago, R. M.; Nascentes, C. C.; Costa, L.M. Use of Biodiesel Press Cake Waste to Prepare Fe/Carbon Reactive Composites for Environmental Applications: Removal of Hazardous CrVI Contaminants.

Yılmaz, E. E.; Özgür, N. Hydrogeological, hydrogeochemical and isotope geochemical features of geothermal waters in Tekkehamam and environs, western Anatolia, Turkey. *Procedia Earth and Planetary Science*. 17 (2017) 177 – 180.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.3	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 nuclear.

Introdução

Os cenários delimitados pelo envelhecimento do parque industrial brasileiro, bem como a necessidade do estabelecimento de limites seguros para a operação e funcionamento de componentes estruturais em centrais nucleares, justificam o grande interesse científico e tecnológico no desenvolvimento de técnicas e metodologias que possam contribuir diretamente no prolongamento da vida útil de estruturas, com aumento da confiabilidade operacional dos componentes e a minimização de custos operacionais e de investimento. Os estudos em integridade estrutural permitem prever o comportamento de um componente estrutural submetido a condições de operação e/ou de teste. Tais conhecimentos são amplamente utilizados pelas indústrias para o estabelecimento do estágio de dano e da condição de segurança em que um componente estrutural se encontra, bem como, para o controle da degradação de componentes estruturais ao longo de sua vida em serviço, dentro de limites aceitáveis. Essas ações também visam aprimorar a eficiência de operação, por meio do desenvolvimento de novos materiais ou ligas, bem como, aprimorar os processos de fabricação ou reutilização dos materiais.

Assim, a Linha de Pesquisa em Integridade Estrutural busca realizar pesquisas e desenvolvimentos de metodologias, técnicas e procedimentos para 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, envolvendo as seguintes áreas: Corrosão, Análise de Tensões, Ensaio Não Destrutivo, Fadiga e Comportamento Mecânico.

No Laboratório de Corrosão do CDTN/CNEN/SEIMA estão sendo realizados estudos de corrosão eletroquímica e corrosão sob tensão (SCC) em materiais e soldas utilizadas pelas centrais nucleares, nas condições PWR. Como a corrosão é um dos principais mecanismos de falhas de componentes estruturais, o conhecimento do comportamento dos materiais frente a corrosão é imprescindível em programas de manutenção ou extensão de vida em centrais nucleares.

No Laboratório de Análise de Tensões e Vibrações (LATV) estão sendo estudadas a magnitude das tensões residuais de origem térmica em tubulações. As tensões residuais podem se somar aos carregamentos de operação de componentes e estruturas, podendo levar ao colapso, justificando o estudo minucioso da magnitude dessas tensões.

No Laboratório de Ensaio Não Destrutivo (LABEND) estão sendo desenvolvidas técnicas e metodologias para a avaliação da integridade do revestimento dos elementos combustíveis do reator Triga, de forma a possibilitar o acompanhamento da degradação dos mesmos ao longo do tempo, contribuindo com informações para o gerenciamento do envelhecimento do reator. Também está

sendo desenvolvida a avaliação de combustíveis nucleares tipo placa, no que se refere à presença de descontinuidades estruturais e à medição da espessura do revestimento das placas após a fabricação.

No Laboratório de Comportamento Mecânico (LABMEC) estão sendo conduzidos estudos para a caracterização dos danos e comportamento à fratura de materiais de componentes nucleares, bem como, para o acompanhamento da evolução das propriedades mecânicas por meio do controle microestrutural.

No Laboratório de combustíveis Nucleares (LABCOM) são realizados estudos para síntese e caracterização de combustíveis nucleares avançados cerâmicos e certmet's. Estão sendo realizados ainda o desenvolvimento de ligas metálicas e otimização dos processos de fabricação de combustíveis, visando um aumento da condutividade térmica.

Todas as atividades realizadas pelo CDTN/CNEN/SEIMA apresentadas estão alinhadas às diretrizes institucionais da CNEN, principalmente nas áreas de análise e avaliação de segurança de instalações nucleares e radiativas e Ciclo do combustível nuclear e contribuem para o desenvolvimento tecnológico na Área Nuclear.

Objetivo Geral

O objetivo geral deste projeto é desenvolver metodologias para a realização de ensaios e análises do comportamento mecânico e estrutural dos materiais e componentes nucleares (ou convencionais), bem como estudar e obter novos materiais ou ligas para as aplicações seguras em componentes da área nuclear.

Essa base metodológica é fundamental para as atividades de avaliação de integridade estrutural e extensão de vida de componentes das indústrias nucleares e envolverá as seguintes áreas: Corrosão, Análise de Tensões, Ensaios Não Destrutivos e Comportamento Mecânico.

Este objetivo geral pode ser desdobrado nos seguintes objetivos específicos:

Objetivo Específico 1:

Desenvolver técnicas e metodologias para a caracterização da corrosão eletroquímica e sob tensão em materiais e soldas dissimilares em ambientes da indústria nuclear. Especificamente, ensaios de polarização dinâmica cíclica e de corrosão sob tensão (SCC).

Objetivo Específico 2:

Desenvolver técnicas e metodologias para a medição experimental e numérica das tensões residuais em tubulações contendo soldas dissimilares da indústria nuclear. Especificamente, técnicas extensométricas e análise por elementos finitos (FEA).

Objetivo Específico 3:

Desenvolver técnicas e metodologias para a avaliação da integridade dos revestimentos dos elementos combustíveis de reatores de pesquisa (pastilha e placa). Especificamente, ultrassom phased array para detecção de descontinuidades nas soldas dissimilares e análise do ruído magnético Barkhausen para a avaliação de tensões residuais e de carregamento em juntas soldadas.

Objetivo Específico 4:

Desenvolver técnicas e metodologias para a avaliação do comportamento mecânico e à fadiga de componentes e materiais da área nuclear. Especificamente, ensaios de tenacidade à fratura e crescimento de trinca da/dn.

Objetivo Específico 5:

Desenvolver técnicas e metodologias para síntese, caracterização e otimização de processos na fabricação de ligas e combustíveis nucleares.

Insumos

Custeio

Finalidad e	Item de Custeio (diárias/passagens)	Valor (R\$)
Participação de integrantes do projeto em seminários, congressos e outros eventos de divulgação científica	15 diárias por ano, por 5 anos e 3 passagens nacional anual por 5 anos	0

Bolsas PCI

Formação Acadêmica / Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	Categoria/nível	Meses	Quantidade
Eng. Mecânica/ Metalurgia/ Química/ Materiais Mestrado	Metalurgia e corrosão	1	D-C	60	1

Equipe do CDTN/CNEN

- Armindo Santos – Pesquisador
- Denise das Mercês Camarano – Pesquisador
- Emerson Giovani Rabello – Tecnologista
- Jefferson José Vilela - Pesquisador

- Luiz Leite da Silva – Tecnologista
- Silvério Ferreira da Silva Júnior – Tecnologista
- Wagner Reis da Costa Campos - Tecnologista

Atividades de Execução

Atividade 1: Desenvolver as técnicas de polarização potenciodinâmica e ensaios a altas temperaturas em CST:

- 1.1. Realização de conjuntos soldados.
- 1.2. Confeção de corpos de provas de tração e metalográficos.
- 1.3. Caracterização microestrutural dos materiais soldados
- 1.4. Montagem do Sistema de Aquecimento e Resfriamento na máquina de Corrosão sob Tensão.
- 1.5. Realização de ensaios CST.
- 1.6. Realização ensaios eletroquímicos.
- 1.7. Análise dos comportamentos
- 1.8. Elaboração de relatório e publicações.

Atividade 2: Desenvolver a técnicas medição de tensão residual em tubulações soldadas e validação de modelos numéricos:

- 2.1. Confeção de Mockup da tubulação.
- 2.2. Realização de ensaios conforme norma ASTM A837.
- 2.3. Elaboração de modelo axissimétrico da tubulação.
- 2.4. Otimização da malha de elementos finitos.
- 2.5. Soluções (Solver) para problema térmico e estrutural (Análise acoplada).
- 2.6. Comparação de resultados (Experimental vs. Numérico).
- 2.7. Validação do Modelo.
- 2.8. Elaboração de relatório e publicações.

Atividade 3: Desenvolver e fabricar protótipos de sondas pontuais de correntes parasitas e de padrões de referência para inspeção não destrutiva de revestimentos de combustíveis e desenvolver as técnicas para avaliação de juntas soldadas de materiais dissimilares usadas na indústria nuclear pelo método de ultrassom phased array.

- 3.1. Confeção de Sondadas.
- 3.2. Confeção de conjuntos soldados.
- 3.3. Confeção de Padrões de Espessura.
- 3.4. Confeção de Padrões de Defeitos.
- 3.5. Calibração das Sondadas.
- 3.6. Realização de medidas de espessura.
- 3.7. Realização de ensaios ultrassom.
- 3.8. Elaboração de relatório e publicações.

Atividade 4: Desenvolver as técnicas para medição de dano por fadiga em materiais estruturais e validação das diferentes técnicas de obtenção de tenacidade à fratura em diversos materiais.

- 4.1. Confeção de Corpos de prova (Fadiga e mecânica da fratura SEB e CT).
- 4.2. Ajuste e calibração da Máquina de Fadiga flexorotativa.
- 4.3. Ajuste e calibração da Máquina de Ensaio Universal.
- 4.4. Realização de Ensaio de Fadiga.
- 4.5. Realização de Ensaio de da/dn
- 4.6. Realização de ensaios microdureza (dano).
- 4.7. Elaboração de relatório e publicações.

Atividade 5: Desenvolver técnicas de síntese sol-gel e caracterização para combustíveis cerâmicos/cermet's e melhorar a condutividade térmica de combustíveis

- 5.1. Definição das Rotas Químicas para pastilhas UO₂-Gd₂O₃.
- 5.2. Confeção e caracterização das pastilhas de UO₂-Gd₂O₃..

5.3. Confeccção e caracterizao das pastilhas de cermets (UO₂ + ao inox).

5.4. Confeccção e caracterizao das pastilhas de UO₂-BeO.

5.5. Realizao de medidas de condutividade trmica.

5.6. Elaborao de relatrio e publicaoes.

Atividades	Objetivo Especfico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Atividade 1	1	Tcnica Desenvolvida (NI)	--	1	--	--	1
		Amostras Preparadas (conj.)	6	--	--	--	--
		Anlises Microest. Realizadas	20	20	20	--	--
		Adequao Infraestrutura	--	1	--	--	--
		Ensaio CST realizados	--	--	3	3	--
Atividade 2	2	Tcnica Desenvolvida (NI)	--	--	--	1	1
		<i>Mockup</i> Construido	1	--	--	--	--
		Ensaio ASTM 837 realizados	3	3	3	3	--
		Modelo Trmico (FEM)	1	--	--	--	--
		Modelo Estrutural (FEM)	1	--	--	--	--
Atividade 3	3	Tcnica Desenvolvida (NI)	--	--	1	--	1
		<i>Mockup</i> Construido	1	--	--	--	--
		Sondas Fabricadas	3	3	--	--	--
		Padrões Calibrados	5	5	5	5	--
		Ensaio Realizados	--	10	10	10	--
Atividade 4	4	Tcnica Desenvolvida (NI)	1	1	1	1	1
		Amostras Preparadas (CPs)	15	15	15	15	--
		Ensaio Realizados	--	15	15	15	15
		Rotas desenvolvidas (NI)	1	--	--	--	--
		Pastilhas Preparadas	5	5	5	5	--
		Pastilhas Caracterizadas	5	5	5	5	5
		Ensaio Realizados	5	5	5	5	5

Cronograma de Atividades

Atividades	Semestre									
	2019		2020		2021		2022		2023	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Atividade 1:	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Atividade 2:		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Atividade 3:	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Atividade 4:		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Atividade 5:		X	X	X	X	X	X	X	X	X

Produtos

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Notas internas/ procedimento escrito	1	Documentos aprovados		1			1
Apresentações em eventos científicos	1	Participações em eventos científicos		1	1	1	1
Publicações nacionais ou internacionais	1	Publicações realizadas	1	1	1	1	1
Notas internas/ procedimento escrito	2	Documentos aprovados		1			1
Apresentações em eventos científicos	2	Participações em eventos científicos		1			1
Publicações nacionais ou internacionais	2	Publicações realizadas		1			1
Notas internas/ procedimento escrito	3	Documentos aprovados		1			1
Apresentações em eventos científicos	3	Participações em eventos científicos		1	1	1	1

Publicações nacionais ou internacionais	3	Publicações realizadas		1		1	
Notas internas/ procedimento escrito	4	Documentos aprovados		1			1
Apresentações em eventos científicos	4	Participações em eventos científicos		1	1	1	1
Publicações nacionais ou internacionais	4	Publicações realizadas		1		1	
Notas internas/ procedimento escrito	5	Documentos aprovados		1			1
Apresentações em eventos científicos	5	Participações em eventos científicos		1	1	1	1
Publicações nacionais ou internacionais	5	Publicações realizadas		1		1	

Resultados Esperados

Resultados	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Resultado 1: Técnicas Eletroquímicas Desenvolvidas	1	Inserção na lista de serviços do CDTN/CNEN			1		1
Resultado 2: Ensaio Norma ASTM 837 implantado	2	Inserção na lista de serviços do CDTN/CNEN		1		1	
Resultado 3: Sondas e ensaios implantados	3	Inserção na lista de serviços do CDTN/CNEN		1			1
Resultado 4: Técnicas de Mecânica da Fratura Desenvolvidas	4	Inserção na lista de serviços do CDTN/CNEN		1			1

Resultado 5: Processos de Fabricação Desenvolvidos	5	Inserção na lista de serviços do CDTN/CNEN		1			1
--	---	---	--	---	--	--	---

Referências Bibliográficas

Silva, Luiz Leite da et al . Development and Test of an Equipment to Measure Residual Strain Inside Pipes Using the Hole-Drilling Method. Latin American Journal of Solids and Structures, v. 13, p. 2439-2450, 2016.

Silva, Luiz Leite da et al.; Development and Test of an Equipment to Measure Residual Strain Inside Pipes Using the Hole-Drilling Method. Latin American Journal of Solids and Structures, v. 13, p. 2016- 2439, 2016.

Da Cruz, José Alberto; et al . Effect of Retained Austenite on Impact Toughness of the Multi-Phase Bainitic-Martensitic Steel. Advanced Materials Research (Online), v. 922, p. 298-303, 2014.

Silva, Roger Ferreira; Silva Júnior, Silvério Ferreira. Estudo sobre a viabilidade do uso do ensaio por correntes parasitas para a avaliação da integridade do revestimento dos elementos combustíveis do reator de pesquisas TRIGA IPR-R1 do CDTN/CNEN. Materia-Rio de Janeiro, v. 22, p. 1/e-11881-13, 2017.

Ferreira, H. R.; Santos, A. Preparation and Characterization of Sol-Gel Process - Al₂O₃ Polycrystalline Detector. Radiation Protection Dosimetry, v. 163, p. 166-172, 2014

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.4	CENTRO DE DESENVOLVIMENTO DA TECNOLOGIA NUCLEAR - CDTN
	TÍTULO DO PROJETO: Estudos mineralógicos e de concentração física e química de minérios, resíduos e efluentes Industriais.

Introdução

Os estudos metalogenéticos de U, Th, ETR e outros minerais estratégicos (ex: Au, Fe) permitem conhecer melhor a gênese dos depósitos minerais, investigar o papel dos processos magmáticos e hidrotermais, e elaborar modelos de prospecção mineral. Já a evolução das técnicas e de novos reagentes, aplicados aos processos de concentração física e hidrometalúrgicos desses minérios, bem como as exigências do mercado, evidenciam a necessidade do desenvolvimento de novos processos, bem como a otimização de processos existentes.

Em termos de pesquisas geológicas, o objetivo é desenvolver estudos metalogenéticos na Província Uranífera de Lagoa Real (BA), Quadrilátero Ferrífero/Espinhaço (MG), e maciços alcalinos (ex. Catalão, GO, e Poços de Caldas, MG), utilizando como principais metodologias de estudo a petrografia, estudos de inclusões fluidas, e Micro-Química mineral por MEV, Microsonda e LA-ICP-MS. Faz parte dos objetivos formar novos profissionais, através do desenvolvimento de Iniciações Científicas, Dissertações e Teses nas áreas mencionadas anteriormente. Nosso grupo de pesquisas é o único que desenvolve estudos de metalogênese de U e Terras Raras no âmbito da Comissão Nacional de Energia Nuclear - CNEN, e utiliza como base o Laboratório de Caracterização Mineralógica, Petrográfica e Metalogênese dessa instituição. O Lab. atualmente está equipado com microscópios de luz normal, ultravioleta e infravermelho (equipados com captura de imagem), catodoluminescência com espectrômetro acoplado, e platinas microtermométricas para estudos de inclusões fluidas e melt inclusions (Chaimeca, US Fluid-INC, Linkam-IR, Leitz 1350) que permitem operar na faixa da luz normal e infravermelho (near infrared). Os Laboratórios de Difração, Fluorescência de Raio-X e LA-ICP-MS, também estão associados ao Grupo de Pesquisas. Nesse último colocamos em rotina um sistema Laser Ablation (New Wave Nd:YAG laser 213), acoplado a ICP-MS Perkin Elmer), para estudo de elementos traços em minerais.

Em termos de estudos metalúrgicos, os trabalhos do SETEM objetivam reavaliar os processos existentes nas indústrias, desenvolver rotas específicas de processo e estudar rotas alternativas, visando a melhoria de processos e a obtenção de produtos de elevada pureza em atendimento às especificações do mercado e as exigências ambientais. A área de concentração física desenvolve e otimiza processos de recuperação de minérios radioativos ou não, incluindo minérios complexos, finos e rejeitos de mineração. Nesse contexto são realizados estudos desenvolvidos em escala de laboratório e piloto de flotação, convencional ou em coluna, para viabilizar o aproveitamento dos minerais de interesse. A infraestrutura para esses estudos é composta de moinhos de barra e de bola, células de flotação, separadores magnéticos de baixa, média e alta intensidade, mesas vibratórias, cyclosizer, pipeta de Andreasen, balanças, medidores de pH, banho de ultrassom, estufas, agitadores digitais, vidraria e reagentes de flotação, e possibilita a realização de ensaios de beneficiamento físico com diferentes tipos de minérios.

No desenvolvimento de processos hidrometalúrgicos, as principais técnicas utilizadas são: lixiviação, extração por solventes, troca iônica, adsorção e precipitação química. O trabalho do grupo é sempre voltado para o desenvolvimento científico e tecnológico, bem como para a aplicação industrial. Os resultados são amplamente divulgados em periódicos e congressos nacionais e internacionais ou mantido em sigilo para o caso de algumas prestações de serviço. O trabalho do grupo contribui também para a formação e qualificação de profissionais da área.

Objetivo Geral

Desenvolver pesquisas metalogenéticas, e de caracterização mineralógica em jazidas estratégicas de Terras Raras e Urânio, a exemplo das áreas do Complexo Alcalino carbonatítico de Catalão (maior reserva de ETRs leves do Brasil, localizado em Goiás), e Lagoa Real (principal reserva de urânio, localizado no sul da Bahia), com o intuito de caracterizar os tipos de minérios existentes, a gênese e estabelecer linhas de prospecção. Em termos de estudos de minerais de terras raras, interessa desenvolver estudos inéditos de melt inclusions, no Complexo Catalão II, visando a compreensão da influência do magma primitivo e dos processos de alteração hidrotermal posteriores na formação da mineralização.

Buscar soluções para a contaminação ambiental e ou poluição de solos e águas a partir de resíduos e efluentes líquidos gerados nos processos minero-metalúrgicos através do emprego de técnicas hidrometalúrgicas e de caracterização físico-química e mineralógica. Tais soluções visam constituir para a otimização dos processos existentes, a recuperação de contaminantes de valor econômico significativo, a caracterização e classificação de resíduos e efluentes, a viabilização de técnicas sustentáveis como a reciclagem de água e materiais sólidos, assim como a adequação destes materiais para descarte ou disposição. As principais técnicas utilizadas são lixiviação, precipitação, troca iônica, adsorção, extração sequencial, isótopos de enxofre. Enfoque é dado aos elementos Terras Raras, urânio, manganês.

O desenvolvimento de processos para a recuperação de metais, como tório, urânio, elementos terras raras, zircônio, tântalo, nióbio entre outros a partir de minérios e licores através caracterizações químicas e mineralógicas, concentração física com ênfase em flotação em colunas e uso de técnicas hidrometalúrgicas, como extração por solventes, lixiviação e precipitação química, bem como o desenvolvimento de técnicas analíticas para determinação dos elementos presentes nas amostras. A partir dos resultados obtidos espera-se alcançar o desenvolvimento de tecnologias e inovação de processos de extração metalúrgica para separação e purificação de metais com foco em aplicações industriais.

Estes objetivos gerais podem ser desdobrados nos seguintes objetivos específicos:

Objetivo Específico 1:

Desenvolver estudos detalhados dos diversos minerais de terras raras e as relações texturais com os demais minerais do Complexo Carbonatítico de Catalão II visando compreender os principais fatores que influenciaram a sua formação nos estágios magmático e pós-magmático.

Objetivo Específico 2:

Desenvolver estudos das melt inclusions para entender a contribuição do magma primitivo na concentração dos elementos terras raras e outros metais raros.

Objetivo Específico 3:

Desenvolver rotas para o beneficiamento físico de minérios e resíduos minerais visando a concentração e/ou adequação destes para as etapas de recuperação de metais.

Objetivo Específico 4:

Desenvolver estudos hidrometalúrgicos para recuperação e purificação de metais presentes em minérios, compostos, resíduos e efluentes industriais e de otimização de circuitos.

Insumos

Custeio

Os recursos de custeio serão 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 de integrantes do projeto em visitas técnicas	15 diárias por ano, por 5 anos e 3 passagens nacional anual por 5 anos	0

Bolsas PCI

Formação Acadêmica /Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	Categoria /nível	Meses	Quantidade
Geologia Doutorado	Química Mineral e Metalogênese	1 e 2	D-A	60	1

Equipe do CDTN/CNEN

- Ana Cláudia Queiroz Ladeira – Tecnologista
- Carlos Antônio de Moraes – Pesquisador
- Francisco Javier Rios – Pesquisador
- Plinio Eduardo Praes – Pesquisador
- Rodrigo Oscar Albuquerque – Tecnologista

Atividades de Execução

Atividade 1: Trabalhos de campo para coleta de dados e amostras. Preparação das amostras

Atividade 2: Descrição das texturas das rochas, identificação dos minerais de terras raras e determinação da paragenese e estágios de formação dos minerais de interesse utilizando microscopia ótica e eletrônica de varredura. Mapeamento dos minerais portadores de *melt inclusions*. Análises químicas de rocha total por Fluorescência de Raios X, ICP-OS e ICP-MS.

Atividade 3: Análises quantitativas dos minerais de terras raras e outros minerais de interesse por microsonda eletrônica e LA-ICPMS. Análises complementares por espectroscopia Raman e FTIR. Elaboração de artigos.

Atividade 4: Caracterização petrográfica das melt inclusions por microscopia ótica e eletrônica. Estudos microtermométricos de melt inclusions utilizando a platina de superaquecimento/resfriamento para homogeneização das melt inclusions.

Atividade 5: Análises químicas das melt inclusions por LA-ICPMS. Comparação da composição das melt inclusions e da rocha total. Tratamento e interpretação dos dados. Determinação das condições de cristalização das rochas e da formação do depósito. Elaboração de artigos.

Atividade 6: Caracterização de minérios, minerais e resíduos e execução de ensaios de laboratório e piloto em colunas de flotação e células convencionais. Elaboração de artigos.

Atividade 7: Caracterização de minérios, minerais e resíduos e efluentes industriais. Ensaios de laboratório e piloto utilizando técnicas hidrometalúrgicas para extração dos metais e obtenção de produtos de elevada pureza. Elaboração de artigos.

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Atividade 1	1	Número de Amostras representativas	30	30			
Atividade 2	1	Número de amostras estudadas/ Análises realizadas	30/90				
Atividade 3	1	Seções estudadas/ Análises realizadas por método	30/90				
Atividade 4	2	Seções estudadas		20			
Atividade 5	2	Análises Realizadas		150			
Atividade 6	3	Número de processos/ensaaios desenvolvidos			1/50		
Atividade 7	4	Número de ensaios realizados				50	50

Cronograma de Atividades

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	X	X								
Atividade 4			X	X						
Atividade 5			X	X						
Atividade 6					X	X	X			
Atividade 7								X	X	X

Produtos

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Apresentações em eventos científicos	1,2	Participações em eventos científicos	1	2			

Publicações nacionais ou internacionais	1 e 2	Trabalhos completos submetidos em periódicos	1	1			
Apresentações em eventos científicos	3	Participação em eventos científicos			1		
Publicações nacionais ou internacionais	3	Trabalhos completos submetidos em periódicos			1		
Apresentações em eventos científicos	4	Participação em eventos científicos				1	1
Publicações nacionais ou internacionais	4	Trabalhos completos submetidos em periódicos				1	1

Resultados Esperados

Resultados	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Resultado 1: Técnicas de petrografia de <i>Melt Inclusions</i> Desenvolvidas	2	Inserção na lista de serviços do CDTN/CNEN		1			
Resultado 2: Técnicas de microquímica de <i>Melt Inclusions</i> Desenvolvidas	2	Inserção na lista de serviços do CDTN/CNEN		1			
Resultado 3: Desenvolvimento de rotina de caracterização de ETRs por Petrografia, MEV, Microsonda e LA-ICP-MS	1	Inserção na lista de serviços do CDTN/CNEN	1				
Resultado 4 Desenvolvimento de processo ou obtenção de concentrado de flotação	3	Inserção na lista de serviços do CDTN/CNEN			1		
Resultado 5 Desenvolvimento de produto ou processo hidrometalúrgicos	4	Inserção na lista de serviços do CDTN/CNEN				1	1

Referências Bibliográficas

Comin-Chiaramonti, P.; Gomes, C.B.; Marques, L.S.; Censi, P.; Ruberti, E.; Antonini, P. Carbonatites from Southeastern Brazil: a model for the carbon and Oxygen isotope variations. In: P. Comin-Chiaramonti, C.B. Gomes (eds), Mesozoic to Cenozoic Alkaline Magmatism in the Brazilian Platform. EdUSP, São Paulo, 2005, p: 629-656.

Gibson, S.A.; Thompson, R.N.; Leonardos, O.H.; Dickin, A.P.; Mitchell, J.G. The Late Cretaceous impact of the Trindade mantle plume: evidence from large-volume, mafic, potassic magmatism in SE Brazil. *Journal of Petrology*, 36: 189-229. 2005

Biondi, J.C. Brazilian Mineral Deposits associated with Alkaline and Alkaline-Carbonatite Complexes. In: P. Comin-Chiaramonti, C.B. Gomes (eds), Mesozoic to Cenozoic Alkaline Magmatism in the Brazilian Platform. EdUSP, São Paulo, 2005, p: 707-750.

Machado Junir, D.L. Geologia e Aspectos Metalogenéticos do Complexo Alcalino-Carbonatítico de Catalão II (GO). Universidade Estadual de Campinas, dissertação de mestrado, 101pp. 1991.

palmieri, M. Modelo Geológico e Avaliação de Recursos Minerais do Depósito de Nióbio Morro do Padre, Complexo Alcalino Carbonatítico Catalão II, GO. Universidade de Brasília, dissertação de mestrado, 135pp. 2011.

Ribeiro, C.C. Geologia, geometalurgia, controles e gênese dos depósitos de fósforo, terras raras e titânio do Complexo Carbonatítico de Catalão I, GO. Universidade de Brasília, tese de doutorado, 221pp. 2008.

Ribeiro, C.C.; Brod, J.A.; Junqueira-Brod, T.C.; Gaspa, J.C.; Petrinovic, I.A. Mineralogical and field aspects of magma fragmentation deposits in a carbonate-phosphate magma chamber: evidence from Catalão I Complex, Brazil. *Journal of South American Earth Sciences*, 18: 355-369. 2005a.

Ribeiro, C.C.; Gaspar, J.C.; Brod, J.A. Controle e gênese dos depósitos de monazita no Complexo Alcalino Carbonatítico de Catalão I. Simpósio Brasileiro de Metalogenia, 1, Gramado, pp: 1-4. 2005b.

Gierth, E.; Baecker, M.L. A mineralização de nióbio e as rochas alcalinas associadas no Complexo Catalão I, Goiás. In: C. Schobbenhaus (Ed.): Principais Depósitos Minerais do Brasil. DNPM, Brasília, pp: 456-462. 1986.

Brod, J.A.; Ribeiro, C.C.; Gaspar, J.C.; Junqueira-Brod, T.C.; Barbosa, E.R.S.; Riffel, B.F.; Silva, J.F.; Chaban, N.; Ferrari, A.J.D. Excursão 1. Geologia e Mineralizações dos Complexos Alcalinos- Carbonatíticos da Província Ígnea Alto Paranaíba. Congresso Brasileiro de Geologia, Araxá, pp: 1-29. 2004.

Petrella, L.; Williams-Jones, A.E.; Goutier, J.; Walsh, J. The Nature and Origin of Rare Earth Element Mineralization in the Misery Syenitic Intrusion, Northern Quebec, Canada. *Economic Geology*, 109: 1643-1666. 2014.

Giebel, R.J.; Gauert, C.D.K.; Marks, M.A.W.; Costin, G.; Markl, G. Multi-stage formation of REE minerals in the Palabora Carbonatite Complex, South Africa. *American Mineralogist*, 102: 1218- 1233. 2017.

Fendly, S.B.; Brady, A.E.; Wall, F.; Gunn, G.; Dawes, W. REE minerals at the Songwe Hill Carbonatite, Malawi: HREE-enrichment in late-stage apatite. *Ore Geology Reviews*, 81: 23-41. 2017.

Holstam, D.; Andersson, U.B. The REE Minerals of the Bastnäs-type Deposits, South-Central Sweden. *Canadian Mineralogist*, 45: 1073-1114. 2007.

Andersson, S.S.; Wagner, T.; Jonsson, E.; Michallik, R.M. Mineralogy, paragénesis, and mineral chemistry of REEs in the Olserum-Djupedal REE-phosphate mineralization, SE Sweden. *American Mineralogist*, 103: 125-143. 2018.

Deng, M.; Xu, C.; Song, W.; Tang, H.; Liu, Y.; Zhang, Q.; Zhou, Y.; Feng, M.; Wei, C. REE mineralization in the Bayan Obo deposit, China: Evidence from mineral paragenesis. *Ore Geology Reviews*, 91: 100-109. 2017.

René, M. REE and Y Mineralogy of the Krudum Granite Body (Saxothuringian Zone). *Minerals*, 8: 287-307. 2018.

Schiano, P. Primitive mantle magmas recorded as silicate melt inclusions in igneous minerals. *Earth Science Reviews*, 63: 121-144. 2003

Frezzotti, M.L. Silicate-melt inclusions in magmatic rocks: applications to petrology. *Lithos*, 55: 273-299. 2001.

Bodnar, R.J.; Student, J.J. Melt inclusions in plutonic rocks: Petrography and Microthermometry. In: Thomas, R.; Klemm, W. *Microthermometric Study of Silicate Melt Inclusions in Variscan Granites from SE Germany: Volatiles Contents and Entrapment Conditions*. *Journal of Petrology*, 38: 1753-1765. 1997.

Baker, D.R. The fidelity of melt inclusions as records of melt composition. *Contributions of Mineralogy and Petrology*, 156:377-395. 2008.

Halter, W.E.; Pettke, T.; Heinrich, C.A.; Rothen-Rutishauser, B. Major to trace element analysis of melt inclusions by laser-ablation ICP-MS: methods of quantification. *Chemical Geology*, 183: 63-86. 2002.

Halter, W.E.; Pettke, T.; Heinrich, C.A. Laser-ablation ICP-MS analysis of silicate and sulfide melt inclusions in an andesitic complex I: analytical approach and data evaluation. *Contributions to Mineralogy and Petrology*, 147: 385-396. 2004a.

Halter, W.E.; Heinrich, C.A.; Pettke, T. Laser-ablation ICP-MS analysis of silicate and sulfide melt inclusions in an andesitic complex II: evidence for magma mixing and magma chamber evolution. *Contributions to Mineralogy and Petrology*, 147: 397-412. 2004b.

Vasyukova, O.; Williams-Jones, A.E. Fluoride-silicate melt immiscibility and its role in REE ore formation: Evidence from Strange Lake rare metal deposit, Québec-Labrador, Canada. *Geochimica et Cosmochimica Acta*, 139: 110-130. 2014.

Minz, F.; Bolin, N.J.; Lamberg, P.; Wanhainen, C. Detailed characterisation of antimony mineralogy in a geometallurgical context at the Rockliden ore deposit, North-Central Sweden. *Minerals Engineering*, 52: 95-103. 2013.

Vecchia, A. M. D. Investigations into Pb isotope signatures in groundwater and sediments in a uranium-mineralized area. *Brazilian Journal of Geology*, v. 47, p. 147-158, 2017.

Avelar, E. C. et al. Modeling of the Solvent Extraction Equilibrium Of Uranium (VI) Sulfate With Alamine 336. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, V. 34, P. 355-362, 2017.

Morais, C.A.; Albuquerque, R.O.; Ladeira, A.C.Q. Processos físicos e químicos utilizados na indústria mineral. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, 8: 9-17. 2014.

Felipe, E.B.C.; Ladeira, A.C.Q. Separation of zirconium from hafnium by ion Exchange. *Separation Science and Technology*, 53: 330-336. 2018.

Amaral, J.C.B.S, Silva, M.L.C.G.S.; Morais, C.A. Recovery of Uranium, Thorium and Rare Earth from industrial residues. *Hydrometallurgy*, 181: 148-155. 2018.

Ritcey, G. M. *Solvent extraction principles and applications to process metallurgy*. Springer, Amsterdam, 563pp.

Vermaak, V.; Krieg, H.M.; De Beer, L.; Van der Westhuizen, D. Mechanistic study of hafnium and zirconium extraction with organophosphorus extractants. *Solvent Extraction and Ion Exchange*, 36: 150-161. 2018

Balwin, A.G.; Servis, M.J.; Yang, Y.; Bridges, N.J.; Wu, D.T.; Shafer, J.C. Structure of Tributyl Phosphate Solutions: Nitric Acid, Uranium (VI), and Zirconium (IV). *Journal of Molecular Liquids*, 246: 225-235. 2017.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.5	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		
11	5	Avaliação realizada.			1	1	1
12	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. Accedido 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: Pergamon 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, sanitaria 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. *Gerai*: Revista de Saúde Pública do SUS-MG, v.1, p.91-92, 2013.

OLIVEIRA M., NOGUEIRA M.S.; GUEDESA E.; ANDRADE 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. [Acessado 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: 1.1.6	CENTRO REGIONAL DE CIÊNCIAS NUCLEARES DO NORDESTE - CRCN-NE
	TÍTULO DO PROJETO: Síntese e Controle de Qualidade do 2-[¹⁸ F] Flúor-Desoxi-D-Glicose [FDG (¹⁸ F)] EM Presença do Agente Redutor Ácido Ascórbico no Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste.

Introdução

Os radiofármacos são compostos que tem em sua composição um radionuclídeo, e são utilizados em Medicina Nuclear para diagnóstico e terapia de várias doenças (OLIVEIRA et al., 2006; European Pharmacopeia, 2005). Para aplicações de diagnóstico em Medicina Nuclear utilizam-se radiofármacos que apresentam na sua constituição radionuclídeos emissores de radiação α ou emissores de pósitrons (β^+), já que o decaimento destes radionuclídeos dá origem à radiação eletromagnética penetrante, que consegue atravessar os tecidos e pode ser detectada externamente (OLIVEIRA et al., 2006). Ao ser administrado ao paciente, o radiofármaco é atraído para o órgão ou processo metabólico específico ficando temporariamente retido. As emissões decorrentes do material radiativo presente no medicamento atravessam o corpo do paciente e interagem com os detectores formando a imagem (OLIVEIRA et al., 2006).

A Tomografia por Emissão de Pósitron (Positron Emission Tomography - PET) forma a imagem através de compostos marcados com radionuclídeos emissores de pósitrons, realizando um estudo bioquímico in vivo, com alta flexibilidade e sensibilidade, tornando a tecnologia PET uma das mais poderosas técnicas de imagem molecular na atualidade (BARBOSA, 2013; BRIX et al. 2002). Atualmente, o 2-[¹⁸F] Flúor-desoxi-D-glicose [FDG (¹⁸F)] é um dos principais radiofármacos produzidos no Brasil para exames de Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) (LEÃO et al, 2013). O FDG- ¹⁸F, é um radiofármaco de meia vida curta, análogo de glicose no qual o grupo hidroxila do carbono 2 da molécula é substituído por um átomo de flúor radioativo. Como a glicose, o FDG- ¹⁸F é absorvido pelas células por transporte facilitado e então é fosforilado pela hexoquinase. Porém, o FDG- ¹⁸F não pode ser metabolizado porque o grupo hidroxila no carbono 2 é essencial para o processo, formando o FDG- ¹⁸F, que é um bom indicador de viabilidade celular e de captação de glicose, sendo utilizado principalmente no diagnóstico de câncer, doenças neurológicas e cardíacas (FELTES et al 2011; Yu et al, 2006]. Por outro lado, o FDG- ¹⁸F é um radiofármaco instável a temperaturas elevadas, pH alcalino e em soluções com concentrações radioativas elevadas (> 300 mCi/mL) por causa da radiólise (FAWDRY et al., 2007). Este fenômeno consiste na dissociação das moléculas de água na presença de radiação ionizante. Tal efeito pode ser mais pronunciado em concentrações radioativas mais altas (SANTOS, 2015). Este processo compromete a estabilidade do radiofármaco por que gera peróxido de hidrogênio 'in situ' que acelera a taxa de decomposição do FDG e encurta sua vida útil. Os estabilizantes redutores podem retardar a taxa de decomposição e melhorar a vida útil para o fabrico em grande escala de FDG em soluções com concentrações radioativas elevadas. (FAWDRY et al., 2007).

acelera a taxa de decomposição do FDG e encurta sua vida útil. Os estabilizantes redutores podem retardar a taxa de decomposição e melhorar a vida

útil para o fabrico em grande escala de FDG em soluções com concentrações radioativas elevadas. (FAWDRY et al., 2007).

O FDG (^{18}F) é sintetizado rotineiramente pelo Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste (CRCN/NE), órgão vinculado a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), e enviado a hospitais do Recife, Natal, João Pessoa e Alagoas (LEAO et al, 2013). Devido à grande distância entre o CRCN-NE e alguns dos hospitais onde serão realizados os exames PET, faz-se necessário a produção de FDG (^{18}F) com concentrações radioativas elevadas, o que pode comprometer a estabilidade do radiofármaco ao longo do tempo, devido a radiólise, caso ao intervalo entre a síntese e a administração no paciente seja muito elevado. Portanto, o objetivo deste estudo é a síntese e o controle de qualidade do FDG (^{18}F) em presença do agente redutor ácido ascórbico visando a determinação não apenas dos parâmetros físico-químicos estabelecidos nas farmacopéias vigentes como também um estudo da toxicidade deste redutor em relação a variação da concentração a ser adicionada no radiofármaco FDG (^{18}F). Os resultados obtidos com este projeto visam também um aumento na validade do radiofármaco produzido na DIPRA, subsidiando ações para um aumento na capacidade produtiva da DIPRA e possibilidades de oferta do FDG (^{18}F) para clientes mais distantes. Este projeto é uma continuidade do projeto PCI **ESTUDO DA ESTABILIDADE DO 2- ^{18}F FLÚOR-DESOXI-D-GLICOSE [FDG (^{18}F)] EM PRESENÇA DE AGENTES REDUTORES (Processo 300613/2017-2)**, desenvolvido no período anterior na DIPRA. Além disso, este projeto está alinhado à **Ação PPA 2478 - Produção de Substâncias Radioativas para a Área Médica da CNEN e AÇÃO CNEN - 24780000011** - Produção de Radioisótopos e Radiofármacos.

Objetivo Geral

Síntese e o controle de qualidade do FDG (^{18}F) em presença do agente redutor ácido ascórbico visando a determinação não apenas dos parâmetros físico-químicos estabelecidos nas farmacopéias vigentes como também um estudo da toxicidade deste redutor em relação a variação da concentração a ser adicionada no radiofármaco FDG (^{18}F).

Objetivo Específico 1:

Implementar a síntese do radiofármaco FDG(^{18}F) em presença do agente redutor ácido ascórbico no Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste (CRCN-NE).

Objetivo Específico 2:

Realizar estudos de toxicidade e controle de qualidade a fim de determinar o prazo de validade do medicamento em concentrações de radioatividade variadas.

Objetivo Específico 3:

Auxiliar na elaboração dos Procedimentos Operacionais Padrão (POP's) a partir dos resultados obtidos no estudo.

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\$)
Treinamento em estudo de estabilidade de longa duração (CDTN)	5/2	1700,00
Treinamento em adaptações em módulo de síntese (IPEN)	5/2	1500,00

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
Graduado	Química Industrial	1 a 3	D-D	60	1

Perfil do Bolsista para o projeto

Requisita-se para realização do projeto escrito, um candidato que seja graduado em Química Industrial, com experiência mínima de um ano, que seja capacitado tecnicamente em desenvolver atividades laboratoriais físico-químicas e

microbiológicas relacionadas ao uso de equipamentos analíticos de alto desempenho e que tenha experiência em radiofarmácia sobre síntese, controle de qualidade de radiofármacos PET e pesquisas relacionadas. É preferível candidato que tenha perfil proativo, multidisciplinar e que trabalhe bem em equipe.

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
Atividade 1	1	Indicador 1	X	X	X	X	X
Atividade 2	1	Indicador 1	X				
Atividade 3	1	Indicador 1	X				
Atividade 4	2	Indicador 2		X			
Atividade 5	2	Indicador 3		X			
Atividade 6	1 e 2	Indicador 4		X			
Atividade 7	2	Indicador 5			X		
Atividade 8	3	Indicador 6				X	
Atividade 9	3	Indicador 6				X	X
Atividade 10	1 e 2	Indicador 7	X	X	X	X	X
Atividade 11	1 e 2	Indicador 8	X	X	X	X	X

Atividades

1. Revisão bibliográfica sobre a produção e controle de qualidade do 18F-FDG;
2. Estudo das possíveis vias de adição de ácido ascórbico na síntese do 18F-FDG e sua produção com o estabilizante;
3. Estabelecimento do processo de síntese com adição do ácido ascórbico via Synthera® e fracionamento via módulo de fracionamento Theodorico®;
4. Realização dos ensaios físico-químicos e microbiológicos;

5. Realização do estudo de estabilidade do FDG-18F com ácido ascórbico;
6. Validação das metodologias analíticas;
7. Realização dos ensaios de toxicidade;
8. Auxiliar na elaboração/atualização dos procedimentos operacionais padrão (POPs), registros e validações da síntese e testes de controle de qualidade físico-químico e estabilidade do FDG- 18F com a adição do estabilizante ácido ascórbico para revisão junto ao Serviço de Garantia da Qualidade da DIPRA;
9. Auxiliar na elaboração dos procedimentos operacionais padrão (POPs), registros e validações dos testes de controle de qualidade microbiológico e estudo de toxicidade do FDG-18F com a adição do estabilizante ácido ascórbico para revisão junto ao Serviço de Garantia da Qualidade da DIPRA
10. Redação/Publicação de 01 artigo científico em revista Qualis por ano;
11. Redação de 01 relatório de atividades desenvolvidas com indicadores/produtos obtidos por ano.

Indicadores

1. Protocolos de síntese definidos;
2. Protocolos para o controle da qualidade definidos;
3. Metodologias analíticas e bioanalíticas validadas;
4. Prazo de validade do FDG-18F com estabilizante ácido ascórbico estabelecido;
5. Toxicidade do FDG-18F com estabilizante ácido ascórbico em células de PBMCs estabelecida;
6. Procedimentos operacionais padrão (POPs), registros e validações redigidos; e
7. Artigos científicos publicados em revista qualis no quantitativo de 01 por ano.
8. Relatórios de atividades com resultados obtidos no ano.

Cronograma de Atividades

	Semestre

Atividades	2019		2020		2021		2022		2023	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Atividade 1	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Atividade 2	X									
Atividade 3		X								
Atividade 4			X	X						
Atividade 5				X						
Atividade 6				X						
Atividade 7					X	X				
Atividade 8							X	X		
Atividade 9									X	X
Atividade 10		X		X		X		X		X
Atividade 11		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
Produto 1	1	Indicador 1	X	X	X		
Produto 2	2	Indicador 2	X	X	X	X	
Produto 3	3	Indicador 6	X	X	X	X	X
Produto 4	1 e 2	Indicador 7	X	X	X	X	X
Produto 5	1 a 3	Indicador 8	X	X	X	X	X

Produtos

1. Protocolos de síntese concluídos/redigidos;

2. Protocolos para os ensaios de controle da qualidade e estudos de toxicidade concluídos/redigidos;
3. Procedimentos operacionais padrão (POPs), registros e validações redigidos e em revisão pelo Serviço de Garantia da Qualidade da DIPRA;
4. Artigos científicos publicados em revista Qualis no quantitativo de 01 artigo por ano;
5. Relatórios de atividades com resultados obtidos no ano no quantitativo de 01 por ano.

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
Resultado 1	1 e 2	1 e 2	X	X	X		
Resultado 2	1 e 2	4	X	X	X	X	X

1. Metodologias analíticas e bioanalíticas validadas;
2. Prazo de validade do FDG-18F com estabilizante ácido ascórbico estabelecido;

Equipe Envolvida:

Gabriell Moura da Rocha Bastos - Candidato a bolsa PCI DD– Realização de todas as atividades ligadas ao projeto e auxílio à elaboração dos novos protocolos e POP's.

Dra. Eliane Valentim Honorato – Pesquisadora - Supervisora do projeto e redação dos novos Procedimentos Operacionais Padrão (POPs)

Dr. João Eudes do Nascimento – Tecnologista - apoio técnico às atividades ligadas ao controle de qualidade ao FDG-18F com o estabilizante ácido ascórbico.

Priscilla Santos Alves – Técnica - apoio técnico à realização dos ensaios físico-químicos

Dr. Valderes Moraes de Almeida - Tecnologista – apoio técnico às atividades ligadas ao estabelecimento de síntese com a adição de ácido ascórbico.

Gabrielli Maria Ferreira de Oliveira – MSc em Engenharia Biomédica - apoio técnico às atividades ligadas aos ensaios de toxicidade do FDG-18F com o estabilizante ácido ascórbico.

Natalia Cassia do Espirito Santo Nascimento – DSc - apoio técnico às atividades ligadas aos ensaios de toxicidade do FDG-18F com o estabilizante ácido ascórbico.

Referências Bibliográficas

BARBOSA, J. F., J.F.; BOLOGNESI, L. - Radionuclídeos Utilizados Em PET/CT e Suas Aplicações - 2a. Jornada Científica e Tecnológica da FATEC de Botucatu, 2013.

BRIX, G. et al. A survey of PET activity in Germany during 1999. Eur. J. Nucl. Med. Vienna, v. 29, n.8, p. 1091-1097, 2002.

BURIOVA, E.; MACASEK, F.; KROPACEK, M.; PROCHAZKA, L. Autoradiolysis of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose radiopharmaceutical. J. Radioanal. Nucl. Chem, v. 264, n. 3, p. 595-602, 2005.

European Pharmacopeia – EP. 7th ed. London: Stationery Office, 2010.

FAWDRY, R.M. 2007. Radiolysis of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) and the role of reductant stabilisers. Applied Radiation and Isotopes, v. 65, n. 11, p. 1193–1201, 26 June 2007.

FELTES, P.K., MILÃO, D., Controle de Qualidade do Radiofármaco Fludesoxiglicose (18F): comparação prática entre os testes requeridos nas Farmacopéias Britânica, Européia e Americana, Revista de Graduação, v. 4, n. 2, 2011.

OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; FERREIRA, D.; COELHO, P.; VEIGA, F. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 42, n. 2, abr./jun. 2006.

SANTOS, E. V. Estabilidade de radiofármacos sob a influência de variações de umidade relativa - Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco., 2015. Recife. 55fls:

USP, United States Pharmacopeia Convention. U.S. Pharmacopeia 32 & National Formulary 27. [S.l.], 2009.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.7	CENTRO REGIONAL DE CIÊNCIAS NUCLEARES DO NORDESTE - CRCN-NE
	TÍTULO DO PROJETO: Síntese e caracterização do radiofármaco ¹⁸ F-PSMA: avaliação de parâmetros de eficácia, toxicidade e especificidade para diagnóstico de câncer de próstata.

Introdução

O câncer tem sido apontado como uma das principais causas de mortes por doença no mundo, causando impactos cada vez maiores na sociedade. Segundo o National Cancer Institute dos EUA (NCI-NIH), o câncer representa um conjunto de mais de duzentas doenças relacionadas caracterizadas pela presença de células tumorais com divisão celular descontrolada. Essas células têm capacidade de alcançar tecidos adjacentes ou de metastização para tecidos distantes, despreendendo-se de seu sítio de origem por meio da corrente sanguínea ou do sistema linfático.

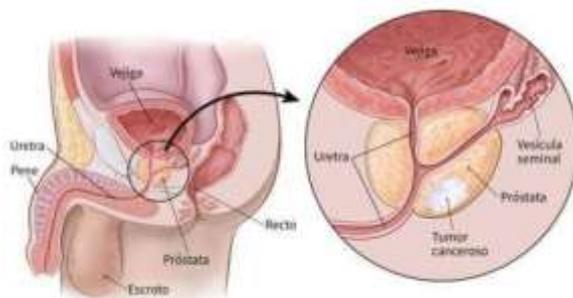
De acordo com as estatísticas disponíveis, o câncer afeta parcela expressiva na população mundial e tem sido uma das principais causas de morte. Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde – OMS, no ano 2030, podem-se esperar 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivas com câncer. O maior efeito desse aumento vai incidir em países de baixa e média renda (WHO, 2015). Assim, os avanços nos âmbitos da promoção de saúde, diagnóstico e tratamento são extremamente benéficos ao prognóstico.

Estima-se, para o Brasil, no biênio 2018-2019, a ocorrência de mais de 600 mil casos novos de câncer, para cada ano. Essas estimativas refletem o perfil de um país que possui os cânceres de próstata, pulmão, mama feminina e cólon e reto entre os mais incidentes. Depois do câncer de pele não melanoma, o câncer de próstata é o mais incidente entre os homens em todas as regiões do país e o quinto em número de morte, com 96,85/100 mil na Região Sul, 69,83/100 mil Região na Sudeste, 66,75/100 mil na Região Centro-Oeste, 56,17/100 mil na Região Nordeste e 29,41/100 mil na Região Norte. Se tratando de câncer de próstata, são estimados 68.220 casos novos de câncer para cada ano do biênio 2018-2019. Esses valores correspondem a um risco estimado de 66,12 casos novos a cada 100 mil homens, sendo um dos maiores problemas de saúde pública (INCA, 2018; WONG et al., 2016).

O câncer de próstata (PCa) é uma neoplasia maligna que tem início quando células da glândula prostática iniciam sua multiplicação de forma descontrolada. A próstata é uma glândula endócrina masculina que produz, armazena e secreta os fluídos seminais. (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2016). Encontra-se localizada abaixo do colo da bexiga e na frente do reto (Figura 1), e seu tamanho depende da idade.

Figura 1 – Desenho esquemático da localização da glândula prostática.

Nota: A figura em detalhe mostra uma região como a presença de tumor.



Fonte: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/acerca/que-es-cancer-de-prostata.html>

A maioria dos tumores que se desenvolvem a partir desta glândula é do tipo adenocarcinoma. Dependendo da sua origem, podem apresentar arranjos, graus de diferenciação e comportamentos biológicos variáveis. Este câncer trata de uma doença clinicamente heterogênea que pode variar do padrão menos agressivo ao mais agressivo. Mais de 70% dos carcinomas se originam na zona periférica da próstata e são geralmente multifocais, podendo ser macroscopicamente identificados em apenas um quarto dos casos, sendo difícil o diagnóstico precoce da doença (MOTTET et al., 2015).

O diagnóstico precoce do câncer permite intervenções locais, detecção de focos potencialmente invasivos, alterações do curso natural da doença por meio do bloqueio do crescimento do tumor e melhor qualidade de vida para o paciente. Segundo as recomendações das Diretrizes Europeias para tratamento do câncer de próstata (HEIDENREICH et al., 2013), para o diagnóstico da doença é recomendado a combinação dos seguintes exames: exame clínico (toque retal), determinação da concentração do antígeno prostático específico (prostate specific antigen, PSA) no sangue e a biópsia por ultrassonografia transretal (USTR), sendo a alteração dos dois primeiros exames indicativos da doença e o terceiro, devido ao seu alto grau de precisão e diferenciação, é confirmatório.

O diagnóstico, o estadiamento e o restadiamento de câncer de próstata, assim como em outros tipos, são essenciais para intervenção terapêutica. A escolha do tratamento também está diretamente relacionada ao prognóstico do paciente. Prostatectomia radical e radioterapia são duas práticas para o tratamento de pacientes diagnosticados com PCa clinicamente localizado. No entanto, 15 a 40% dos pacientes apresentam recidivas num intervalo de 5 a 10 anos após o tratamento primário, sugerindo que houve metástase em etapas iniciais (YU, 2011). Técnicas de imagem como Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética não são suficientemente sensíveis ou específicas para detectar metástase ou recorrências. A imagem molecular surge como uma ferramenta de investigação em casos como estes, nos quais as lesões não são detectadas por técnicas convencionais.

A imagem molecular caracteriza, visualiza e mensura processos biológicos em nível celular e molecular, permitindo diagnosticar diversas doenças e avaliar respostas terapêuticas. A aplicação dessa técnica em investigações oncológicas permite aperfeiçoar a detecção e a localização de tumores, e ainda, avaliar a terapia,

antes que possam ser visualizadas alterações anatômicas relacionadas (ZIESSMAN et al., 2015).

A tomografia por emissão de pósitron (PET) é uma tecnologia utilizada na medicina nuclear que permite a visualização da interação entre moléculas marcadas com um radionuclídeo e alvos biológicos. Sendo uma técnica de imagem funcional não invasiva com excelente resolução, alta sensibilidade, apresentando uma vantagem importante de proporcionar informações quantitativas de processos fisiológicos, bioquímicos e farmacológicos em indivíduos vivos utilizando concentrações picomolares de radiofármaco.

Atualmente, o ^{18}F -FDG (18F-Fludesoxiglicose) é o radiofármaco PET mais utilizado para diagnósticos de câncer, devido ao fato de que células tumorais possuem altas taxas de metabolismo glicolítico. Entretanto, sua utilidade para avaliação do câncer de próstata é limitada. Células tumorais prostáticas apresentam uma captação diminuída deste radiofármaco, visto que apresentam pouca avidéz por glicose. Além disso, o ^{18}F -FDG é excretado pelos rins e eliminado pela bexiga, podendo mascarar algum processo neoplásico ou ainda fornecer um diagnóstico de falso-positivo em exames utilizando esse radiofármaco e ainda não consegue diferenciar as condições neoplásicas das benignas (MAIA, 2007).

Devido às limitações ^{18}F -FDG, é indispensável a disponibilização de novos radiofármacos mais específico para o diagnóstico de câncer de próstata. (YU, 2015). Uma variedade de compostos tem sido pesquisada como marcadores de câncer de próstata. Esses marcadores incluem ^{18}F -fluorcolina e ^{11}C - carbonocolina, ^{11}C -acetato, ^{11}C -metionina, estudos recentes com anti-1-amino-3- ^{18}F -fluorociclobutano-1-acidocarboxílico e ainda o anticorpo ^{89}Zr -J591 para antígeno de membrana prostático específico (YU, 2014; SCHUSTER et al., 2016; LINDENBERG et al., 2016), porém um radiofármaco específico tem chamado muita atenção em toda comunidade médica e científica: o ^{18}F -PSMA (GIESEL et al., 2017, CARDINALE et al., 2016). Esse radiofármaco apresenta alta eficiência de marcação, captação tumoral rápida, eliminação renal limitada e clearance não urinário, superando as limitações dos demais marcadores. O antígeno prostático específico de membrana, é o traçador que é marcado com o radioisótopo flúor-18 e vem mostrando resultados promissores em estudos preliminares se comparado com outros radiofármacos considerados padrão-ouro para câncer de próstata (GIESEL, et al, 2017).

Somado a isso, o ^{18}F pode ser satisfatoriamente substituído por outros radioisótopos (^{177}Lu , ^{225}Ac), dando origem a radiofármacos destinados à terapia destes tumores. A essa junção entre diagnóstico e terapia, dá-se o nome teranóstica, que oferece a possibilidade de uma medicina individualizada, pois, a partir do estudo metabólico do paciente, é possível definir a estratégia terapêutica mais adequada a cada indivíduo.

No Brasil ainda não há produção comercial do ^{18}F -PSMA e, para que esse fármaco torne-se disponível para uso médico, é necessário que sua fabricação atenda aos requisitos estabelecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em acordo às resoluções RDC 64/2009 e RDC 63/2010, que estabelecem os requisitos de boas práticas de fabricação e para o registro de radiofármacos no Brasil. Para isso é essencial elaborar e executar um protocolo de validação do

processo produtivo e do controle de qualidade, documentando a capacidade de reproduzir todos os procedimentos com a finalidade e segurança requeridos pela ANVISA sendo comprovadas por meio de ensaios não-clínicos (in vitro, ex vivo e in vivo) e ensaios clínicos (BRASIL, 2009; BRASIL, 2010).

Por esse motivo, está sendo proposto o uso do ^{18}F -PSMA, uma vez que o PSMA é um antígeno que se expressa em altos níveis na maioria dos tumores de próstata, e níveis mais elevados estão correlacionados com a agressividade dos tumores, doenças metastáticas e recorrentes, tornando a proteína transmembranar um alvo ideal para a imagem do câncer de próstata. Desta forma, é objetivo deste projeto estabelecer os métodos de síntese e de controle da qualidade do radiofármaco ^{18}F -PSMA, além de avaliar sua segurança e eficácia visando ao atendimento aos pacientes com tumores de próstata, auxiliando em seu diagnóstico e na avaliação da conduta terapêutica adotada.

O Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste (CRCN-NE/CNEN), da Comissão Nacional de Energia Nuclear, produz e distribui o ^{18}F -FDG para clínicas e hospitais localizados em diferentes estados da região Nordeste (Pernambuco, Paraíba, Rio Grande do Norte e Alagoas) desde 2010, tendo ao longo deste tempo fornecido mais de 4000 doses de FDG- ^{18}F , beneficiando milhares de pacientes.

Atualmente, neste Centro estão sendo desenvolvidas pesquisas para disponibilização de dois novos radiofármacos marcados com ^{18}F : o fluoreto de sódio (NaF), útil na detecção de metástases ósseas, e o fluorotimidina (^{18}F -FLT), radiofármaco mais específico para a detecção de cânceres. Acredita-se desta forma que a introdução do radiofármaco ^{18}F -PSMA contribuirá para melhor atendimento à população, contribuindo para a melhoria da assistência em saúde.

Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho é sintetizar o ^{18}F -PSMA (^{18}F -antígeno prostático específico de membrana), estabelecer metodologias de controle de qualidade e ensaios não clínicos da sua formulação para avaliar sua segurança e eficácia. Visando que os serviços de medicina nuclear o utilizem como um marcador para pacientes com tumores de próstata, auxiliando em seu diagnóstico e na avaliação da conduta terapêutica adotada.

Objetivo Específico 1:

Sintetizar o ^{18}F -PSMA a partir de Kits comerciais da ABX advanced biochemical compounds (Radeberg, Germany);

Objetivo Específico 2:

Desenvolver metodologias para realização dos testes de controle de qualidade físico- químico e microbiológico do ^{18}F -PSMA;

Objetivo Específico 3:

Validar os processos e as metodologias desenvolvidas, conforme preconiza a ANVISA;

Objetivo Específico 4:

Realizar estudo de estabilidade a fim de determinar o prazo de validade do radiofármaco;

Objetivo Específico 5:

Avaliar o perfil de biodistribuição do 18F-PSMA em camundongos saudáveis;

Objetivo Específico 6:

Avaliar a segurança do produto por meio dos ensaios de citotoxicidade e genotoxicidade in vitro com células.

Objetivo Específico 7:

Avaliar a captação tumoral do 18F-PSMA em camundongos com tumor;

Objetivo Específico 8:

Realizar estudos de imagem microPET com 18F-PSMA em camundongos saudáveis e com tumor;

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 Anual (R\$)
Treinamento em síntese em novos radiofármaco PET no CDTN-CNEN	2 passagens	1200,00
Treinamento em ensaios não clínicos no IPEN	2 passagens/ 5 diárias	2000,00

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
Biomedicina	Experiência em síntese, controle da qualidade e ensaios não-clínicos de radiofármacos PET	1-8	D-D	60	1

Atividades de Execução

Descrever as atividades que levarão ao cumprimento dos objetivos específicos do projeto 3.

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Atividade 1	1	1,2,3,4,5	x	x	x	x	x
Atividade 2	1	1,2,3	x				
Atividade 3	2	1,2,3	x				
Atividade 4	1,2,3	1,23	x				
Atividade 5	1,2,3	1,2,3	x				
Atividade 6	4	4		x	x		
Atividade 7	5,6,7	5	x	x	x	x	x
Atividade 8	8	5		x	x	x	x
Atividade 9	1,2,3,4,5,6,7,8,9	1,2,3,4,5		x	x	x	x

Atividades

1. Revisão de Literatura
2. Definição dos procedimentos para o controle da qualidade do F-PSMA
3. Aquisição de padrões e reagentes para síntese e controle da qualidade do F-PSMA
4. Implantar procedimentos para o controle da qualidade do F-PSMA e validar as metodologias 5 - Estabelecer processo de produção do F-PSMA via módulo automatizado de síntese e validá-lo 6 - Estudo de estabilidade do radiofármaco para estabelecimento de prazo de validade
5. Ensaio não-clínicos (citotoxicidade e genotoxicidade) 8 - Ensaio não-clínicos (Biodistribuição e imagens PET)
6. Congressos Científicos e submissão de trabalhos em periódico da área

Indicadores

1. Procedimentos para a síntese do F-PSMA definidos
2. Procedimentos para o controle da qualidade do F-PSMA definidos e validados.
3. Processo de produção do F-PSMA via módulo automatizado de síntese estabelecido e validado.
4. Estudo de estabilidade do radiofármaco realizado
5. Ensaio não-clínicos realizados

Cronograma de Atividades

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

Atividade 3	x	x								
Atividade 4	x	x								
Atividade 5		x	x	x						
Atividade 6			x	x	x	x	x			
Atividade 7				x	x	x	x	x	x	x
Atividade 8				x	x	x	x	x	x	x
Atividade 9	x	x	x	x	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
Produto 1	1	Indicador 1	x	x			
Produto 2	2	Indicador 2	x	x	x	x	
Produto 3	5,6,7	Indicador 3	x	x	x	x	x
Produto 4	1,2,3,4,5,6,7	Indicador 4	x	x	x	x	x

1. Protocolos de síntese do ^{18}F -PSMA definidos;
2. Protocolos de controle de qualidade do ^{18}F -PSMA definidos; 3 - Segurança e eficácia do produto avaliada.
3. Artigos publicados em periódicos da área.

Indicadores:

- 1 – Número de protocolos definidos
- 2 - Número de protocolos definidos
- 3 – Número de ensaios realizados

4 – Número de artigos publicados

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
Resultado 1	1	Indicador 1	x				
Resultado 2	2,3	Indicador 2	x	x	x		
Resultado 3	4	Indicador 3		x	x	x	x
Resultado 4	5,6,7	Indicador 4		x	x	x	x

1. Obtenção do radiofármaco ^{18}F -PSMA;
2. Metodologias para Produção e Controle da qualidade aplicadas ao mesmo definidas e validadas;
3. Prazo de validade do medicamento estabelecido;
4. Estudos não-clínicos do radiofármaco realizados.

Indicadores:

1. Número de radiofármacos PET obtidos
2. Número de metodologias estabelecidas e validadas
3. Tempo de validade dos radiofármacos
4. Número de ensaios realizados

Estas metodologias poderão ser compartilhadas com outros centros produtores de radiofármacos PET, existentes no território nacional (cerca de 15, entre instituições públicas e privadas). Além disso, o ^{18}F -PSMA produzido no CRCN-NE/CNEN poderá ser utilizado para comparações entre produto (testes de não-inferioridade), conforme preconizam as legislações sanitárias para fins de registro de medicamento (em procedimento semelhante ao registro de medicamentos genéricos).

Equipe

- **Candidato a bolsa PCI DD**– Realização de todas as atividades ligadas ao projeto.
- **Dra. Mércia Liane de Oliveira** – Pesquisadora - **Supervisora do projeto**

Referências Bibliográficas

AMERICAN CANCER SOCIETY, ACS. Prostate cancer detailed guideline. American Cancer Society, 2016.

ANVISA, Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. v. Versão 2, p. 1–48, 2013.

BOUCHELOUCHE, K. and CHOYKE, P. L. Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in prostate cancer: a step toward personalized medicine. *Curr Opin Oncol*, 28:216, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA. Resolução RE nº 01, de 29 de julho de 2005. Guia para realização de estudos de estabilidade. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*, 01 ago. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 17, de 16 de abril de 2010. Dispões sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*, 19 de abril de 2010b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 63, de 18 de dezembro de 2009. Dispões sobre Boas Práticas de Fabricação de Radiofármacos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*, 16 de dezembro de 2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA. Resolução RDC nº. 64, de 18 de dezembro de 2009. Dispões sobre Registro de Radiofármacos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*, 16 dez. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 64, de 18 de dezembro de 2009. Dispões sobre Registro de Radiofármacos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*, 16 de dezembro de 2009c.

DALL'OGGIO, M. F. (Coord.). *Diretrizes de Câncer de Próstata*. Sociedade Brasileira de Urologia. Rio de Janeiro: 2011. 96p.

FENECH, M. (1993). The cytokinesis-block micronucleus technique: a detailed description of the method and its application to genotoxicity studies in human populations. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 285(1), 35-44.

MORRIS, I. D., ILOTT, S., DIXON, L., BRISON, D. R. (2002). The spectrum of DNA damage in human sperm assessed by single cell gel electrophoresis (Comet assay) and its relationship to fertilization and embryo development. *Human Reproduction*, 17(4), 990-998.

HEIDENREICH, A.; BELLMUNT, J.; BOLLA, M.; JONIAU, S.; MASON, M.; MATVEEV, V.; MOTTET, N.;

SCHMID, H.; KWAST, T. V.; WIEGEL, T.; ZATTONI, F. Guidelines on prostate câncer. European Association of Urology (EAU). Arnhrn, 2013. 154 p.

INTERNACIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. Guidance for Industry Q2B. Test on Validation of Analytical Procedures. 2005. Disponível em http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf > Acesso em: 27 de fevereiro de 2018.

INCA. Incidência de câncer no Brasil. INCA. Incidência de câncer no Brasil. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/introducao.asp>. Acesso em 02 de março de 2018.

CARDINALE, J.; SCHÄFER M.; BENESOVÁ M et al., Preclinical evaluation of 18F-PSMA-1007: a new PSMA- ligand for prostate cancer imaging. J Nucl Med. 2016.

GIESEL F. L.; HADASCHIK B.; CARDINALE, J. et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 44: 678, 2017.

GIESEL, F. L.; WILL, L.; PANDDUBNY, K.; KREMER, C.; RA THKE, H.; RADTKE, J. P.; KOPKA, K.
[18F]PSMA-1007 PET Improves the Diagnosis of Local Recurrence and Lymph Node Metastases in a Prostate Cancer Patient With a History of Bilateral Hip Arthroplasty. Clinical Genitourinary Cancer. Vol 6 S1558-7673(17)30368-3. 2017.

LINDENBERG L, CHOYKE P, DAHUT W. Prostate cancer imaging with novel PET tracers. Curr Urol Rep, 17:18, 2016.

MAIA N, NUNES P, MOTA A. A PET na urologia – indicações, estado actual, futuro. Acta Urol, 24:11, 2007.

MOTTET, N et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Associatiion of Urology, 2015.

SCHUSTER DM, NANNI C, FANTI S. PET tracers beyond FDG in prostate câncer. Sem Nucl Med, 46:507, 2016.

TICE, R.R.; AGURELL, E.; ANDERSON, D.; BURLINSON, B.; HARTMANN, A.; KOBAYASHI, H.; MIYAMAE, Y.; ROJAS, E.; RYU, J.C.; SASAKI, T.F. Single Cell Gel/Comet Assay: Guidelines for In Vitro and In Vivo Genetic Toxicology Testing. Environmental and Molecular Mutagenesis 35:206 –221, 2000.

WHO. Câncer. <http://www.who.int/cancer/en/> acesso em 01 de março de 2018.

WONG, M. C. S.; GOGGINS W. B.; Xang H. H. X. et al. Global incidence and mortality for prostate cancer: analysis of temporal patterns and trends in 36 countries. Eur Urol, 70: 862, 2016.

YU, C. Y.; BHUSHAN, D.; JI, L.; GROSHEN, S.; JADVAR, H. Comparative performance of PET tracers in biochemical recurrence of prostate cancer: a critical analysis of literature. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 4(6):580-601, 2014.

ZIESSMAN, H A et al. *Medicina Nuclear*. 4. ed. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.8	CENTRO REGIONAL DE CIÊNCIAS NUCLEARES DO NORDESTE - CRCN-NE
	TÍTULO DO PROJETO: Implementação da técnica de micronúcleos com bloqueio de citocinese no Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste – CRCN-NE/CNEN para dosimetria biológica e aplicações interdisciplinares

Introdução

A técnica de micronúcleos em linfócitos do sangue periférico com bloqueio da citocinese celular (CBMN, Cytokinesis-Block Micronucleus) foi desenvolvida por Fenech e Morley, em 1985, sendo um método confiável para quantificar quebras cromossômicas e perda de células nucleadas. Os micronúcleos (MN) podem resultar de pequenos fragmentos acêntricos que não estão incorporados aos núcleos das células filhas durante a divisão celular. Esses fragmentos acêntricos estão envolvidos por uma membrana nuclear, por essa razão, eles aparecem como pequenos núcleos - micronúcleos - no citoplasma de forma separada dos núcleos das células filhas. Os MN surgem durante a exposição à vários agentes clastogênicos e resultam do DNA mal reparado ou de rupturas de filamentos duplos (DSB, double-strand break). O MN também pode conter cromossomos inteiros (dicêntricos) que também não são incorporados nos núcleos principais (Fenech, 2000; Thierens & Vral, 2009).

Em casos de acidentes envolvendo radiação, a estimativa de dose absorvida pode ser baseada na análise de marcadores biológicos sensíveis e específicos à radiação e que reflitam os danos biológicos causados pela mesma. A contagem de cromossomos dicentricos é tida como padrão ouro nessa área, porém é laboriosa e demorada, sendo o ensaio de micronúcleos por bloqueio da citocinese (CBMN) uma alternativa mais rápida e útil para triagem entre indivíduos expostos significativamente ou não à radiação ionizante [1]. Para isso, é necessário estabelecer curvas de calibração dose-resposta [IAEA, 2011; Roy et al., 2012].

As curvas de calibração, no caso de micronúcleos em linfócitos humanos, representam matematicamente a quantidade de dose absorvida pelo organismo humano em relação ao número (ou resposta) de micronúcleos presentes nos linfócitos provenientes do sangue periférico humano. A curva de calibração é representada por uma função matemática da forma: $Y = C + \alpha D + \beta D^2$ para radiação de baixa LET (raios X e radiação gama), onde α e β são os coeficientes linear e quadrático, respectivamente, e que determinam a forma e inclinação da curva, Y é a frequência da alteração, C determina o número espontâneo (background) de micronúcleo e D corresponde à dose absorvida de radiação [Lloyd & Dolphin, 1977; IAEA, 2011].

Devido à boa confiabilidade e reprodutibilidade, o ensaio de MN tornou-se um dos padrões de técnica de citogenética para testes de toxicologia genética em células humanas e de mamíferos em geral (Thierens & Vral, 2009). Em termos de aplicação a técnica de CBMN é bastante versátil, podendo ser aplicada desde grandes acidentes envolvendo radiação, até na necessidade de biomonitoramento de pacientes submetidos à radioterapia, como exemplo de iodoterapia com I-131, para avaliar do potencial de risco associado à exposição interna à radiação; no estudo de inibição celular através do uso de radiofármacos; avaliação do potencial de radioproteção de extratos vegetais ou extratos como o própolis [Rodrigues et al., 2005, Jagetia, 2007; Joseph, 2009; Paul et al., 2011].

O Laboratório de Dosimetria Biológica do Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste (CRCN-NE/CNEN) pretende utilizar o ensaio de CBMN em projetos futuros, para isso necessita implementar o ensaio de CBMN para construção da curvas de calibração dose-resposta para radiação gama e raios-X, seguindo a recomendação da IAEA. Além de estabelecer essa técnica para uso multidisciplinar para os setores do próprio CRCN-NE/CNEN, como os de produção de radiofármaco e análises ambientais, fomentando a colaboração interna; e inclusive fazer parte de estudo com outros centros de pesquisas locais como os departamentos da Universidade Federal de Pernambuco, para analisar principalmente populações que habitam regiões ricas em fosforito uranífero, onde o background de radiação ionizante é mais elevado; e em diversos setores da sociedade, como na área médica entre pacientes e a equipe que desenvolve tais procedimentos como tratamentos e exames em radiologia, radioterapia e de medicina nuclear, e na área industrial, traz à tona a necessidade de estudos de biomonitoramento local.

Vale ressaltar que esse projeto já está aprovado pelo Comitê de Ética do CCS (Centro de Ciências da Saúde) da Universidade Federal de Pernambuco sob o parecer consubstanciado N° 269.483.

Objetivo Geral

Implementar a técnica de CBMN no CRCN-NE/CNEN para aplicação em dosimetria biológica, visando acidentes em grande escala (emergência) e a aplicação dessa técnica em outras atividades que envolvam a radiação, como o biomonitoramento populacional de regiões com background mais elevado de radiação; biodosimetria de pacientes submetidos a terapia com radionuclídeos e no estudo do potencial radioprotetor ou radiomitigador de extratos naturais; e avaliação da genotoxicidade de novos radiofármacos.

Objetivo Específico 1:

Implementar da técnica de CBMN no laboratório de dosimetria biológica do CRCN-NE/CNEN;

Objetivo Específico 2:

Construir curvas de calibração resposta para radiação gama e raios X de 250kVp;

Objetivo Específico 3:

Validar as curvas de calibração para os tipos de radiação propostos no objetivo específico 2;

Objetivo Específico 4:

Estabelecer parcerias intra e interinstitucionais para a utilização da técnica de CBMN em diferentes aplicações.

Insumos

Custeio

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

Bolsas

Formação Acadêmica /Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	PCI categoria/nível	Meses	Quantidade
Bacharel	Biomedicina	Todos	D-D	60	1

Atividades de Execução

***Metas:**

M1. Ter a técnica de CBMN implementada no Laboratório de Dosimetria Biológica do CRCN- NE/CNEN/CNEN até abril de 2019;

M2. Ter irradiado com radiação gama amostras de sangue de quatro voluntários para construção da curva até novembro de 2019;

M3. Ter validado a curva de radiação gama até dezembro de 2019;

M4. Ter irradiado com raios X amostras de sangue de quatro voluntários para construção da curva até setembro de 2020;

M5. Ter validado a curva de Raios X até novembro de 2020;

M6. Estabelecer pelo menos 1 parceria intra ou interinstitucional até dezembro de 2020 para avaliar potenciais radioprotetores e radiomitigadores de extratos naturais;

M7. Estabelecer pelo menos 1 parceria intra ou interinstitucional até dezembro de 2021 para biomonitorar pacientes de terapia com radionuclídeos;

M8. Estabelecer pelo menos 1 parceria intra ou interinstitucional até dezembro de 2022 para biomonitorar indivíduos de população de regiões com background mais elevado de radiação;

M9. Estabelecer pelo menos 1 parceria intra ou interinstitucional até dezembro de 2023 para contribuir em estudos de genotoxicidade de novos radiofármaco;

M10. Publicar os resultados alcançados em congressos e revistas científicas.

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas*				
			2019	2020	2021	2022	2023
Implementação da técnica de CBMN	1	Nº de Técnica implementada	M1				
Construção e validação das curvas de calibração dose-resposta	2 e 3	Nº de Curvas construídas e validadas	M2, M3	M4, M5			
Criação de parcerias intra e interinstitucionais para diferentes aplicações da técnica CBMN	4	Nº de Parcerias estabelecidas		M6	M7	M8	M9
Publicação de resultados em congressos e revistas científicas	2, 3, 4,	Nº de Publicações em anais e revistas científicas	M2 e M3	M4 e M5	M7	M8	M9 e M10

Cronograma de Atividades

Atividades	Semestre									
	2019		2020		2021		2022		2023	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Implementação da técnica de CBMN	X									
Construção da curva para radiação gama	X	X								
Validação da curva para radiação gama		X								
Construção da curva para raios X			X	X						
Validação da curva para raios X				X						
Estabelecimento de parcerias			X	X	X	X				
Avaliação de potenciais radioprotetores e radiomitigadores			X	X	X	X				
Biomonitoração de pacientes de terapia com radionuclídeos					X	X	X	X		
Biomonitoração de populacional						X	X	X	X	
Contribuição em estudos de genotoxicidade de radiofármacos								X	X	X
Publicação de resultados em congressos e revistas científicas		X		X		X		X		X

Produtos

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	Metas					
			2019	2020	2021	2022	2023	
Laboratório hábil para a técnica de micronúcleos para biodosimetria e outras aplicações	1	Técnica implementada	M1					
Curva de calibração dose resposta para radiação gama	2 e 3	Curva construída e validada	M2 e M3					
Curva de Calibração dose resposta para raios X	2 e 3	Curva construída e validada		M4 e M5				
Parcerias estabelecidas	4	Quantidade de parcerias		M6	M7	M8		M9
Produção científica	2, 3 e 4	Nº de Publicações em anais de congressos e revistas científicas	M10	M10	M10	M10		M10

Resultados Esperados

Resultados	Objetivo Específico	Indicadores	Metas					
			2019	2020	2021	2022	2023	
Laboratório de dosimetria biológica do CRCN-NE/CNEN mais capacitado para atendimento a emergências radiológicas ou nucleares	1, 2 e 3	2 Curvas de calibração dose resposta para MN construídas e validadas.	M1, M2, M3	M4, M5				

Interação do laboratório com outros setores do CRCN e outros institutos, disponibilizando-o como um laboratório multiusuário.	4	Número de parcerias estabelecidas		M6	M7	M8	M9
Extratos naturais analisados para serem usados como radioprotetores e radiomitigadores	4	Nº de Estudos realizados e potenciais ranqueados		M6	M6		
Pacientes de radioterapia avaliados durante o tratamento	4	Nº de pacientes avaliados			M7	M7	
População exposta a <i>background</i> mais elevado de radiação ionizante monitoradas	4	Nº de indivíduos monitorados				M8	M8
Radiofármacos submetidos a teste de genotoxicidade pela técnica de MN	4	Nº de testes realizados				M9	M9
Contribuição na Produção científica do CRCN-NE/CNEN/CNEN	2, 3 e 4	Nº de trabalhos apresentados em congressos e publicados em revistas	M10	M10	M10	M10	M10

Equipe Envolvida

Fabiana Farias de Lima Guimarães – Pesquisadora - Divisão de Laboratórios Técnico-científicos/CRCN- NE/CNEN/CNEN.

Coordenar e supervisionar todas as etapas do projeto, realizando análises sempre que necessário, e estabelecer as parcerias.

Suy Ferreira Hwang - Assistente de Pesquisa - Divisão de Laboratórios Técnico- científicos/CRCN-NE/CNEN/CNEN.

Participar das análises microscópicas das parcerias a serem estabelecidas com outros pesquisadores/institutos.

Mariana Esposito Mendes - Mestre em Genética - Estudante de doutorado pelo Programa de Pós-graduação em Genética/CCB/UFPE

Participar análises estatísticas associadas às análises a serem realizadas no projeto.

Alyne Maria da Silva Nascimento - Graduada em Biomedicina - (bolsista IC) Universidade Federal de Pernambuco

Participar das etapas de processamento de amostras e análises microscópicas da curva de calibração.

Bolsista PCI-DD - Todas as atividades descritas no projeto

Referências Bibliográficas

Fenech, M. (2000). The in vitro micronucleus technique. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 455(1), 81-95.

International Atomic Energy Agency. *Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergencies. EPR-Biodosimetry*. 2011.

Jagetia, G. C. (2007). Radioprotective potential of plants and herbs against the effects of ionizing radiation. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 40(2), 74-81.

Joseph, L. J., Bhartiya, U. S., Raut, Y. S., Kand, P., Hawaldar, R. W., & Nair, N. (2009). Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes of thyroid cancer patients after radioiodine therapy and its relationship with metastasis. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 675(1), 35-40.

Lloyd DC and Dolphin GW (1977). Radiation-induced chromosome damage in human lymphocytes. *British Journal of Industrial Medicine*, 34:261-273.

Paul, P., Unnikrishnan, M. K., & Nagappa, A. N. (2011). *Phytochemicals as radioprotective agents-A review*.

Rodrigues AS, Oliveira NG, Monteiro Gil O, Léonard A and Rueff J (2005). Use of Cytogenetic Indicators in Radiobiology. *Radiation Protection Dosimetry*, 115(1-4):455-460.

Roy L., Gregoire E., Gruel G, Roch-Lefevre S, Voisin P, Busset A et al. (2012). Effect of lymphocytes culture variations on the mitotic index and on the dicentric yield following gamma radiation exposure. Radiation Protection Dosimetry, 1-9.

Thierens H and Vral A (2009). The micronucleus assay in radiation accidents. Ann Ist Super Sanità, 3:260-264

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.9	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.(Lasal)

Introdução

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. 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 CNEN, com base na Norma NN-2.02. Uma vez que cada técnica, objetivo e equipamento requer parâmetros de operação, insumos e procedimentos específicos, é necessário que estes sejam pesquisados para se obter os resultados esperados.

Objetivo Geral

Capacitar o Laboratório de Salvaguardas (LASAL) da COSAP/DRS (Coordenação de Salvaguardas e Proteção Física/ Diretoria de Radioproteção e Segurança) a realizar medida de teor isotópico de urânio por espectrometrias de massas (ICP-MS).

Objetivo Específico 1:

Pesquisar técnicas e procedimentos específicos de preparação de amostras para análise de conteúdo isotópico pelo ICP-MS adquirido pelo LASAL.

Objetivo Específico 2:

Formar especialistas na técnica de análise para utilização pelo LASAL/COSAP.

Objetivo Específico 3:

Publicação de artigos científicos em congressos.

Objetivo Específico 4:

Capacitar o LASAL para realizar análises de concentração de urânio e conteúdo isotópico de amostras de material nuclear do ciclo do combustível a fim de cumprir a missão da COSAP/DRS.

Insumos

Custeio

No âmbito do projeto está prevista a realização de uma visita técnica às instalações da INB-FCN- Resende e uma missão ao Laboratório de Poços de Caldas (LAPOC) para a aquisição de conhecimentos específicos sobre as técnicas de análise por ICP-MS.

Finalidade	Item de Custeio (diárias/passagens)	Valor (R\$)
Visita à FCN- Reversão e Pastilhas	Diárias	0
Treinamento no LAPOC	Diárias	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
Química/Mestrado	Química	1, 2 e 3	D-C	55	1

Atividades de Execução

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

1. Pesquisa bibliográfica sobre as técnicas, insumos e os métodos a serem implantados;
2. Pesquisa dos parâmetros operacionais e analíticos específicos para as técnicas a serem utilizadas com o ICP-MS do LASAL;

3. Preparação de relatórios técnicos associados;
4. Realização de experimentos analíticos e avaliação estatística para fins de implantação do método;
5. Elaboração de relatórios e/ou artigos científicos e apresentação em congressos;
6. Preparação ou adequação de documentação da qualidade associada;
7. Implantação e aplicação do método na análise de amostras de material nuclear do ciclo do combustível;
8. Elaboração de relatórios e/ou artigos científicos e apresentação em congressos.

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
1	OE1	Pesquisa e relatório bibliográfico					
2	OE1 e OE2	Pesquisa e testes					
3	OE1 e OE2	Relatórios Técnicos					
4	OE1 e OE2	Avaliação Estatística					
5	OE3	Publicação de artigos					
6	OE3	Documentação da Qualidade					
7	OE4	Implantação					
8	OE3	Publicação de artigos					

Cronograma de Atividades

	Semestre
--	-----------------

Atividades	2019		2020		2021		2022		2023	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										

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
Relatório Bibliográfico	OE1	Pesquisa e relatório bibliográfico					
Relatório de análises	OE1 e OE2	Pesquisa e testes					
Nota Técnica	OE1 e OE2	Relatórios Técnicos					
Análise de dados	OE1 e OE2	Avaliação Estatística					
Publicação de Artigos	OE3	Publicação de artigos					

Procedimentos Técnicos	OE3	Documentação da Qualidade					
Relatório de análises	OE4	Implantação					
Publicação de Artigos	OE3	Publicação de artigos					

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
Técnicas e insumos identificados	OE1	Relatório bibliográfico					
Parâmetros específicos estabelecidos	OE1	Relatórios Técnicos					
Artigos elaborados	OE3	Artigos Publicados					
Qualificação do Laboratório	OE4	Avaliação de performance					
Determinação isotópica	OE4	Relatórios de análise					
Formação de recursos humanos	OE2	Documentação da Qualidade					

Bolsas:

PCI	Categoria/ Nível	Mensalidade (R\$)	Meses	Quantidade	Valor (R\$)
PCI-D	A	5.200,00			
	B	4.160,00			
	C	3.380,00	55	1 bolsa	185900,00
	D	2.860,00			
	E	1.950,00			
	F	900,00			
PCI-E	1	6.500,00			
	2	4.550,00			
Total (R\$)					185900,00

Referências Bibliográficas

Douglas, D. J., Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, Prog. Analyt. Atom Spectrosc, vol. 8, p.1-18, 1985.

Date, A. R. and Gray, A. L., Applications of Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, Blackie & Son Ltd., London, UK, 1989.

Jarvis, K. E.; Gray, A. L. and Houk, R. S., Handbook of Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, Blackie & Son Ltd., London, UK, 1992.

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

Vocabulário Internacional de Metrologia: Conceitos fundamentais e gerais e termos associados (VIM 2012). Duque de Caxias, RJ INMETRO, 2012. 94 p.

JCGM 100:2008 GUM 1995 with minor corrections: Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement. First edition September 2008

Norma CNEN NN 2.02: Controle de materiais nucleares. Setembro/1999.

DIRETORIA DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO - DPD	
CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.10	TÍTULO DO PROJETO: Ampliação das Aplicações da Energia Nuclear na Indústria Agricultura, meio Ambiente e Saúde: Estudo do Portfólio Tecnológico da CNEN para Desenvolvimento de Mecanismos de Transferência de Tecnologia ao Setor Produtivo Nacional.

Introdução

Ciência, Tecnologia e Inovação (C,T&I) são temas prioritários para o desenvolvimento socioeconômico de um país, sendo de grande mérito e relevância na geração de benefícios para a sociedade no longo prazo. A experiência histórica de diversos países, em especial os desenvolvidos, demonstra claramente que a geração de riqueza, emprego, renda e oportunidades, a diversificação produtiva e o aumento do valor agregado de bens e serviços produzidos, dependem diretamente do fortalecimento das suas capacidades de P&D e inovação.

Apesar de o Brasil possuir boas competências tecnológicas em alguns setores, o País ainda não alcançou os níveis desejados de desenvolvimento. De um lado, as Instituições Científicas e Tecnológicas (ICT), que concentram a capacidade instalada nacional de pesquisa científica e tecnológica, são pouco efetivas em direcionar resultados de C&T para prover bens, serviços e *know-how* ao setor produtivo e, conseqüentemente, à sociedade. Mais particularmente, as ICT públicas, inclusive as que atuam na área nuclear, são fortemente financiadas com recursos públicos e, portanto, movimentam-se muito pouco à frente das necessidades do mercado – familiarizam-se com as novas oportunidades tecnológicas por meio de projetos de pesquisa, porém assumem o risco constante da mudança tecnológica não acompanhar a realidade do mercado. Por outro lado, a participação das empresas brasileiras em atividades de P&D e no processo de inovação ainda é muito modesta. A falta de estratégias e de esforços inovativos traduz-se em baixa intensidade tecnológica de seus bens e serviços e na dificuldade de o País converter C&T em inovação.

A nova legislação sobre C,T&I, reconhecendo esse cenário, buscou estruturar as bases para uma melhor concepção do Sistema Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação (SNCTI), ainda bastante incipiente, propondo reduzir obstáculos legais e burocráticos e conferir maior flexibilidade às Instituições Científicas e Tecnológicas (ICT) e outros entes atuantes no SNCTI, promovendo e incentivando o desenvolvimento científico, a pesquisa, a capacitação científica e tecnológica e a inovação e estimulando a articulação entre entes, tanto públicos quanto privados, nas diversas esferas de governo.

No âmbito de suas competências, a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), autarquia federal vinculada ao Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTI), se constitui como uma ICT pública à luz da Lei de Inovação. A atuação da CNEN em C,T&I está em conformidade com a sua atribuição de promover e incentivar a pesquisa científica e tecnológica no campo da energia nuclear (tecnologia nuclear e aplicações das radiações ionizantes) e ofertar bens e serviços obtidos a partir de suas atividades de P&D nas áreas de reatores, ciclo do combustível, fissão termonuclear, aplicações da energia nuclear na indústria, saúde,

agricultura e meio ambiente, rejeitos, radioproteção, dosimetria e metrologia. Entende-se, por conseguinte, que o atual momento se apresenta oportuno para realizar o presente projeto de pesquisa em inovação.

Inovação no âmbito das ciências nucleares no Brasil: modelos de colaboração e novos paradigmas

O Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações destaca que a ciência, a tecnologia e a inovação (C,T&I) são importantes motores da transformação econômica e social do país e ressalta a área nuclear como estratégica para o desenvolvimento sustentável. Nesse sentido, foi proposto elaborar o “Plano de Ação de Ciência, Tecnologia e Inovação para o setor Nuclear” com o objetivo de promover o desenvolvimento da ciência e tecnologia nucleares e suas aplicações para atender às diversas demandas da geração energética, industrial, da agricultura e da medicina nuclear.

Nesse contexto, em meio às crescentes mudanças, avanços tecnológicos e científicos, a atuação em colaboração, por meio de parcerias, redes, ecossistemas (hubs), etc. tem adquirido papel de extrema importância. A participação das ICT em modelos colaborativos permite combinar diferentes tipos de conhecimentos e competências para resolver problemas complexos, impulsionando não somente a criação do conhecimento, mas também o processo de inovação. Entende-se que para as ICT públicas que atuam na área nuclear, devido às características intrínsecas dessa área e o forte papel do Estado, o mapeamento dos modelos de colaboração em rede, dentre outros, e a consequente organização e disponibilização de informações estratégicas são de extrema importância na construção de um futuro alinhado a demandas sociais.

Frente ao atual cenário no âmbito de tecnologias nucleares e suas aplicações, é imperativo que todo o arcabouço de atuação em colaboração envolva a definição de estratégias de nicho de oportunidade. Isso significa assumir compromissos de Estado que contemplem, ao mesmo tempo, políticas de incentivo aos novos negócios que envolvam aplicações das tecnologias nucleares, bem como de práticas operacionais em cada ramo do setor nuclear, preservando as especialidades de seus usos finais.

Atividades de P&D e portfólio de tecnologias da CNEN: oportunidades tecnológicas

A infraestrutura de C&T das unidades técnico-científicas da CNEN tem foco no desenvolvimento de atividades de P&D em ciência e tecnologia nucleares e em aplicações das radiações ionizantes, contemplando 37 linhas de pesquisa:

1. Combustíveis nucleares;
2. Segurança, prospecção e termofluidodinâmica de centrais nucleares;
3. Corrosão e eletroquímica aplicada;
4. Desenvolvimento de novos radiofármacos;
5. Técnicas hidrometalúrgicas para avaliação e mitigação de impacto ambiental;

6. Hidrologia;
7. Empreendimento Reator Multipropósito Brasileiro (RMB);
8. Engenharia de reatores e sistemas energéticos;
9. Combustíveis para reatores nucleares de pesquisa;
10. Qualificação química de material nuclear;
11. Células a combustível e hidrogênio;
12. Operação e utilização de reatores de pesquisa;
13. Biofármacos, hormônio hipofisário e biotério;
14. Desenvolvimento de lasers, aplicações de lasers e lasers de altíssima intensidade;
15. Radiações ionizantes em alimentos e produtos agrícolas;
16. Aplicação das radiações ionizantes, radioisótopos e técnicas nucleares na indústria e no meioambiente;
17. Instalações e equipamentos para aplicações de técnicas nucleares;
18. Análise por ativação com nêutrons;
19. Física nuclear experimental e da matéria condensada;
20. Química ambiental e tecnologias limpas;
21. Materiais cerâmicos, metálicos, compósitos, nanomateriais e poliméricos e sua caracterização química, física e isotópica;
22. Radioquímica e química nuclear;
23. Desenvolvimento e caracterização de materiais estruturais e funcionais para o setor nuclear;
24. Visualização científica e realidade virtual aplicada a instalações nucleares;
25. Desenvolvimento de instrumentação nuclear – equipamentos para radioproteção e para medicina nuclear e sistemas para reatores nucleares;
26. Desenvolvimento de tecnologia para sistemas complexos – engenharia de resiliência; projeto de salas de controle avançadas e interfaces humano-sistema; gestão de emergências em sistemas complexos; análise da confiabilidade humana; inteligência artificial em sistemas complexos;
27. Segurança e tecnologia de reatores, incluindo reatores nucleares inovadores;
28. Desenvolvimento de modelos computacionais de exposição utilizando fantasmas de voxels de corpos humanos para cálculos dosimétricos ocupacionais, ambientais, médicos e acidentais;
29. Desenvolvimento de novos materiais dosimétricos;
30. Metrologia das radiações;
31. Desenvolvimento de sistema de referência e metodologia de calibração de calibradores de radionuclídeos comerciais para radiofármacos baseados em ^{18}F ;
32. Sistemas de instrumentação nuclear para feixes de radiação ionizante utilizados em radioterapia e radiodiagnóstico;
33. Ra-226, Ra-228 e K-40 em incrustações formadas em caldeiras industriais de grande porte;
34. Física Médica;
35. Exalação de Rn-222 e Rn-220 em solos: parâmetros para modelagem e métodos para determinação;
36. Fitorremediação de contaminação radioativa por manguezais;
37. Sustentabilidade e minimização de impactos ambientais decorrentes do uso de elementos terras raras.

Como resultado das linhas de pesquisa elencadas, a produção científica da CNEN totalizou, em 2017, 390 artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais, quase todos indexados, 485 trabalhos apresentados em congressos nacionais e internacionais, além de 189 defesas de dissertações de mestrado e teses de doutorado em diferentes especialidades da área de tecnologia nuclear.

As atividades da P&D realizadas pelas unidades técnico-científicas da CNEN resultam também em novas tecnologias. Por exemplo, em termos de produção tecnológica, em 2017 foram desenvolvidas 123 tecnologias com foco em reatores nucleares e ciclo do combustível para geração de energia e em aplicações das radiações ionizantes na saúde, na indústria, na agricultura e no meio ambiente. Nos últimos cinco anos, de 2013 a 2017, o total acumulado foi de 709 tecnologias desenvolvidas pela CNEN. Desse total, o portfólio tecnológico protegido por patente (até 2017) é composto por 172 pedidos de patente, 44 pedidos de registro de marcas (relacionados aos radiofármacos produzidos pelas unidades técnico-científicas da CNEN) e 31 registros de programa de computador. Do total de pedidos de patente, a CNEN possui 39 patentes concedidas. Tais tecnologias possuem diversas aplicações que podem ser repassadas ao setor produtivo brasileiro de diversas formas. O desenvolvimento dos mecanismos adequados de transferência de tecnologia depende de cada tecnologia e, na literatura e na prática, são identificados alguns dos principais: prestação de serviços tecnológicos, compartilhamento de infraestrutura, laboratórios, instalações e capital humano, parceria para P&D e inovação, geração de spin-offs, licenciamento de tecnologia, transferência de know-how, produtos e processos, hubs tecnológicos, tecnologias capacitadoras chave, investimento em empresas, dentre outras possibilidades a serem estudadas.

As atividades de P&D são, portanto, parte fundamental do processo de inovação tecnológica. Entretanto, a inovação acontece, de fato, quando as oportunidades tecnológicas se conectam às necessidades do mercado e dos usuários finais. Inovação também não é um processo linear; envolve muito mais do que simples mudanças na tecnologia; envolve conexões, interações e influências de variados graus; relações entre universidades, instituições de pesquisa, empresas e governo.

Em que pese a relevante produção científica e tecnológica da CNEN, assim como o portfólio de tecnologias protegidas, a CNEN possui poucas tecnologias licenciadas e ainda uma modesta relação com empresas, o que dificulta a promoção da inovação tecnológica e a geração de benefícios socioeconômicos para o País. Particularmente, a CNEN ainda não desenvolveu um estudo estratégico do seu portfólio tecnológico voltado à geração da inovação.

O presente Projeto "Ampliação das aplicações da energia nuclear na indústria, agricultura, meio ambiente e saúde: estudo do portfólio tecnológico da CNEN para desenvolvimento de mecanismos de transferência de tecnologia ao setor produtivo nacional" vem contribuir no sentido de estimular a colaboração em P&D e inovação e a relação com as empresas que atuam nesses setores. Representa um projeto de pesquisa em tecnologia e inovação que auxiliará a CNEN a alinhar suas tecnologias desenvolvidas às prioridades de políticas públicas, de desenvolvimento e de mercado que se apresentem e, desse modo, ampliar as oportunidades das

aplicações da energia nuclear ao setor produtivo brasileiro. Para tal, objetiva-se implementar duas bolsas do Programa de Capacitação Institucional (PCI) na CNEN para a sua realização.

Metodologia de pesquisa

A metodologia de pesquisa a ser seguida para o presente projeto baseia-se nas seguintes etapas:

- a) Caracterização e avaliação do portfólio das tecnologias da CNEN protegidas por patente, depositadas no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), a partir da Classificação Internacional de Patentes (CIP) e da classificação tecnológica adotada pelo ISI-OST-INPI1;
- b) Análise do portfólio tecnológico da CNEN em termos de alinhamento às prioridades da política nacional de C&T&I e da política tecnológica e industrial e aos objetivos de desenvolvimento sustentável (ODS);
- c) Identificação e seleção das tecnologias com foco nas aplicações da energia nuclear na indústria, agricultura, meio ambiente e saúde;
- d) Estudos sobre tecnologia e mercado para caracterização das tecnologias, identificação das tecnologias-chave e suas aplicações a setores produtivos específicos;
- e) Elaboração dos projetos tecnológicos, em colaboração com os pesquisadores das unidades da CNEN, destacando o produto, processo e/ou serviço final identificado a partir das tecnologias-chave;

Desenvolvimento de estudos sobre a geração da inovação por meio da identificação dos mecanismos de transferência de tecnologia para as tecnologias-chave;

Divulgação dos projetos e das informações sobre as tecnologias e os mecanismos de transferência de tecnologia, para cada tecnologia-chave, como forma de ampliar a visibilidade das oportunidades tecnológicas aos setores produtivos específicos selecionados.

Objetivo Geral

O presente projeto tem por objetivo geral desenvolver um estudo do portfólio de tecnologias protegidas por patente das unidades técnico-científicas da CNEN, com foco nas aplicações da energia nuclear na indústria, agricultura, meio ambiente e saúde, priorizando: a identificação de tecnologias-chave e suas possíveis aplicações a setores produtivos específicos, selecionando aqueles setores em que as empresas tenham interesse na transferência de tecnologia; o desenvolvimento de

mecanismos de transferência de tecnologia para disponibilizar os projetos tecnológicos (tecnologias-chave) – em colaboração com os pesquisadores –, às empresas interessadas dos setores produtivos específicos selecionados; e a inserção do produto, processo ou serviço final dos projetos tecnológicos no contexto da sociedade, por meio de divulgação como ferramenta de prospecção em C&T&I.

Objetivo Específico 1:

Caracterizar o portfólio tecnológico da CNEN (pedidos de patente depositados no INPI), utilizando a Classificação Internacional de Patentes (CIP) e a classificação tecnológica adotada pelo ISI-OST-INPI, para quantificar e qualificar as áreas de conhecimento e classes tecnológicas e selecionar as tecnologias com foco nas aplicações da energia nuclear na indústria, agricultura, meio ambiente e saúde.

¹ *Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research (ISI) e Observatoire des Sciences e des Technologies (OST), em cooperação com o Institut National de la Propriété Industrielle (INPI) da França.*

Objetivo Específico 2:

Alinhar os pedidos de patente às prioridades da política de C,T&I e da política industrial e tecnológica e aos objetivos de desenvolvimento sustentável (ODS).

Objetivo Específico 3:

Desenvolver estudos sobre tecnologia e mercado para caracterizar as tecnologias-chave selecionadas e identificar suas aplicações.

Objetivo Específico 4:

Identificar e selecionar setores produtivos específicos e empresas que tenham interesse em colaborar com a CNEN.

Objetivo Específico 5:

Desenvolver estudos sobre a geração da inovação por meio da identificação dos mecanismos de transferência de tecnologia para as tecnologias-chave selecionadas;

Objetivo Específico 6:

Elaborar projetos tecnológicos junto com os pesquisadores da CNEN para avaliação do potencial de geração de valor econômico às empresas e divulgar as tecnologias-chave selecionadas.

Objetivo Específico 7:

Submeter artigos em periódicos científicos e/ou em eventos nacionais e internacionais da área de gestão do conhecimento nuclear, propriedade intelectual, transferência de tecnologia e inovação.

Insumos

Custeio

Nada a declarar.

Bolsas

Com o intuito de atingir os objetivos propostos desse projeto, julga-se necessário a implementação de, no mínimo, duas bolsas do tipo PCI para especialistas nas áreas de engenharias ou ciências exatas, com foco em tecnologia e inovação, para facilitar o entendimento sobre as tecnologias-chave e a avaliação de suas características técnicas, estágio de desenvolvimento, aplicações e mercado.

Formação Acadêmica / Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	PCI categoria/nível	Meses	Quantidade
Doutorado	Engenharias ou ciências exatas	1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7	PCI-DB	60	1
Doutorado/mestrado	Engenharias ou ciências exatas	3, 4, 5, 6 e 7	PCI-DC	60	1

Atividades de Execução

Entre as atividades (estudos) previstas neste projeto, estão:

Atividade 1:

Sistematizar os pedidos de patente do portfólio tecnológico da CNEN a partir do agrupamento por CIP e classificação ISI-OST-INPI.

Atividade 2:

Identificar e classificar os pedidos de patente da CNEN com foco nas aplicações da energia nuclear na indústria, agricultura, meio ambiente e saúde e relacionar com prioridades e objetivos institucionais.

Atividade 3:

Elaborar matriz de avaliação, baseada em indicadores de sustentabilidade e ranking de pontuação, para o alinhamento dos pedidos de patente às prioridades de políticas e objetivos de desenvolvimento sustentável.

Atividade 4:

Sistematizar o portfólio de tecnologias da CNEN resultantes das Atividades 2 e 3.

Atividade 5:

Identificar, selecionar e avaliar fatores tecnológicos da patente, características técnico- científicas, estágios de desenvolvimento tecnológico e potenciais aplicações (como produto, processo e/ou serviço tecnológico), ativos complementares (infraestrutura, testes, protótipo, escalonamento, dentre outros).

Atividade 6:

Identificar, selecionar e avaliar fatores econômicos e de mercado da patente.

Atividade 7:

Sistematizar o portfólio de tecnologias da CNEN da Atividade 4, com base nos fatores tecnológicos e de mercado resultantes das Atividades 5 e 6 (tecnologias-chave).

Atividade 8:

Construir indicadores baseados no padrão de desenvolvimento tecnológico e nas potenciais aplicações da tecnologia para a produção de informações estratégicas em C,T&I das tecnologias-chave.

Atividade 9:

Desenvolver estudos das tecnologias-chave selecionadas do portfólio da CNEN para a identificação das potencialidades e aplicações e dos mecanismos de transferência de tecnologia aos setores produtivos específicos.

Atividade 10:

Elaborar mapeamento estratégico (riscos e benefícios combinados) a partir dos estudos das tecnologias-chave selecionadas.

Atividade 11:

Elaborar os projetos tecnológicos junto com os pesquisadores da CNEN interessados em colaborar com o setor produtivo nacional.

Atividade 12:

Identificar e selecionar empresas dos setores produtivos específicos que tenham interesse em colaborar com a CNEN e divulgar as tecnologias.

Atividade 13:

Elaborar artigos para submissão a revistas científicas e/ou eventos nacionais ou internacionais na área de gestão do conhecimento nuclear, propriedade intelectual, transferência de tecnologia e inovação.

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas					
			2019	2020	2021	2022	2023	

1. Sistematizar os pedidos de patente do portfólio tecnológico da CNEN	1	Quantitativo de pedidos de patente por unidade técnico-científica, categoria/natureza, inventor, área e escopo do conhecimento tecnológico	X				
2. Identificar e classificar os pedidos de patente com foco nas aplicações da energia nuclear e relacionar com prioridades e objetivos institucionais	1	Quantitativo de pedidos de patente selecionados	X				
3. Elaborar matriz de avaliação para alinhamento dos pedidos de patente	2	Relação de indicadores de sustentabilidade Matriz de avaliação da sustentabilidade tecnológica	X				
4. Sistematizar os pedidos de patente com base na matriz de avaliação	1 e 2	Portfólio de tecnologias selecionadas	X				
5. Identificar, selecionar e avaliar fatores tecnológicos	3	Fatores tecnológicos da patente		X			
6. Identificar, selecionar e avaliar fatores econômicos	3	Fatores econômicos da patente		X			

7. Sistematizar o portfólio de tecnologias com base nos fatores tecnológicos e de mercado	3	Portfólio de tecnologias-chave selecionadas		X			
8. Construir indicadores para as tecnologias-chave	3	Indicadores tecnológicos e de mercado		X			
9. Desenvolver estudos das tecnologias-chave	3 e 5	Estudo completo das tecnologias-chave selecionadas			X	X	
10. Elaborar mapeamento estratégico (riscos e benefícios combinados) das tecnologias-chave selecionadas para identificação das potencialidades	3 e 5	Mapa estratégico tecnológico das potencialidades			X	X	
11. Elaborar projetos tecnológicos junto com os pesquisadores da CNEN interessados	6	Projetos tecnológicos elaborados				X	X
12. Identificar e selecionar empresas dos setores produtivos específicos interessados	4	Empresas selecionadas				X	X

13. Elaborar artigos para a submissão a revistas científicas e/ou eventos nacionais ou internacionais na área de gestão do conhecimento nuclear, propriedade intelectual, transferência de tecnologia e inovação	7	Trabalhos (artigos, apresentações, etc.) aceitos para revistas ou congressos da área	X	X	X	X	X
--	---	--	---	---	---	---	---

Cronograma de Atividades

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	X	X								
Atividade 4	X	X								
Atividade 5			X	X						
Atividade 6			X	X						
Atividade 7			X	X						
Atividade 8			X	X						
Atividade 9					X	X	X	X		
Atividade 10					X	X	X	X		
Atividade 11							X	X	X	
Atividade 12								X	X	X
Atividade 13		X		X		X		X		X

Produtos

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Planilha de dados brutos sistematizados sobre o portfólio tecnológico da CNEN	1	Quantitativo de pedidos de patente por unidade técnico-científica, categoria/natureza, inventor, área e escopo do conhecimento tecnológico	X				
Mapa de priorização dos pedidos de patente	1	Pedidos de patente classificados	X				
Indicadores de sustentabilidade	2	Relação de indicadores de sustentabilidade	X				
Matriz de avaliação da sustentabilidade	3	Avaliação da sustentabilidade tecnológica dos pedidos de patente	X				
Amostra e <i>ranking</i> de tecnologias	4	Tecnologias-chave selecionadas para estudo	X				
Metodologia de avaliação de tecnologia e prospecção de mercado	5	Relação de indicadores de avaliação de tecnologia e prospecção de mercado		X			

Estudo tecnológico e de mercado	5 e 6	<ul style="list-style-type: none"> - Fatores tecnológicos e econômicos da patente - Estudo completo das tecnologias-chave selecionadas - Mapa estratégico tecnológico das potencialidades 		X	X	X	
Projetos tecnológicos	6	<ul style="list-style-type: none"> - Perfis técnicos e das aplicações elaborados para cada tecnologia-chave - Prospecção dos potenciais mercados - Identificação dos mecanismos de transferência de tecnologia adequados para cada tecnologia-chave 				X	X
Trabalhos publicados (artigos, apresentações em congressos, etc)	7	Artigos, apresentações, resumos aceitos por revistas ou congressos da área	X	X	X	X	X

Resultados Esperados

Resultados	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Ter um conjunto de dados sistematizados sobre os pedidos de patente da CNEN	1	Quantitativo de pedidos de patente por unidade técnico-científica, categoria/natureza, inventor, área e escopo do conhecimento tecnológico	X				

Melhorar a visão estratégica (institucional, nacional e internacional) dos pedidos de patente da CNEN	1 e 2	Pedidos de patente classificados	X				
Elaborar indicadores para medição de desempenho e impacto da tecnologia	2	Relação de indicadores de sustentabilidade	X				
Obter informações qualitativas e estratégicas do portfólio tecnológico da CNEN	3	Avaliação da sustentabilidade tecnológica dos pedidos de patente	X				

Identificar as tecnologias-chave para avaliação e mercado	3 e 4	Tecnologias-chave selecionadas para estudo	X				
Identificar condicionantes do potencial de exploração comercial da tecnologia	5	Fatores tecnológicos e econômicos da patente		X			
Entender a dinâmica das tecnologias e dos mercados	5	- Estudo completo das tecnologias-chave selecionadas - Mapa estratégico das potencialidades			X	X	

Apresentar um conjunto de tecnologias-chave preparadas e seus mecanismos de transferência de tecnologia para as empresas	6	Projetos tecnológicos elaborados				X	X
Parceria, colaboração e integração com pesquisadores	7	Trabalhos publicados e participações em eventos	X	X	X	X	X

Os resultados também podem incrementar os seguintes impactos nos próximos cinco anos, de modo que a CNEN possa contribuir mais efetivamente para a geração de inovação no País:

- a) Impacto científico e tecnológico – incremento da produção científica e tecnológica da CNEN, em termos qualitativos; aperfeiçoamento das informações estratégicas de C&T&I da CNEN a partir da avaliação de tecnologia e mercado;
- b) Impacto econômico – visando ao aumento do licenciamento e transferência de tecnologia, potencializando a geração de novas empresas, novos empregos, renda e impostos, assim como a geração da inovação e o aumento da competitividade das empresas;
- c) Impacto ambiental – na medida em que tecnologias verdes, ambientalmente amigáveis, do portfólio de patentes da CNEN sejam avaliadas e demonstrarem potencial de mercado, elas podem gerar impacto ambiental positivo tanto para as empresas que as licenciarem, quanto para o meio ambiente e sociedade como um todo;
- d) Impacto social – benefícios trazidos por novas tecnologias no mercado ampliam a geração de emprego, renda e novos impostos, impactando positivamente a sociedade como um todo, além de ainda possibilitar o desenvolvimento local no entorno da empresa, atendendo a políticas públicas.

Referências Bibliográficas

AUTM – Association of Universities Technology Management. *Technology Transfer Practice (TTP) Manual*, 2nd edition, 2002.

CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear. *Relatório de Gestão do Exercício de 2017*. Rio de Janeiro, 2018.

_____. *Instrução Normativa DPD 001/2007 sobre o sistema de gestão da inovação*. Rio de Janeiro, 2007, revisão 2009.

CÉSAR, J. Avaliação do potencial de mercado de tecnologias nascentes: a experiência do Programa de Investigação Tecnológica na Unicamp, p. 217-254. In:_. *Transferência de tecnologia: estratégias para a estruturação e gestão de Núcleos de Inovação Tecnológica*. Editora Komedi: Campinas, 2009.

Decreto nº 9.283, de 7 de fevereiro de 2018. Regulamenta a Lei nº 10.973/2004.

ERNST, H. Patent information for strategic tech. management. *World Patent Info.*, v. 25, n. 3, 2003.

GAMBARDELLA, A.; HARHOFF, D.; VERSPAGEN, B. The economic value of patent portfolios. *CEPR Discussion Paper 9264*, 2012.

HSIEH, C.-H. Patent value assessment and commercialization strategy. *Technological Forecasting and Social Change*, v. 80, p. 307-319, 2013.

HSU, D. H.; WAKEMAN, S. Technology commercialization strategy in a dynamic context: developing specialized complementary assets in entrepreneurial firms. *ESMT Working Paper*, Berlin, 44 p., Dec. 2013.

JUNG, T.; WALSH, J. P. Organizational paths of commercializing patented inventions: The effects of transaction costs, firms capabilities and collaborative ties. Centre for Innovation, Research and Competence in the Learning Economy (CIRCLE), Lund University, Paper n. 2011/03, 56 p., Apr. 2001.

Lei nº 10.973, de 02 de dezembro de 2004 – Lei de Inovação. Dispõe sobre os incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo, e dá outras providências.

Lei nº 13.243, de 11 de janeiro de 2016 (novo marco legal de Ciência, Tecnologia e Inovação)

MCTI. *Estratégia Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação 2016-2019*. Temas Estratégicos, 2016.

OCDE – Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico. *Manual de Oslo: Proposta de diretrizes para coleta e interpretação de dados sobre inovação*. Departamento Estatístico da Comunidade Europeia, 1997. Rio de Janeiro: FINEP, 3^a edição, 2005.

SCHMOCH, U. Concept of a Technology Classification for Country Comparisons. *Final Report, World Intellectual Property Organisation (WIPO)*, 15 p., jun. 2008.

SDG COMPASS: *The guide for business action on the SDGs*. United Nations Global Compact, 2015.

SOMAYA, D. Patent Strategy and Management: An integrative review and research agenda.

Journal of Management, vol. 38, n. 4, p. 1084-1114, Jul. 2012.

THURSBY, J. G.; JENSEN, R. A.; THURSBY, M. Objectives, Characteristics and Outcomes of University Licensing: A Survey of Major U.S. Universities. *The Journal of Technology Transfer*, vol. 26(1-2), p. 59-72, 02/2001.

TOLEDO, P. T. M. A gestão estratégica de Núcleos de Inovação Tecnológica: cenários, desafios e perspectivas, p. 109-166. In: M. E. R. Santos, P. T. M. Toledo, R. A. Lotufo (orgs.). *Transferência de tecnologia: estratégias para a estruturação e gestão de Núcleos de Inovação Tecnológica*. Editora Komedi, Campinas, SP, 2009.

TORKOMIAN, A. L. V. Panorama dos Núcleos de Inovação Tecnológica no Brasil, p. 21-37. In:

_____. *Transferência de tecnologia: estratégias para a estruturação e gestão de Núcleos de Inovação Tecnológica*. Editora Komedi, Campinas, SP, 2009.

UNITED NATIONS. *Indicators of sustainable development: Framework and methodologies*. Division for Sustainable Development, Department of Social Affairs, United Nations, 2001.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.11	DIRETORIA DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO - DPD TÍTULO DO PROJETO: Pesquisa e Desenvolvimento em Fusão Nuclear por Confinamento Magnético com vistas à Implantação do Laboratório de Fusão Nuclear.
------------------------------	--

Introdução

A fusão termonuclear controlada demanda grandes avanços tecnológicos para se tornar uma fonte de geração de energia economicamente aceitável, mas oferece uma ótima perspectiva como fonte duradoura de energia ao mesmo tempo em que simplifica questões como segurança, disponibilidade de energia e eliminação de resíduos. Aqui no Brasil, as atividades de fusão em âmbito federal se desenvolvem atualmente no grupo de fusão do Laboratório Associado de Plasma do Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (LAP/INPE), em torno do Experimento Tokamak Esférico (ETE), que posteriormente será transferido para as instalações do futuro Laboratório de Fusão Nuclear (LFN). Este laboratório será implantado na mesma área em que ficará o Reator Multipropósito Brasileiro - RMB, em Iperó-SP, sob responsabilidade da Diretoria de Pesquisa e Desenvolvimento da Comissão Nacional de Energia Nuclear (DPD/CNEN).

Dentro deste contexto, as atividades do projeto aqui proposto se desenvolverão em torno do esforço para implantação do LFN e para a adequação do ETE a fim de que se torne a primeira máquina a ser operada no laboratório em questão. Posteriormente, prevê-se que esta máquina seja substituída por outra de maior porte, mais compatível com um laboratório de âmbito nacional dedicado à pesquisa em Fusão Nuclear, caráter que se pretende atribuir a este novo centro de pesquisa. A implementação do LFN conta com recursos oriundos de um convênio FINEP que possibilitou, no último ano, o desenvolvimento do projeto de engenharia das edificações e instalações do referido laboratório. Além disso, conta com recursos previstos no PPA 2016-2019 alocados na Ação 20UX, denominada “Desenvolvimento da Ciência e da Tecnologia Nucleares” e na Ação 13CN, denominada “Implantação do Laboratório de Fusão Nuclear”, dedicada especificamente ao estabelecimento de um laboratório de fusão nuclear no âmbito da CNEN, como deixa claro sua denominação.

O ETE, por sua vez, consiste num dispositivo de confinamento magnético que tem por objetivo explorar a física dos plasmas de baixa razão de aspecto, desenvolver diagnósticos de plasmas quentes, investigar as condições da borda do plasma, estudar métodos de aquecimento e geração de corrente por radiofrequência em tokamaks, e acompanhar os avanços internacionais na área. O presente projeto faz parte do esforço para incrementar os parâmetros operacionais desta máquina e melhorar o conjunto de diagnósticos nela instalados, visando prepará-la para sua transferência ao LFN. Além disso, pretende-se desenvolver estudos teóricos de plasmas de tokamaks visando à prospecção do novo experimento a ser instalado no LFN em substituição ao ETE.

Objetivo Geral

O objetivo geral desse projeto é contribuir para as ações básicas necessárias para implantação do Laboratório de Fusão Nuclear - LFN, da Diretoria de Pesquisa e Desenvolvimento da CNEN, no campus do Reator Multipropósito Brasileiro, em Iperó-SP.

A implantação do LFN, entre outros importantes empreendimentos da CNEN, possibilitará ao País obter uma infraestrutura essencial às ambições tecnológicas que a sociedade almeja na área nuclear. A implantação do LFN, em particular, há muitos anos perseguida e prestes a ser viabilizada, trará contribuição inestimável para o desenvolvimento de tecnologias importantes na área de fusão nuclear a serem aproveitadas no futuro para a geração de energia limpa e segura ou, alternativamente, em outros setores tecnológicos como no desenvolvimento de reatores híbridos fissão-fusão. O projeto aqui apresentado contribuirá para a continuidade da operação do Experimento Tokamak Esférico (ETE), primeira máquina a ser operada no LFN e, em consequência, auxiliará também no processo de formação de pessoal na área. Além disso, contribuirá decisivamente para a prospecção do novo experimento a ser instalado no LFN em substituição ao ETE.

Especificamente, as ações a serem subsidiadas neste projeto são as seguintes.

- Contribuir para atualização e adequação de um dispositivo experimental de fusão nuclear, atualmente instalado no INPE, denominado Experimento Tokamak Esférico - ETE, com vistas à sua futura transferência para o Laboratório de Fusão Nuclear. Esta adequação prevê a atualização de diversos subsistemas do ETE, bem como a melhora em diversos sistemas de diagnósticos instalados na máquina.
- Prospecção de um dispositivo adequado para ser instalado no LFN após a fase inicial de operação do ETE.

A operação do tokamak ETE demanda uma enorme quantidade de serviços de eletrônica, cujo desenvolvimento requer a participação de profissionais de nível técnico com área de atuação voltada para medidas elétricas, magnéticas e eletrônicas; instrumentação; circuitos elétricos, magnéticos e eletrônicos. As atividades previstas requerem conhecimento para a fabricação de circuitos elétricos e eletrônicos a serem utilizados, inclusive, em sistemas de alta tensão. Entre estas atividades, destaca-se a utilização dos circuitos pulsadores, um tipo frequente de circuito que encontra ampla aplicação em um tokamak, em diversas situações que envolvem a necessidade de pulsos rápidos de tensão com valores que extrapolam os regimes mais habituais de tensão e corrente. Seja no acionamento de chaves eletrônicas de potência para utilização no controle da descarga dos bancos de capacitores, ou em diversas outras aplicações específicas, no âmbito dos diversos sistemas de diagnóstico, o domínio de técnicas corretas para o desenvolvimento e uso deste tipo de circuito constitui-se em know-how precioso, indispensável para a obtenção de bons resultados.

Além disso, a atividade prevê o desenvolvimento de uma série de circuitos que poderão tornar-se potencialmente necessários na retomada da operação deste tokamak. Dentre estes circuitos destacam-se, por exemplo, os componentes transmissores e receptores de um sistema de distribuição de sinais de gatilho a ser utilizado para o acionamento de novos nós do sistema de aquisição de dados, já adquiridos, cujos canais serão utilizados por novos diagnósticos em processo de implementação. Outro tipo de circuito cujo desenvolvimento poderá ser requerido dependendo das decisões que forem tomadas no que se refere ao desenvolvimento do diagnóstico por feixe de lítio, consistirá na eletrônica necessária para a automatização da operação do diagnóstico e no desenvolvimento de moduladores de tensão que, apropriadamente aplicados aos eletrodos do canhão onde o feixe é gerado, permitirão que o mesmo seja operado em regime pulsado

ao invés de contínuo. Além disso, haverá demanda também por circuitos como estágios de amplificação de sinal, com ou sem isolamento óptica, fontes de tensão de diversos níveis de saída, amplificadores de potência para aplicação de sinais de varredura ou chaveamento em sondas eletrostáticas, etc.

As melhorias na máquina para a sua transferência ao LFN deverá se iniciar com aprimoramentos no banco de capacitores que gera o campo magnético toroidal. Neste contexto, a atividade aqui prevista prevê, por exemplo, da montagem de chaves eletromagnéticas seccionadoras, assim como, de sistemas de sustentação e compressão de semicondutores para alta potência. Todas essas atividades fazem parte da primeira ação a ser subsidiada no presente projeto conforme listada anteriormente.

Já no tópico de prospecção do novo experimento do LFN que substituirá o ETE, prevê-se a realização de diversos estudos de modelagem em diferentes configurações de plasmas de tokamak, cálculos de equilíbrio e controle do plasma, dimensionamento e projetos de bobinas e desviadores em tokamaks, e estudos para a análise de desempenho de reatores à fusão. Esta atividade requer profissional experiente e de alto nível, com experiência em modelagem teórica e simulação numérica de plasmas, além de conhecimento de aspectos tecnológicos do experimento. A atividade prevê a formulação e o desenvolvimento de modelos de equilíbrio e controle do plasma de tokamaks, incluindo configurações de baixa razão de aspecto, além de análises termomecânicas nesses dispositivos. É desejável, ainda, que o candidato tenha experiência em acompanhamento de projetos e esteja apto a participar na prospecção do novo dispositivo que deverá tornar-se o principal foco de atuação do Laboratório de Fusão Nuclear (LFN) da CNEN. Há também interesse em que o candidato participe na formação de pessoal para o LFN.

Quanto à divulgação de resultados espera-se que se dê na forma de apresentação de relatórios técnicos com a descrição dos diversos circuitos e dispositivos a serem desenvolvidos para otimização da operação do experimento e de diagnósticos do ETE, no caso do trabalho destinado a profissional de nível técnico, e na forma de relatórios técnico-científicos, publicações de artigos e notas de aula, no caso da bolsa de mais alto nível. Espera-se que seja criado um sistema de publicações técnicas do Laboratório de Fusão Nuclear (LFN) que permita o armazenamento digital destes relatórios para consultas futuras.

Objetivo Específico 1:

Estudos teóricos e modelagem de plasmas em tokamaks, em diferentes configurações, e análises termomecânicas nesses dispositivos com vistas à prospecção de novo experimento para o LFN.

O foco das atividades neste objetivo estará voltado ao desenvolvimento de modelos com vistas ao controle do equilíbrio do plasma de tokamaks, com possível inclusão de ponto X; análise do desempenho de reatores à fusão; cálculo da refrigeração de desviadores em máquinas do tipo tokamak; e cálculo das tensões em bobinas magnéticas nesses dispositivos. Estes estudos auxiliarão decisivamente na prospecção da nova máquina a ser instalada no LFN.

Objetivo Específico 2: Montagem de circuitos eletroeletrônicos de interesse para a operação e adequação do tokamak ETE e seus diagnósticos.

O foco das atividades com tal objetivo estará concentrado na disponibilização de diversos módulos eletrônicos de interesse tanto para os sistemas de diagnóstico do ETE como para os sistemas de potência pulsada e de controle empregados na operação deste tokamak; no desenvolvimento de circuitos auxiliares para uso dos mesmos sistemas; e na disponibilização de circuitos de gatilho e de interfaces de conexão para implantação de novos canais do sistema de aquisição de dados do ETE.

Equipe Envolvida

Nome	Formação Acadêmica /Titulação	Área de Atuação	Função no Projeto	Objetivo Específico	Dedicação estimada ao Projeto (horas/semana)
Maria Célia Ramos de Andrade	Doutorado em Física dos Plasmas	Teoria e simulação de plasmas de fusão	Coordenação do projeto Supervisão de atividades	1	20
Júlio Guimarães Ferreira	Engenharia Eletrônica Mestrado em Física dos Plasmas	Sistemas eletroeletrônicos de potência, de controle, de instrumentação e de aquisição de dados do tokamak ETE.	Supervisão de atividades Operação do tokamak ETE	2	20
Francisco Eugênio Donatelli de Figueiredo Costa	Técnico em Eletrônica	Sistemas eletroeletrônicos de potência, de controle, de instrumentação e de aquisição de dados do tokamak ETE.	Serviço de apoio no desenvolvimento e manutenção de circuitos eletrônicos	2	10

Insumos

Custeio

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\$)
Participações em cursos	Diárias e passagem	0
Visitas Técnicas de interesse do Projeto	Diárias e passagem	0
Trazer especialista ou consultor	Diárias e passagem	0

Bolsas

Para o desenvolvimento do Projeto aqui proposto será necessária a alocação de bolsas PCI para agregação de pesquisadores e técnicos segundo os perfis descritos abaixo:

Objetivo Específico 1:

Deseja-se profissional com Doutorado de pelo menos 10 anos na área de Física de Plasmas com experiência em modelagem teórica e simulação numérica de plasmas. Espera-se que o candidato trabalhe na formulação e no desenvolvimento de modelos de equilíbrio e controle do plasma de tokamaks, incluindo configurações de baixa razão de aspecto, e desenvolva análises termomecânicas nesses dispositivos. Além disso, é desejável que o candidato tenha experiência em acompanhamento de projetos e esteja apto a participar na prospecção do novo dispositivo que deverá tornar-se o principal foco de atuação do Laboratório de Fusão Nuclear (LFN) da CNEN. Há também interesse que o candidato participe na formação de pessoal para o LFN.

Objetivo Específico 2:

Deseja-se profissional com formação técnica em eletrônica há pelo menos 02 anos, com área de atuação voltada para medidas elétricas, magnéticas e eletrônicas; instrumentação; circuitos elétricos, magnéticos e eletrônicos. O candidato deve ter conhecimento para a fabricação de circuitos elétricos e eletrônicos a serem utilizados, inclusive, em sistemas de alta tensão.

Formação Acadêmica /Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	PCI categoria/nível	Meses	quantidade
			I		

Engenharia/Física					
Titulação: Doutorado	Física dos Plasmas	1	D-A	60	01
Técnico em Eletrônica	Medidas elétricas, magnéticas e eletrônicas; instrumentação; circuitos elétricos, magnéticos e eletrônicos	2	D-E	60	01

Atividades de Execução

As atividades que levarão ao cumprimento dos objetivos específicos do projeto estão listadas na tabela a seguir:

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Atividade 1: Desenvolvimento de modelos para o equilíbrio do plasma de tokamaks	1	% de execução	100				
Atividade 2: Introdução de perturbação do equilíbrio em tokamaks	1	% de execução		100			
Atividade 3: Desenvolvimento de modelo para controle do plasma em tokamak	1	% de execução			100		
Atividade 4: Modelo de refrigeração da coluna central de um tokamak compacto	1	% de execução	100				

Atividade 5: Modelo termomecânico e de circuito da bobina toroidal	1	% de execução	100				
Atividade 6: Modelo para a refrigeração de desviadores em tokamaks	1	% de execução				100	
Atividade 7: Análise do desempenho de reatores à fusão	1	% de execução					100
Atividade 8 Formulação da Física de Plasmas: teoria de partículas e fluidos	1	% de execução					100
Atividade 9: Circuitos para aplicação de pulsos rápidos de alta tensão/alta corrente: Testes de Funcionamento em bancada	2	% de execução	100				
Atividade 10: Circuitos para aplicação de pulsos rápidos de alta tensão/alta corrente: Testes de Utilização no ETE	2	% de execução	100				

<p>Atividade 11: Manutenção e aprimoramento de sistemas de diagnóstico de plasma: desenvolvimento exploratório para identificação de diagnósticos a serem aprimorados por intermédio de circuitos eletrônicos.</p>	2	% de execução	100				
<p>Atividade 12: Manutenção e aprimoramento de sistemas de diagnóstico de plasma: desenvolvimento e implementação de circuitos para aprimoramento do primeiro diagnóstico selecionado</p>	2	% de execução	100				
<p>Atividade 13: Manutenção e aprimoramento de sistemas de diagnóstico de plasma: desenvolvimento de circuitos para aprimoramento do segundo diagnóstico.</p>	2	% de execução		100			
<p>Atividade 14: Manutenção e aprimoramento de sistemas de diagnóstico de plasma: implementação e testes de circuitos para aprimoramento do segundo diagnóstico.</p>	2	% de execução			100		

<p>Atividade 15:</p> <p>Manutenção e aprimoramento de sistemas de diagnóstico de plasma: desenvolvimento de circuitos para aprimoramento do terceiro diagnóstico.</p>		<p>% de execução</p>			<p>100</p>		
<p>Atividade 16:</p> <p>Manutenção e aprimoramento de sistemas de diagnóstico de plasma: implementação e testes de circuitos para aprimoramento do terceiro diagnóstico.</p>	<p>2</p>	<p>% de execução</p>				<p>100</p>	
<p>Atividade 17:</p> <p>Circuitos auxiliares para expansão do sistema de aquisição de dados do ETE: desenvolvimento e montagem de circuitos para adição de 32 novos canais.</p>	<p>2</p>	<p>% de execução</p>	<p>100</p>				
<p>Atividade 18:</p> <p>Circuitos auxiliares para expansão do sistema de aquisição de dados do ETE: testes, retrabalho (se necessário) e implementação final de circuitos para adição de 32 novos canais ao sistema.</p>	<p>2</p>	<p>% de execução</p>	<p>100</p>				

<p>Atividade 19:</p> <p>Circuitos auxiliares para expansão do sistema de aquisição de dados do ETE:</p> <p>desenvolvimento e montagem de circuitos para acrescentar novo conjunto com mais 32 canais.</p>	2	% de execução		100	
<p>Atividade 20:</p> <p>Circuitos auxiliares para expansão do sistema de aquisição de dados do ETE:</p> <p>testes, retrabalho (se necessário) e implementação final de circuitos para acrescentar ao sistema um novo conjunto com 32 canais.</p>	2	% de execução		100	

Cronograma de Atividades

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					X	X				
Atividade 4	X	X								
Atividade 5			X	X						
Atividade 6							X	X		
Atividade 7									X	X
Atividade 8									X	X
Atividade 9	X	X								
Atividade 10			X	X						
Atividade 11	X									

Atividade 12		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		

Produtos

Os frutos diretos e quantificáveis das atividades deste projeto, a serem entregues no decorrer do de seu desenvolvimento, deverão ser os seguintes:

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Modelo de Equilíbrio de Plasma realizado	1	Relatórios técnico-científicos	2				
		Submissão de artigo científico		1			
Modelo de Controle do Plasma realizado	1	Relatórios técnico-científicos		1	1		
		Submissão de artigo científico			1		
Modelo termomecânico e de circuito da bobina toroidal realizado	1	Relatórios técnico-científicos	1	1			
Modelo para refrigeração de desviadores em tokamaks realizado	1	Relatórios técnico-científicos				1	

Projeto Conceitual de Reator à Fusão finalizado	1	Relatórios técnico-científicos					1
Formulação em Física de Plasmas apresentada	1	Notas de aula			1	1	1
Sistemas de diagnósticos do ETE aprimorados	2	No. de diagnósticos aprimorados	1		1		1
Sistema de aquisição de dados ampliado	2	No. de canais adicionados ao sistema		32		32	
Relatórios técnico-científicos	2	No. de relatórios	1		1		1

Resultados Esperados

As mudanças diretamente decorrentes da intervenção realizada por este projeto, compatíveis com seus objetivos gerais, deverão ser observadas sobretudo no âmbito da própria instituição e de sua equipe, como indicado na tabela a seguir:

Resultados	Objetivo Específico	Indicadores*	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Capacitação institucional para modelagem de máquinas tipo tokamak	1	Melhora na Modelagem de tokamaks após a última aferição segundo documentação científica apresentada (SIM/NÃO)			SIM		SIM

Contribuição para o aprimoramento dos parâmetros operacionais, dos diagnósticos e do sistema de aquisição de dados do ETE para sua transferência ao LFN	2	Aprimoramento do ETE após a última aferição segundo documentação científica apresentada (SIM/NÃO)				SIM		SIM
---	---	---	--	--	--	-----	--	-----

Recursos Solicitados

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.

Finalidade	Item de Custeio (diárias/passagens)	Valor (R\$)
Participações em cursos	Diárias e passagem	0
Visitas Técnicas de interesse do Projeto	Diárias e passagem	0
Trazer especialista ou consultor	Diárias e passagem	0

Bolsas:

PCI	Categoria/ Nível	Mensalidade (R\$)	Meses	Quantidade	Valor (R\$)
PCI-D	A	5.200,00	60	01	312.000,00
	B	4.160,00			
	C	3.380,00			
	D	2.860,00			

	E	1.950,00	60	01	117.000,00
	F	900,00			
PCI-E	1	6.500,00			
	2	4.550,00			
Total (R\$)					429.000,00

Referências Bibliográficas

Avaliação de Políticas Públicas: Guia Prático de Análise Ex Ante, Volume 1, IPEA, 2018.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.12	INSTITUTO DE ENGENHARIA NUCLEAR - IEN
	TÍTULO DO PROJETO: Modernização e Adequação das Instalações do Reator Argonauta – IEN e Laboratórios Associados.

Introdução

Atualmente o reator Argonauta atende uma média de 50 alunos/ano de 4 cursos de pós-graduação no Rio de Janeiro, (Mestrado e Doutorado do PEN-COPPE/UFRJ, Mestrado do IME e Mestrado do IEN) e dois cursos de graduação (Engenharia Nuclear POLI/UFRJ e Física Médica IF/UFRJ) por meio de aulas e da disponibilização de sua infraestrutura para trabalhos de conclusão de cursos. Assim os trabalhos realizados com o Argonauta contribuem para a formação de profissionais necessários para o contínuo desenvolvimento da área de aplicações de técnicas nucleares no Brasil.

Existe uma demanda crescente relacionada à prestação de serviços com o Argonauta, utilizando as tecnologias desenvolvidas por meio de linhas de pesquisa, uma delas refere-se a aplicação de ensaio não destrutivo, conhecida como neutrongrafia (radiografia com nêutrons) que tem aplicações no controle de qualidade de suprimentos para a indústria aeroespacial, outra é **a produção de radioisótopos usados nas áreas de saúde e indústria.**

Com a **construção do Reator Multipropósito Brasileiro (RMB) novas demandas estão surgindo**, na área de física de reatores, o Argonauta com suas características operacionais, poderá ser usado, como caso experimental, na validação/qualificação de parâmetros neutrônicos e cinéticos do núcleo, tais como: teste de desempenho dos elementos combustíveis, **pesquisa e desenvolvimento de novas rotas de radioisótopos com aplicações na medicina (radiofármacos) e indústria (radiotraçadores).**

Objetivo Geral

Esse Projeto visa atender as demandas do setor nuclear no Brasil, por meio da disponibilização de infraestrutura adequada para **o desenvolvimento de pesquisas em áreas prioritárias do setor nuclear nacional, que são os estudos relacionados as aplicações de radioisótopos nas áreas de saúde e indústria.**

Objetivos Específicos

1. (OE1): Desenvolvimento de linhas de pesquisa visando atender às demandas do RMB na área de
2. produção de radioisótopos;
3. (OE2): Implementar novas metodologias para o desenvolvimento de técnicas mais eficientes para **produção de radioisótopos**;
4. (OE3): Desenvolvimento de linhas de pesquisa relacionadas a **obtenção de fontes de radiação de Au-198** (atividade, formato e encapsulamento) para estudos de homogeneização de misturas por da técnica de rastreamento de partícula radioativa;

5. (OE4): Aplicar a técnica de ativação neutrônica para predição de elementos químicos constituintes em amostras de materiais multielementares, com aplicações diretas no **controle de qualidade de radiofármacos**.

Insumos

Custeio

Finalidade	Item de Custeio (diárias/passagens)	Valor (R\$)
-	-	0,00

Bolsas

Formação Acadêmica /Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	PCI categoria/nível	Meses	Quantidade
Técnico em química	Processos analíticos	OE1 – OE2 OE3 – OE4	D-D	60	01

Atividades de Execução

- Implantar e operacionalizar o Laboratório** de Desenvolvimento de Radioisótopos por Ativação Neutrônica (LDRAN), participando das atividades de P&D e apoiando os pesquisadores e alunos no desenvolvimento de Teses e Dissertações;
- Desenvolver uma geometria de irradiação usando amostras de ouro-197** (fonte de nêutrons térmicos/detector/colimador);
- Validar experimentalmente com detector de germânio (HpGe)**; a atividade da fonte (Au-198);
- Desenvolver metodologia com fonte de Au-198** para aplicação de rastreamento de partícula radioativa para avaliar misturadores industriais;
- Estabelecer e **caracterizar um canal de fluxo de nêutrons no reator Argonauta** para irradiação de materiais alvos visando diferentes aplicações com a técnica de ativação neutrônica.

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023

1	OE1 e OE2	Laboratório LDRAN em funcionamento	X	X				
2	OE3	Metodologias desenvolvidas e implementadas (relatórios técnicos)		X	X	X	X	X
3	OE4	Metodologias desenvolvidas e implementadas (relatórios técnicos)		X	X	X	X	X
4	OE2, OE3 e OE4	relatórios técnicos e trabalhos publicados	X	X	X	X	X	X

Cronograma de Atividades

Atividades	Semestre									
	2019		2020		2021		2022		2023	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	X	X	X	X						
2			X	X	X	X	X	X	X	X
3			X	X	X	X	X	X	X	X
4	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Produtos

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	Metas					
			2019	2020	2021	2022	2023	

Laboratório LDRAN	OE2, OE3 e OE4	Novas técnicas implantadas	X	X			
Produzir uma partícula radioativa	OE2	Radioisótopos produzidos		X	X	X	X
Avaliar a homogeneização de misturas	OE2 e OE3	Diagnóstico e Monitoramento determinados	X	X	X	X	X
Identificar amostras multielementares	OE2 e OE4	Análise dos materiais (nota técnica)		X	X	X	X
Estabelecer protocolo de irradiação com ativação neutrônica	TODOS	Metrologia e sistema de medidas (publicação de artigo)	X	X	X	X	X

Resultados Esperados

Resultados	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Estabelecer protocolos de uso das metodologias	OE1	Protocolos estabelecidos	X	X	X	X	X
Desenvolvimento de metodologias com uso de ativação neutrônica	OE2, OE3 e OE4	Metodologias implantadas		X	X	X	X

Adequar e caracterizar canais de irradiação do reator para ativação neutrônica	OE2	Metrologia estabelecida	X	X	X	X	X
--	-----	-------------------------	---	---	---	---	---

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.13	INSTITUTO DE ENGENHARIA NUCLEAR - IEN
	TÍTULO DO PROJETO: Estudos Computacionais e Experimentais de Termo-Hidráulica de Reatores Nucleares.

Introdução

O projeto proposto visa o avanço do conhecimento científico e da capacitação tecnológica nas seguintes linhas de pesquisa: termo-hidráulica experimental de reatores nucleares, simulação computacional de fenômenos de transporte e transferência de calor por ebulição em elementos combustíveis. Especificamente, os seguintes problemas serão estudados: bolhas de Taylor em colunas verticais e inclinadas de líquido inicialmente estagnado, escoamento bifásico gás-líquido em duto vertical e inclinado, escoamento bifásico gás-líquido em tubos horizontais e ligeiramente inclinados, circulação natural e ebulição. Serão aplicadas técnicas capacitivas, ultrassônicas e de visualização para investigação experimental e softwares comerciais e livres de código aberto, para simulação fluidodinâmica computacional de fenômenos de transporte.

Os escoamentos multifásicos têm um papel importante nos processos e equipamentos industriais nas engenharias mecânica, nuclear, química, metalúrgica e petrolífera. Exemplos típicos são os trocadores de calor, os geradores de vapor, as tubulações com misturas bifásicas de líquido-gás etc. Portanto, é de extrema importância entender os fenômenos físicos que acometem os sistemas de escoamentos multifásicos, tais como os possíveis regimes de escoamento, sua distribuição de fases, a estrutura do campo de turbulência, bem como prever os comportamentos multidimensionais de escoamentos multifásicos com exatidão.

A circulação natural de um fluido (gás ou líquido) é um mecanismo governado pelo campo gravitacional. Tal mecanismo pode ser empregado para remoção do calor residual, resultante do decaimento radioativo dos produtos de fissão gerados no núcleo de reatores nucleares e, sendo passivo, ele proporciona uma segurança adicional à operação dos reatores. Em reatores do tipo piscina como o RMB, é previsto no seu projeto a utilização da circulação natural da água da piscina para os canais de refrigeração do núcleo, em caso de perda da circulação forçada realizada pelas bombas do circuito primário do reator.

Desde 2001, as equipes do IEN/CNEN e da COPPE/UFRJ vêm desenvolvendo a pesquisa em técnicas experimentais para medição de escoamentos multifásicos, através de projetos nacionais de cooperação e também de projetos com um grupo de pesquisa de excelência internacional da McMaster University, Canadá. Os resultados desta pesquisa têm sido publicados em periódicos internacionais e congressos internacionais de energia nuclear.

O projeto envolve pesquisadores das duas instituições de pesquisa citadas, na área de tecnologia de reatores nucleares. O projeto envolve ainda um aluno de doutorado, um bolsista *PCI-DC e 4 alunos de iniciação científica.

As atividades de pesquisa serão realizadas no Laboratório de Termo-Hidráulica Experimental (LTE) do Instituto de Engenharia Nuclear da CNEN e no Laboratório de Simulação e Métodos em Engenharia (LASME) do Programa de Engenharia Nuclear da COPPE/UFRJ.

Objetivo Geral

Os objetivos gerais do projeto são o avanço do conhecimento científico e da capacitação tecnológica em pesquisa de reatores nucleares. Os objetivos específicos norteiam as atividades que serão desenvolvidas durante a vigência da bolsa PCI solicitada.

Objetivos Específicos (relacionados às atividades da bolsa PCI solicitada)

1. Fazer a modelagem computacional do movimento ascendente de bolhas de Taylor, em uma coluna de líquido inicialmente estagnado.
2. Fazer a modelagem computacional de escoamentos bifásicos verticais e inclinados em tubulações de 1 e 2 polegadas de diâmetro, compreendendo os padrões de escoamentos de bolhas, “slug” e anular.
3. Fazer a modelagem computacional do Circuito de Circulação Natural do IEN/CNEN, em operação monofásica (líquido) e bifásica (líquido / vapor).
4. Fazer a modelagem computacional da circulação natural monofásica em uma instalação experimental, em escala reduzida, similar ao sistema passivo de remoção de calor por circulação natural do futuro reator de pesquisa RMB.

Insumos

Custeio

Finalidade	Item de Custeio (diárias/passagens)	Valor (R\$)
-	-	0,00

Bolsas

Formação Acadêmica /Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	PCI categoria / nível	Meses	Quantidade
Graduação em Ciências exatas/Engenharias/Mestrado na área nuclear	Simulação computacional / Termohidráulica de reatores	1.3.2	D-C	60	01

Atividades de Execução

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Modelagem computacional de bolhas de Taylor	2.3.1.1	Modelagem concluída e validada	X	X			
Modelagem computacional de escoamentos bifásicos verticais/inclinados	2.3.1.2	Modelagem concluída e validada		X	X		
Modelagem computacional do CCN	2.3.1.3	Modelagem concluída e validada			X	X	
Modelagem computacional da CN em piscina	2.3.1.4	Modelagem concluída e validada				X	X

Cronograma de Atividades

Atividades	Semestre									
	2019		2020		2021		2022		2023	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Modelagem computacional de bolhas de Taylor	X	X	X							
Modelagem computacional de escoamentos bifásicos verticais/inclinados			X	X	X	X				
Modelagem computacional do CCN						X	X	X	X	
Modelagem computacional da CN em piscina							X	X	X	X
Relatórios parciais e final		R _p		R _p		R _p		R _p		R _f

Produtos

	Objetivo		Metas
--	----------	--	-------

Produtos	Específico	Indicadores	2019	2020	2021	2022	2023
Código computacional aberto de simulação de bolhas de Taylor	2.3.2.1	Códigos testados e validados	X	X			
Código computacional aberto de simulação de escoamentos verticais/inclinados	2.3.1.2	Códigos testados e validados		X	X		
Códigos computacionais abertos de simulação do CCN e da CN em piscina	2.3.1.3 2.3.1.4	Códigos testados e validados			X	X	X

Resultados Esperados

Resultados	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Artigos em Periódicos	2.3.1.1 2.3.1.2 2.3.1.3 2.3.1.4	05 artigos produzidos	1	1	1	1	1
Trabalhos em Congressos Internacionais e nacionais	Todos	10 trabalhos produzidos	4	1	2	1	2
Tese de doutorado	2.3.1.4	1 tese de doutorado defendida					1
Projetos Finais de Graduação	2.3.1.2 2.3.1.4	2 projetos concluídos		1		1	
Projetos de Iniciação Científica	Todos	14 projetos concluídos	4	4	3	3	3

LABORATÓRIO DE POÇOS DE CALDAS - LAPOC	
CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.14	TÍTULO DO PROJETO: Estudo de metodologias radioanalíticas aplicadas à determinação de isótopos de urânio e tório em amostras de interesse nuclear no LAPOC/CNEN.

Introdução

Urânio e tório são elementos radioativos de ocorrência natural, estando presentes em níveis de baixa atividade em amostras ambientais (água, solo, sedimento, minérios) na forma dos seguintes isótopos: U-238, U-235, U-234, Th-232, Th-230 e Th-228. Eventualmente, processos antropogênicos podem afetar a abundância isotópicas destas espécies, levando à necessidade de medição da concentração de atividade destes radionuclídeos separadamente. Além disso, devido à toxicidade destes elementos, faz-se necessário o monitoramento de ecossistemas, de materiais oriundos de processamento minero-industrial e da exposição ocupacional por meio do monitoramento periódico, a qual é normalmente realizada a partir do exame de urina de indivíduos ocupacionalmente expostos [1,2].

Considerando o processo radioanalítico para determinação destas espécies como um todo, o preparo da amostra é considerado uma etapa crítica. Nesta pode ocorrer a contaminação e/ou perda no analito, além de demandar maior tempo e significativo consumo de reagentes. O procedimento de preparo da amostra depende da natureza da mesma, dos analitos a serem determinados e da técnica a ser utilizada na detecção e quantificação destes analitos. Esta etapa pode envolver a transformação da espécie química de interesse em uma forma apropriada para aplicação do método de determinação escolhido, levando à pré-concentração ou diluição do analito e à remoção de possíveis interferentes [3]. Dentre os principais métodos de preparo de amostra para determinação de isótopos de urânio e tório estão a extração em fase líquida [4] e a extração em fase sólida [5]. Porém, a metodologia mais empregada na atualidade é a extração em fase sólida utilizando resinas cromatográficas [2].

Uma tendência recente na química analítica é o desenvolvimento de métodos analíticos menos agressivos ao meio ambiente, chamada de química analítica verde, cujas principais características consistem na redução do consumo de reagentes, na diminuição da quantidade de resíduos gerados e na minimização dos riscos à saúde humana [6]. Nesta vertente, novos métodos de extração que visam substituir os solventes orgânicos convencionais por solventes de menor toxicidade, tais como os líquidos iônicos e seus derivados, denominados sistemas de microextração com solvente supramolecular, vêm sendo desenvolvidos e mostram grande potencialidade para determinações precisas e exatas, inclusive em concentrações-traços [1,6,7]. A literatura possui poucos relatos abordando a aplicação da microextração com solvente supramolecular para a determinação isotópica de urânio e tório, tornando o tópico atrativo para o desenvolvimento de pesquisas inovadoras na análise destas espécies.

Após a etapa de preparação de amostra, faz-se necessário o emprego de métodos instrumentais para a determinação dos isótopos de urânio e tório nas amostras tratadas. Estas técnicas incluem, mas não se limitam, aos métodos radiométricos (os quais medem a quantidade de partículas radioativas emitidas pelo analito, tais como a espectrometria alfa) e os métodos de espectrometria de massa (dentre os quais a técnica de espectrometria de

massa com plasma indutivamente acoplado - ICP-MS - é o mais utilizado na atualidade) [7-9].

Os métodos radiométricos apresentam grande sensibilidade e exatidão, sendo possível o uso de traçadores radioativos para correção de eventuais perdas ocorridas durante a marcha analítica [5]. A frequência analítica é uma desvantagem das técnicas radiométricas, cuja aplicação envolve rotinas de preparação e separação da amostra demoradas e trabalhosas, envolvendo etapas de micro-precipitação ou eletrodeposição antes da execução das medidas radiométricas em si [2,8]. Já a espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS) é normalmente rápida, requerendo apenas alguns segundos para detecção adequada dos analitos, porém apresenta menor sensibilidade que os métodos radiométricos, sobretudo para radionuclídeos de meia-vida média ou curta [9]. Uma vez que os isótopos de urânio e tório (com exceção do Th-228) que integram o escopo deste projeto apresentam meia-vida maior que 105 anos, é possível a detecção dos mesmos pelos dois métodos de análise.

Após a determinação das condições ótimas de preparo e determinação dos analitos nas amostras, faz-se necessário a validação dos métodos de ensaio desenvolvidos. Para isto, é fundamental a realização de ensaios para avaliação estatística de parâmetros metrológicos como faixa de trabalho, limite de detecção/quantificação, exatidão, precisão, recuperação e seletividade [10]. Uma estratégia adequada para estimativa do cálculo da incerteza associada aos resultados radioanalíticos também deve ser estudada, permitindo a comparação adequada de resultados obtidos a partir das duas técnicas de análise [11,12].

Objetivo Geral

O objetivo principal do presente projeto consiste no desenvolvimento e validação de metodologias para o preparo de amostras visando a determinação de isótopos de urânio e tório (U-238, U-235, U-234, Th-232, Th-230 e Th-228) em amostras de interesse nuclear por meio das técnicas de espectrometria de massas por plasma indutivamente acoplado (ICP-MS) e espectrometria alfa.

Os objetivos específicos estão vinculados diretamente ao objetivo geral e são apresentados a seguir:

Objetivo Específico 1:

Desenvolver metodologias de extração em fase sólida e pré-concentração de isótopos de urânio e tório (U-238, U-235, U-234, Th-232, Th-230 e Th-228) para amostras ambientais de águas, solo e sedimento.

Objetivo Específico 2:

Pesquisar processos de separação e pré-concentração de isótopos de urânio e tório (U-238, U-235, U-234, Th-232, Th-230 e Th-228) empregando sistemas de microextração com solvente supramolecular aplicado a amostras de águas, solo e sedimento.

Objetivo Específico 3:

Desenvolver processos de preparação e pré-concentração de amostras para determinação dos analitos de interesse em matrizes complexas, tais como urina, borra de petróleo/materiais betuminosos, ácido fosfórico e intermediários de processo das indústrias do fosfato.

Objetivo Específico 4:

Comparar estatisticamente resultados obtidos na determinação de isótopos de urânio e tório pelas técnicas de espectrometria de massa por plasma indutivamente acoplado (ICP-MS) e espectrometria alfa.

Objetivo Específico 5:

Realizar estudos de validação dos métodos desenvolvidos para as matrizes estudadas. Estes estudos exigirão ensaios experimentais que deverão estimar adequadamente faixa de trabalho, limite de detecção/quantificação, estudos de precisão e exatidão para cada uma das espécies analisadas nas diferentes matrizes.

Objetivo Específico 6:

Estabelecer novas abordagens para estimativa do cálculo de incerteza dos ensaios validados.

Insumos**Custeio**

Os materiais, reagentes e insumos necessários para realização dos estudos teóricos e execução de práticas experimentais serão providos pelo LAPOC. Recursos de custeio são necessários no suporte para diárias e passagens destinados com o objetivo de participação em eventos técnico-científicos de intercâmbio junto a outras entidades relevantes na área de química analítica, metrologia e de medições de radiação ionizante. Também foram incluídas despesas para custeio de viagem de pesquisador-visitante com conhecimento em processos de micro- extração com solvente supramolecular, assim como despesas necessárias para treinamento dos integrantes do processo nas técnicas radioanalíticas abordadas no presente projeto.

Finalidade	Item de Custeio (diárias/passagens)	Valor (R\$)
Participação em Congresso de Metrologia das Radiações Ionizantes	4 diárias e 2 passagens	0
Participação no Encontro Nacional de Organismos de Avaliação de Conforme (ENOAC/INMETRO) – 2019	3 diárias e 2 passagens	0
Participação no INAC 2019 – <i>International Nuclear Atlantic Conference</i>	6 diárias e 4 passagens	0
Participação no Encontro Nacional de Química Analítica - ENQA – 2020	4 diárias e 2 passagens	0
Participação no Encontro Nacional de Organismos de Avaliação de Conforme (ENOAC/INMETRO) – 2021	3 diárias e 2 passagens	0

Viagem de pesquisador visitante	15 diárias e 2 passagens	0
Treinamento de integrantes da equipe	15 diárias e 2 passagens	0

Bolsas

O quantitativo de bolsas PCI por nível necessárias para realização do projeto é apresentada na tabela a seguir.

Formação Acadêmica / Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	PCI categoria/nível	Meses	Quantidade
Graduação	Química	1,2,3,5	D-D	60	1
Técnica	Química	4,5,6	D-E	60	1

Atividades de Execução

As atividades de execução do projeto estão apresentadas na tabela a seguir e contemplam os objetivos específicos mencionados no item 1.3.

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
1. Avaliação das condições ótimas de preparação e dissolução de amostras ambientais	1	Elaboração de relatório, parecer ou procedimento técnico	X				
2. Estudo das condições para purificação de isótopos de urânio e tório a partir de extração em fase sólida, empregando-se coluna cromatográfica	1	Elaboração de relatório, parecer ou procedimento técnico	X				
3. Avaliação de processos de co-precipitação ou eletrodeposição para análise dos isótopos de interesse por espectrometria alfa em matrizes ambientais	1	Elaboração de relatório, parecer ou procedimento técnico	X				

4. Otimização dos ajustes instrumentais para determinação dos isótopos de interesse por ICP-MS	1	Elaboração de relatório, parecer ou procedimento técnico	X				
5. Estudos de validação dos métodos de ensaio desenvolvidos para amostras ambientais pelas técnicas de espectrometria alfa e ICP-MS. Parâmetros: faixa de trabalho, linearidade e precisão	1,5	Elaboração de relatório, parecer ou procedimento técnico		X			
6. Estudos de validação dos métodos de ensaio desenvolvidos para amostras ambientais pelas técnicas de espectrometria alfa e ICP-MS. Parâmetros: limite de detecção/quantificação, seletividade e exatidão.	1,5	Elaboração de relatório, parecer ou procedimento técnico		X			
7. Definição de estratégias para estimativa do cálculo de incerteza de medição para amostras ambientais	1,6	Participação em programas de proficiências ou comparações interlaboratoriais		X			
8. Comparação estatística dos resultados obtidos em amostras de solo e sedimento pelos métodos radiométrico e de espectrometria de massa para amostras de solo/sedimento	1,4	Publicação de artigo científico		X			
9. Comparação estatística dos resultados obtidos em amostras de água pelos métodos radiométrico e de espectrometria de massa para amostras de águas	1,4	Publicação de artigo científico			X		
10. Realizar ensaios preliminares em sistemas micelares organizados necessários ao processo de microextração com solvente supramolecular	2	Elaboração de relatório, parecer ou procedimento técnico			X		

11. Identificar os agentes necessários para microextração com solvente supramolecular de isótopos de urânio	2	Elaboração de relatório, parecer ou procedimento técnico			X		
12. Aplicação de sistemas de micro-extração supramoleculares desenvolvidos na separação de isótopos de urânio e tório em amostras ambientais	2	Publicação de artigo científico			X		
13. Utilização dos extratos oriundos do processo de microextração supramolecular para determinação dos isótopos de urânio e tório em amostras ambientais	2	Publicação de artigo científico				X	
14. Identificação das melhores condições analíticas para preparação e separação dos analitos de interesse em amostras de urina	3	Elaboração de relatório, parecer ou procedimento técnico				X	
15. Identificação das melhores condições analíticas para preparação e separação dos analitos de interesse em amostras de borra de petróleo e materiais betuminosos	3	Elaboração de relatório, parecer ou procedimento técnico				X	
16. Identificação das melhores condições analíticas para preparação e separação dos analitos de interesse em amostras de ácido fosfórico e intermediários de processo das indústrias do fosfato.	3	Elaboração de relatório, parecer ou procedimento técnico				X	
17. Estudos de validação dos métodos de ensaio desenvolvidos para a determinação de isótopos de urânio e tório em amostras de urina	3,5	Participação em programas de proficiências ou comparações interlaboratoriais					X

18. Estudos de validação dos métodos de ensaio desenvolvidos par a determinação de isótopos de urânio e tório em amostras de borra de petróleo e materiais betuminosos	3,5	Publicação de artigo científico								X
19. Estudos de validação dos métodos de ensaio desenvolvidos par a determinação de isótopos de Urânio e tório em ácido fosfórico e intermediários de processo das indústrias do fosfato.	3,5	Publicação de artigo científico								X
20. Definição de estratégias para estimativa do cálculo de incerteza de medição para amostras de matrizes complexas	3,6	Participação em programas de proficiências ou comparações interlaboratoriais								X
21. Comparação estatística dos resultados obtidos em amostras de água pelos métodos radiométrico e de espectrometria de massa para amostras de matrizes complexas	3,4	Publicação de artigo científico								X

Cronograma de Atividades

O cronograma foi estruturado a partir das atividades 1 a 6 descritas na tabela do item 1.5 do presente documento, sendo exibido na tabela abaixo.

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					
Atividade 8				X					
Atividade 9					X				
Atividade 10					X				
Atividade 11						X			
Atividade 12						X			
Atividade 13							X		
Atividade 14							X		
Atividade 15								X	
Atividade 16								X	
Atividade 17									X
Atividade 18									X
Atividade 19									X
Atividade 20									X
Atividade 21									X

Produtos

Denominam-se produtos, os frutos diretos e quantificáveis das atividades do projeto, entregues imediatamente pela realização de suas atividades [13]. Os mesmos são apresentados em função dos objetivos específicos descritos no item 1.3 deste documento.

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Publicação de artigo científico apresentando os resultados obtidos na determinação de isótopos de urânio e tório em amostras de solo e sedimento pelos métodos radiométrico e de espectrometria de massa	1	Publicação de trabalho científico	X				

Publicação de artigo científico sobre a aplicação de sistemas de microextração supramolecular na determinação de isótopos de urânio e tório em amostras ambientais	2	Publicação de trabalho científico			X		
Publicação de artigo científico comparando estatisticamente os resultados obtidos na determinação de isótopos de urânio e tório em amostras de solo e sedimento pelos métodos radiométrico e de espectrometria de massa	4	Publicação de trabalho científico			X		
Participação com aprovação satisfatória em programa de proficiências ou comparações interlaboratoriais empregando os métodos desenvolvidos em amostras ambientais	6	Aprovação em programa de proficiência		X			
Emissão de relatórios de validação dos métodos desenvolvidos para as matrizes estudadas	5	Quantitativo de relatório de validação			X		
Participação com aprovação satisfatória em programa de proficiências ou comparações interlaboratoriais empregando os métodos desenvolvidos em amostras de matrizes complexas, como urina	3	Aprovação em programa de proficiência				X	
Emissão de procedimentos técnicos descrevendo as etapas de execução dos métodos desenvolvidos no projeto	1, 3	Quantitativo de procedimentos redigidos					X

Resultados Esperados

Os resultados são mudanças observadas no curto prazo sobre indivíduos, grupos ou instituições, como resultado da intervenção realizada e estão descritos na tabela a abaixo.

Resultados	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023

Aumento da confiabilidade dos resultados radioanalíticos emitidos a partir dos métodos desenvolvidos no projeto	1,3	Quantitativo de relatórios de validação emitidos para os ensaios desenvolvidos					X
Desenvolvimento de alternativa viável para extração de isótopos de urânio e tório visando a determinação dos mesmos a partir de metodologia com menor consumo de reagentes	2	Publicação de artigo científico. Publicação de procedimentos técnicos.			X		
Obtenção de valores de incerteza de resultados radioanalíticos compatíveis com as particularidades dos ensaios desenvolvidos	6	Aprovação em programa de proficiência ou comparações interlaboratoriais		X			
Redução do tempo necessários para obtenção de resultados radioanalíticos gerados a partir da técnica de ICP-MS	3	Lead time ou frequência analítica	X				
Redução do volume de reagentes utilizados no processo de preparação de amostras por microextração com solvente supramolecular.	3	Quantitativo do volume de reagentes utilizados na preparação de amostras				X	
Concordância dos resultados obtidos pelas técnicas de ICP-MS e radiométricas para U-235, U-238 e Th-230 nas matrizes estudadas	4	Publicação de artigo científico					X
Inclusão de novos ensaios radioanalíticos no escopo de acreditação do LAPOC junto Cgcre/INMETRO	5	Quantitativo de ensaios do LAPOC acreditados junto à Cgcre/INMETRO				X	

Referências Bibliográficas

- GOUDA, A. A.; ELMASRY, M. S.; HASHEM, H.; EL-SAYED, H. M. Eco-friendly environmental trace analysis of thorium using a new supramolecular solvent-based liquid-liquid microextraction combined with spectrophotometry. *Microchemical Journal*, v. 142, p. 102- 107, 2018.
- POPOV, L. Determination of uranium isotopes in environmental samples by anion exchange in sulfuric and hydrochloric acid media. *Applied Radiation and Isotopes*, v. 115, p. 274-279, 2016.
- ARRUDA, M. A. Z.; SANTELLI, R. E. Mecanização no preparo de amostras por microondas: o estado da arte. *Química Nova*. v.20, n. 6 , p. 638-643 ,1997.
- SAVVIN, S. B. Analytical use of arsenazo III: determination of thorium, zirconium, uranium and rare earth elements. *Talanta*, v. 8, p. 673-685, 1961.
- HOU, X.; LEHTO, J. *Chemistry and Analysis of Radionuclides*. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2011
- AN, J.; TRUJILLO-RODRÍGUEZ, M. J.; PINO, V.; ANDERSON, J. L. Non-conventional solvents in liquid phase microextraction and aqueous biphasic systems. *Journal of Chromatography A*, v. 1500, n. 2, p. 1-23, 2017.
- KHAN, M.; YILMAZ, E.; SOYLAK, M. Supramolecular solvent microextraction of uranium at trace levels from water and soil samples. *Turkish Journal of Chemistry*, v. 41, p. 61-69, 2017.
- POPOV, L. Method for determination of uranium isotopes in environmental samples by liquid-liquid extraction with triisooctylamine/xylene in hydrochloric media and alpha spectrometry. *Applied Radiation and Isotopes*, v. 70, p. 2370-2376, 2012.
- XING, S.; ZHANG, W.; QIAO, J.; HOU, X. Determination of ultra-low level plutonium isotopes (^{239}Pu , ^{240}Pu) in environmental samples with high uranium. *Talanta*, v. 187, p. 357- 364, 2018.
- INMETRO – Instituto Nacional de Metrologia. DOQ-CGCRE-008 rev. 07 - Orientação sobre validação de métodos analíticos. Rio de Janeiro: INMETRO, 2018. 20 p. Disponível em: http://www.inmetro.gov.br/credenciamento/organismos/doc_organismos.asp?tOrganismo=Cali bEnsaios> Acesso em 14 novembro 2018.
- BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP and OIML. Evaluation of measurement data— guide to the expression of uncertainty in measurement JCGM 100:2008. BIPM: Se`vres, 1995. 120 p. Disponível em: <http://www.bipm.org/en/publications/guides/gum.html>>. Acesso em 14 novembro 2018.
- KRAGTEN, J. Calculating standard deviations and confidence intervals with a universally applicable spreadsheet technique. *Analyst*, v. 119, p. 2161-2166, 1994
- Avaliação de Políticas Públicas: Guia Prático de Análise Ex Ante, v. 1, IPEA, 2018.

LABORATÓRIO DE POÇOS DE CALDAS - LAPOC	
CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.15	TÍTULO DO PROJETO: Estratégias para avaliação da exposição da população brasileira ao gás radônio e estabelecimento do Plano de Ação Nacional de Radônio: aplicações das recomendações internacionais da Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA) e Organização Mundial da Saúde (OMS).

Introdução

O gás radônio, parte do grupo das fontes naturais de radiação e produto do decaimento do elemento urânio, representa parcela dominante em termos de dose humana anual e pode ser encontrado em qualquer ambiente terrestre. Em locais fechados, pode atingir altas concentrações [1].

Estudos epidemiológicos recentes (relacionados à exposição indoor) conduzidos na América do Norte, Europa e Ásia fornecem fortes evidências da associação entre a inalação de altas concentrações de radônio e o aumento do risco de desenvolvimento de câncer pulmonar, apontando o gás como segundo fator responsável pela doença entre fumantes (após o tabaco) e a primeira causa de câncer de pulmão ente não fumantes [2].

Reconhecendo a relevância deste radionuclídeo no escopo das radiações naturais, a Comissão Internacional de Proteção Radiológica recomenda que órgãos reguladores nacionais estabeleçam níveis de referências para concentração de Radônio indoor [3]. Ainda, autoridades como a Organização Mundial de Saúde (OMS) e Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA) recomendam que países estabeleçam e implementem ações de controle de exposição pública ao radônio de forma a limitar o acúmulo do gás em ambientes de convívio e minimizar os possíveis efeitos na saúde humana [4], [5].

Dessa forma, recomenda-se a adoção de um Plano de Ação Nacional de Radônio, que inclui um amplo programa de monitoramento. Tal programa deve apoiar-se em metodologias confiáveis de determinação das concentrações do gás em ambientes internos e em um sistema logístico eficaz que alcance a apropriada representatividade amostral no país [5]. Assim, os dados obtidos podem se tornar subsídios confiáveis na realização de atividades de mitigação e controle.

A monitoração de um grande e populoso país como o Brasil se torna um desafio quando é levada em consideração sua diversidade climática, geológica e social. Tais fatores colaboram para uma potencialmente alta heterogeneidade de concentrações de radônio encontradas em ambientes internos – o que torna um programa de abrangência nacional um feito necessário e relevante.

De acordo com a OMS, um programa nacional de sucesso prioriza ambientes internos de convívio humano com alta frequência de ocupação – o que se traduz tanto na alta densidade de pessoas presentes como no período diário de permanência no local. Assim, além de residências, ambientes de trabalho e escolares são locais de interesse para esse tipo de avaliação. Centros de educação infantil públicos brasileiros (CEI ou creches) são especialmente interessantes, uma vez que atendem regularmente e durante todo o ano (com curtos recessos) uma grande quantidade de crianças de idades entre 0 a 6 anos. O período de permanência de uma criança em CEI pode chegar até 11 horas, sendo o horário

de atendimento de 7-18h comum nestas instituições. É válido notar ainda que, sob o ponto de vista dos efeitos das radiações as crianças compõem o grupo mais suscetível [6].

Sob uma perspectiva estatística, o monitoramento de creches públicas pode ser uma ferramenta eficaz na concretização de um programa que vise taxas de amostragem mais adequadas às dimensões geográficas e populacionais brasileiras. Dados do INEP de 2016 indicam um total de creches públicas urbanas de 23.409 e registram 1.904.345 matrículas (a partir das quais se estima uma taxa de 82 crianças por creche) [7].

Considerando então a estimativa do IBGE (2017) da população brasileira em 207.660.929 [8] e uma média de 4 habitantes por residência, seria necessário monitorar 476.086 residências para atingir o mesmo número de pessoas que seriam atingidas em 23.409 creches públicas. Um programa de monitoramento em creches atingiria 1.904.345 pessoas, o que equivale a 0,91% da população. É ainda válido notar que taxas de amostragem residenciais de 0,5% em cidades com população acima de 100.000 habitantes são aplicadas em programas europeus [9].

Na América do Sul, a abrangência dos estudos de radônio indoor é ainda modesta, baseada em medições locais ou regionais [10]. Entre os países envolvidos (Brasil, Argentina, Equador, Peru, Venezuela e Chile), apenas dois apresentam trabalhos de caráter regional (Brasil e Argentina). O Brasil realiza estudos locais de radônio indoor desde os anos 1990, com foco no monitoramento de residências.

O trabalho residencial mais recente do Brasil foi publicado em 2013 e, até o momento, consiste no estudo de maior abrangência no país. Um esforço conjunto do Instituto Nacional do Câncer, Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais e Comissão Nacional de Energia Nuclear deu início em 2003 ao Projeto Planalto Poços de Caldas - Pesquisa Câncer e Radiação Natural. Visando atender às solicitações da população da região, o projeto engloba estudos epidemiológicos, avaliação da radiação gama e determinação de concentrações médias anuais de radônio em residências [11].

Apesar dos grandes esforços observados na avaliação de concentrações de radônio em residências, a preocupação com outros ambientes internos como os escolares cresce atualmente. Os Estados Unidos monitoram ambientes escolares em níveis nacionais desde os anos 1990, enquanto observam-se com grande frequência no sudeste da Europa estudos recentes de monitoramento de escolas (educação infantil) [12], [13], [14], [15].

No Brasil foi conduzido em 2015-2016 um projeto de pesquisa de monitoramento de 45 CEI públicos do município de Poços de Caldas, MG – trabalho que pode ser encarado, como uma experiência inicial/local útil para os esforços propostos no projeto aqui discutido [6].

Objetivo Geral

O projeto objetiva o desenvolvimento de metodologias e estratégias de monitoramento do gás radônio em ambientes fechados (grandes áreas), de forma que possam ser aplicadas no futuro estabelecimento de um Plano de Ação Nacional de Controle de Radônio. Objetiva-se ainda que o trabalho aqui proposto seja conduzido de acordo com recomendações internacionais acerca do controle de exposição ao radônio e adaptado na realidade brasileira.

Objetivos Específicos

1. Avaliação do risco de radônio no país de acordo com dados provenientes de estudos conduzidos nas últimas duas décadas;
2. Desenvolvimento de um protocolo padrão de monitoramento indoor;
3. Condução de um projeto piloto de monitoramento de radônio em ambientes internos de creches públicas da região Intermediária de Pouso Alegre (Estado de Minas Gerais) ou região Intermediária de Campinas (Estado de São Paulo), envolvendo processo de amostragem, medições, gerenciamento de dados e comunicação com o público.

Elaboração das bases para um Plano de Ação Nacional de Controle de Radônio, implementando a **infraestrutura técnica laboratorial** por meio de:

4. Avaliação de impacto socioeconômico associado a níveis de referência de radônio para ambientes internos com alto fator de ocupação;
5. Criação de um sistema de controle de qualidade de medições de radônio;
6. Estabelecimento de uma rede de laboratórios capacitados na técnica de medição.

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\$)
Viagem internacional de pesquisador visitante	2 passagens	0
Treinamento de pesquisador da instituição	15 diárias e 1 passagem	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
Mestrado	Engenharias	1 a 6	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
(1) Compilação e avaliação de trabalhos de medição de radônio desenvolvidos no país nos últimos 20 anos.	1	Quantidade de trabalhos/publicações avaliados.	x				
(2) Desenvolvimento de protocolo de medição apropriado à monitoração de longo prazo.	2	Quantidade de protocolos avaliados de outros países como subsídio ao protocolo Nacional.	x				
(3a) Desenvolvimento de um <i>survey design</i> : delineamento de amostragem representativa da região selecionada para o estudo piloto, visando verificar a relevância da exposição ao gás sob o ponto de vista da proteção radiológica.	3	Quantidade de protocolos de <i>survey design</i> avaliados de outros países como subsídio ao delineamento.		x			

(3b) Estruturação de um projeto piloto de monitoração de creches públicas como alternativa à avaliação da exposição em residência.	3	Projeto piloto de monitoração de creches públicas da região selecionada		x			
(3c) Estruturação e execução de um projeto piloto de monitoração de creches públicas como alternativa à avaliação da exposição em residência.	3	Número de creches monitoradas			x		
(3d) Desenvolvimento de estratégia de comunicação com o público acerca dos objetivos das campanhas de medição e dos níveis de radônio indoor observados e os riscos associados.	3	Produção de cartilhas, folders informativos e publicações online.	x				
(3e) Desenvolvimento e alimentação de banco de dados acerca da monitoração de radônio em ambientes internos.	3	Utilização de software ou plataforma de sistema de gerenciamento de dados				x	
(4) Avaliação de impacto socioeconômico associado a níveis de referência de radônio para ambientes internos com alto fator de ocupação	4	Simulações utilizando hipóteses de 100, 200 300 e 400 Bq/m ³ como níveis referências de concentração de radônio indoor.				x	

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Revisão bibliográfica do estado da arte de protocolo de medição de radônio indoor	1	Relatório e publicação acadêmica	x				
Protocolo de monitoramento de longo prazo de radônio	2	Procedimento Normativo em que constem abordagens de amostragem, instrumentação e métodos de avaliação de dados	x				
Plano de amostragem para o estudo piloto	3a	Publicação de artigo científico abordando o plano de amostragem proposto		x			
Mapeamento regional de concentrações de radônio indoor em creches públicas.	3b e 3c	Publicação em website de mapa de distribuição espacial da concentração média de radônio indoor.		x	x		
Plano de comunicação pública acerca dos objetivos das campanhas de medição e dos níveis de radônio indoor observados e os riscos associados.	3d	Distribuição de material desenvolvido e divulgação do projeto e seus resultados em website e através de publicação.	x				

Banco de dados concluído	3e	Sistema de banco de dados em forma de planilhas Excel (ou software) que possa ser consultado e disponibilizado ao público.					x	
Relatório de impacto socioeconômico associado a níveis de referência de radônio	4	Publicação de artigo científico associada ao tema.					x	
Sistema de controle de qualidade laboratorial visando à garantia da confiabilidade de resultados	5	Sistema de gestão da qualidade implementado e plano de validação de métodos de análise.					x	x
Rede em operação de laboratórios capacitados na medição de radônio indoor	6	Relatórios de intercomparações laboratoriais e publicação acadêmica da participação coletiva dos laboratórios envolvidos.						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	

Redução da exposição da população ao radônio na região estudada.	1 a 4	Resultado de re-análise naquelas creches que apresentarem concentração acima do nível de referência.					X	X
Aumento do nível de conscientização do público acerca dos riscos à inalação de radônio.	3	Resultados positivos de pesquisas de opinião pública sobre o tema do projeto.					X	X
Atendimento aos requisitos 47 e 50 das recomendações IAEA BSS GSR Part 3 [5] e da Organização Mundial da Saúde [2], que preconizam o controle populacional à exposição ao radônio.	1 a 6	Relatório e publicação científica compilando as informações relevantes obtidas na fase 1 deste projeto.					X	X

Referências Bibliográficas

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation, report to the general assembly with scientific annexes. New York: United Nations, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective. França: WHO, 2009.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION PROTECTION (ICRP). Radiological Protection Against Radon Exposure. Ann. ICRP. New York, ICRP Publication 126, 2014.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY (IAEA). Protection of the Public against Exposure Indoors due to Radon and Other Natural Sources of Radiation. Safety Standards: Specific Safety Guide
– No. SSG-32. Vienna, 2015.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY (IAEA). Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. General Safety Requirements Part 3. No. GSR Part 3. Vienna, 2014.

DIAS, D. C. S. Estudos de Validação da técnica de Detectores de Estado Sólido de Traços Nucleares para determinação de radônio-222 no ar e monitoramento em Centros de Educação Infantil de Poços de Caldas-MG. 2017. 109f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia Ambiental)-Instituto de Ciência e Tecnologia. Universidade Federal de Alfenas, Poços de Caldas, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTUDOS E PESQUISAS EDUCACIONAIS ANÍSIO TEIXEIRA. Sinopse Estatística da Educação Básica 2016. Brasília, 2017. Acesso em: 18 jan. 2018. Disponível em<http://download.inep.gov.br/informacoes_estatisticas/sinopses_estatisticas/sinopses_educacao_basica/sinopse_estatistica_educacao_basica_2016.zip>.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Estimativas de População 2017. Acesso em: 18 jan. 2018. Disponível em<<https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html>>.

ZIELINSKI, J. M. et al. Working towards Residential Radon Survey in South America. In: 12th INTERNATIONAL CONGRESS OF THE INTERNATIONAL RADIATION PROTECTION ASSOCIATION. Buenos Aires, Argentina, 2008.

SILVA, N. C.; et al. Towards a Brazilian Radon Map: Consortium Radon Brazil. Radiat Prot Dosim, n. 160 (1-3), p. 226-230, Apr. 2014.

ANTONIAZZI, B. N. et al. Projeto Planalto Poços de Caldas. Pesquisa Câncer e Radiação Natural – Incidência e Comportamento de Risco. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2013. 199 p.

FOTÍKOVA, I.; NAVRÁTILOVÁ ROVENSKÁ, K. Methodology for measurement in schools and kindergartens: Experiences. Radiat Prot Dosim, v.164, n.4, p. 612-617, Czech Republic, May 2015.

BOCHICCHIO, F. et al. Radon in indoor air of primary schools: a systematic survey to evaluate factors affecting radon concentration levels and their variability. Indoor Air, Italy, v. 24, p. 315-316, Oct. 2013.

CURGUZ, C et al. Long-term measurements of radon, thoron and their airborne progeny in 25 schools in Republic of Srpska. J Environ Radioactiv, Serbia, v. 148, p. 163-169, July 2015.

TREVISI, R. et al. Indoor radon levels of South-East Italy. J Environ Radioactiv, Italy, v. 112, p.160- 164, Oct. 2012.

INSTITUTO DE PESQUISA ENERGÉTICAS E NUCLEARES - IPEN	
CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.16	TÍTULO DO PROJETO: Desenvolvimento de métodos e protocolos para validação de ensaios analíticos empregadas 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.

Objetivo Específico 1:

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)

Objetivo Específico 2:

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-177Lu – (produto em desenvolvimento - ainda não possui nomenclatura DCB (Denominação Comum Brasileira).

Objetivo Específico 3:

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-68Ga- (produto em desenvolvimento - ainda não possui nomenclatura DCB (Denominação Comum Brasileira).

Objetivo Específico 4:

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	Farmácia	1 e 2	D-C	36	1
Graduação	Farmácia ou Química	3 e 4	D-D	36	1

Atividades de Execução

Objetivo específico 1

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

- 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.
- Elaboração do protocolo de validação do novo método cromatográfico.
- Execução do protocolo de validação do novo método cromatográfico e comparação com o método preconizado pela Farmacopeia Americana.

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

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.

Desenvolvimento do método cromatográfico para determinação de pureza radioquímica do radiofármaco PSMA- ^{177}Lu .

- 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

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.

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

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.

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 relatório 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 relatório 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 relatório 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 relatório 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 relatório 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 relatório 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 relatório 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 relatório 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	22	1 monografia	x	x			
Artigo científico relacionado à comparação de métodos de análise farmacopeicos e não farmacopeicos do SAMAR-IPEN	2	1 artigo			x	x	
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			
	C	3.380,00	36	1	
	D	2.860,00	36	1	
	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. Disponível em: <<http://scholar.sun.ac.za/handle/10019.1/98859>>. Acesso em: 18 ago. 2017.

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. EjnmmiRadiopharmacy and Chemistry, Monza, v. 8, n. 2, p.1-29, 29 jun. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s41181-017-0025-9>. Disponível em:

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

U.S.P,UnitedStatesPharmacopoeia, 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: Instituteof 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

INSTITUTO DE PESQUISA ENERGÉTICAS E NUCLEARES - IPEN	
CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.17	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

Contextualização do problema a ser tratado e a situação atual da pesquisa no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares.

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 agencias 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 nucleoeletrônica; 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 inventário 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, Cádmio, 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. Conseqüentemente, 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

A equação base para calcular as emissões usando os fatores de emissão é

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

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 Agencia Ambiental do estado de são Paulo- CETESB.

A execução e atualização do inventário de emissões das fontes estacionárias individuais, será realizado conforme diretivas 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

Produtos

Produto 1: Desenvolvido um modelo de inventário 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\$)
	A	5.200,00	-	-	-

PCI-D	B	4.160,00	-	-	-
	C	3.380,00	-	-	-
	D	2.860,00	60	01	171.600,00
	E	1.950,00	-	-	-2
	F	900,00	-	-	-
PCI-E	1	6.500,00	-	-	-
	2	4.550,00		-	-

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 Volume 1: 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: 1.1.18	INSTITUTO DE PESQUISA ENERGÉTICAS E NUCLEARES - IPEN
	TÍTULO DO PROJETO: Skin-on-a-chip: Plataforma Microfluidica para avaliação de equivalentes Dermo-epidêrmicos.

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 dermoepidêrmicos⁷. 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 dermoepidêrmicos 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 simulem 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 [¹⁸F]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

Cultura celular, viabilidade celular e preparo de tecidos humanos equivalentes

1. Captação de pele ou tecido adiposo para extração de células,
2. Cultivo “in vitro” das células extraídas dos tecidos, obedecendo às boas práticas de
3. cultivo celular, Testes biológicos de citotoxicidade e sensibilização dos componentes estruturais dos arca-bouços e das próprias membranas, obedecendo às normas da OECD,
4. Validação “in vitro” dos modelos a serem utilizados com as células obtidas,
5. 1.5 Produzir modelos de substitutos dermo-epidérmicos para testar os biossensores,
6. Incorporação dos modelos 2D e 3D aos dispositivos Skin-on-a-chip.

Microfabricação da Plataforma Skin-on-a-chip

1. Fabricação de Chips (devices-on-chips) a escalas micrométricas como sistemas biomiméticos em uma estrutura tridimensional (3D),
2. Incorporação de dispositivos que consistirão em canais 3D microfluídicos fabricados em vidro,
3. Adição ao circuito de válvulas, reatores, misturadores, bombas e aquecedores,
4. Adição de sistema automático de controle de vazão de reagentes com grande precisão.

Análises Bioquímicas por Biossensores de Óxido de Grafeno

1. Produção do nanocompósito a base de óxido de grafeno- funcionalizado com nanopartículas metálicas incorporada por radiação ionizante e com PEG-NH₂,
2. Testar os biossensores em produtos de cultura celular em escala laboratorial,
3. Introduzir os nos devices-on-chip em escala micrométrica.

Caracterização da pele equivalente cultivada no “chip”

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),
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:

- 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.

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	

<p>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.</p>										
<p>Microfabricação da Plataforma Skin-on-a- chip.</p>										
<p>Análises Bioquímicas por Biossensores de Óxido de Grafeno</p>										
<p>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”.</p>										

Produtos

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

Produtos	Objetivo	Indicadores	Metas
----------	----------	-------------	-------

	Específico		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					

<p>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</p>	<p>1; 2; 3 e 4</p>	<p>Produção da plataforma Skin-on-a-chip</p>					
<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 (Agência 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.

INSTITUTO DE PESQUISA ENERGÉTICAS E NUCLEARES - IPEN	
CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.19	TÍTULO DO PROJETO: Sintetização e Caracterização por uma técnica nuclear de nanopartículas magnéticas com marcadores radioativos de ^{111}In e ^{111}Ag para aplicações em biomedicina e meio ambiente.

Introdução

Nanopartículas magnéticas (NPM) têm cada vez mais assumido um papel importante em aplicações biomédicas e ambientais[1,2]. A adição de um isótopo radioativo como marcador pode acrescentar novas funcionalidades a estas nanopartículas. Em concordância com a *Estratégia Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação 2016/2022* (p. 110 e p. 112), este projeto tem como metas a síntese química e a caracterização por uma técnica nuclear da morfologia, estrutura e magnetismo de nanopartículas bimetálicas de fórmula geral MPt , onde $\text{M} = \text{Fe}, \text{Co}$ e Ni , recobertas com materiais orgânicos para aplicações biomédicas ou ambientais[3-6]. Estes estudos serão realizados variando a sua composição química e o tamanho médio de partícula (5 - 100 nm). O trabalho se justifica, pois a utilização de nanopartículas magnéticas (NPM) em biomedicina e biotecnologia aplicada ao meio ambiente vem recebendo elevado destaque nos últimos anos, graças à versatilidade de aplicações como reparo de tecidos, diagnósticos, ressonância magnética por imagem, tratamento contra o câncer, separação celular, transporte controlado de drogas e captura de metais tóxicos[7].

As NPM bimetálicas serão sintetizadas por método químico baseado no procedimento descrito na literatura[6,8]. O tamanho e morfologia das partículas serão caracterizados pela microscopia eletrônica de transmissão (MET) e a estrutura cristalina e tamanho dos cristalitos pela difração de raios X (DRX). O método de decomposição termal mostra-se viável para aplicação neste trabalho, pois o método possui um potencial para produção em larga escala e alta qualidade na síntese das NPM bimetálicas com controle de forma muito bom, que serão funcionalizadas e estabilizadas com recobrimento a fim de se obter sistemas estáveis em meio biológico além de biocompatibilidade. Para o desenvolvimento de nanopartículas adequadas para as diversas aplicações, estas precisam ser caracterizadas por técnicas precisas. O uso de uma técnica nuclear, como a espectroscopia de correlação angular gama-gama perturbada (PAC), devido a sua resolução nanoscópica, pode caracterizar diferentes regiões da nanopartículas fornecendo informações importantes para a sua sintetização. O diferencial deste trabalho será o procedimento de inserção de sondas radioativas ^{111}In e ^{111}Ag nas nanopartículas e posterior medida das interações hiperfinas, para o qual toda infra-estrutura de síntese e caracterização dessas MNP estão disponíveis no Laboratório de Interações Hiperfinas que faz parte do Centro do Reator de Pesquisa (CRPq) do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) e conta com o reator nuclear de pesquisas IEA-R1 onde serão produzidos os radioisótopos ^{111}Ag .

Além da infraestrutura e recursos humanos do Laboratório de Interações Hiperfinas do IPEN, pretendemos executar esse projeto em colaboração com pesquisadores de outras instituições brasileiras, como o Instituto de Química e o Instituto de Física da USP, Universidade Federal do Pará. A execução do projeto também contará com o apoio de instituições no exterior como o Centro de Física Nuclear da Universidade de Lisboa e o HSKP da Universidade de Bonn, Alemanha. Numa segunda etapa, teremos a colaboração de Hospital Albert Einstein para os testes *in vivo*. O desenvolvimento do projeto também

trará resultados em aplicações ambientais como um vetor para capturar e separar contaminantes de metais pesados como Cd, Hg e Pb, para o qual as nanopartículas precisam ser revestidas com um material que permita esta funcionalidade, como a sílica. Esta parte do projeto será desenvolvida em colaboração com grupos de pesquisa do implantador de isótopos radioativos ISOLDE do CERN, em Genebra na Suíça, colaboração que está sendo efetivada e será fortalecida com este projeto.

Como este projeto está em fase inicial, testamos até agora o método de síntese de nanopartículas pela co-precipitação e decomposição térmica na síntese de nanopartículas de magnetita e ferritas do tipo MFe_2O_4 ($M = Fe, Co$) também com a incorporação de radionuclídeos como ^{181}Hf e ^{111}In . Os artigos com os resultados foram publicados em revistas internacionais e mostraram que o método da decomposição térmica é mais adequado uma vez que produz nanopartículas homogêneas em tamanho, o que é essencial para as propriedades magnéticas. A incorporação dos radionuclídeos durante a fase de síntese foi efetiva nos dois métodos.

Equipe

Dr. Artur Wilson Carbonari, doutor pesquisador do IPEN, coordenador do projeto;

Dr. Robinson Alves dos Santos, doutor bolsista de pós-doutorado, especialista em medidas experimentais de espectroscopia gama.

Dr. Fernando Bacci Effenberger, doutor, especialista em síntese de nanopartículas.

Objetivo Geral

O objetivo geral deste projeto é sintetizar nanopartículas magnéticas bimetálicas com a adição de radioisótopos marcadores. As nanopartículas precisam ser caracterizadas quanto a sua propriedade magnética e quanto a sua estabilidade química e estrutural. A ligação do radioisótopo com as nanopartículas precisa ser extremamente estável. A caracterização destas propriedades será realizada pela medida de interações hiperfinas por meio da espectroscopia de correlação angular perturbada, técnica nuclear nanoscópica disponível no IPEN.

Objetivo específico 1: sintetizar e caracterizar quanto a estrutura cristalina as nanopartículas magnéticas bimetálicas FePt, CoPt e NiPt

Objetivo específico 2: adicionar os marcadores radioativos ^{111}In e ^{111}Ag às nanopartículas magnéticas, estabelecendo uma metodologia.

Objetivo específico 3: estudar as mudanças estruturais e estabilidade química sob um ponto de vista local pela medida de interações hiperfinas elétricas usando os núcleos radioativos de ^{111}Cd como sondas, provenientes do decaimento do ^{111}In e ^{111}Ag ,

Objetivo específico 4: estudar a dependência do campo magnético local nas nanopartículas por meio de medidas de interações hiperfinas usando os núcleos radioativos de ^{111}Cd como sondas, provenientes do decaimento do ^{111}In e ^{111}Ag ;

Objetivo específico 5: verificar se uma possível dopagem com Ag, Cd ou Au pode estabilizar a fase L10 das nanopartículas bimetálicas que são essenciais para aplicações ambientais.

Insumos

Custeio

Descrever 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, 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.

Finalidade	Item de Custeio (diárias/passagens)	Valor (R\$)
Visita técnica de especialista estrangeiro	5 passagens aéreas	0
Manutenção de especialista estrangeiro	50 diárias	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
Mestrado	Físico-química	1, 2, 3, 4 e 5	D-C	60	1

Atividades de Execução

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

			Metas
--	--	--	-------

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	2019	2020	2021	2022	2023
1. Síntese e caracterização de nanopartículas bimetálicas	1	Metodologia de síntese estabelecida, resultados de DRX e MET analisados: possível patente					
2. Adição de marcadores radioativos às nanopartículas bimetálicas	2	Teste de adição de marcador realizado.					
3. Medida de interações hiperfinas em nanopartículas de FePt	3 e 4	Espectros PAC analisados e publicados em artigos científicos ou apresentados em conferencias específicas					
4. Medida de interações hiperfinas em nanopartículas de CoPt	3 e 4	Espectros PAC analisados e publicados em artigos científicos ou apresentados em conferencias específicas					
5. Medida de interações hiperfinas em nanopartículas de NiPt	3 e 4	Espectros PAC analisados e publicados em artigos científicos ou apresentados em conferencias específicas					
6. Síntese de nanopartículas bimetálicas dopadas	1 e 5	Metodologia de síntese estabelecida, resultados de DRX e MET analisados: possível patente					
7. Adição de marcadores radioativos às nanopartículas dopadas	2 e 5	Teste de adição de marcador realizado					
8. Medida de interações hiperfinas em nanopartículas dopadas	3, 4 e 5	Espectros PAC analisados e publicados em artigos científicos ou apresentados em conferencias específicas					

Cronograma de Atividades

Atividades	Semestre									
	2019		2020		2021		2022		2023	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Síntese e caracterização de nanopartículas bimetálicas	■	■								
2. Adição de marcadores radioativos às nanopartículas bimetálicas	■	■								
3. Medida de interações hiperfinas em nanopartículas de FePt		■	■							
4. Medida de interações hiperfinas em nanopartículas de CoPt				■						
5. Medida de interações hiperfinas em nanopartículas de NiPt					■	■				
6. Síntese de nanopartículas bimetálicas dopadas							■			
7. Adição de marcadores radioativos às nanopartículas dopadas							■	■		
8. Medida de interações hiperfinas em nanopartículas dopadas									■	■

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
			9	0	1	2	

Patente de sintetização de nanopartículas bimetálicas dopadas	1	Metodologia de síntese estabelecida, resultados de DRX e MET analisados					
Artigo sobre medidas experimentais de nanopartículas de FePt	3 e 4	Espectros PAC analisados e publicados em artigos científicos ou apresentados em conferencias específicas					
Artigo sobre medidas experimentais de nanopartículas de CoPt	3 e 4	Espectros PAC analisados e publicados em artigos científicos ou apresentados em conferencias específicas					
Artigo sobre medidas experimentais de nanopartículas de NiPt	3 e 4	Espectros PAC analisados e publicados em artigos científicos ou apresentados em conferencias específicas					
Artigo sobre medidas experimentais de nanopartículas dopadas	4 e 5	Espectros PAC analisados e publicados em artigos científicos ou apresentados em conferencias específicas					

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
Consolidação de linha de pesquisa em sintetização e caracterização de nanopartículas metálicas radioativas no IPEN	2, 3 e 4	Espectros PAC analisados					

Metodologia de sintetização e caracterização de nanopartículas metálicas radioativas no IPEN estabelecida	4	Espectros PAC analisados					
Pesquisador especialista em sintetização e caracterização de nanopartículas metálicas radioativas formado	3, 4 e 5	Espectros PAC analisados					

Apresentar a totalidade de recursos solicitados para o Subprograma de Capacitação Institucional.

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	0
Passagens	0
Total (R\$)	0

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

F. J. Heiligtag, M. Niederberger, The fascinating world of nanoparticle research. *Materials Today* 16 (2013) 262.

A. G. Kolhatkar, A. C. Jamison, D. Litvinov, R. C. Willson, T. R. Lee, Tuning the Magnetic Properties of Nanoparticles. *Int. J. Mol. Sci.* 14 (2013) 15977.

S. H. Sun, C. B. Murray, D. Weller, L. Folks, A. Moser, Monodisperse FePt Nanoparticles and Ferromagnetic FePt Nanocrystal Superlattices. *Science* 287 (2000) 1989.

N. Poudyal, G. S. Chaubey, C. Rong, J. P. Liu, Shape control of FePt nanocrystals. *J. Appl. Phys.* 2009, 105, 07A749.

S. J. Guo, S. Zhang, S. H. Sun, Tuning Nanoparticle Catalysis for the Oxygen Reduction Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* 52 (2013) 8526.

W.-J. Liu, T. –T. Qian, H. Jiang, Bimetallic Fe nanoparticles: Recent advances in synthesis and application in catalytic elimination of environmental pollutants. *Chem. Eng. J.* 236 (2014) 448.

Y. Liu, D. Li, S. Sun, Pt-based composite nanoparticles for magnetic, catalytic, and biomedical applications. *J. Mater. Chem.*, 21 (2011) 12579.

S. H. Sun, Recent Advances in Chemical Synthesis, Self-Assembly, and Applications of FePt Nanoparticles. *Adv. Mater.* 18 (2006) 393.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.20	INSTITUTO DE PESQUISA ENERGÉTICAS E NUCLEARES - IPEN
	TÍTULO DO PROJETO: Síntese de proteínas recombinantes e avaliação do seu potencial antitumoral em bioensaios in vitro.

Introdução

O Centro de Biotecnologia do IPEN possui o domínio da tecnologia de expressão de proteínas recombinantes, tanto em bactérias (com secreção no citoplasma ou no espaço periplásmico) como em células de mamíferos, como pode ser comprovado nas publicações do grupo em periódicos e patentes. A escolha do hospedeiro depende basicamente de três fatores: presença de glicosilação, rendimento de expressão e finalidade. No caso de proteínas humanas, elas podem ser expressas em bactérias, leveduras, células vegetais e animais desde que transformadas ou transfectadas com vetores contendo o gene da proteína de interesse.

O hormônio do crescimento (hGH), a prolactina (hPRL) e seus antagonistas (G120R-hGH, G129R-hPRL, S179D-hPRL) já foram expressos, purificados e caracterizados por técnicas físico-químicas e imunológicas, além de análise da atividade biológica.

A prolactina humana (hPRL) é uma molécula proteica da família das citocinas com massa molecular de 23 kDa e 199 aminoácidos. Apresenta diversas ações como estimular a lactação, agir no controle do sistema imune, hematopoiese, formação de vasos e trombos e está relacionada também ao crescimento de tumores, principalmente de próstata e mama. O desenvolvimento de antagonistas de hPRL pode ter aplicação direta na inibição do crescimento tumoral (Soares, 2006). Entre os antagonistas de prolactina, os mais promissores são o G129R-hPRL e o delta 1-9 G129R-hPRL, que além da substituição da arginina (R) na posição 129 pela glicina (G) impedindo a ligação da molécula ao segundo receptor de prolactina, teve deletado os primeiros 9 aminoácidos, anulando qualquer atividade proliferativa residual, mesmo em concentrações 10 vezes maiores que a da prolactina circulante. A atividade antiproliferativa dessa proteína foi verificada em vários tipos celulares como as células de próstata, mama, pele e neuronais de camundongos, ratos e humanos. Estes tecidos apresentam receptores de prolactina que se ligam à prolactina circulante e também produzem PRL localmente, o que chamamos de ação autócrina e parácrina. Em tumores onde há superexpressão de receptores de prolactina, o uso do antagonista de hPRL impede a ligação da PRL aos receptores promovendo uma ação antiproliferativa local. O hormônio de crescimento humano (hGH), também se liga a receptores de prolactina e estimula a proliferação do tumor. Assim, antagonistas do hGH também podem ter ação antitumoral (Menezes, 2017).

Outros exemplos de drogas antitumorais também produzidas em nosso centro são as proteínas de fusão endo-BAX e endo-BAX-endo. A endostatina é um dos inibidores de angiogênese mais estudados para o tratamento de câncer. Tem mostrado inibir especificamente a proliferação de células endoteliais e ser um potente inibidor de angiogênese e crescimento tumoral. Com o intuito de aumentar sua eficiência terapêutica, fundimos a endostatina a peptídeos indutores de apoptose obtendo proteínas de fusão compostas de dois domínios funcionais: o primeiro domínio composto pela endostatina, que apresenta especificidade pelas células endoteliais ativadas, utilizado para dirigir a proteína de fusão e permitir sua internalização pelas células endoteliais ativadas, e como segundo

domínio, um peptídeo indutor de morte celular programada (BAX ou BAK), possivelmente tóxico somente quando internalizado, por proporcionar a liberação de citocromo C e desencadear a cadeia de eventos que culminam em apoptose celular. Foram desenhadas três proteínas de fusão, duas delas cujos domínios pró-apoptótico são peptídeos derivados das proteínas BAX e BAK fundidos no C-terminal da endostatina (endo-BAX e endo-BAK) (Chura-Chamb, 2014; 2016).

Muitas das moléculas antitumorais promissoras foram estudadas em culturas de células em modelo 2D in vitro e não tiveram comprovação de sua ação em modelos animais. Em alguns casos, quando a ação antiproliferativa foi comprovada em culturas em modelo 3D, houve comprovação no modelo animal, pois o microambiente é mais fiel ao modelo in vivo. O cultivo in vitro de células tumorais fornece a configuração biológica mínima necessária para o estudo da fisiologia dos tumores. A capacidade que linhagens tumorais possuem de, mediante fornecimento adequado de nutrientes e gases, reproduzir-se em recipientes é utilizada para obter estes sistemas-teste em quantidades suficientes para estudos pré-clínicos de diversas moléculas, com o intuito de se observar atividade antitumoral.

A forma mais simples de cultivo de tais agrupamentos é constituída pela deposição das células em substratos cuja carga elétrica seja não-adesiva ou repelente às células. Tradicionalmente, a cobertura de placas ou garrafas de cultura com agarose permite a formação de esferóides, que são agregados celulares com formato característico (Kuwashima, 1993).

Outra alternativa para o cultivo tridimensional, é a levitação de células cultivadas na interface ar-líquido (Souza, 2010). A suspensão das células se dá pela internalização de micropartículas paramagnéticas biocompatibilizadas (Jeong, 2016) ou pela adesão de nanopartículas na superfície celular (Souza, 2010; Haisler, 2010; Sensenig, 2012; Souza, 2006; 2008). O sistema apresenta muitas vantagens em relação ao apresentado anteriormente. Nele, não se necessita de equipamentos especiais para agitação de culturas, mais sim, ímãs com fluxo magnético moderado ou forte; além disso possibilita e estimula as células a produzirem sua própria matriz extracelular (Haisler, 2010).

Sem induzir toxicidade significativa nas células, o cultivo por levitação magnética pode produzir esferóides de até 1mm de diâmetro e mantidos por até quatro semanas em cultura (Lee, 2015), em escala de tempo e dimensões físicas impraticáveis em cultivos bidimensionais. Sua estrutura e sua capacidade de manutenção em cultivo torna os esferóides candidatos a análises prolongadas em relação às usuais 4 ou 24 horas de exposição a compostos-teste. A capacidade de um composto-teste em penetrar várias camadas celulares também pode ser avaliada (Jaganathan, 2014). A levitação magnética ainda parece ser capaz de possibilitar a organização espontânea de várias linhagens celulares em culturas organotípicas.

A implantação de tais procedimentos de cultura pelo Centro de Biotecnologia IPEN/CNEN-SP já está em andamento, com algumas etapas da prova de conceito já concluídas. Esse modelo trará benefícios também a outros pesquisadores do IPEN que trabalham com modelos tumorais in vitro.

Pretendemos, nesse projeto, avaliar a ação antitumoral de algumas de nossas proteínas, utilizando um modelo de cultivo em 3D. Serão estudados os antagonistas de hGH (G120R-hGH), o antagonista de prolactina (G129R h-PRL), as proteínas de fusão endo-BAX e endo-BAX-endo, já produzidas em nosso laboratório. Pretendemos também

sintetizar e incluir no estudo outra proteína, variante do antagonista G129R- hPRL, que será sintetizada em bactérias *E. coli* transformadas com o vetor contendo o cDNA da proteína de interesse delta 1-9 G129R-hPRL no periplasma bacteriano, em escala laboratorial, em erlenmeyers e em biorreator. A purificação será conduzida em duas etapas cromatográficas seguindo protocolo da prolactina humana (cromatografia por afinidade a metais – IMAC e exclusão molecular – Sephacryl S100). As condições como pH e gradiente de eluição poderão sofrer alterações pois a alteração de um aminoácido na proteína pode alterar as características físico-químicas. A caracterização inicial será feita por meio de SDS-PAGE, Western Blotting, HPLC, espectrometria de massas e ensaio biológico com células BaF-LLP in vitro.

Objetivo Geral

O objetivo geral do projeto é aplicar um modelo de cultivo em 3D de esferoides derivados de células tumorais para avaliar a ação antitumoral de candidatos a fármacos.

Objetivo Específico 1:

Produção por levitação magnética em formato unitário (em placas de cultura de 60mm² de área de cultivo) e coletivo (em placas de 24 poços) de esferóides de linhagens de tumores humanos de próstata (LnCAP e PC3), avaliando sua sustentabilidade em cultivo e a produção de proteínas de matriz extracelular.

Objetivo Específico 2:

Desenvolver novas drogas com potencial ação antitumoral produzidas em células de mamífero e/ou bactérias, assim como a sua purificação e caracterização. A droga inicial de escolha será o antagonista de hPRL delta 1-9 G129R-hPRL.

Objetivo Específico 3:

Produzir em escala laboratorial os antagonistas de prolactina G129R-hPRL, delta-G129R-hPRL e o antagonista do hormônio de crescimento G120R-hGH.

Objetivo Específico 4:

Produzir em escala laboratorial as proteínas de fusão endo-BAX e endo-BAX-endo.

Objetivo Específico 5:

Avaliar o potencial antitumoral de proteínas recombinantes produzidas: antagonista de prolactina G129R-hPRL e delta- G129R-hPRL; o antagonista G120R-hGH; as proteínas de fusão endo-BAX e endo-BAX-endo.

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	Inscrição/Diárias /passagens	0

Bolsas

Para o desenvolvimento dessas atividades são necessários dois especialistas para atuar tanto no cultivo dos esferoides, como na produção e caracterização das proteínas recombinantes. Também serão necessários para avaliar o potencial desses fármacos como inibidores do crescimento tumoral, utilizando para isso o nosso modelo de bioensaio em cultivo de células em três dimensões (3D) e a validação e ajustes necessários para cada proteína estudada.

Solicitamos, portanto duas bolsas PCI D-C para a plena realização do projeto.

Formação Acadêmica / Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	PCI categoria/nível	Meses	quantidade
Mestrado	Biotecnologia	1, 2, 3, 4 e 5	D-C	36	1

Atividades de Execução

São descritas a seguir as atividades que levarão ao cumprimento dos objetivos específicos do projeto.

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
1. Produção dos esferoides	1	Obtenção do cultivo em 3D	x				

2. Construção do plasmídeo bacteriano para expressão do delta-G129R-hPRL	2	Confirmação da obtenção correta da sequência de DNA	x				
3. Produção do antagonista G129R-hPRL	3	Obtenção da proteína com mais de 95% de pureza e caracterizada		x			
4. Produção do antagonista delta-G129R-hPRL	3	Obtenção da proteína com mais de 95% de pureza e caracterizada		x			
5. Produção do antagonista G120R-hGH	3	Obtenção da proteína com mais de 95% de pureza e caracterizada		x			
6. Produção proteínas de fusão endo-BAX e	4	Obtenção da proteína com mais de 95% de pureza e caracterizada		x			
7. Produção proteínas de fusão endo-BAX-endo	4	Obtenção da proteína com mais de 95% de pureza e caracterizada		x			
8. Utilização dos esferóides para avaliar a atividade antitumoral	5	Obtenção da curva dose resposta			x		

Cronograma de Atividades

Atividades	Semestre									
	2019		2020		2021		2022		2023	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Produção dos esferóides	x	x								
2. Construção do plasmídeo bacteriano para expressão do delta-G129R-hPRL	x	x								
3. Produção do antagonista G129R-hPRL			x	x						
4. Produção do antagonista delta-G129R-hPRL			x	x						
5. Produção do antagonista G120R-hGH			x	x						
6. Produção proteínas de fusão endo-BAX		x	x	x						
7. Produção proteínas de fusão endo-BAX-endo	x	x	x							
8. Utilização dos esferóides para avaliar a atividade antitumoral		x	x	x	x	x				

Produtos

Os produtos esperados são o modelo de cultivo em 3D (esferóides) utilizando células tumorais cultivadas em suspensão; a obtenção das proteínas recombinantes com potencial ação antitumoral e a avaliação gráfica da atividade antitumoral de cada proteína estudada. Também como produto desse projeto serão geradas publicações científicas, patentes, participação em congressos que serviram também para divulgar os principais resultados.

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
1. Esferóides	1	Obtenção do cultivo em 3D	x				
2. G129R-hPRL	3	Proteína pura		x			

3.delta-G129R-hPRL	3	Proteína pura		x			
4.G120R-hGH	3	Proteína pura		x			
5. endo-BAX	4	Proteína pura		x			
6. Endo-BAX-Endo	4	Proteína pura		x			
7. Avaliação da atividade antitumoral	5	Gráficos com curva dose-resposta			x		
8. publicações científicas em periódicos de alto fator de impacto, elaboração de patentes	1 a 5	Número de publicações		x	x	x	x

Resultados Esperados

Os resultados esperados são: a) obter um modelo validado para avaliar a ação antitumoral de fármacos que por utilizar células tumorais cultivadas em 3D apresenta resultados mais próximos ao real, considerando que os tumores sólidos também são desenvolvido em 3D. b) obter proteínas recombinantes com alto grau de pureza e com potencial ação antitumoral. c) avaliar a ação antitumoral das proteínas produzidas, assim como o seu potencial em seguir com estudos em modelos in vivo. d) publicações científicas e patentes.

Resultados	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Modelo de avaliação de atividade antitumoral baseado em esferóides	1	Ensaio biológico validado	x				
Produção das proteínas recombinantes	3 e 4	Proteínas purificadas e caracterizadas		x	x		

Atividade antitumoral de cada proteína	5	Gráficos com curva dose-resposta		x	x		
Publicações científicas	1 a 5	Número de publicações	x	x	x	x	x

Referências Bibliográficas

Chura-Chambi RM, Bellini MH, Jacysyn JF, Andrade LN, Medina LP, Prieto-da-Silva, A´ RB, Amarante-Mendes GP and Morganti L. Improving the therapeutic potential of endostatin by fusing it with the BAX BH3 death domain. *Cell Death and Disease*. 2014; 5, e1371;

Chura-Chambi RM, Arcuri HA, Lino F, Versati N, Palma MS,. Favaro DC, Morganti L. Structural studies of the protein endostatin in fusion with BAX BH3 death domain, a hybrid that presents enhanced antitumoral activity. *Biotechnol and Appl. Biochem*. 2016.

Haisler WL, Timm DM, Gage JA, Tseng H, Killian TC, Souza GR. Three-dimensional cell culturing by magnetic levitation. *Nat Protoc [Internet]*. 2013;8(10):1940–9.

Jaganathan H, Gage J, Leonard F, Srinivasan S, Souza GR, Dave B, et al. Three-Dimensional In Vitro Co-Culture Model of Breast Tumor using Magnetic Levitation. *Sci Rep*.2014;4:6468.

Jeong YG, Lee JS, Shim JK, Hur W. A scaffold-free surface culture of B16F10 murine melanoma cells based on magnetic levitation. *Cytotechnology [Internet]*. Springer Netherlands; 2016;

Kuwashima Y, Yamada T, Saio M, Takami T. Formation and growth of multicellular spheroids in media containing low concentrations of agarose. *Cancer Lett [Internet]*. 1993 Jul 30;71(1–3):31–3.

Lee JH, Hur W. Scaffold-free formation of a millimeter-scale multicellular spheroid with na internal cavity from magnetically levitated 3T3 cells that ingested iron oxide-containing microspheres. *Biotechnol Bioeng [Internet]*. 2014 May;111(5):1038–47.

Menezes ACSC, Suzuki MF, Oliveira JE, Ribela MTCP, Furigo IC, Donato JJ, Bartolini P, Soares CRJ Purification and characterization of the authentic form of human growth hormone receptor antagonist G120R-hGH obtained in *Escherichia coli* periplasmic space. *Protein Expr Purif*. 2017;131:91–100.

Sensenig R, Sapir Y, MacDonald C, Cohen S, Polyak B. Magnetic nanoparticle-based approaches to locally target therapy and enhance tissue regeneration in vivo. *Nanomedicine (Lond) [Internet]*. 2012;7(9):1425–42.

Souza GR, Christianson DR, Staquicini FI, Ozawa MG, Snyder EY, Sidman RL, et al. Networks of gold nanoparticles and bacteriophage as biological sensors and cell-targeting agents. *Proc Natl Acad Sci USA [Internet]*. 2006;103(5):1215–20.

Souza GR, Molina JR, Raphael RM, Ozawa MG, Stark DJ, Levin CS, et al. Three-dimensional tissue culture based on magnetic cell levitation. *Nat Nanotechnol [Internet]*. Nature Publishing Group; 2010;5(4):291–6.

Souza GR, Yonel-Gumruk E, Fan D, Easley J, Rangel R, Guzman-Rojas L, et al. Bottom-up assembly of hydrogels from bacteriophage and Au nanoparticles: The effect of Cis- and trans-acting factors. *PLoS One*. 2008;3(5).

Soares CRJ, Glezer A, Okazaki K, Ueda EKM, Heller SR, Walker AM, Goffin V, Bartolini, P. Physico-chemical and biological characterizations of two human prolactin analogs exhibiting controversial bioactivity, synthesized in Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Protein. Express. Purif.* 2006;48:182-194.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.21	INSTITUTO DE PESQUISA ENERGÉTICAS E NUCLEARES - IPEN
	TÍTULO DO PROJETO: Aperfeiçoamento e implantação da metodologia “in situ” de calibração de medidores de atividade.

Introdução

A medicina nuclear é uma especialidade da área médica no campo de imagiologia que envolve o uso de radionuclídeos para fins diagnósticos ou terapêuticos e difere-se de outras modalidades de imagem, pois possibilita avaliar a morfologia e a funcionalidade de inúmeros processos fisiológicos do sistema em estudo.

A medicina nuclear é a área da física médica que utiliza não raios X, mas sim radioisótopos para realizar um exame diagnóstico. As aplicações dos radioisótopos na medicina nuclear são múltiplas, e são normalmente usadas como traçadores, no qual o próprio radioisótopo é incorporado ao meio biológico que se deseja estudar (ROCHA, 1976) (SAHA, 2010). Ao utilizar esses radioisótopos como traçadores, introduz-se o elemento radioativo no meio a estudar, e segue-se o seu caminho naquele sistema biológico (ROCHA, 1976).

No caso de exames médicos, esses elementos são injetados no paciente (por via oral ou intravenosa) e a radiação emitida pelos mesmos é detectada por um equipamento que faz uma varredura do mesmo, e a imagem é construída por um programa de computador.

O grande diferencial da medicina nuclear em relação à radiologia é que, no primeiro, é possível obter informações fisiológicas do paciente, enquanto que na segunda somente informações anatômicas.

Porém, atualmente, já existem exames que juntam técnicas das duas áreas, como o PET-CT, no qual um aparelho de tomografia computadorizada trabalha em conjunto com detectores de radiação gama, fornecendo uma imagem que fornece informações anatômicas e fisiológicas do paciente, capaz de localizar com grande precisão uma possível patologia. Mas, por outro lado, esse procedimento exige uma atenção especial, pois pode resultar em um aumento na dose do paciente e dos trabalhadores (IAEA, 2008).

No Brasil, para um serviço de medicina nuclear entrar em funcionamento é necessário a autorização da autoridade sanitária local e da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), que exige o envio de alguns documentos que comprovem que as exigências para a implantação desse tipo de serviço estão sendo cumpridas, tal como certificado de calibração de monitor de taxa de exposição e contaminação de superfície, contrato com supervisor de radioproteção e/ou médico qualificado em medicina nuclear, dentre outros (CNEN, 1998), (ANVISA, 1998), (CNEN, 2013).

Um levantamento recente mostra que a região sudeste representa 57,3 % de todos os serviços de medicina nuclear instalados no Brasil. A região que menos oferece esse serviço é a norte, com apenas 06 (seis) clínicas (SILVA, DUARTE, & SANTOS, 2011).

A Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA) apresenta recomendações na área de radioproteção em Medicina Nuclear, além de resultados de testes, ensaios, comparações e produção de radiofármacos, tanto para fins de diagnóstico quanto para fins terapêuticos (AIEA, 2006).

Para estabelecer a rastreabilidade e fazer o controle de qualidade das medições de atividade no país o Laboratório Nacional de Metrologia das Radiações Ionizantes(LNMRI) promove programas de comparações nas áreas de metrologia de radionuclídeos e dosimetria das radiações tendo como participantes laboratórios de análises de amostras ambientais e os serviços de medicina nuclear (TAUHATA, 2006). O LCI, desde 1980, vem participando de todas as comparações interlaboratoriais organizadas pelo LNMRI, na área de metrologia das radiações.

Recentemente foi desenvolvido pelo LCI uma metodologia de calibração e controle de qualidade "in situ" de medidores de atividade (ativímetros), que pode ser aplicada tanto ao setor de produção de radiofármacos do IPEN, como nos serviços de medicina nuclear para o radiofármaco ^{99m}Tc . Esta metodologia leva em conta todos os fatores que podem influenciar a resposta de um ativímetro, relativos à geometria, volume e posição do frasco dentro da câmara de poço e os resultados demonstraram uma diferença de até 5% na medição do ^{99m}Tc com diferentes ativímetros.

Justificativa / Relevância:

Em 2011 foi realizada uma análise da distribuição de radiofármacos para serviços de Medicina Nuclear no Brasil, a partir dos dados cadastrais registrados pelo setor comercial do IPEN. Este levantamento mostrou que cerca de aproximadamente 365 clínicas recebem o material no serviço, e que os principais radiofármacos utilizados foram: ^{99m}Tc , ^{131}I e ^{67}Ga (Kuahara, Correa, & Potiens, 2013). Atualmente, este número já foi ultrapassado, tendo sido registrados mais de 430 serviços de medicina nuclear distribuídos por todo o território brasileiro. Os radiofármacos fornecidos pelo IPEN-SP propiciam a realização de aproximadamente um milhão e meio de procedimentos de medicina nuclear por ano, sendo a principal unidade produtora da CNEN. O IPEN produz atualmente 38 diferentes radiofármacos, incluindo o flúor FDG- ^{18}F , além de ser o único produtor de Geradores de Tecnécio (^{99m}Tc) no país. O ^{99m}Tc é um dos principais elementos radioativos empregados na elaboração de radiofármacos, sendo utilizado na maior parte dos procedimentos diagnósticos de Medicina Nuclear. Paralelamente ao desenvolvimento do gerador de ^{99}Mo - ^{99m}Tc , inúmeros reagentes liofilizados foram desenvolvidos e disponibilizados para a classe médica nuclear. Cada reagente liofilizado, reagindo com o tecnécio- 99m oriundo do gerador de radionuclídeo, origina um radiofármaco com propriedades específicas para o diagnóstico de determinados órgãos e/ou patologias. Por esta razão o ^{99m}Tc foi escolhido para o desenvolvimento inicial da metodologia de calibração "in situ". Além disso, outros radiofármacos foram desenvolvidos, produzidos e distribuídos pelo IPEN, como o cloreto de ^{201}Tl , para estudo da viabilidade cardíaca, o citrato de ^{67}Ga para diagnóstico de tumores específicos e pesquisa de focos de inflamação e infecção, a Metaiodobenzilguanidina marcada com ^{131}I e ^{123}I , utilizada, respectivamente, na terapia e diagnóstico de feocromocitomas e neuroblastomas, além do ^{153}Sm , que na forma de EDTMP- ^{153}Sm , age como paliativo das dores provenientes de metástases ósseas de câncer de próstata e mama, entre outros (Araújo, Lavinhas, Colturato, & Mengatti, 2008).

Para garantir que a dose aplicada ao paciente seja adequada, tanto um serviço de medicina nuclear (SMN) quanto o centro de produção precisa dispor de equipamentos de medição, ativímetros, que são utilizados para determinar a atividade dos radiofármacos. Além disso, a norma CNEN-NN-3.05, em sua última revisão no ano de 2013, exige que cada SMN tenha pelo menos um ativímetro além dos instrumentos para proteção

radiológica. O grande número de procedimentos realizados nos SMNs implica na utilização de um número significativo de ativímetros, sendo inevitável a preocupação com o desenvolvimento de programas de controle de qualidade e proteção radiológica.

A Norma CNEN-NN-3.05, recomenda os testes necessários ao controle da qualidade e suas respectivas periodicidades, utilizando fontes de referência de ^{57}Co , ^{133}Ba e ^{137}Cs . No entanto estas fontes não são importantes clinicamente. É importante ressaltar que as fontes de controle não são fontes de calibração.

A Resolução-RDC no-63, da ANVISA, publicada em 2009, recomenda a calibração dos ativímetros em intervalos regulares. Para que se tenha confiança na leitura obtida em um ativímetro, é importante que a calibração seja realizada para o radiofármaco selecionado e na geometria específica pelo usuário (AAPM, 2012).

Objetivo Geral

O objetivo deste projeto é promover a capacitação de recursos humanos no LCI para o aperfeiçoamento e a implantação da metodologia de calibração “in situ” dos ativímetros do setor de radiofármacos do IPEN e dos Serviços de Medicina Nuclear, fortalecendo as atividades de segurança radiológica nestas instalações. Espera-se contar com profissionais especializados em processos de calibração de ativímetros e manuseios de radiofármacos para este fim. O procedimento proposto irá contemplar a calibração dos ativímetros para os seguintes radiofármacos: $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{131}I , ^{201}Tl e ^{67}Ga .

Os bolsistas deverão implementar os seguintes objetivos específicos:

Objetivo Específico 1:

Acompanhar a operacionalização da nova instalação construída especialmente para a manipulação destes radiofármacos no prédio do LCI, por intermédio da instalação de uma capela para manuseio dos radiofármacos de interesse; a instalar os três ativímetros de referência do LCI, nas bancadas permanentes e aplicar um programa de controle de qualidade nestes sistemas de referência, incluindo o padrão secundário calibrado pelo NPL, Inglaterra, composto pelos testes: ajuste do zero, radiação de fundo e alta tensão; precisão e exatidão; repetibilidade e linearidade.

Objetivo Específico 2:

Caracterizar as amostras que serão fornecidas pelo Setor de Produção de Radiofármacos do IPEN de ^{131}I , ^{201}Tl e ^{67}Ga , tomando como base as seguintes etapas:

1. Recebimento das várias amostras com volume inicial em torno de 1,0 ml;
2. Transferência para o frasco de referência;
3. Medições nos ativímetros de referência serão realizadas antes e depois da transferência;
4. Nos cálculos deverão ser considerados todos os fatores de influência da geometria de medição e incluir a medição do resíduo: tipo do frasco; variação do volume da amostra; melhor profundidade de medição; influência do uso do invólucro de plástico;

5. Determinação da atividade de referência.

Objetivo Específico 3:

Estudar a melhor logística de aplicação da metodologia de calibração dos ativímetros de acordo com a procedência das fontes. Nas clínicas de medicina nuclear que concordarem em participar desta metodologia e cujos ativímetros estejam localizados em áreas quentes, poderá ser aplicado dois métodos diferentes: o de utilizar uma fonte fornecida pelo CR, caracterizá-la e enviar à clínica para a calibração do ativímetro; ou no segundo caso, o usuário envia uma fonte previamente medida no seu ativímetro e o laboratório caracteriza esta fonte enviando ao usuário um certificado de atividade da fonte que poderá se utilizado pelo usuário para testar outros ativímetros. Para a calibração dos ativímetros do setor de produção de radiofármacos do IPEN, serão enviadas para o LCI amostras produzidas pelo setor de produção, previamente medidas em todos os seus ativímetros, para serem caracterizadas pelo sistema padrão em um frasco padrão e devolvidas para novas medições.

Objetivo 4:

Preparar um procedimento da metodologia desenvolvida seguindo as recomendações do sistema da qualidade implantado tanto no LCI como no CR, de acordo com as diretrizes da Norma ISO 17025.

Insumos

Bolsas

Formação Acadêmica / Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	PCI categoria/nível	Meses	quantidade
Tecnólogo, Físico ou Engenharia/Doutorado	Metrologia das radiações	1,2,3,4	D-C	60	1

Atividades de Execução

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Operacionalizar instalação	1	Lab. adequado para uso	X				
Caracterização de fontes	2	Método desenvolvido	X	X			
Aplicar método para os ativímetros do ipen	2	Ativímetros calibrados (30 internos)			X		

Desenvolver logística de transporte de fonte para clínicas de MN	3	Número de fontes transportadas para os SMN				X	
Preparar um procedimento dentro do Sistema da Qualidade	4	Procedimento publicado no Sistema da Qualidade					X
Implantar método de calibração "in situ" Interno e externo	2,3	Número de ativímetros testados e fontes caracterizadas					X

Cronograma de Atividades

ATIVIDADES	2019		2020		2021		2022		2023	
	1º	2º								
1. Revisão e Atualização Bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
2. Familiarização na utilização dos ativímetros existentes no LCI e no CR; Leitura de manuais e procedimentos.	X	X	X							
3. Caracterizar a nova instalação no laboratório de calibração	X									
4. Acompanhar a instalação e testes de aceite do Ativímetro que será empregado como referência	X	X								
5. Realizar as medidas com as fontes de controle nos ativímetros de referência		X	X	X	X	X	X	X	X	X
6. Identificar e analisar os procedimentos de controle de qualidade utilizados pelos SMN		X	X							
7. Realizar os testes de caracterização das amostras fornecidas pelo CR	X		X	X						

8. Implantar a metodologia de calibração para estas novas fontes		X				
9. Aplicar a metodologia nos ativímetros pertencentes ao IPEN utilizando as novas fontes de referência		X	X X	X X	X X	
10. Estabelecer a logística de realização das medidas no laboratório e nas clínicas			X			
11. Realizar visitas piloto às clínicas para desenvolver e testar a metodologia de calibração "in situ"			X X			
12. Preparar modelos de certificados de calibração: das fontes e dos ativímetros		X				
13. Realizar o processo de calibração e pelo menos uma recalibração no CR e nos SMN para comparação de comportamentos		X	X X	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
Programa de controle de qualidade dos sistemas de referência do LCI	1	Submissão de artigo científico	X				
Método de caracterização de amostras	2	Submissão de 2 artigos : o primeiro com os resultados para Tc-99m e o segundo para os outros radiofármacos	X	X			
Método de calibração de ativímetro "in situ" interno	3	Submissão de artigos com a metodologia interna			X		

Método de calibração de ativímetro "in situ" externo	3	1. Submissão de artigo com resultados parciais em 2022 e 2. Solicitação de registro de patente para a nova metodologia				X	X
Procedimento estabelecido seguindo as diretrizes da ISO 17025.	4	Submeter um artigo para o Congresso Anual da Sociedade Brasileira de Metrologia (Journal of Physics)					X

Resultados Esperados

Espera-se ao final deste projeto que o bolsista esteja capacitado na nova metodologia desenvolvida e que esta metodologia possa ser oferecida a todos os Serviços de Medicina Nuclear de São Paulo, além dos quase 30 ativímetros pertencentes ao IPEN. Com o cronograma proposto teremos pelo menos 6 artigos submetidos a revistas e eventos específicos da área de metrologia das radiações e uma solicitação de patente. Esta metodologia, após a sua validação, poderá ser ampliada para os Serviços de Medicina Nuclear na cidade de São Paulo. Com a implantação do Reator Multipropósito Brasileiro (RMB), prevista para 2021, o uso e produção de radiofármacos no Brasil poderá registrar grandes avanços, levando a um aumento no número em ativímetros em uso, que necessitarão de calibração trazendo mais confiabilidade nas suas medições, já que estudos realizados com o ^{99m}Tc demonstraram uma diferença de até 5% na medição com diferentes ativímetros.

Referências Bibliográficas

AAPM. (2012). American Association of Physicist In Medicine. The selection, use, calibration amd quality control assurance of radionuclide calibrators used in nuclear medicine. AAPM-TG-181.

AIEA. (2006). International Atyomic Energy Agency. Quality Assurance for Radioactive Measurement in Nuclear Medicine. Vienna: IAEA. TRS-454.

ANVISA. (1998). Agência Nacional de Viigilência Sanitária. Brasília: ANVISA. Portaria MS-458.

Araújo, E., Lavinias, T., Colturato, M., & Mengatti, J. (2008). Garantia da qualidade aplicada À produção de radiofármacos. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, 44.

CNEN. (1998). Comissão Nacional de Energia Nuclear. Licenciamento de Instalações Radiativas. Rio de Janeiro: CNEN-NE-6.02.

CNEN. (2013). Comissão Nacional de Energia Nuclear. Requisitos de Radioproteção e Segurança para Serviços de Medicina Nuclear. Rio de Janeiro: CNEN-NN-3.05.

IAEA. (2008). International Atomic Energy Agency. Radiation Protection in Newer Medical Imaging Techniques: PET/CT. Vienna: IAEA. SRS-58.

Kuahara, L., Correa, E., & Potiens, M. (2013). Análise da distribuição de radiofármacos para serviços de medicina nuclear no Brasil. (P. Recife, Ed.) International Nuclear Atlantic Conference, INAC 2013.

ROCHA, A. (1976). Medicina Nuclear. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. SAHA, G. (2010). Fundamentals of Nuclear Pharmacy (fourth Ed. ed.). New York: Springer.

SILVA, A., DUARTE, A., & SANTOS, B. (Recife, PE. de 2011). Distribuição do Serviço de Medicina Nuclear no Brasil. 18th International Joint Conference - RADIO 2011.

TAUHATA, L. V. (2006). The Brazilian National Intercomparison Program(PNI/IRD/CNEN): evaluation of 15 years of data. *Journal of Environmental Radioactivity*, 86, pp. 384-390.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.22	INSTITUTO DE PESQUISA ENERGÉTICAS E NUCLEARES - IPEN
	TÍTULO DO PROJETO: Estudo da Influência do Processamento por Radiação Ionizantes na Composição dos Alimentos.

Introdução

Nos últimos anos houve uma crescente preocupação da sociedade em relação aos alimentos consumidos, visto que é de conhecimento que a alimentação contribui para manutenção da saúde. Sendo de grande importância a atenção dada em relação a segurança do alimento, que compreende a qualidade regular e permanente dos alimentos exigida atualmente pelo consumidor.

Os componentes bioativos presentes nos alimentos proporcionam diversos efeitos benéficos na manutenção da saúde e na qualidade de vida das pessoas, como a ingestão de alimentos que apresentem substâncias com potencial antioxidante para regulação do sistema imune, prevenção de doenças crônicas como as cardiovasculares, câncer e doenças cerebrais e degenerativas relacionadas com o envelhecimento 1-3.

O novo perfil dos consumidores tem direcionado o desenvolvimento de estudos técnico-científicos sobre métodos que prolonguem a vida de prateleira do alimento, assim como garantir na sua preservação a presença e a quantidade nutrientes essenciais e substâncias bioativas nos níveis mais próximos aos encontrados naturalmente nos alimentos.

A conservação e o controle da qualidade de produtos frescos representam medidas econômicas, pois as perdas causadas por insetos são altas, tanto pela ocorrência de pragas no território nacional como pela inspeção fitossanitária de países importadores, onde muitas vezes a medida adotada é a destruição da carga.

Grandes volumes de alimentos são importados e exportados de vários mercados que em alguns casos podem ser submetidos ao processo de radiação ionizante, geralmente com o objetivo de melhorar sua qualidade. Entretanto, devido à grande diversidade e complexidade na composição dos alimentos é necessária a continuação de pesquisas científicas mais aprofundadas sobre a interação das radiações ionizantes com os alimentos e componentes das matrizes alimentares.

Durante anos, os pesquisadores procuraram formas de conservar melhor e por mais tempo os alimentos. A preservação e o armazenamento por processamentos químicos e físicos estão entre as técnicas de preservação mais antigas que se conhece 4- 6.

Tratamentos capazes de aumentar a vida útil e garantir a segurança dos alimentos poderiam constituir alternativas para minimizar tais problemas 7. Tecnologias vêm sendo estudadas com a finalidade de prolongar a vida útil e garantir a segurança do uso dos produtos 8-11.

A tecnologia re-emergente que se destaca para conservação de alimentos é o tratamento por radiação ionizante e tem demonstrando ser uma ferramenta eficaz na preservação e extensão da vida útil de produtos perecíveis, assim como melhorar a qualidade higiênica, desinfestação de insetos e segurança do alimento. Além disso, pode

ser considerado também, eficiente em relação aos tratamentos químicos usados atualmente no processamento de alimentos por não gerar resíduos, podendo ser utilizado em uma grande variedade de alimentos 6,9, 12.

O tratamento com radiação ionizante pode ser empregado com o propósito de evitar perdas de produção, garantir maior prazo de validade e qualidade de diversas matrizes alimentares.

Os efeitos benéficos do processamento por radiação de alimentos resultaram em vantagens práticas que incluem além de versatilidade, amplo espectro eficaz contra bactérias, insetos e outras pragas, é penetrante (alimentos são tratados em suas embalagens finais), alimentos sólidos e crus podem ser tratados, o tratamento não envolve produtos ou resíduos químicos, e as matrizes alimentares podem ser imediatamente distribuídos na cadeia de abastecimento alimentar após o tratamento¹³.

Nos alimentos, alguns componentes importantes são encontrados em baixas concentrações e, geralmente, são responsáveis pelo valor nutricional e sensorial dos alimentos. Segundo estudos científicos, geralmente esses componentes são muito sensíveis à radiação, pesquisas demonstram que macronutrientes são relativamente estáveis a doses de até 10 kGy, enquanto os micronutrientes podem ser sensíveis a quaisquer processamento^{14,15}.

Alguns estudos relatam sobre a aplicação tecnológica do processo de irradiação, uma vez que observaram alterações nas características físico-químicas de alguns alimentos como a farinha, aprimorando a utilização da farinha processada por radiação no emprego da panificação, melhorando assim o seu desempenho na elaboração de pães 16,17. Na perspectiva de agregar valor aos produtos de panificação, estudos mostram a utilização de diferentes doses de radiação com a finalidade de melhorar a qualidade das propriedades em farinhas bem como sua aplicação na indústria. A literatura descreve que doses relativamente baixas podem influenciar positivamente o desempenho da farinha na confecção de pães após o processamento por radiação¹⁸.

Devido à grande complexidade e diversidade da composição dos alimentos se faz necessário a continuação das pesquisas científicas mais aprofundadas sobre a interação das radiações ionizantes com produtos alimentícios e componentes dos alimentos.

Com a constante e diversificação da evolução tecnológica, resultando em novos equipamentos e procedimentos analíticos mais precisos, que por sua vez podem corroborar com estudos em relação às doses recomendadas e a inocuidade dos alimentos processados por radiação.

Diversos estudos garantem a qualidade dos alimentos em relação as perdas de macro e micronutrientes proporcionais à dose utilizada, como decorrente de qualquer outro processamento de alimentos. Todavia, é relevante estudos com foco no conhecimento no processo de degradação dos componentes das matrizes alimentares processadas por radiação de antioxidantes, óleos essenciais, lipídios e biocompostos entre outros nos alimentos e a conseqüente formação de novos compostos de degradação, com um possível efeito nocivo à saúde humana.

Com base nestes fatos é importante realizar estudos com a finalidade de garantir e transmitir ao consumidor a segurança do processamento dos alimentos irradiados e o

controle do processo com a finalidade de promover uma exportação mais competitiva no mercado internacional. Assim como, estudar a influência do processo de irradiação na composição de diversas matrizes alimentares.

Investigações científicas têm sido realizadas mundialmente ao longo dos anos e mais resultados positivos de trabalhos científicos disponíveis contribuem para o aumento da comercialização e aceitação desta técnica, além de garantir doses viáveis que não comprometam as qualidades e características dos alimentos 19, 11.

É que grande relevância estudos que contribuam para aumentar a confiança do público consumidor sobre a aplicação da radiação ionizante como processo seguro no tratamento de conservação de alimentos. Buscando desmistificar o processo e esclarecer o tão temido mito sobre “os perigos” do consumo de alimentos irradiados ²⁰.

Realizando estudos com o objetivo de analisar a influência da radiação nos componentes presentes nos alimentos e criar um sistema para o desenvolvimento de padrões de alimentos irradiados capazes de identificar possíveis efeitos causados pelo processo de irradiação, estaríamos fornecendo informações para atender aos requisitos regulamentares do processo, bem como a composição deste alimento, sua correta rotulagem e presença de contaminantes.

Nossa linha de pesquisa de alimentos na área de Tecnologia Nuclear, tem se desenvolvido estreitamente com a área de Ciência e Tecnologia de Alimentos. A experiência adquirida com o passar dos anos e com a formação mista entre estas duas áreas, nos possibilita ter uma compreensão muito maior do que está acontecendo em termos de interação das radiações e a interação com a composição dos alimentos.

Num contexto sobre o desempenho do grupo, podemos relatar que nos últimos anos temos trabalhado em prol de elucidar os efeitos do processamento por radiação ionizante em alimentos com foco na segurança dos alimentos e confiabilidade do processo.

Temos dado continuidade e aplicado técnicas mais modernas nos estudos sobre a interação da radiação no alimento e sua composição, para fornecer à população e aos consumidores em geral uma melhor informação e esclarecer o tão temido mito sobre “os perigos” de se consumir alimentos irradiados. Ressaltamos que neste processo de ionização, como em qualquer outro processo na indústria de alimentos, temos alguns limites para sua aplicação, nem todos os alimentos podem ser beneficiados por este processo.

Objetivo Geral

A proposta apresenta-se alinhada com as diretrizes estratégicas do IPEN em Pesquisa e Desenvolvimento, visto que busca promover a inovação e a construção de perfil comercial da tecnologia da irradiação de alimentos junto a empresas de alimentos, descrito no documento do Plano Diretor 2011-2020, 2ª. Edição de 24 de agosto de 2018, relacionados ao objetivo de tecnologias estratégicas da área da Indústria e Agricultura do Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC).

O objetivo geral é identificar possíveis modificações nos componentes de alimentos “in natura”, embalados e/ou minimamente processados, tratados com diferentes doses de radiação ionizante, visando analisar os efeitos do processamento em diversas matrizes

alimentares e produtos agrícolas. Por meio desta proposta, ampliaremos a confiança do público consumidor sobre a utilização da radiação como processo seguro de tratamento de conservação de alimentos.

Objetivo Específico

1. Comparação da irradiação em equipamentos diferentes: aceleradores de elétrons e fontes gama de ^{60}Co ;
2. Avaliar a ação do tempo de armazenamento nos alimentos processados por radiação em relação ao controle;
3. Analisar os efeitos da radiação ionizante na capacidade antioxidante de matrizes alimentares;
4. Determinar a degradação dos polifenóis totais;
5. Avaliar a ação da radiação ionizante nos carotenoides;
6. Quantificar e identificar compostos bioativos;
7. Avaliar micro e macronutrientes dos alimentos;
8. Analisar os aspectos físicos dos alimentos: textura, cor e viscosidade;
9. Estudos do potencial antiproliferativo in vitro;
10. Avaliações toxicológicas in vitro.

Insumos

Finalidade	Item de Custeio (diárias/passagens)	Valor (R\$)
Participação em congressos	Inscrição, diárias e passagens	0
Estágios, cursos e visitas de curta duração para aperfeiçoamento.	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	Tecnologia Nuclear	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
Seleção das matrizes alimentares para o processamento por radiações ionizantes	1	Obtenção de alimentos com características adequadas para processamento por radiação	X				
Aplicação de diferentes doses de radiação com a finalidade de validar as doses de acordo com o alimento	1	Obtenção das doses para o estudo das diferentes matrizes alimentares	X				
Avaliação da vida de prateleira após o processamento por radiação	2	Determinação da vida útil dos alimentos após o processamento por radiação	X				
Procedimento de extração das amostras para as análises da capacidade antioxidante	3	Obtenção de métodos adequados de extração	X	X			
Triagem das análises da Capacidade Antioxidante através dos ensaios DPPH, FRAP, ORAC. Capacidade de sequestro do radical ânion superóxido, Capacidade de sequestro do ácido hipocloroso	3	Comparação dos ensaios	X	X			
Avaliação do teor de polifenóis totais	4	Identificação da presença de polifenóis nas amostras analisadas		X			
Análise dos níveis de carotenoides das amostras	5	Quantificação e identificação de carotenoides		X			

Análise dos compostos bioativos das amostras	6	Quantificação e identificação de compostos bioativos		X	X		
Avaliação de micro e macro nutrientes	7	Padronização de ensaios			X		
Estudo dos aspectos físicos dos alimentos	8	Obtenção dos parâmetros			X		
Estudo do potencial antiproliferativo	9	Padronização dos testes				X	
Avaliações toxicológicas	10	Padronização dos testes					X
Produção científica	1-10	Divulgação dos resultados obtidos em periódicos e eventos científicos	X	X	X	X	X

Cronograma de Atividades

Atividades	Semestre									
	2019		2020		2021		2022		2023	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Levantamento bibliográfico	X	X								
Obtenção das matrizes alimentares e produtos alimentícios para o processamento por radiação ionizante	X	X								
Preparação das amostras selecionadas de acordo com suas características e especificações	X	X								
Processamento das amostras em aceleradores de elétrons e ⁶⁰ CO com diferentes doses de radiação por radiação	X	X								
Avaliação da ação do tempo de armazenamento na vida útil dos alimentos processados por radiação em relação ao controle	X	X								
Extração das amostras com diferentes de métodos e solventes diferentes		X	X							

Avaliação da atividade antioxidante das amostras irradiadas pelo método DPPH		X	X						
Determinação da capacidade antioxidante das amostras irradiadas pelo método de FRAP		X	X						
Aplicação do ensaio para avaliar a capacidade de absorção do radical oxigênio – ORAC das amostras irradiadas		X	X						
Análise da atividade antioxidante das amostras processadas por radiação pelo método da Capacidade de Sequestro do Radical Ânion Superóxido			X	X					
Estudo da atividade antioxidante das amostras processadas por radiação pelo método de Capacidade de Sequestro do Ácido Hipocloroso			X	X					
Determinação do teor de polifenóis totais das amostras pelo método <i>Folin - Ciocalteu's</i>			X	X					
Avaliação dos carotenoides presentes amostras irradiadas e não irradiadas por técnicas cromatográficas - Cromatografia líquida de alta eficiência			X	X					
Determinação e quantificação dos Compostos Fenólicos presentes nas amostras irradiadas e não irradiadas por Espectrometria de massa				X	X				
Identificação dos compostos Fenólicos encontrados				X	X				
Caracterização e microanálise de macro e micronutrientes por Fluorescência de Raios X - XRF					X	X			
Análise do aspecto físico textura dos alimentos irradiados e não irradiados por texturômetro					X	X			
Análise do aspecto físico cor dos alimentos irradiados e não irradiador por colorímetro					X	X			

Análise do aspecto físico viscosidade dos alimentos irradiados e não irradiador por viscosímetro					X	X				
Cultivo e manutenção das células para realização dos ensaios in vitro							X	X		
Estudo do potencial antiproliferativo in vitro							X	X		
Avaliações toxicológicas por testes biológicos de citotoxicidade in vitro									X	X
Avaliações toxicológicas por estudos de mutagenicidade in vitro									X	X
Avaliações toxicológicas por estudos de genotoxicidade in vitro									X	X
Entrega de relatório		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
Obtenção de amostras alimentares tolerantes ao processo de irradiação	1	Verificação de alimentos que mantenham suas características visuais após o processamento por radiação	X				
Padronização das doses de estudo de acordo com a matriz alimentar e/ ou produto alimentício	1	Avaliação da conservação das características visuais das matrizes alimentares após o processo de irradiação	X				
Determinação do tempo de prateleira das matrizes alimentares após submetidas ao processo de irradiação	2	Definição do aumento ou não da vida útil dos alimentos após o processamento por radiação	X				

Padronização de método de extração para análise da capacidade antioxidante de acordo com as características da matriz alimentar	3	Análise da preservação das características antioxidante do alimento	X	X			
Padronização dos ensaios da Atividade Antioxidante das matrizes alimentares	3	Comparação dos diferentes métodos de avaliação da capacidade antioxidante de alimento	X	X			
Obtenção dos carotenoides dos alimentos	5	Identificação dos carotenoides presentes nos alimentos		X			
Obtenção dos compostos fenólicos dos alimentos	6	Identificação dos compostos fenólicos presentes nos alimentos		X	X		
Padronização do método de	7	Definição do método			X		
caracterização de nutrientes por XRF							
Parâmetros dos aspectos físicos	8	Testes de textura cor e viscosidade			X		
Ensaio de biocompatibilidade	9-10	Padronização de ensaios de citotoxicidade e antiproliferativos			X	X	X
Artigos científicos	1 a 10	Publicação em periódicos	X	X	X	X	X
Divulgação em eventos científicos	1 a 10	Participação em congressos, workshop e seminários, outros	X	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

Treinamento de recurso humano especializado (bolsista) nas áreas de análise de alimentos, tecnologia nuclear com método de conservação de alimentos.	1a10	Elaboração de POPs e validação de métodos de análises	x	x	x	x	x
Promoção da segurança do alimento e parâmetros fitossanitários através dos estudos dos efeitos dos raios gama , X e feixe de elétrons nos alimentos	1 a 10	Resultados dos benefícios do processo nas diversas matrizes	x	x	x	x	x
Desenvolvimento de parcerias com outros Institutos de pesquisa	1 a 10	Intercâmbio do conhecimento	x	x	x	x	x
Parcerias junto a empresas do ramo alimentício	1 a 10	Aplicação da pesquisa para uso benéfico na sociedade	x	x	x	x	x

Recursos Solicitados

Apresentar a totalidade de recursos solicitados para o Subprograma de Capacitação Institucional.

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	0
Passagens	0
Total (R\$)	0

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

YANG, C. S.; CHUNG, J. Y.; YANG, G.; CHHABRA, S. K.; LEE, M. J. Tea and tea polyphenols in cancer prevention. *Journal of Nutrition.*, v. 130, p. 472S-478S, 2000

IKRAM, E. H. K.; ENG, K. H.; JALIL, A. M. M.; ISMAIL, A.; IDRIS, S.; AZLAN, A. Antioxidant capacity and total phenolic content of Malaysian underutilized fruits. *Journal of Food Composition and Analysis*, v. 22, p. 388–393, 2009.

CAROCHO, M.; FERREIRA, I. C. F. R. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food and Chemical Toxicology*, v. 51, p. 15-25, 2013.

CHMIELEWSKI, A.G.; HAJI-SAEID, M. Radiation technologies: past, present and future. *Radiation Physics and Chemistry*, v. 71, p. 17-21, 2004.

MASEFIELD, J. Reflections on the evolution and current status of the radiation industry. *Radiation Physics and Chemistry*, v. 71, p. 9-16, 2004.

FARKAS, J. Irradiation for better foods. *Trends in Food Science & Technology*, v. 17, p. 148-152, 2006.

ROP, O.; MLCEK, J.; JURIKOVA, T.; NEUGEBAUEROVA, J.; VABKOVA, J. Edible flowers - A new promising source of mineral elements in human nutrition. *Molecules*, v. 17, p. 6672-6683, 2012.

NEWNAM, S. E.; O'CONNER, A. S. Edible flowers. *CSU Extension*, n. 7237, 2009. Disponível em: <<http://www.ext.colostate.edu/pubs/garden/07237.html>, 2009> Acesso em: 20 janeiro 2011.

FARKAS, J.; MOHÁCSI-FARKAS, C. History and future of food irradiation. *Trends in Food Science & Technology*, v. 20, p. 1-6, 2011.

KOIKE, A. C. R.; BARREIRA, J. C. M., BARROS, L.; SANTOS-BUELGA, C.; VILLAVICENCIO, A. L.C.H.; FERREIRA, I. C.F.R. Edible flowers of *Viola tricolor* L. as a new functional food: Antioxidant activity, individual phenolics and effects of gamma and electron-beam irradiation. *Food Chemistry*, v.179, p.6 - 14, 2015.

VILLAVICENCIO, A.L.C.H; HELENO, S.A.; CALHELHA, R.C.;SANTOS- BUELGA, C.;BARROS, L.; FERREIRA, I.C.F.R. The influence of electron beam radiation in the nutritional value, chemical composition and bioactivities of edible flowers of *Bauhinia variegata* L. var. *candida alba* Buch.-Ham from Brazil. *Food Chemistry*, v. 241, p.163– 170, 2018

IAEA - INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. “Manual of Good Practice in Food Irradiation - Sanitary, Phytosanitary and Other Applications”, Technical Reports Series, n 481, 2015.

ROBERTS, P. Food irradiation is safe: Half a century of studies. *Radiation Physics and Chemistry*, v.105, p. 78-82, 2014.

VILLAVICENCIO, A. L. C. H.; MANCINI-FILHO, J.; DELINCEÉ, H.; BOGNAR, A. Effect of gamma irradiation on the thiamine, riboflavin and vitamin B6 content in two varieties of Brazilian beans. *Radiation Physics and Chemistry*, v. 57, n. 3-6, p. 229-303, 2000.

FANARO, G. B.; DUARTE, R. C.; ARAÚJO, M. M.; PURGATTO, E.; VILLAVICENCIO, A. L. C. H. Evaluation of gamma-radiation on green tea odor volatiles. *Radiation Physics and Chemistry*, v. 80, p. 85-88, 2011.

SINGER, C. S. Propriedade físico-química, reológica, entálpicas e de panificação da farinha obtida de trigo irradiado. São Paulo, 2006. 120 f. Dissertação (Mestrado na Área de engenharia química)- Escola Politécnica, Universidade de São Paulo.

TEXEIRA, C. A. H. M. Efeito da radiação ionizante em diferentes tipos de farinhas utilizadas em tecnologia de panificação. São Paulo. 2011. 159f. Dissertação de mestrado Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares Tecnologia Nuclear – aplicações, IPEN- CNEN.

AGÚNDEZ-ARVIZU, Z; FERNANDEZ-RAMIREZ, M. V; ARCE- CORRALES, M. E; CRUZ- ZARAGOZA, E; MELÉNDREZ, R; CHERNOV, V; BARBOZA- FLORES, M. Gamma radiation effects on commercial Mexican Bread made with wheat flour. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, v. B 245, n.4, p.455-458, 2006.

ALOTHMAN, M.; BHAT, R.; KARIM, A. A. Effects of radiation processing on phytochemicals and antioxidants in plant produce. *Trends in Food Science & Technology*, v. 20, p. 201-212, 2009.

BEHRENS, J. H.; BARCELLOS, M. N.; FREWER, L. J.; NUNES, T. P.; LANDGRAF, M. Brazilian consumer views on food irradiation. *Innovative Food Science and Emerging Technologies.*, v.10, p.383-389, 2009.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.23	INSTITUTO DE PESQUISA 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 sobrevivência 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-2-¹⁸Fúor-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 majoritariamente 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, fosfolípidios 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: Radiomarcagem 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: Radiomarcagem 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.

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	Farmacêutico/Tecnologia Nuclear	1, 2 e 3	DC	60	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			
Radiomarcção 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	
Radiomarcção dos aptâmeros selecionados com ¹⁷⁷ Lu e ²²⁵ 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
Criação de tumores implantados xenograficamente em camundongos Balb/c nude	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, Limpai boon 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: 1.1.24	INSTITUTO DE PESQUISA 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 de 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

2θ 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	0
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	0

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	0
--	---	---

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	Física	1-6	DC	60	1

Atividades de Execução

Atividades	Objetivo	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
	Específico		2	2	2	2	2
			0	0	0	0	0
			1	2	2	2	2
			9	0	1	2	3
Atividade 1: Coletar informações sobre estações de difração das principais instalações mundiais: revisão da literatura	A.1	Revisão disponível					
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					

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>				
Atividade 4: Instalação do pacote de simulação de <i>ray-tracing</i> de nêutrons McStas	A.3	Pacote instalado e funcionando				
Atividade 5: Testando o pacote McStas: sistemas simples	A.3	<i>Output</i> adequado da simulação				
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				
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				
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				
Atividade 9²: 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, <i>output</i> realista da simulação				
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				

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				
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				
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				
Atividade 14: Processamento de sinais coletados: integração de sinal e estimativa da posição do	B.1	Scripts desenvolvidos e exemplos de sinais processados				

² 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.

evento						
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				
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				

Atividade 17: Compra de digitalizadores escolhidos com os recursos fornecidos pela FAPESP	B.3	Documentação de validação de compra					
Atividade 18: Quando chegar, testar os digitalizadores adquiridos	B.3	Estabelecimento do status dos digitalizadores. Relatório apresentado					
Atividade 19: Integrar os digitalizadores no sistema	B.3	Digitalizadores instalados					
Atividade 20: Desenvolver aparelhos matemáticos para levar em conta os aspectos da geometria do PSD	B.4	Aparelho matemático eficiente					
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					
Atividade 22: Aquisição do criostato com o apoio da FAPESP	B.5	Documentação de validação de compra. Equipamento pronto para instalação					
Atividade 23: Instalação do criostato. Resolver problemas técnicos associados	B.5	Equipamento instalado					
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 Araponga	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
---	---	--------------	-----------

Cronograma de Atividades

Atividades	Semestre									
	2019		2020		2021		2022		2023	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Atividade 1	■									
Atividade 2	■									
Atividade 3	■									
Atividade 4	■									
Atividade 5		■								
Atividade 6		■								
Atividade 7		■	■							
Atividade 8			■	■						
Atividade 9				■	■	■	■	■		
Atividade 10					■	■				
Atividade 11	■	■								
Atividade 12		■	■							
Atividade 13		■	■							
Atividade 14			■	■						
Atividade 15			■	■						
Atividade 16					■	■				
Atividade 17					■	■				
Atividade 18					■	■				
Atividade 19							■	■		

Atividade 20										
Atividade 21										
Atividade 22										
Atividade 23										
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 <i>endstations</i> do Araponga de diferente complexidade	A.3-5	Esquemas de modelos de estações experimentais disponíveis.					
Arquivos "instrument"	A.3-5	Arquivos "instrument"					
do McStats, i.e. peças de códigos prontas para simulação das "beamlines"		do McStas disponíveis					
Arquivos <i>outputs</i> das simulações do McStas	A.3-5	Resultados das simulações disponíveis, apresentados de forma conveniente e conclusiva					

Scripts e software	A.3, B.1, B.2, B.4	Apresentação de scripts e manuais de software “crafted”, instalação do software					
Equipamento adquirido	B.3, B.5	Equipamento instalado e/ou disponível para instalação					
Propostas de pesquisa para instalações internacionais	AB	Propostas escritas e submetidas, submissão e publicação de artigos baseados nos resultados obtidos					

Resultados Esperados

Resultados	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
			1	2	2	2	2
			9	0	1	2	3
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					
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					

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				
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				
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				

Custeio:

Custeio	Valor (R\$)
Diárias (161)	66.815,00
Passagens (23)	103.500,00
Total (R\$)	170.315,00

Bolsas:

PCI	Categoria/ Nível	Mensalidade (R\$)	Meses	Quantidade	Valor (R\$)
	A	5.200,00			
	B	4.160,00			

PCI-D	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

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 espectrômetro 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: 1.1.25	INSTITUTO DE PESQUISA ENERGÉTICAS E NUCLEARES - IPEN
	TÍTULO DO PROJETO: Lasers de Alta Intensidade como aceleradores compactos de partículas: possíveis usos em medicina.

Introdução

Desde sua descoberta em 1960, lasers têm se tornado um instrumento versátil, presente em um grande número de avanços científicos e tecnológicos e vêm revolucionando tecnologicamente o mundo em que vivemos. Atualmente o laser está incorporado na vida rotineira das pessoas, sendo o exemplo mais flagrante o seu uso em comunicações ópticas e como instrumento cirúrgico. O laser tem evoluído em suas propriedades como potência, regime de funcionamento, largura de banda, etc. Com esta evolução, lasers foram diretamente responsáveis pelos prêmios Nobel dos anos 1964, 1971, 1981, 1989, 1997, 2001, 2005, 2009 e 2018^[1].

Esta evolução se deu em termos de cobertura espectral, cobrindo desde o infravermelho distante até a região de raios X. Em termos de energia do pulso e sua duração temporal sua evolução é mostrada na Fig.1. O aumento da potência se iniciou com a operação pulsada de lasers, inicialmente no modo livre, passando ao regime de chaveamento-Q e posteriormente ao regime de travamento de modos, que adicionalmente permitiu a geração de pulsos de poucos femtossegundos de duração. Em decorrência desta duração temporal diminuta, estes pulsos apresentam uma grande largura de banda, podendo até ultrapassar uma oitava dentro de sua banda de emissão, o que comporta pulsos de poucos as de duração ($1\text{as} = 10^{-18}\text{ s}$).

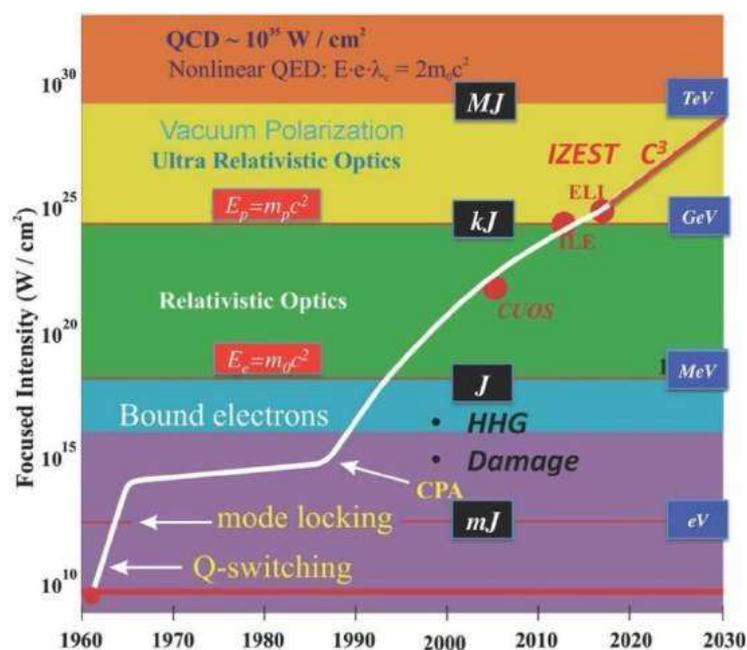


Figura 2. Evolução da potência pico e os eventos físicos mais marcantes. A partir de intensidades de 10^{14}W/cm^2 , os elétrons já estão livres. A partir de 10^{18}W/cm^2 a energia cinética média dos elétrons atinge à sua massa de repouso. A partir de 10^{21}W/cm^2 a energia cinética média dos prótons chega a sua energia de repouso. Os símbolos em azul exemplificam as energias típicas dos processos que podem ser desencadeadas por intensidades luminosas.

Estes pulsos, espectralmente largos, puderam ser amplificados por uma técnica denominada CPA - "Chirped Pulse amplification"[2], que consiste em controlar as fases

(ou atrasos no domínio temporal) entre as várias componentes espectrais contidas na largura de banda do pulso, aumentando sua duração temporal de forma a diminuir a potência pico em várias ordens de magnitude. Esta técnica de manipulação da luz propiciou o Prêmio Nobel de Física de 2018 a Gerard Mourou e Donna Strickland[1].

Os processos de foto-destruição de materiais dependem da intensidade de luz[3], assim o aumento da largura temporal dos pulsos produz uma diminuição direta da potência pico e, portanto, da intensidade, permitindo a sua incidência e propagação em meios refletivos como espelhos e grades de difração, e transmissivos, como meios amplificadores, dispersores e controladores de fase. Esta técnica também compreende a compressão temporal dos pulsos, permitindo a redução da sua largura temporal ao final do processo de amplificação, de forma a que se obtenha os lasers mais intensos jamais construídos[4] atingindo potência de 1022 W/cm². Um átomo neutro sujeito a uma intensidade I pode sofrer os seguintes tipos de ionização (teoria de Keldysh[5]): por efeito multifotônico ou por tunelamento da barreira coulombiana, podendo até ser diretamente ionizado quando o campo compensa a barreira eletrostática. Para baixas intensidade há a predominância dos efeitos de potencial elétrico, que são escritos a seguir.

Quando um sistema atômico está sujeito a ação de um campo oscilante externo, como no caso do laser, o elétron está sujeito a um potencial do tipo:

$$U(x) = -\frac{Ze^2}{x} + eE_{ext} \cdot x \quad (1.1)$$

Esta situação pode ser exemplificada na figura 2.

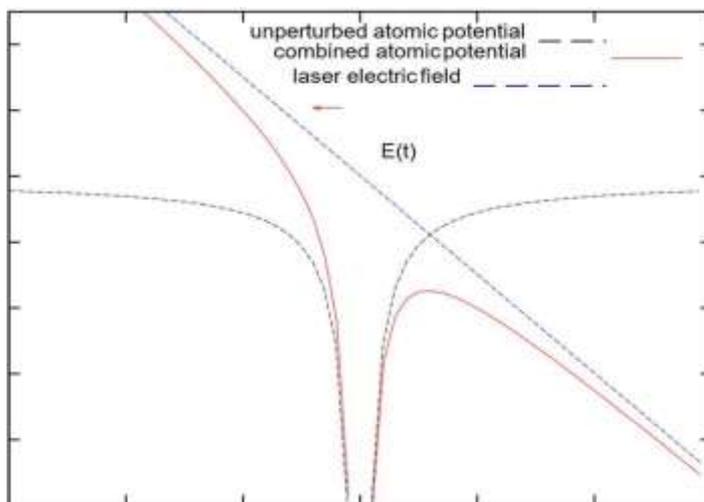


Figura 2. Potencial do elétron ligado a um átomo na presença de um campo oscilante eterno, num instante t . O campo atômico (tracejado preto) é distorcido pelo potencial do campo do laser (tracejado azul) tornando-se uma barreira de potencial (linha vermelha). Neste modelo o elétron pode sofrer efeito Tunnel (linha vermelha) pela a barreira quando a barreira de potencial está acima de sua energia de ligação.

Quando o potencial $U(x)$ se iguala à energia de ligação do elétron, ele se ioniza totalmente.

Nesse caso, elétrico se iguala ao campo atômico. No modelo de Bohr, este campo elétrico máximo ou crítico, ocorre na posição máxima

$$x_{max} = \sqrt{\frac{Ze}{E_{ex}}} \quad (1.2)$$

E o campo elétrico crítico E é dado por:

$$E_c = \frac{E_{ion}^2}{4Ze^3} \quad (1.3)$$

Onde Z é a carga do átomo e E_{ion} é o potencial de ionização.

O elétron livre fica sujeito a força do campo elétrico do laser. Este campo senoidal induz o elétron a se movimentar com uma energia cinética média U_p (no período do pulso) denominada energia ponderomotiva, que vale:

$$U_p = \frac{E^2}{4\omega^2 m_e} \quad (1.4)$$

E o campo elétrico se relaciona com a intensidade do laser pela expressão:

$$I = \frac{c\epsilon_0}{2} E^2 \quad (1.5)$$

Ou ainda:

$$E \left(\frac{V}{cm} \right) = 2,5 \sqrt{I \cdot \lambda^2} \text{ (Wcm}^2\text{)} \quad (1.6)$$

Combinando as expressões 1.4 e 1.5, a energia ponderomotiva é dada por

$$U_p = 9,33 \times 10^{-14} (I \cdot \lambda^2) \text{ (eV)} \quad (1.7)$$

Define-se a intensidade relativística do elétron aquela na qual a energia ponderomotiva é a massa de repouso do elétron, ou seja $U_p = 0,511 \text{ MeV}$. Para o comprimento de onda de 800 nm, a intensidade relativística é:

$$I_1 = 2,1 \cdot 10^{18} \text{ W/cm}^2.$$

A intensidade crítica para o modelo de Bohr é:

$$I_c = 4 \cdot 10^9 \cdot \left[\frac{E_{ion}}{\text{eV}} \right]^4 \text{ W/cm}^2 \quad (1.8)$$

Considerando o modelo de Bohr, cuja energia de ligação é de 13,6 eV, pode-se então calcular a intensidade crítica para o qual os átomos de Hidrogênio ($Z=1$) ficam ionizados vale:

$$I_c = 1,4 \times 10^{14} \text{ W/cm}^2 \quad (1.9)$$

Na interação a altíssimas intensidades, os elétrons estão sujeitos à força de Lorentz:

$$\frac{dp}{dt} = m_e \cdot \frac{dv}{dt} = e \cdot (E + v \times B) \quad (1.10)$$

Onde p é o momento linear do elétron, m_e é a massa do elétron, e é sua carga, v é sua velocidade, E é o campo elétrico e B é o campo magnético.

É útil definir a relação:

$$a_0 = \frac{e E_0}{m_e c \omega} = \sqrt{\frac{I_0}{I_1}} \quad (1.10)$$

Onde a_0 é a amplitude relativa ou normalizada do laser; E_0 é o campo elétrico, I_1 é a "intensidade relativística" do laser, m_e é a massa do elétron, ω é a frequência da luz, c é a velocidade da luz e I_0 é a intensidade incidente.

Assim, uma intensidade de $1,4 \times 10^{14} \text{ W/cm}^2$ corresponde a um campo elétrico da mesma amplitude que o elétron sofre quando está no estado fundamental no átomo de Bohr ($2 \times 13,6 \text{ V}$ em $0,05 \text{ nm}$ ou $5,4 \text{ GV/cm}$). Nessas intensidades, o campo elétrico do laser ioniza os átomos, tanto por efeito Tunnel como por ionização direta[5]. Estes elétrons podem ser acelerados pelo campo do laser podendo atingir enormes energias[6]. Em intensidades de 10^{18} W/cm^2 o elétron adquire uma energia cinética média (energia ponderomotiva) da mesma ordem que a sua energia de repouso $m_e c^2$, e entra no regime relativístico[7]. Neste regime, a componente magnética da força de Lorentz exp. 1.10) é,

$$F = q(v \times B) \quad (1.11)$$

Se torna importante e o elétron ganha uma componente de velocidade na direção longitudinal, formando um feixe cuja colimação se acentua conforme é maior a intensidade do campo do laser. A figura 3 mostra a previsão teórica[8] de como a trajetória do elétron se torna mais colimada formando uma bainha de cargas negativas, tanto mais colimada quanto maior for a razão da intensidade do campo pela intensidade relativística, 10^{18} W/cm^2 definida pelo parâmetro a_0 , na figura 3.

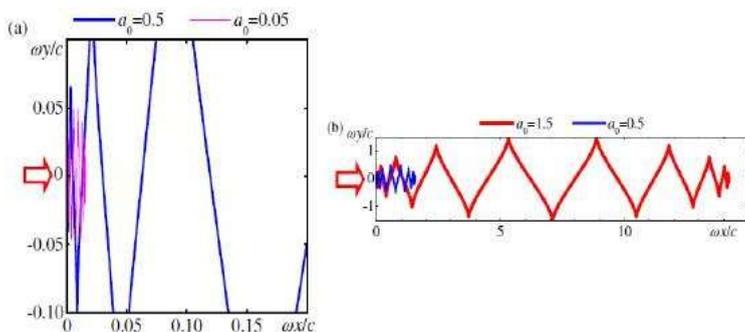


Figura 3. Trajetórias de um elétron no vácuo em um dado campo gerado por um pulso laser ultracurtolinearmente polarizado, de amplitude relativa a_0 e duração $\tau_0 = 24/\omega$ (10 fs para $\lambda = 800$ nm); o laser é incidente a partir da esquerda; o máximo deslocamento do elétron perpendicular a propagação do pulso é $a_0 c/\omega$, enquanto o deslocamento para a frente é proporcional a $a^2 \tau c$. (a) As amplitudes são $a_0 = 0,05$ e $0,5$; (b) $a_0 = 0,5$ e $1,5$; em cada diagrama, as escalas horizontal e vertical são iguais; para $a_0 = 0,05$ a intensidade é muito menor que a intensidade relativística e o deslocamento transversal é muito maior que o para a frente em cada período; para $a_0 = 1,5$ a intensidade é relativística ($\sim 3 \cdot 10^{18}$ W/cm² para comprimentos de onda de aproximadamente 1 μm e $2,1 \cdot 10^{18}$ W/cm² para 800 nm) e o deslocamento longitudinal excede o transversal.

Um excelente trabalho de revisão do processo de aceleração de elétrons pelo campo do esteira do Laser (wakefield) pode ser encontrado na revisão de Faure et al^[9].

Os cátions remanescentes, por outro lado, sofrem a repulsão colombiana e também são atraídos pela nuvem eletrônica que está se movendo com uma velocidade próxima da velocidade da luz, formando uma nova bainha de cargas positivas, que segue, em menor velocidade, a bainha carregada negativamente, sendo também acelerada^[10]. Esta aceleração se dá no campo formado entre as duas nuvens de cargas em movimento no rastro do pulso e é denominada wakefield. Além deste modelo de entendimento, existem outros que são apropriados para diferentes intensidades e natureza dos alvos^[10], como a espessura, e o estado da matéria, etc.) e o modelo mais aceito atualmente, denominado Target Normal Sheath Acceleration (TNSA)^[11].

Existem outros modelos mais complexos para diferentes condições como intensidade, polarização do feixe, espessura do alvo, etc. que são o regime SCSF^[11, 12], o regime de explosão coulombiana^[13], e o regime de aceleração por pressão de radiação^[14, 15].

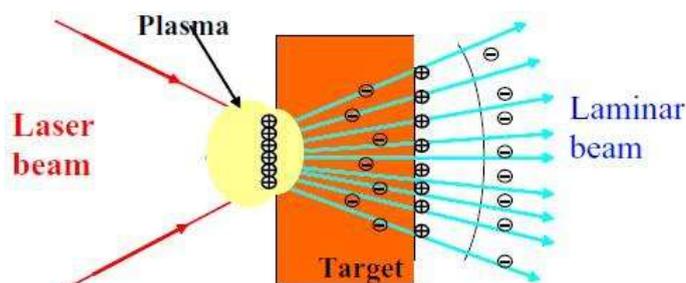


Figura 4. Esquema do plasma formado por um pulso de laser de alta intensidade produzindo feixes de elétrons relativísticos e feixe de íons, incluindo os prótons^[8].

Cargas positivas de menor massa, como os prótons, são acelerados mais fortemente e atingem energias cinéticas elevadas. Nestas condições, elétrons já foram acelerados até

GeV^[16-18] e prótons acelerados a quase uma centena de MeV, com o esquema mostrado na figura 4

A figura 5 mostra uma composição de resultados das energias já atingidas por prótons no processo de aceleração por laser. Estas energias já estão próximas de 100 MeV.

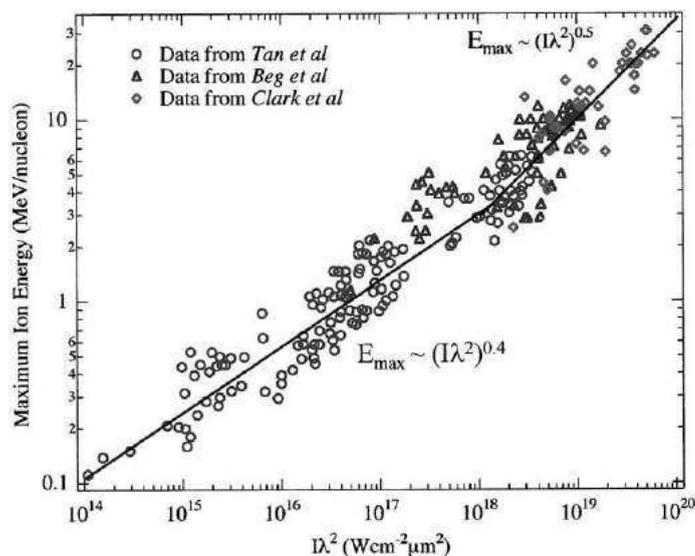


Figura 5. Energia cinética dos prótons em função da intensidade I vezes o comprimento de onda ao quadrado^[19-21].

O desenvolvimento de aceleradores de partículas carregadas (elétrons e prótons) para uso em medicina permitirá o acesso mais viável (menor espaço e menor custo) para tratamentos e diagnósticos de primeira qualidade, particularmente no combate ao câncer, com enorme benefício para os pacientes menos afortunados. Prótons acelerados pelos mecanismos descritos acima foram capazes de produzir reações nucleares numa demonstração clara de suas potencialidades[22]. A consolidação da tecnologia de aceleração de partículas a laser viabilizará seu uso em medicina para países como o Brasil.

O IPEN/CNEN-SP possui o laser mais intenso do hemisfério sul. Este laser teve sua conclusão em 2006 e pode ser modernizado para atingir intensidades (10¹⁸ W/cm²) relativísticas e até, com algumas modificações, atingir altas intensidades, ou seja, intensidades da ordem de 10¹⁹ W/cm², se utilizarmos óptica adaptativa. Este tipo de óptica corrige dinamicamente possíveis aberrações do sistema de focalização. Nestas intensidades, é possível, com os alvos corretos, se acelerar prótons a energias cinéticas de 10 MeV, mesmo aténs de se contar com sistemas laser de PW que atingiram energias de 100 de MeV. Este nível de energia já é suficiente para produzir radioisótopos de meia vida curta em topo de mesa, com pode ser visto na figura 6, onde a secção de choque de reação de pick-up de prótons é mostrada em função da energia cinética dos mesmos. Entre as possíveis reações nucleares[23] estão as que produzem os radioisótopos ¹⁸F, ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹²⁴I e ⁶⁴Cu, usados em técnicas de PET-CT.

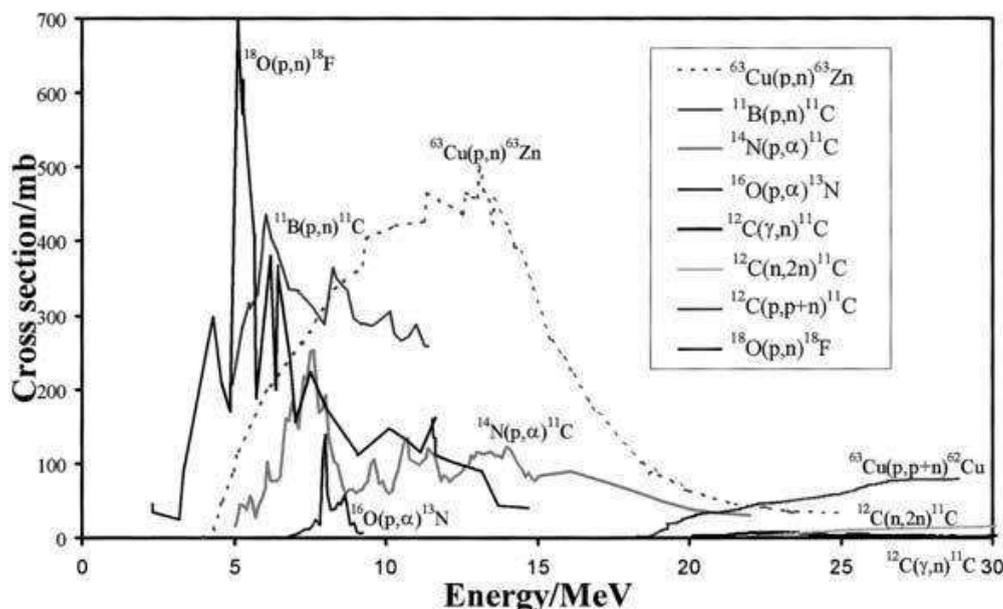


Figura 6. Secção de choque de vários elementos em função da energia cinética do próton

Por uma iniciativa da FAPESP fui o representante Brasileiro num workshop sobre Lasers de Alta intensidade, em janeiro de 2001, num processo que vinha sendo discutido pela OECD (*The Organisation for Economic Co-operation and Development*) no seu Fórum Global de Ciência^[24]. Neste workshop decidiu-se pela criação de um comitê internacional neste tema, o ICUIL - *International Committee on Ultra-High Intensity Lasers*^[25], que faz parte da IPAP (*International Union of Pure and Applied Physics*^[26]), do qual faço parte desde a fundação. Em particular, o desenvolvimento de aceleradores a laser deu origem a um esforço conjunto entre a comunidade de lasers de alta intensidade e a comunidade de acelerador (ICFA-*International Committee for Future Accelerators*)^[27] e dentro destes desenvolvimentos foi criado um Relatório^[28] do departamento de Energia Norte-americano (2016) que aponta na direção de utilizar lasers para acelerar partículas em altas energias em sistemas compactos^[28], pois há uma redução significativa em dimensões e custos e manutenção destes aceleradores a lasers. Um excelente artigo de revisão foi recentemente divulgado^[29]. Um relatório consensual envolvendo a Academia de Ciências, a Academia de Medicina e a Academi de Engenharia vieram corroborar e instituir uma política de desenvolvimento destes lasers recentemente (outubro de 2018).

A terapia denominada Protonterapia foi proposta em 1946 para tratamento de tumores profundos, tipicamente encontrados na estrutura cerebral^[30, 31]. Este uso decorre das características da interação dos prótons com o tecido biológico. A figura 7 exemplifica esta interação, mostrando que o feixe deposita sua energia de destruição do tecido no fim de sua trajetória, preservando mais o tecido que se encontra em sua trajetória. Desta forma, o conceito de usar aceleradores a laser para uso em medicina encontrou terreno fértil. Assim, vários artigos científicos de revisão e livros já descrevem a utilização de lasers para aceleração de partículas^[8, 29]. Por outro lado, a detecção e o tratamento, do câncer são inicialmente assistidos por instalações de raios-X e aceleradores de partículas convencionais de custo elevado. Tais instalações permanecem inacessíveis a países em desenvolvimento^[32]. Aceleradores baseados em laser oferecem alternativas mais barata e compactas quando comparadas a aceleradores convencionais.

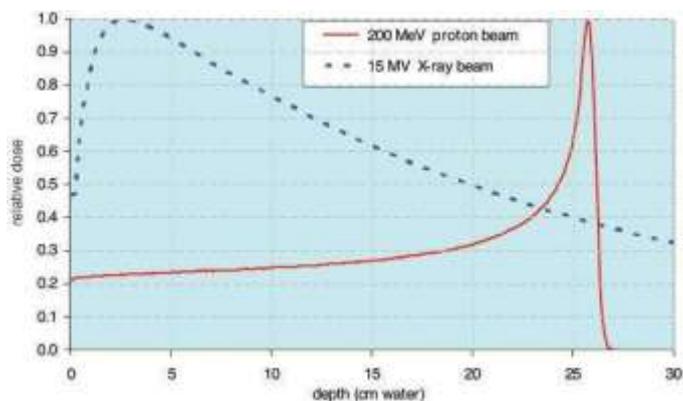


Figura 7. Perda de energia de feixe de prótons e de raios X em tecido biológico. Energia cinética de 200 MeV. O pico de Bragg ocorre em aproximadamente 25 cm dentro do tecido (curva em vermelho) quando o próton tem 200 MeV. Em preto a perda de energia de feixe de raios X, cujo máximo ocorre perto do início do tecido.

Este projeto de P&D pretende desenvolver aceleradores compactos, da próxima geração, para desenvolver aplicações na área médica. Este projeto compreenderá esforços de várias áreas, tratando-se de um projeto multidisciplinar. Muitas destas áreas já existem no IPEN, como a de lasers de alta potência, que produziu o laser mais potente do hemisfério sul. Há também competência nos outros institutos da CNEN. Na figura 6 é mostrado o segundo módulo de amplificação, totalmente desenvolvido no IPEN^[33], com potência de 0,5 TW.

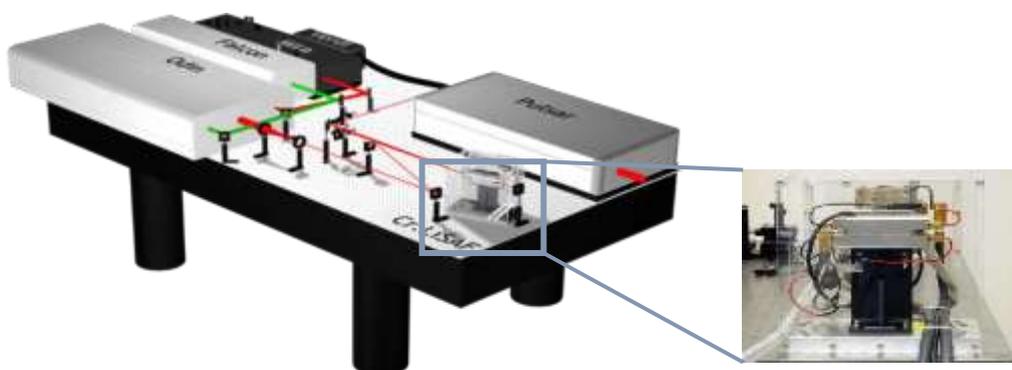


Figura 8. Cavidade amplificadora híbrida do sistema de ½ TW brasileiro.

Este projeto apresenta uma sinergia com o laboratório do LNLS, que tem interesse no desenvolvimento de novos aceleradores de partículas, a exemplo do LNLS e do projeto Sirius, que são aceleradores tipo Síncrotron, de elétrons. Além disso, esta área abrange a área de física nuclear, que tem especialistas tanto no IPEN como em outros institutos da CNEN ou da Universidade, a área de proteção radiológica, a área de tecnologia da radiações, a área de engenharia nuclear, tanto para concepção de rotinas de irradiação como de proteção radiológica, a área de materiais que envolverá nanotecnologia e

dispositivos fotônicos, disponível tanto nos institutos da CNEN, como o IPEN, como no CNPEM, no Laboratório de Nanotecnologia, além de estar situado em um ambiente próprio para o manuseio de radiação como é o IPEN. Esta é uma técnica que pode também ser complementar e associada a de espalção para mitigar a longa vida dos radioisótopos frutos da fissão nuclear em reatores. Estes desenvolvimentos serão feitos principalmente em colaboração com a Diretoria de Radiofarmácia do IPEN, pois o Brasil tem uma medicina nuclear desenvolvida (5% do consumo mundial) baseada numa Radiofarmácia que foi pioneira e responde pela quase totalidade de produção de radiofármacos do Brasil (situada no IPEN-CNEN/SP) e já contando com participação privadas na produção e uso clínico destes radioisótopos. A classe médica tem uma parceria longa e duradoura na medicina nuclear e tem no IPEN e na CNEN um grande parceiro. Além disso, procurar-se-á desenvolver uma parceria com as Universidades para internalizar este conhecimento no arcabouço de ensinamentos de física, além das unidades de pós-graduação da CNEN. Uma das mais importantes aplicações de aceleradores a laser é na medicina e já existem várias iniciativas^[23, 34] para implementá-la. Apesar de todos os avanços, ainda existem muitos desafios científicos e tecnológicos para serem superados^[31]. Existem centenas de laboratórios no mundo que apresentam estas intensidades (veja o mapa^[35]), porém nenhum no hemisfério sul. Existem várias iniciativas de infraestrutura de pesquisa que compreendem lasers de grande porte, com potências na ordem de PW, como o ELI Consortium^[36], além de iniciativas locais como na França, Alemanha^[37], Estados Unidos (várias), Suécia, Coreia, várias no Reino Unido (e.g. o *Central Laser Facility*, do RCUK – Conselho de Pesquisa do Reino Unido)^[38, 39]. Existem muitas iniciativas para a instalação de sistemas protótipos de aceleradores a laser para uso em medicina, dentre eles são conhecidos^[40]:

Laboratoire d'Optique Appliquée - LOA, Palaiseau, France
Ion Acceleration Program at BNL ATF and UCLA
OncoRay - National Center for Radiation Research in Oncology, Dresden
Laser-Acceleration Studies at JAEA in Japan
The Munich Centre for Advanced Photonics (MAP)
ELIMED Prague
Selcuk/Strathclyde Consortium Konya, Turkey
Fox Chase Cancer Center, USA

Tabela 1. Laboratórios e clínicas que estão desenvolvendo aceleradores a laser para terapias oncológicas.

Dada a gravidade de alguns tumores, houve recentemente uma discussão no âmbito do Governo do Estado de São Paulo sobre a possibilidade de se instalar no complexo do Hospital das Clínicas um acelerador convencional para protonterapia, porém esta estrutura tem um custo de no mínimo^[32] US\$ 200.000.000, além de ocupar um espaço enorme. Este valor do empreendimento é impeditivo para sua viabilidade em países em desenvolvimento. Atualmente existem 39 instalações convencionais desta natureza no mundo, somente nos países desenvolvidos. O custo estimado de uma nova tecnologia a Laser a ser desenvolvida é esperado de ser uma ordem de magnitude menor que a tecnologia convencional existente. Apesar de estar no seu nascimento, esta nova tecnologia de aceleração já teve seus primeiros princípios demonstrados; entretanto ainda não se transformou em uma tecnologia corrente, necessitando ainda de muitos avanços, permitindo geração de conhecimento e inovações.

Como apresentado na Fig. 5, quando as partículas estão no processo final de perda de energia e, portanto, em sua parada, é que há a maior perda de energia para o material (pico de Bragg). Assim, apesar de haver destruição de tecido na suja trajetória até o alvo, a maior destruição ocorrerá na região do tumor, que pode ser calculada a priori. Tipicamente prótons de 200 MeV penetram 25 cm no tecido biológico, permitindo atingir praticamente todas as áreas possíveis do corpo humano. Atualmente prótons são acelerados por aceleradores convencionais (ciclotrons). Este tratamento requer uma largura de banda estreita da energia dos prótons (tipicamente 1%) o que é difícil de se conseguir até o momento com aceleradores a laser, apesar dos inúmeros avanços já obtidos[41-43].

O uso de laser como aceleradores para protonterapia precisa de mais avanços, e resultados recentes com o uso de alvos líquidos de grande densidade mostraram resultados de aceleração de prótons a 2 MeV com lasers de poucos mJ de energia de pulso a altas taxas de repetição[44]. Este resultado inédito cria perspectivas de aceleração nos valores precisos para reações nucleares e em taxas de repetição bastante adequadas. Para caminhar nesta direção é preciso avançar no conhecimento fundamental destes novos processos.

Apesar de laser de grande potência já poderem acelerar prótons à quase uma centena de MeV, é necessário, para fins práticos, que sua energia atinja 200 MeV com largura de banda estreita e direcionalidade. Recentemente, o acoplamento de lasers de alta intensidade foi muito melhorado com o uso de alvos sólidos nano-estruturados (nanofios), criando uma nova perspectiva que devemos explorar[45]. Um artigo de revisão sobre as perspectivas de lasers de alta intensidade pode se encontra na revisão de Philip Bucksbaum[46].

Objetivo Geral

Uso de lasers como de aceleradores compactos de partículas: possíveis usos em medicina

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. Viagens do grupo brasileiro ao exterior

Local	Período	Objetivo (membros do grupo)	Recursos de passagens e diárias
USA	7 dias	Participação em seminários e visita a laboratórios	0

Europa	7 dias	Participação em seminários e visita a laboratórios. Participar do Encontro do ICUIL	0
Asia	9 dias	Participação em seminários e visita a laboratórios	0
USA	7 dias	Participação em seminários e visita a laboratórios. Participar do Encontro do ICUIL	0
Europa	7 dias	Participação em seminários e visita a laboratórios	0
Asia	7 dias	Participação em seminários e visita a laboratórios. Participar do Encontro do ICUIL	0
USA	7 dias	Participação em seminários e visita a laboratórios	0
Europa	7 dias	Participação em seminários e visita a laboratórios. Participar do Encontro do ICUIL	0
Asia	7 dias	Participação em seminários e visita a laboratórios. Participar do Encontro do ICUIL	0

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

local	período	objetivo	custo
IPEN	10 dias	Pesquisador para realizar experiência conjunta. Ministrar seminários e minicursos	0
IPEN	15 dias	Técnico para instalar o novo laser	0
IPEN	10 dias	Pesquisador para realizar experiência conjunta. Ministrar seminários e minicursos	0
IPEN	10 dias	Pesquisador para realizar experiência conjunta. Ministrar seminários e minicursos	0

IPEN	15 dias	Técnico para instalar novo laser ou novo sistema	0
------	---------	--	---

As atividades típicas desta ação dependem de especialistas externos com titulação de doutor e acima, não cobertas com as modalidades de bolsa PCI brasileiras.

O bolsista fará parte de um grupo de pesquisadores cuja equipe consiste de: Dr. Nilson Dias Vieira Junior (coordenador)
Dr: Ricardo Elgul Samad (pesquisador)
Dr. Wagner de Rossi (pesquisador do IPEN, chefe do CLA)
Dr. Edison Puig Maldonado (docente do ITA)
MsC. Armando Zuffi (doutorando USP/IPEN)
Dr. Sudeep Banerji (Univ. Nebraska-Lincoln) e equipe Pós-doc FAPESP (a contratar)
Dr. Roger Chammas – oncologista da USP.
MsC. Fabio Bittencourt Dutra Tabacow (bolsista PCI)

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
Física	Física de laser, nuclear e de plasma	1, 2 e 3	D-C	36	3

Atividades de Execução

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

Objetivo Específico 1:

Acelerar elétrons a energias relativísticas em alvos gasosos e gerar radiação X com fontes pontuais.

A primeira fase consiste em acelerar elétrons a energias da ordem de MeV com esta nova tecnologia e viabilizar suas aplicações mais imediatas, tais como geração de raios X por fontes de pequenas dimensões e feixes de elétrons com energias relativísticas. Esta fase será realizada em nossos laboratórios que possuem uma infraestrutura única no país, com pequenos aprimoramentos.

Para que este objetivo seja alcançado, devem-se atingir as metas a seguir:

1. Projeto e fabricação de bico injetor de gás (alvo móvel).

2. Caracterização de jatos de gás (interferômetro e imagem Schlieren).
3. Projeto e fabricação de câmara de vácuo para instalação de bico de gás, do sistema de focalização do feixe e de diagnóstico.
4. Simulações computacionais por elementos finitos (ANSYS 19.0) para dimensionar novos bicos injetores de gás visando homogeneidade de perfis gasosos e diferentes concentrações.
5. Desenho de experimento visando a injeção de elétrons com nosso laser.
6. Configuração do novo amplificador para aprimoramento do sistema laser de TW.
7. Configuração de sistema óptico para nova câmara de vácuo.
8. Geração de plasmas utilizando o novo sistema (bico + câmara de vácuo + laser).
9. Projeto de interferômetro resolvido no tempo para caracterização da dinâmica do plasma.
10. Caracterização do plasma gerado (densidade de elétrons, grau de ionização, homogeneidade).
11. Geração e Detecção espectroscópica de wakefield a partir de plasma.
12. Montagem de um detector de elétrons (cintilador plástico).
13. Montagem de um espectrômetro de energia cinética dos elétrons (espectrômetro Thompson).
14. Introdução de óptica adaptativa.

o sistemático e otimização do processo de aceleração em função de:

1. duração do pulso do laser,
2. largura do pulso do laser,
3. densidade do gás,
4. localização.

geração de raios X. Caracterização espectral e geométrica dos feixes de raios X. Quantificação dos feixes.

Caracterização dos usos dos raios X gerados na medicina por médicos, biólogos e usuários de radiações convencionais.

Como resultados esperados desta etapa, espera-se que a câmara de vácuo e o bico de gás estabeleçam as condições necessárias para a obtenção do regime LPWA – aceleração no plasma por campo da esteira (wakefield) do laser de forma a podermos detectar elétrons acelerados pelo laser e caracterizá-los quanto à sua direcionalidade e a sua dispersão em energia, comparando-os com modelos computacionais já estabelecidos e que estão em implantação por nosso grupo (colega do ITA). Desta forma espera-se caracterizar o feixe de elétrons em sua dependência com os parâmetros do laser e do experimento, alternando o tipo de gás (atômico, biatômico) e suas possíveis ionizações, que determinarão a densidade de plasma produzida pelo laser e compará-la com a densidade crítica que é de $1,7 \cdot 10^{21}$ elétrons/cm³. O parâmetro de injeção eletrônica depende desta densidade. No regime de aceleração possibilitado com o presente laser (que apresenta uma potência inferior a TW), espera-se elétrons com energia relativística ou sub-relativística, o que é suficiente para produzir raios X de MeV de energia por bremsstrahlung. Assim com a conclusão do objetivo 1, espera-se ter uma fonte de elétrons acelerados por laser e sua caracterização.

Em todas as etapas deste desenvolvimento haverá cooperação internacional e seus resultados intermediários e final deverão resultar em trabalhos publicados em periódicos de ampla circulação, além de apresentações em congressos nacionais e internacionais. Será estabelecido o conhecimento necessário para a definição de um laser mais potente para a próxima etapa.

Objetivo Específico 2:

Nesta segunda fase, em função dos resultados obtidos no Objetivo Específico1, definir-se-á um laser com maior potência pico que o laser atual para acelerar elétrons para energias de centenas de MeV, além de prótons e íons a energias de dezenas de MeV, com estas energias poder-se-á estudar reações nucleares de topo de mesa induzidas por feixe de prótons. Será estudada a viabilidade de produção de radioisótopos por reações nucleares induzidas por laser para atender a demanda da classe médica brasileira. Esta etapa exigirá mais recursos, mais pessoal de formação multidisciplinares a definição de um o sítio para sua instalação, que será função da disponibilidade das instalações, seu investimento e manutenção.

Para que este objetivo seja alcançado, devem-se atingir as metas a seguir:

1. Definição de um laser de maior potência pico.
2. Aprimoramento dos modelos de simulações computacionais por elementos finitos (ANSYS 19.0) para desenhar novos bicos injetores de gás e também de líquidos, visando a homogeneidade de perfis e diferentes concentrações.
3. Projeto de bico de injeção de líquido com escoamento supersônico.
4. Fabricação de bico de injeção de líquido para escoamento supersônico.
5. Caracterização do jato de líquido quanto a sua densidade, homogeneidade e composição (interferômetro e imagem Schlieren).
6. Aprimoramento e adaptação da câmara de para aceleração de prótons.
7. Focalização com o auxílio de óptica adaptativa do laser de maior potência pico visando o estabelecimento de plasma com as condições desenhadas no experimento.
8. Instalação da geometria do alvo e seu posicionamento para a aceleração de prótons.
9. Desenvolvimento de um detector de prótons.
10. Estudo das condições de geração de plasma e sua caracterização dinâmica.
11. Montagem de um espectrômetro de energia cinética dos prótons (espectrômetro Thompson).
12. Estudo sistemático do processo de aceleração em função de:
 13. Duração do pulso do laser,
 14. Energia do pulso do laser,
 15. Densidade do gás/líquido,
 16. Focalização.
17. Estudo de alvos com nano estruturas de baixa concentração sólida com as condições experimentais já estabelecidas anteriormente.
18. Adequação das novas condições de alvo gasoso (novo regime de escoamento) para condições próximas a ressonância do LPWA para aceleração de elétrons.

19. Adequação do experimento para a aceleração e detecção de elétrons a energias da ordem de GeV.
20. Otimização do processo de aceleração e detecção de prótons para a sua máxima energias, definição do melhor alvo (líquido ou sólido).
21. Definição das reações nucleares de topo de mesa que podem ser induzidas por feixes de prótons). Otimização em conjunto com os parceiros medicina nuclear.
22. Projeto de sistemas de irradiação a laser para produção de radiofármacos.
23. Caracterização e adequação do feixe de prótons para injeção em estruturas aceleradoras convencionais.
24. Geração de raios X por freamento de prótons.
25. Caracterização dos feixes de raios X gerados;
26. Identificação dos possíveis usos destes raios X em medicina nuclear.
27. Identificação dos pontos de gargalo de aceleração de prótons para energias de centenas de MeV.
28. Definição de um novo laser e um novo desenho de alvo.

Ao fim deste objetivo, espera-se ter acelerado elétrons a centena de MeV, gerado radiação X de seu freamento e já iniciado seu uso em medicina nuclear e outras aplicações como imagens de alta definição de raios x. Espera-se também a obtenção de prótons acelerados à energia de dezena de MeV capazes de realizar reações nucleares de topo de mesa com produção de radioisótopos, em particular de meia vida curta de interesse em medicina nuclear. Será verificada a viabilidade de projetar um sistema compacto e de custo acessível para a produção de radioisótopos de meia vida curta com aceleradores a laser. Todas estas fases devem ser objeto de publicações e divulgação em congressos nacionais e internacionais, com exceção da última fase, que se for demonstrada viável, será objeto de patenteamento no total ou em partes.

Objetivo Específico 3:

Espera-se que neste momento possamos, em conjunto com a comunidade científica internacional e nacional, estabelecer um sistema laser potente o suficiente para permitir seu uso nas aplicações já mencionadas e ir além, com seu uso em formação de plasmas de altíssima temperatura e condições extremas de pressão, campos elétrico, magnético nuclear, proporcionando um primeiro sistema tipo FACILITY para uso de lasers de alta intensidade, permitindo acompanhar e inovar nesta área de pujança mundial.

Nesta terceira fase, pretende-se definir um laser de classe mundial para acelerar prótons à máxima energia possível visando aplicações em protonterapia, que é um desafio global. Esta fase terá custos de centena de milhões de reais, além de uma estrutura própria, a exemplo de outros sítios científicos no mundo e no país.

Para que este objetivo seja alcançado, devem-se atingir as metas a seguir:

1. Aprimoramento do sistema desenvolvido com o objetivo de aumentar a energia de prótons.
2. Detecção do feixe de prótons a energias e caracterização de sua energia.
3. Definição de laser adequado a aceleração de prótons a altas energias.
4. Definição de um sitio para a instalação do novo laser e sistema de blindagem associada.
5. Estudo de prótons acelerados por laser em phantoms.

6. Definição das estratégias médicas de uso dos prótons acelerados por laser em protonterapia.
7. Investigação prospectiva de novos desenvolvimentos com esta categoria de sistema laser

No término deste Objeto específico 3, pretende-se ter uma inserção internacional desta ciência, semelhante a países com desenvolvimento comparável ao

Brasil. E produção acadêmica comparável a eles. Atualmente a contribuição científica dos países abaixo do equador nesta área é nula, incluindo o Brasil.

Cronograma de Atividades

Ano de 2019

Atividade	Jan.	Fev.	Mar	Abril	Mai	Jun.	Jul.	Ago.	Set	Out	Nov.	Dez
1.1	x	x	x	x	x	x	x					
1.2	x	x	x	x	x	x	x					
1.3	x	x	x									
1.4	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
1.5	x	x	x									
1.6	x	x	x									
1.7	x	x	x	x	x	x	x	x	x			
1.8			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
1.9	x	x	x	x	x							
1.10			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
1.11				x	x	x	x	x	x	x	x	x
1.12			x	x	x	x	x	x				
1.13						x	x	x	x			
1.14			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
1.15				x	x	x	x	x	x	x	x	x
1.16										x	x	x
1.17										x	x	x
2.1							x	x	x	x		

Ano de 2020

Atividade	Jan.	Fev.	Mar	Abril	Mai	Jun.	Jul.	Ago.	Set	Out	Nov.	Dez
1.8	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
1.11	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
1.15	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
1.16	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
1.17	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.1												
2.2	x	x	x	x	x	x	x	x	x			
2.3				x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.4							x	x	x	x	x	x
2.5										x	x	x
2.6										x	x	x
2.7											x	x
2.8											x	x
2.9										x	x	x
2.10											x	x
2.11											x	x
2.12												x
2.13	x	x										
2.14							x	x				
2.15			x	x	x	x						
2.16				x	x	x	x					
2.17					x	x	x					
2.18							x	x	x			
2.19								x	x			
2.20									x	x		

2.21											x	x	
2.22											x	x	x
3.1												x	x

Ano de 2021

Atividade	Jan.	Fev.	Mar	Abril	Mai	Jun.	Jul.	Ago.	Set	Out	Nov.	De
2.5	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.6	x	x	x									
2.7	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.8												
2.9	x	x	x	x								
2.10	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.11	x	x	x	x	x	x						
2.12	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.13							x	x	x	x	x	x
2.14	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.15						x	x	x	x	x	x	x
2.16	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.17	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.18												
2.19	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.20	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.21	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.22	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.23	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.24												
3.1	x	x	x	x	x							

3.2					x	x	x					
3.3						x	x	x	x			
3.4												
3.5												
3.6												
3.7												

Ano de 2022

Atividade	Jan.	Fev.	Mar	Abril	Mai	Jun.	Jul.	Ago.	Set	Out	Nov.	De
2.5	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.6												
2.7	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.10	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.11												
2.12	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.13	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.14	x	x	x									
2.15	x	x	x	x	x	x						
2.16	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.17	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.18							x	x	x	x	x	x
2.19									x	x	x	x
2.20	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.21	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.22							x	x	x	x	x	x
2.23									x	x	x	x
2.24										x	x	x

3.1					x	x	x	x	x	x	x	x
3.2					x	x	x	x	x	x	x	x
3.3									x	x	x	x
3.4									x	x	x	x
3.5								x	x	x	x	x
3.6										x	x	x
3.7										x	x	x

Sumário

Atividades	Semestre							
	2019		2020		2021		2022	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Objetivo Específico 1	x	x	x	x				
Atividade Específico 2		x	x	x	x	x	x	x
Atividade Específica 3							x	x

Produtos

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

Os produtos são classificados em:

Artigo: artigos científicos a serem publicados em revistas indexadas revisadas pelos pares;

Hardware: incorporação de sistemas, técnicas, simulações, dispositivos nos arranjos experimentais;

Concepção: definição de novos rumos, novas experimentos ou possíveis usos.

Ano de 2019

Atividade	Produto
1.7	hardware
1.8	hardware

1.9	Trabalho em conferência
1.10	Trabalho em conferência, artigo
1.11	artigo
1.12	hardware
1.13	hardware
1.14	Trabalho em conferência
1.15	artigo
1.16	Artigo
1.17	Trabalho em conferência

Ano de 2020

Atividade	Produto
1.8	hardware
1.11	Trabalho em conferência
1.15	Trabalho em conferência, artigo
1.16	artigo
1.17	hardware
2.1	Projeto de concepção
2.2	Trabalho em conferência
2.3	hardware
2.4	hardware
2.5	hardware , Trabalho em conferência
2.6	hardware
2.7	Trabalho em conferência
2.8	Trabalho em conferência
2.9	hardware
2.10	artigo

2.11	hardware
2.12	artigo
2.13	artigo
2.14	Trabalho em conferência
2.15	Hardware, Patente
2.16	Trabalho em conferência
2.17	Concepção
2.18	Concepção, patente
2.19	Concepção
2.20	hardware
2.21	Trabalho em conferência
2.22	Trabalho em conferência
2.23	Concepção
2.24	Concepção
3.1	Trabalho em conferência

Ano de 2021

Atividade	Produto
2.5	Trabalho em conferência
2.6	hardware
2.7	hardware
2.8	hardware
2.9	hardware
2.10	artigo
2.11	hardware
2.12	artigo
2.13	artigo

2.14	Trabalho de conferência
2.15	artigo
2.16	Trabalho de conferência
2.17	Concepção
2.18	Concepção
2.19	Trabalho de conferência
2.20	hardware
2.21	Trabalho de conferência
2.22	Concepção
2.23	Concepção
2.24	Concepção
3.1	Concepção
3.2	Artigo, patente
3.3	Concepção
3.4	Concepção
3.5	Artigo
3.6	Concepção
3.7	Concepção

Ano de 2022

Atividade	Produto
2.5	hardware
2.6	hardware
2.7	hardware
2.10	Artigo
2.11	hardware
2.12	Artigo

2.13	Artigo
2.14	Artigo
2.15	hardware
2.16	Artigo
2.17	Concepção
2.18	Concepção
2.19	Concepção
2.20	hardware
2.21	Artigo
2.22	Concepção
2.23	Concepção
2.24	Concepção
3.1	Concepção
3.2	Artigo
3.3	Concepção
3.4	Concepção
3.5	Artigo
3.6	Concepção
3.7	Concepção

Resultados Esperados

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

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023

Estabelecimento de técnica inédita de aceleração de elétrons no país	1	Feixe de elétrons com energias relativísticas	x	x			
Geração de raios X por fontes pontuais	1	Indicador 1	X	X	X	x	
Estabelecimento de técnica inédita de aceleração de prótons no país	2	Feixes de prótons e sua quantificação		x	x	x	x
Testes de reações nucleares por aceleração com lasers	2	Produção de radioisótopos e sua quantificação			Xx	X	X
Aumento da energia dos prótons acelerados por laser	3	Feixe de prótons e sua quantificação				X	x

Recursos Solicitados

Apresentar a totalidade de recursos solicitados para o Subprograma de Capacitação Institucional.

Custeio:

Recursos de custeio destinados exclusivamente 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, **por ano.**

Custeio	Valor (R\$)
Diárias	0
Passagens	0
Total (R\$)	0

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

Nobelprize.Org" (2017), retrieved 2017, <http://www.nobelprize.org/>.

D. Strickland and G. Mourou, "Compression of amplified chirped optical pulses," *Opt. Commun.* 56, 219- 221 (1985).

B. C. Stuart, M. D. Feit, S. Herman, A. M. Rubenchik, B. W. Shore, and M. D. Perry, "Nanosecond-to- femtosecond laser-induced breakdown in dielectrics," *Physical Review B* 53, 1749-1761 (1996).

S. W. Bahk, P. Rousseau, T. A. Planchon, V. Chvykov, G. Kalintchenko, A. Maksimchuk, G. A. Mourou, and V. Yanovsky, "Generation and characterization of the highest laser intensities (1022 w/cm²)," *Opt. Lett.* 29, 2837-2839 (2004).

A. S. Kornev and B. A. Zon, "Keldysh theory of tunnel ionization of an atom in a few-cycle laser pulse field," *Physical Review A* 85, (2012).

T. Tajima and J. M. Dawson, "Laser electron-accelerator," *Phys. Rev. Lett.* 43, 267-270 (1979).

S. V. Bulanov, I. N. Inovenkov, V. I. Kirsanov, N. M. Naumova, and A. S. Sakharov, "Nonlinear depletion of ultrashort and relativistically strong laser-pulses in an underdense plasma," *Phys. Fluids B-Plasma* 4, 1935-1942 (1992).

H. Daido, M. Nishiuchi, and A. S. Pirozhkov, "Review of laser-driven ion sources and their applications," *Reports on Progress in Physics* 75, (2012).

J. Faure, D. Gustas, D. Guénot, A. Vernier, F. Böhle, M. Ouillé, S. Haessler, R. Lopez-Martens, and A. Lifschitz, "A review of recent progress on laser-plasma acceleration at khz repetition rate," *Plasma Physics and Controlled Fusion* 61, 014012 (2019).

S. C. Wilks, A. B. Langdon, T. E. Cowan, M. Roth, M. Singh, S. Hatchett, M. H. Key, D. Pennington, A. MacKinnon, and R. A. Snavely, "Energetic proton generation in ultra-intense laser-solid interactions," *Phys. Plasmas* 8, 542-549 (2001).

M. Nishiuchi, A. Fukumi, H. Daido, Z. Li, A. Sagisaka, K. Ogura, S. Orimo, M. Kado, Y. Hayashi, M. Mori, S. V. Bulanov, T. Esirkepov, K. Nemoto, Y. Oishi, T. Nayuki, T. Fujii, A. Noda, Y. Iwashita, T. Shirai, and S. Nakamura, "The laser proton acceleration in the strong charge separation regime," *Phys. Lett. A* 357, 339-344 (2006).

M. Passoni and M. Lontano, "Theory of light-ion acceleration driven by a strong charge separation," *Phys. Rev. Lett.* 101, (2008).

T. Esirkepov, M. Yamagiwa, and T. Tajima, "Laser ion-acceleration scaling laws seen in multiparametric particle-in-cell simulations," *Phys. Rev. Lett.* 96, (2006).

T. Esirkepov, M. Borghesi, S. V. Bulanov, G. Mourou, and T. Tajima, "Highly efficient relativistic-ion generation in the laser-piston regime," *Phys. Rev. Lett.* 92, (2004).

V. I. Veksler, "Coherent principle of acceleration of charged particles," in *Symposium du CERN sur les Accélérateurs de Haute Energie et la Physique des Mesons π* , (CERN, 1956), 80-83.

C. G. R. Geddes, C. Toth, J. van Tilborg, E. Esarey, C. B. Schroeder, D. Bruhwiler, C. Nieter, J. Cary, and W. P. Leemans, "High-quality electron beams from a laser wakefield accelerator using plasma-channel guiding," *Nature* 431, 538-541 (2004).

S. P. D. Mangles, C. D. Murphy, Z. Najmudin, A. G. R. Thomas, J. L. Collier, A. E. Dangor, E. J. Divall, P. S. Foster, J. G. Gallacher, C. J. Hooker, D. A. Jaroszynski, A. J. Langley, W. B. Mori, P. A. Norreys, F. S. Tsung, R. Viskup, B. R. Walton, and K. Krushelnick, "Monoenergetic beams of relativistic electrons from intense laser-plasma interactions," *Nature* 431, 535-538 (2004).

J. Faure, Y. Glinec, A. Pukhov, S. Kiselev, S. Gordienko, E. Lefebvre, J. P. Rousseau, F. Burgy, and V. Malka, "A laser-plasma accelerator producing monoenergetic electron beams," *Nature* 431, 541-544 (2004).

F. N. Beg, A. R. Bell, A. E. Dangor, C. N. Danson, A. P. Fews, M. E. Glinsky, B. A. Hammel, P. Lee, P. Norreys, and M. Tatarakis, "A study of picosecond laser-solid interactions up to 10^{19} w cm⁻²," *Phys. Plasmas* 4, 447-457 (1997).

K. Krushelnick, E. L. Clark, M. Zepf, J. R. Davies, F. N. Beg, A. Machacek, M. I. K. Santala, M. Tatarakis, I. Watts, P. A. Norreys, and A. E. Dangor, "Energetic proton production from relativistic laser interaction with high density plasmas," *Phys. Plasmas* 7, 2055-2061 (2000).

E. L. Clark, K. Krushelnick, M. Zepf, F. N. Beg, M. Tatarakis, A. Machacek, M. I. K. Santala, I. Watts, P. Norreys, and A. E. Dangor, "Energetic heavy-ion and proton generation from ultraintense laser-plasma interactions with solids," *Phys. Rev. Lett.* 85, 1654-1657 (2000).

K. Nemoto, A. Maksimchuk, S. Banerjee, K. Flippo, G. Mourou, D. Umstadter, and V. Y. Bychenkov, "Laser-triggered ion acceleration and table top isotope production," *Appl. Phys. Lett.* 78, 595-597 (2001).

K. W. D. Ledingham, P. R. Bolton, N. Shikazono, and C. M. C. Ma, "Towards laser driven hadron cancer radiotherapy: A review of progress," *Applied Sciences-Basel* 4, 402-443 (2014).

ICUIL, "High intensity laser, photon research, short pulse laser" (2017),
retrieved <http://www.icuil.org/about-icuil/history.html#detail>;

ICUIL, "International committee on ultrahigh intensity lasers germany" (2017), retrieved 2017, <http://www.icuil.org/>.

IUPAP, "Iupap: The international union of pure and applied physics" (2017), retrieved 2017, <http://iupap.org/>.

ICFA, "International committee for future accelerators" (2017), retrieved 2017, <http://icfa.fnal.gov/>.

U.S. Department of Energy - Office of Science, "Advanced accelerator development strategy report," (2016) (https://science.energy.gov/~media/hep/pdf/accelerator-rd-stewardship/Advanced_Accelerator_Development_Strategy_Report.pdf).

T. Tajima, K. Nakajima, and G. Mourou, "Laser acceleration," *Rivista Del Nuovo Cimento* 40, 33-U102 (2017).

- R. R. Wilson, "Radiological use of fast protons," *Radiology* 47, 487-491 (1946).
- U. Linz and J. Alonso, "What will it take for laser driven proton accelerators to be applied to tumor therapy?," *Phys. Rev. Spec. Top.-Ac.* 10, (2007).
- A. Peeters, J. P. C. Grutters, M. Pijls-Johannesma, S. Reimoser, D. De Ruyscher, J. L. Severens, M. A. Joore, and P. Lambin, "How costly is particle therapy? Cost analysis of external beam radiotherapy with carbon-ions, protons and photons," *Radiother. Oncol.* 95, 45-53 (2010).
- R. E. Samad, G. E. C. Nogueira, S. L. Baldochi, and N. D. Vieira, "Development of a lamp-pumped Cr³⁺:LiSAF laser operating at 20Hz for a terawatt CPA system," in *Laser beam control and applications*, A. V. Kudryashov, A. H. Paxton, V. S. Ilchenko, A. Giesen, D. Nickel, S. J. Davis, M. C. Heaven and J. T. Schriempf, eds. (2006).
- A. Giulietti, "Laser-driven particle acceleration towards radiobiology and medicine," in *Biological and medical physics, biomedical engineering*, (Springer, Switzerland, 2016), Vol. 1 online resource (xviii, 320 pages).
- ICUIL, "Laser lab, intense laser labs world wide committee " (2017), retrieved 2017, <http://www.icuil.org/activities/laser-labs.html>.
- "Eli delivery consortium | home" (2017), retrieved 2017, <https://eli-laser.eu/>.
- Helmholtz Institute Jena, "Laser electron acceleration - helmholtz institute jena, germany", retrieved 2017, https://www.hi-jena.de/en/research_areas/laser_particle_acceleration/laser_electron_acceleration/.
- ICUIL, "Particle & radiation application, particles accelerator" (2017), retrieved 2017, <http://www.icuil.org/activities/facilities.html>.
- C. L. Facility, "Clf laser-driven ion acceleration" (2017), retrieved 2017, <https://www.clf.stfc.ac.uk/Pages/Laser-driven-Ion-Acceleration.aspx>.
- "High power laser technology for accelerators", in *ICFA Beam Dynamics Newsletter*, (2011), p. 10-88, icfa-bd.kek.jp/WhitePaper_final.pdf
- M. Sheehan, C. Timlin, K. Peach, A. Binik, W. Puthenparampil, M. Lodge, S. Kehoe, M. Brada, N. Burnet, S. Clarke, A. Crellin, M. Dunn, P. Fossati, S. Harris, M. Hocken, T. Hope, J. Ives, T. Kamada, A. J. London, R. Miller, M. Parker, M. Pijls-Johannesma, J. Savulescu, S. Short, L. Skene, H. Tsujii, J. Tuan, and C. Weijer, "Position statement on ethics, equipoise and research on charged particle radiation therapy," *J. Med. Ethics* 40, 572-575 (2014).
- R. C. Miller, M. Lodge, M. H. Murad, and B. Jones, "Controversies in clinical trials in proton radiotherapy: The present and the future," *Seminars in Radiation Oncology* 23, 127-133 (2013).
- K. Epstein, "Is spending on proton beam therapy for cancer going too far, too fast?," *Brit. Med. J.* 344, (2012).

J. T. Morrison, S. Feister, K. D. Frische, D. R. Austin, G. K. Ngirmang, N. R. Murphy, C. Orban, E. A. Chowdhury, and W. M. Roquemore, "Mev proton acceleration at khz repetition rate from ultra-intense laser liquid interaction," *New Journal of Physics* 20, 022001 (2018).

Y. Wang, S. Wang, A. Rockwood, B. M. Luther, R. Hollinger, A. Curtis, C. Calvi, C. S. Menoni, and J. J. Rocca, "0.85 pw laser operation at 3.3 hz and high-contrast ultrahigh-intensity $\lambda = 400$ nm second-harmonic beamline," *Opt Lett* 42, 3828-3831 (2017).
46. "<16-18_opn_05_18.Pdf>."

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.26	INSTITUTO DE PESQUISA ENERGÉTICAS E NUCLEARES - IPEN
	TÍTULO DO PROJETO: Desenvolvimento de Fontes Radioativas para Nanobraquiterapia.

Introdução

O câncer é um conjunto de mais de 100 doenças que tem em comum o crescimento desordenado de células que envolvem tecidos e órgãos, podendo ou não espalhar-se para outras regiões do corpo (metástase)¹. Ocorre de forma esporádica ou hereditária, já que tem início com danos no DNA. Qualquer célula normal pode ser sítio de origem de um processo neoplásico que pode se desenvolver de várias formas ao longo de muitos anos.

Existem muitos tipos de tratamentos para o câncer. O tipo de tratamento que o paciente recebe vai depender do tipo de câncer que padece e como este avança². Algumas pessoas com câncer podem ter apenas um tratamento. Entretanto a maioria das pessoas tem uma combinação de tratamentos, tais como cirurgia com quimioterapia ou radioterapia. Os principais métodos aplicados no tratamento do câncer são os seguintes:

- Cirurgia, é um procedimento no qual cirurgião remove o câncer do corpo.
- Quimioterapia para câncer no qual são usadas drogas para eliminar as células cancerígenas.
- Imunoterapia é um tipo de tratamento para câncer o qual ajuda o sistema imunológico a lutar contra o câncer.
- Terapia direcionada, é um tipo de tratamento para o câncer que tem como alvo as mudanças nas células cancerígenas que as ajudam a crescer.
- Terapia hormonal, é um tratamento que retarda ou interrompe o crescimento de cânceres de mama e próstata que usam hormônios para crescer.
- Transplante de células-tronco, são procedimentos que restauram células-tronco formadoras de sangue em pacientes com câncer que tiveram as suas destruídas por doses muito altas de quimioterapia ou radioterapia.
- Medicina de precisão, é um método que ajuda os médicos a selecionar os tratamentos com base na compreensão genética de sua doença.
- Radioterapia, é um tipo de tratamento para câncer no qual são usadas altas doses de radiação para eliminar as células cancerígenas e diminuir o tumor. A radiação pode ser produzida por uma máquina externa ao corpo ou pela colocação de material que emite radiação dentro da próstata (Braquiterapia).

O considerável aumento no número de pessoas diagnosticadas com câncer tem levado a uma necessidade crescente de melhores opções de tratamento que podem oferecer excelentes taxas de cura com efeitos colaterais mínimos a um baixo custo. A braquiterapia tem inúmeras vantagens sobre outras opções de tratamento:

- Maiores taxas de cura que a cirurgia ou a radiação de feixe externo;
- Com os implantes de sementes, não são necessárias incisões ou pontos;
- Menores taxas de incontinência frente a cirurgia;
- Só um 25 % dos pacientes com braquiterapia frente a um 50 % da cirurgia apresenta uma diminuição na função sexual;

- Baixas taxas de irritação intestinal;
- Os pacientes podem retomar a atividade normal dentro de um dia;
- A perda de sangue é mínima durante o implante;
- Em relação a outros tratamentos, a braquiterapia é geralmente mais econômica³.

A combinação das tecnologias de nanopartículas e braquiterapia resultou em um novo campo de pesquisa. A área é inovadora e promissora, porém pouco estudada devido aos altos requisitos de segurança e a necessidade de equipe e equipamentos especializados. Aproveitando as condições favoráveis do IPEN e a experiência dos pesquisadores envolvidos, este projeto tem os seguintes objetivos:

Objetivo Geral

Os objetivos deste trabalho são o estudo e desenvolvimento de nanopartículas radioativas para utilização no tratamento de câncer, visando unir as vantagens da braquiterapia com a nanotecnologia para implementar uma nova modalidade de tratamento de câncer, permitindo também a criação de uma nova linha de pesquisa atrelada ao grupo de produção de fontes para braquiterapia do IPEN.

Este projeto se insere na atividade 230 “Fontes Radioativas e Aplicações das Radiações na Saúde”, do Plano Diretor do IPEN-CNEN/SP.

Objetivos Específicos

Objetivo Específico 1:

Estudo da ativação no reator IEA-R1.

Objetivo Específico 2:

Desenvolvimento da reação de síntese de nanopartículas pela rota química.

Objetivo Específico 3:

Caracterização morfológica das nanopartículas obtidas pela rota química, partindo de ouro 99,999 % e usando H_{Au}Cl₄.

Objetivo Específico 4:

Execução da ativação do ouro no reator.

Objetivo Específico 5:

Obtenção química das nanopartículas a partir do ouro 198.

Objetivo Específico 6:

Caracterização morfológica das nanopartículas radioativas.

Objetivo Específico 7:

Abordagem da rota física para a obtenção de nanopartículas (ablação laser).

Objetivo Específico 8:

Elaboração do diagrama esquemático da configuração experimental e fabricação do cadinho para ablação.

Objetivo Específico 9

Obtenção de nanopartículas pela rota física.

Objetivo Específico 10:

Caracterização morfológica das nanopartículas obtidas pela rota física.

Objetivo Específico 11:

Desenvolvimento do revestimento de nanopartículas.

Objetivo Específico 12:

Caracterização físico-química do revestimento por ressonância magnética nuclear e cromatografia de massas.

Objetivo Específico 13

Funcionalização das nanopartículas com revestimentos comerciais e os revestimentos obtidos no laboratório.

Objetivo Específico 14

Testes in vitro

Objetivo Específico 15:

Ensaio de eficácia do tratamento com animais.

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 cursos de nanotecnologia	30/06	0
Viagens para realização de análises em equipamentos não disponíveis no IPEN	30/15	0
Vinda de expert estrangeiro	15/02	0

Bolsas

Formação Acadêmica / Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	PCI categoria/nível	Meses	Quantidade
Mestrado	Tecnologia Nuclear e/ou Química	1	D-C	60	1

Atividades de Execução

Atividades	Objetivo específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Obtenção química e caracterização das nanopartículas	2,3	Artigo científico e patente	X	X	X	X	
Ativação no reator nuclear	1,4	Número de amostras irradiadas	X	X	X	X	X
Nanopartículas radioativas	1, 3, 4, 5, 6	Artigo científico e patente		X	X	X	X
Fabricação do cadinho para ablação laser	7,8	Patente		X	X		

Obtenção física e caracterização das nanopartículas	7,8,9,10	Artigo científico e patente		X	X	X	X
Funcionalização das nanopartículas	11,12,13	Artigo científico e patente			X	X	X
Testes <i>in vitro</i>	14	Artigo científico	X	X	X		
Testes <i>in vivo</i>	15	Artigo científico				X	X

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

Cronograma de Atividades

Atividades	Semestre									
	2019		2020		2021		2022		2023	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Obtenção química e caracterização das nanopartículas	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ativação no reator nuclear	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Nanopartículas radioativas			X	X	X	X				
Fabricação do cadinho para ablação laser			X	X	X	X				
Obtenção física e caracterização das nanopartículas	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Funcionalização das nanopartículas					X	X	X	X	X	X
Testes <i>in vitro</i>	X	X	X	X	X	X				
Testes <i>in vivo</i>							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
Amostras radioativas	1	Amostra irradiadas	X	X	X	X	X
Cadinho para ablação laser	7,8	Patente		X	X		
Nanopartículas revestidas e caracterizadas	1-13	Síntese definida, artigo científico e patente	X	X	X	X	
Testes <i>in vitro</i>	14	Artigo científico	X	X	X		
Testes de <i>in vivo</i>	15	Artigo científico				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

Amostras radioativas	1,3,4,5, 6	Amostra irradiadas	X	X	X	X	X
Nanopartículas produzidas e caracterizadas	1-13	Síntese definida Artigo científico e patente	X	X	X	X	
Cadinho para ablação laser	7,8	Patente do dispositivo		X	X		
Nanopartículas revestidas e caracterizadas (radioativas)	1-13	Revestimento definido Artigo científico		X	X	X	
Testes <i>in vitro</i>	14	Artigo científico				X	X
Testes <i>in vivo</i>	15	Artigo científico				X	X

Bolsa

PCI	Categoria/ Nível	Mensalidade (R\$)	Meses	Quantidade	Valor (R\$)
PCI-D	A	5.200,00			
	B	4.160,00			
	C	3.380,00	60	4	811.200,00
	D	2.860,00			
	E	1.950,00			
	F	900,00			
PCI-E	1	6.500,00			
	2	4.550,00			
Total (R\$)					

Referências Bibliográficas

Guan, X. Cancer Metastases: Challenges and Opportunities. *Acta Pharm. Sin. B* 2015, 5 (5), 402–418.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Types of Cancer Treatment <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/treatment-types-landing>.

Menu, M. Why Brachytherapy.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.27	INSTITUTO DE radioproteção e dosimetria - IRD
	TÍTULO DO PROJETO: Desenvolvimento do sistema de medição absoluta pelo método TDCR para a Rastreabilidade Metrológica de Radiofármacos.

Introdução

Os radionuclídeos de meia-vida curta, os denominados Radiofármacos, são produzidos pelos institutos da CNEN como o Instituto de Engenharia Nuclear (IEN), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), (Centro de Desenvolvimento de Tecnologia Nuclear (CDTN) e Centro Regional de Ciências Nucleares-NE (CRCN do Nordeste). Atualmente existem cerca de 10 centros produtores públicos e privados de Radiofármacos no Brasil.

Com a entrada de novos provedores privados mercado, o debate sobre Radiofármacos foi intensificado, mediante a relevância e o caráter estratégico, culminando com a publicação da Consulta Pública ANVISA 94 e 95, em 2008, ambas versando especificamente sobre controle, registro e produção de radiofármacos e definindo-os em seu escopo como medicamentos, tendo como premissa a Lei no. 5991, de 17 de dezembro de 1973 que, no seu glossário, define medicamento como sendo: “*Produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico*”, portanto estendendo aos Radiofármacos os requisitos das normas das “boas práticas de fabricação”.

Dentre os aspectos que devem ser controlados pela Garantia da Qualidade de um Centro Produtor (CPR), destaca-se a garantia da qualidade das medições da grandeza atividade dos Radiofármacos, os quais são enviados aos Serviços de Medicina Nuclear (SMNs). De acordo com o número de doses solicitadas, os CPRs têm o compromisso de fornecer valores confiáveis de atividade e com a maior exatidão possível. Isto beneficia o próprio produtor, os indivíduos ocupacionalmente expostos e o SMN, e principalmente os pacientes.

Para garantir a confiabilidade e exatidão, deve-se prover rastreabilidade metrológica às medições obtidas nos ativímetros, também chamado de *curiômetro, calibrador de dose ou medidor de atividade*, que é o instrumento de medição utilizado pelos CPRs e SMNs para mensurar as atividades das frações de radiofármacos administrados aos pacientes.

No âmbito das radiações ionizantes, as medições devem ser rastreadas aos valores de referência fornecidos pelo Laboratório Nacional de Metrologia das Radiações Ionizantes (LNMRI) do Instituto de Radioproteção e Dosimetria (IRD), que é designado pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO) como Laboratório Nacional no âmbito das radiações ionizantes.

Para que os ativímetros dos CPRs sejam calibrados, devem-se fazer comparações de medições com os padrões estabelecidos pelas Câmaras de

Ionização Padrão Secundário (CIPS) modelos Centronic IG11 e IG12 do LNMRI que estão previamente calibradas por sistemas de padronização primária do LNMRI/IRD.

Os principais sistemas de padronização primária em operação no LNMRI são: Coincidência e de Antico incidência 4π -Beta-Gama, e CIEMAT/NIST e TDCR que utilizam a técnica de cintilação líquida. Esses sistemas periodicamente realizam exercícios de rastreabilidade metrológica promovidos pelo BIPM por meio de participação nas comparações-chave internacionais⁵. A câmara padrão de trabalho é o ativímetro Capintec CRC-15R, cujas medições estão rastreadas às CIPS do LNMRI. Ressalte-se que esses sistemas de medição estão em constante aperfeiçoamento, como o que se propõe nesse projeto para o sistema absoluto da grandeza atividade TDCR.

Objetivo Geral

Promover a rastreabilidade das medições da grandeza atividade de radiofármacos à cadeia metrológica internacional do BIPM pelo método TDCR de cintilação líquida.

Objetivo Específico 1:

Validar o sistema absoluto de medição da grandeza atividade pelo método TDCR de cintilação líquida por meio de comparações internas com outros sistemas absolutos do LNMRI.

Objetivo Específico 2:

Obter a rastreabilidade metrológica das medições do sistema TDCR para Radiofármacos por meio dos fatores de calibração da Câmara de Ionização obtidos das comparações-chave promovidas pelo BIPM.

Objetivo Específico 3:

Prover a rastreabilidade metrológica aos Centros Produtores de Radiofármacos do país por meio de comparações.

Insumos

Custeio

Para o desenvolvimento do presente projeto se faz necessário o aporte de recursos conforme discriminado a baixo:

Finalidade	Item de Custeio (diárias/passagens)	Valor (R\$)
Visita técnica de pessoal envolvido no projeto aos Centros Produtores de Radiofármacos	Diárias (3 viagens de 2 dias)	0
	3 Passagens (ida/volta)	0

Bolsas

Em decorrência da necessidade de manter as pesquisas e a garantia da confiabilidade dos padrões fornecidos pelo LNMRI, considerando a redução observada no quadro permanente de pesquisadores e a especificidade técnico-científica do projeto, faz-se necessária a disponibilização de 1(uma) bolsa, conforme especificado no quadro abaixo, de forma a proporcionar o alcance dos objetivos propostos.

Formação Acadêmica / Titulação	Área de Experiência	Objetivo Específico	PCI Categoria/Nível	Meses	Quantidade
Graduação em Física, Química ou Engenharia com 5 anos de experiência ou Mestrado	Nas áreas de Radiações	1,2 e 3	D-C	60	1
	Ionizantes, Nuclear e correlatas				

Atividades de Execução

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

Atividades	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
1) Ajustar o sistema TDCR	1	Sistema ajustado e pronto para as medições	X				
2) Realizar comparação com os demais sistemas absolutos do LNMRI	1	Comparação realizada com resultado consistente		X	X	X	

3) Realizar medições no TDCR e Câmara de Ionização para obtenção de rastreabilidade ao BIPM	2	Medições realizadas		X	X	X	
4) Validar a Rastreabilidade ao BIPM	2	Rastreabilidade obtida Artigo publicado		X	X	X	
5) Realizar comparação com um Centro Produtor de Radiofármacos	3	Comparação realizada			X	X	
6) Prover rastreabilidade metrológica de Centro Produtor de Radiofármacos	3	Relatório de Rastreabilidade emitido; e Artigo publicado				X	X
7) Elaborar, Submeter e Publicar artigos científicos	Artigos científicos publicados em revista indexada QUALIS e/ou outras revistas nacionais e internacionais, e/ou Congressos ou Conferências ou Simpósios da área.	1, 2 e 3	X	X	X	X	X

Cronograma de Atividades

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	X	X	X	X		
Atividade 3			X	X	X	X	X	X		
Atividade 4					X	X	X	X		
Atividade 5					X	X	X	X		
Atividade 6								X	X	X
Atividade 7		X		X		X		X		X

Produtos

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

Produtos	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Sistema TDCR operacional	1	Sistema validado	1				
Medições do sistema TDCR metrologicamente rastreadas ao BIPM	2	Rastreabilidade obtida		1	1	1	
Centro produtor de radiofármacos rastreado ao LNMRI / IRD	3	Relatório de rastreabilidade emitido pelo LNMRI/IRD				1	1
Artigos científicos publicados	3	Artigo publicado	1	1	1	1	1

Resultados Esperados

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

Resultados	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Ampliação da capacidade de medição do LNMRI, com redução de incertezas	1,2 e 3	Sistema TDCR implantado e validado	1				
		Número de radiofármacos rastreados ao BIPM		1	2	3	
		Centros Produtores Certificados				1	2
		Artigos Científicos Publicados	1	1	1	1	1

Recursos Solicitados

Segue abaixo a totalidade dos recursos solicitados ao o Subprograma de Capacitação Institucional.

Custeio

Custeio	Valor (R\$)
Diárias	0
Passagens	0
Total (R\$)	0

Bolsas:

PCI	Categoria/ Nível	Mensalidade (R\$)	Meses	Quantidade	Valor (R\$)
PCI-D	C	3.380,00	60	1	202.800
Total (R\$)					202.800

Referências Bibliográficas

Paulo Alberto Lima da Cruz. Padronização de Radionuclídeos pelo Método TDCR de Cintilação Líquida: COPPE/UFRJ, Tese de Doutorado, COPPE/UFRJ, 2013.

Michotte, C.; Da Silva, C. J.; Lima da Cruz, P. A. L. et al. Activity measurements of the radionuclide ^{99m}Tc for the CNEA, Argentina and the LNMRI/IRD, Brazil in the ongoing comparison BIPM.RI(II)- K4.Tc-99m. Metrologia; ISSN 0026-1394; v. 50 (no.1A); p. 1-18. France.

da Silva, C. J.; Lima da Cruz, P. A. L. et al. $^{68}\text{(Ge+Ga)}$ activity standardization by $4\pi\beta\text{(LS)-}\gamma\text{(NaI(Tl))}$ anticoincidence counting measurements. Applied Radiation and Isotopes, DOI:10.1016/j.apradiso.2017.10.009, 2017.

CÓDIGO DO PROJETO: 1.1.28	INSTITUTO DE radioproteção e dosimetria - IRD
	TÍTULO DO PROJETO: Boas Práticas Voltadas ao Licenciamento Ambiental de Instituições de Pesquisa – O Caso IRD.

Introdução

O Instituto de Radioproteção e Dosimetria (IRD) é uma instituição de pesquisa, de desenvolvimento e de ensino na área de radioproteção, dosimetria e metrologia das radiações ionizantes. Atualmente, o IRD está instalado em terreno de 350.390 m² e tem uma área construída de 13.400 m². Conta com prédios em sua área edificada, sendo que 11 destes abrigam laboratórios. Está limitado ao sul por condomínios residenciais, a norte pela Avenida Salvador Allende, a oeste por um trecho de lotes residenciais e a leste pelo 31º Batalhão da Polícia Militar. Em frente ao IRD foi construído o condomínio Ilha Pura com 3604 apartamentos distribuídos em 31 prédios, usado como Vila Olímpica dos atletas nas olimpíadas de 2016 no Estado do Rio de Janeiro. Para realizar suas atribuições, o IRD mantém cerca de 70 Laboratórios onde podem ser manipuladas substâncias químicas diversas, incluindo materiais radioativos, e operados equipamentos emissores de radiação.

Durante o seu funcionamento, várias de suas unidades podem gerar efluentes líquidos radioativos e não radioativos que são descartados para o meio ambiente. Também são gerados efluentes sanitários oriundos da Estação de Tratamento de Esgoto Sanitário (ETE) existente, além de resíduos perigosos que são gerenciados conforme a legislação aplicável.

O IRD foi construído em época anterior à legislação ambiental atual, e para cumprir com os requisitos legais em vigor, iniciou ações voltadas à regularização ambiental e obtenção de licenças, autorizações e outros atos administrativos junto aos órgãos governamentais pertinentes. Com isto, foram iniciados os processos de licenciamento ambiental a cargo do IBAMA, e licenciamento de instalações radiativas pela DRS/CNEN. Esses processos são essenciais para que a instituição cumpra com seus objetivos estratégicos; dê maior transparência de suas ações; atinja sua missão primordial de contribuir para o uso seguro das radiações ionizantes e melhoria da qualidade de vida no País e exerça sua responsabilidade socioambiental. A avaliação do impacto ambiental decorrente da operação do Instituto é fundamental para demonstrar a conformidade do seu funcionamento com os requisitos legais. Assim, abordagens diferentes devem ser empregadas para a estimativa do impacto ambiental decorrente da liberação de efluentes radioativos e não radioativos.

Como parte do controle ambiental, o IRD mantém programas de monitoração radiológica e não radiológica ambiental (PMA) e de monitoração de efluentes (PME), bem como ações para gestão de produtos químicos e de resíduos perigosos. Os resultados do PMA e do PME são mantidos em bases de dados específicas, para posterior avaliação. É efetuado um controle sobre a aquisição, uso e armazenamento de produtos químicos controlados, para atender a requisitos de licenças emitidas por órgãos governamentais competentes. Também são executadas ações para controle e destinação ambientalmente segura de resíduos perigosos gerados no instituto.

Uma metodologia será desenvolvida e adotada para cumprimento de todos os requisitos e etapas do processo de regularização ambiental do IRD. Como resultado do estudo, um guia orientador para licenciamento ambiental e nuclear de instituições de pesquisas congêneres ao IRD será elaborado. Isto possibilitará a disseminação do uso mais seguro da radiação ionizante e de outras substâncias igualmente perigosas para as instituições similares ao IRD.

Objetivo Geral

Este projeto tem como objetivo principal a introdução de boas práticas nas ações de radioproteção e proteção ambiental, voltadas ao licenciamento ambiental de instalações de pesquisa, como o IRD, tomando como base os requisitos para limitação das doses de radiação e de riscos resultantes da liberação de efluentes no meio ambiente. Visa adequar a operação do instituto às regulamentações nacionais e recomendações internacionais e a disseminação das ações, experiências e resultados obtidos em um guia orientador a ser elaborado. Os resultados do estudo atenderão ao objetivo Programa de Capacitação Institucional e Desenvolvimento Tecnológico na Área Nuclear da CNEN, que é o de “reforçar as equipes de trabalho em áreas prioritárias do Programa, de forma a assegurar a incorporação de novos talentos e a transmissão do conhecimento acumulado, e a favorecer a consecução dos objetivos institucionais”. Este projeto de pesquisa está inserido nas áreas de Radioproteção e Segurança e Análise e avaliação de segurança de instalações nucleares e radiativas, com ênfase no licenciamento, de interesse prioritário da CNEN. Os resultados obtidos no estudo também vão ao encontro de objetivos e iniciativas estratégicas do IRD: “Promover o uso seguro da radiação ionizante”; “Gerar conhecimento”; “Agir de forma proativa na identificação e solução de problemas de proteção radiológica (licenciamento ambiental do IRD)” e “Transferir conhecimento”.

Objetivos Específicos

1. Mapear e avaliar os níveis de contaminantes radioativos e não radioativos nos meios ambientais do entorno do IRD e investigar tendências de acumulação destes contaminantes em compartimentos ambientais.
2. Avaliar potenciais impactos ambientais negativos e positivos decorrentes do funcionamento do IRD.
3. Avaliar, revisar e atualizar os programas de monitoramento ambiental em andamento;
4. Fornecer subsídios para o licenciamento do IRD junto ao IBAMA e DRS/CNEN.
5. Divulgar os resultados da pesquisa para públicos-alvo (sociedade em geral, organismos reguladores, comunidade científica e outras partes interessadas), por meio de um guia orientador para licenciamento ambiental de instalações similares ao IRD e por meio de artigo em revista de impacto da área de conhecimento do projeto.

Insumos

Resultados	Objetivo Específico	Indicadores	Metas				
			2019	2020	2021	2022	2023
Licença ambiental do IRD	4	Nº licenças			1		
Mapeamento ambiental de contaminantes na região de influência	1	Nº de mapas temáticos elaborados		5	10	5	

Referências Bibliográficas

CNEN. (2011). Posição Regulatória 3.01/008:2011. *Programa de Monitoração Radiológica Ambiental*. Riode Janeiro, RJ, Brasil: CNEN.

CNEN. (Março de 2014). Norma CNEN NN 3.01 - Diretrizes Básicas de Proteção Radiológica. *Resolução CNEN 27/04*. Rio de Janeiro, RJ, Brasil: CNEN.

CNEN. (16 de abril de 2014). Resolução nº 166. *Norma CNEN NN 6.02 - Licenciamento de Instalações Radiativas*. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Peres, S. S.; Reis, R. G. & Ribeiro, F. C. (2013). IRD, DIRAD. *Programa de Monitoração Radiológica Ambiental Operacional*. Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Melo, V. P., Rochedo, E. R., Magalhães, E. S., Peres, S. S., & Ferreira, A. C. (2005, August 28 to September). *DEVELOPMENT OF AN ENVIRONMENTAL MONITORING PROGRAM FOR IRD – INSTITUTO DE RADIOPROTEÇÃO E DOSIMETRIA*, CNEN. Analls of International Nuclear Atlantic Conference - INAC 2005, Santos, SP, Brazil. Santos, SP, Brazil.

CONAMA. (2005). *Resolução nº 357, de 17 de Março de 2005*. Conselho Nacional do Meio Ambiente.

CONAMA. (2008). *Resolução nº 396, de 3 de abril de 2008*.

CONAMA. (2009). *Resolução nº 420, de 28 de Dezembro de 2009*. Conselho Nacional do Meio Ambiente.

CONAMA. (2011). *Resolução nº 430, de 13 de Maio de 2011*. Conselho Nacional do Meio Ambiente.

CONAMA. (2012). *Resolução nº 454, de 1 de novembro de 2012*.

INEA. (1986). *NT-202.R-10 - Critérios e padrões para lançamento de efluentes líquidos*. Instituto Estadual do Ambiente, Rio de Janeiro, RJ.

Masterplan. (2015). *Estudo de impacto ambiental das obras de prolongamento do enrocamento (molhe) existente na entrada do canal da Joatinga e as melhorias da circulação hídrica do Complexo Lagunar de Jacarepaguá*. Rio de Janeiro, RJ: Masterplan.

Melo, V. , Rochedo, E. R., Souza, E. M., Ferreira, A. C., & Peres, S. d. (2005). *DEVELOPMENT OF AN ENVIRONMENTAL MONITORING PROGRAM FOR IRD – INSTITUTO DE RADIOPROTEÇÃO E DOSIMETRIA*, CNEN. Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil: International Nuclear Atlantic Conference - INAC 2005, Santos, SP, Brazil, August 28 to September 2, 2005, ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ENERGIA NUCLEAR - ABEN, ISBN: 85-99141-01-5.



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA
E INOVAÇÃO



Monken-Fernandes, H. (1991). *Abordagem geoquímica no estudo da poluição por metais pesados nos sistemas fluvial e lagunar da Baixada de Jacarepaguá - RJ*. UFF, Instituto de Química, Rio de Janeiro.