

**Universidade de São Paulo
Instituto de Matemática e Estatística**

Centro de Estatística Aplicada

Relatório de Análise Estatística

RAE-CEA-24P20

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:

“Análise de desempenho de produção de radiofármacos marcados com F-18”

Izadora de Geus Monteiro Gomes

Chang Chiann

Vinicius Soares Martins Alves

São Paulo, novembro de 2024

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA - CEA – USP

TÍTULO: Relatório de Análise Estatística sobre o Projeto: “Análise de desempenho de produção de radiofármacos marcados com F-18”.

PESQUISADOR: Paulo Rios

INSTITUIÇÃO: CMR Campinas Pharma

FINALIDADE DO PROJETO: Consultoria

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Izadora de Geus Monteiro Gomes

Chang Chiann

Vinicius Soares Martins Alves

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO: GOMES, I.G.M.; CHIANN, C.; ALVES, V.S.M.

Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Análise de desempenho de produção de radiofármacos marcados com F-18”. São Paulo, IME-USP, 2024.

(RAE–CEA-24P20)

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

BUSSAB, W.O.; MORETTIN, P.A. (2017). Estatística Básica. 6.ed. São Paulo: Editora Saraiva. 557p.

CORDEIRO, C.D.S.; MENDES, M.O.; MENEZES, A.B.E.O.; SOUZA, G.G.P.; NETO, L.S.M.; LIMA, E.G. (2024) Radiofármacos: aplicação do fluordeoxiglicose (FDG) associado ao PET/CT como alternativa de diagnóstico, mapeamento e estadiamento do cancer de mama. **Revista Universitária Brasileira**, **2**, 90-105.

MORETTIN, P. A.; SINGER, J. M. (2020). Introdução à ciência de dados fundamentos e aplicações. Versão parcial preliminar.

PILLAI, M.R.A. e HAJI-SAEID, M. (2008). **Cyclotron produced radionuclides: principles and practice**, Viena, IAEA, 215p. (Technical Reports Series no. 465).

SANTANA, R.P. (2023). A importância da medicina nuclear na avaliação e tratamento de patologias pediátricas: uma revisão de literatura. **Repositório de Trabalhos de Conclusão de Curso**, **15p.** Disponível em: <https://www.pensaracademico.unifacig.edu.br>. Acesso em: 01/10/2024.

SANTOS, C.S.F. (2022). Estudos de adequação da radiomarcagem do PSMA-1007 com flúor-18 – validação da metodologia analítica e avaliação pré-clínica no diagnóstico de câncer de próstata. **Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares**, **189p.** Disponível em: <https://repositorio.ipen.br/entities/publication/>. Acesso em: 03/10/2024.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

Microsoft Word for Windows (versão 2024)

Microsoft Excel for Windows (versão 2024)

Rstudio for Windows (versão 2024)

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS

Análise de Associação e Dependência de Dados Quantitativos (06:010)

Análise de Regressão Clássica (07:020)

Regressão Não Linear (07:140)

ÁREA DE APLICAÇÃO

Ciências Físicas e Geoestatística (14:010)

Aplicações Técnicas e Industriais (14:120)

Resumo

Os radiofármacos marcados com Flúor-18 (F-18) são medicamentos utilizados no diagnóstico de câncer através da técnica de tomografia por emissão de pósitrons, que detecta fótons emitidos após a absorção dessas substâncias, geralmente por células cancerosas (Santana, 2023). Esses radiofármacos são obtidos pela transformação de oxigênio-18 (O-18) em F-18, realizada a partir da aceleração em espiral de moléculas de hidrogênio em um acelerador de partículas ciclotron (Pillai e Haji-Saeid, 2008), composto por peças que devem ser trocadas periodicamente. Portanto, o presente relatório busca investigar como o desgaste e as características dos componentes dos ciclotrons influenciam o desempenho produtivo dessas substâncias. Para isso, foram construídos modelos de regressão lineares e não lineares, visando identificar e quantificar a influência de cada variável sobre o desempenho da máquina. Conclui-se que as características estudadas, em geral, apresentam influência sobre a atividade do ciclotron. Esse efeito difere em amplitude e sentido para cada variável.

Sumário

1. Introdução.....	8
2. Objetivo	9
3. Descrição do estudo	9
4. Descrição das variáveis	10
5. Análise descritiva	10
6. Análise inferencial	12
7. Conclusões.....	16
APÊNDICE A	17
APÊNDICE B	20

1. Introdução

Radiofármacos marcados com Flúor-18 (ou F-18) são substâncias químicas amplamente utilizadas no diagnóstico e estadiamento de câncer (Santana, 2023). Essa categoria de radiofármacos apresenta eficiência no mapeamento de diversos tipos de câncer, tais como câncer de mama (Cordeiro et al., 2024) e de próstata (Santos, 2022).

Os radiofármacos marcados com F-18 são absorvidos com mais facilidade por células de alta atividade metabólica, atributo presente nas células cancerosas. Além dessa propriedade, esses fármacos se caracterizam por sua emissão de pósitrons, partículas de radiação que podem resultar na produção de fótons. Portanto, o mapeamento das células cancerosas pode ser realizado por meio da técnica de imagem PET – tomografia por emissão de pósitrons, que capta os fótons por meio de detectores. A substância, líquida, é injetada no paciente e absorvida pelas células de atividade metabólica elevada. No exame de escaneamento PET, a emissão dos pósitrons é detectada, o que permite a detecção das células de comportamento anômalo. Por meio deste exame, é possível identificar tumores, assim como avaliar a sua extensão.

Esses medicamentos, capazes de emitir partículas de radiação, são produzidos em aceleradores de partículas de aceleração em espiral, denominados cíclotrons. Os cíclotrons transformam isótopos de oxigênio-18 (O-18) em F-18 através da aceleração de moléculas de hidrogênio (Pillai e Haji-Saeid, 2008).

Entende-se que desempenho de produção dos cíclotrons depende da integridade dos componentes da máquina, diminuindo de acordo com o desgaste de suas peças. Portanto, o projeto busca analisar como as características da máquina influenciam na produção dos radiofármacos marcados com F-18. Em especial, o projeto visa identificar os seus fatores de influência.

2. Objetivo

O objetivo deste estudo é analisar a influência das características particulares do acelerador de partículas sobre o desempenho de produção dos radiofármacos marcados com F-18. Busca-se quantificar a associação entre esse desempenho e o desgaste de componentes críticos da máquina, além de avaliar os fatores de maior influência sobre a produção de F-18.

3. Descrição do estudo

O estudo é composto por dados do acelerador de partículas do Centro de Pesquisa Molecular de Campinas – CMR Campinas Pharma. Os dados foram coletados de janeiro a setembro de 2024, diariamente, totalizando 819 observações, das quais 816 foram utilizadas por retirada de linhas com dados faltantes. As peças da máquina a serem analisadas são: *fonte de íons*, *foil* de extração e *porta alvo*.

Na fonte de íons de um ciclotron, moléculas de hidrogênio são ionizadas. Após esse procedimento, os íons de hidrogênio são extraídos da fonte e enviados ao interior do ciclotron, em que eles são acelerados em um campo magnético em uma trajetória circular espiral. Ao chegarem a um certo nível de aceleração, os íons atravessam um filme fino de carbono, chamado *foil* de extração. Sua função é redirecionar os íons de hidrogênio para um alvo específico, fora do campo magnético. O local para onde esses íons são redirecionados denomina-se porta alvo, uma câmara que contém isótopos de O-18, na forma de água enriquecida. Quando os íons adentram essa câmara, colidem com os isótopos, o que causa uma reação nuclear que converte o O-18 no radioisótopo F-18. A quantidade de F-18 produzida é conhecida como atividade transferida, medida em MBq – Megabecquerel, unidade de medida de atividade radioativa.

O modelo teórico que descreve a ativação do oxigênio-18, transformando-o em flúor-18, é dado pela seguinte equação:

$$A(t) = N_0 \cdot \sigma \cdot I \cdot (1 - e^{-\lambda t}).$$

Na equação, N_0 , σ e I são constantes relacionadas à ativação, t é o tempo de ativação e λ é a constante de decaimento do radioisótopo F-18. O valor máximo que a

equação consegue receber é justamente $N_0 \cdot \sigma \cdot I$, quando $t \rightarrow \infty$. Portanto, o modelo teórico utilizado no estudo foi normalizado, dado por $A(t) = 1 - e^{-\lambda t}$.

A atividade transferida empírica, dada diretamente na planilha de dados fornecida pelo pesquisador, também foi normalizada, sendo dividida pelo valor máximo de atividade transferida observada.

Como o objetivo do projeto é analisar a relação entre o desempenho produtivo da máquina e suas características particulares, a variável resposta da análise deve ser o resíduo da atividade transferida, dado pela diferença entre as atividades transferidas empírica e teórica.

4. Descrição das variáveis

As variáveis que caracterizam a amostra estão listadas a seguir:

- Tempo de irradiação (minutos);
- Consumo da fonte de íons ($\mu\text{A}/\text{hora}$): desgaste da fonte de íons, de 0 a 80;
- Consumo do *foil* 01 ($\mu\text{A}/\text{hora}$): desgaste do *foil* 01, de 0 a 8000;
- Consumo do *foil* 02 ($\mu\text{A}/\text{hora}$): desgaste do *foil* 02, de 0 a 8000;
- Consumo do porta alvo 01 ($\mu\text{A}/\text{hora}$): desgaste do porta alvo 01, de 0 a 8000;
- Consumo do porta alvo 02 ($\mu\text{A}/\text{hora}$): desgaste do porta alvo 02, de 0 a 8000;
- Atividade transferida observada (sem unidade de medida): componente radioativo marcador efetivamente produzido, normalizado;
- Atividade transferida teórica (sem unidade de medida): produção teórica do componente radioativo, normalizada;
- Resíduos de atividade (sem unidade de medida): resultado teórico da atividade transferida subtraído da atividade transferida normalizada.

5. Análise descritiva

Nesta seção, apresenta-se a análise descritiva dos dados, o que permite ter uma visão inicial dos resultados do estudo (Bussab e Morettin, 2017).

A Figura B.1 apresenta os valores dos coeficientes de relação de Pearson entre as variáveis a serem analisadas. De acordo com a Figura B.1, percebe-se que, de modo

geral, a correlação entre cada par de variáveis é baixa. O maior valor encontrado é de 0,4, que indica o valor da correlação entre o consumo do *foil* 01 e o consumo do *foil* 02.

Na Figura B.2, verifica-se o gráfico de dispersão da atividade transferida em função do tempo de irradiação. Os pontos apresentam a atividade transferida observada, enquanto a linha revela a atividade transferida teórica. A Figura B.2 aponta que há uma alta concentração de pontos de atividade transferida observada próximo aos tempos 100 e 250, o que indica que esses instantes são mais relevantes na produção dos radiofármacos. Além do mais, é possível perceber uma disparidade considerável entre os resultados empíricos e teóricos. Em geral, os valores empíricos estão acima da curva teórica. Entretanto, os valores abaixo dessa curva estão mais afastados do que os valores acima dela. Isso pode apontar a ocorrência de falhas esporádicas, mas expressivas.

A Figura B.3 apresenta o resultado da diferença entre atividade observada e atividade teórica, em função do tempo de irradiação. Esses resultados são os denominados resíduos de atividade. A linha de tendência, em azul e criada pela técnica de suavização por regressões locais polinomiais (LOESS), mostra que os resíduos se concentram majoritariamente acima de zero. Além disso, essa linha de tendência traz indícios de uma relação não linear, o que era esperado pelo observado na Figura B.2.

A partir da Figura B.4, são observadas as relações entre os resíduos de atividade e outras características particulares da máquina analisada. Na Figura B.4, a relação entre os resíduos e o consumo da fonte de íons também não apresenta indícios de linearidade. Ademais, a linha de tendência inicialmente revela um aumento nos resíduos, seguido de uma diminuição conforme o consumo da fonte de íons aumenta.

As Figuras B.5 e B.6 representam a dispersão dos resíduos em relação ao consumo do *foil* 01 e do *foil* 02, respectivamente. A interpretação dessas figuras é bastante semelhante: os resíduos estão concentrados na fase inicial do consumo dos *foils*, com um aumento nos valores dos resíduos conforme o tempo de consumo das peças em análise. Entretanto, os dados parecem mais dispersos na Figura B.5 em detrimento à Figura B.6, além de a linha de tendência ser menos inclinada na Figura B.6.

A tendência apresentada na Figura B.5 traz mais indicativos de que a relação entre as duas variáveis é não linear, apesar de não ser possível afirmar linearidade na Figura B.6.

Finalmente, as Figuras B.7 e B.8 revelam a relação entre os resíduos e o consumo dos portas alvos 01 e 02, nesta ordem. Diferentemente das duas figuras anteriores, a Figura B.7 não se assemelha à Figura B.8. De acordo com a Figura B.7, entende-se que os resíduos de atividade se aproximam de zero, até perto de 6 mil minutos de consumo do porta alvo 01. A partir do tempo 6 mil, o valor dos resíduos aumenta consideravelmente, o que indica que o tempo de consumo do porta alvo está relacionado a um aumento na diferença entre resultados observados e teóricos. Mais uma vez, as evidências são de que a relação entre as duas variáveis não é linear. Já na Figura B.8, a linha de tendência se mantém horizontal, apontando que os resíduos de atividade não tendem a se alterar conforme o desgaste do porta alvo 02. Portanto, pode-se inferir que o consumo do porta alvo 02 não apresenta uma relação com os resíduos tão relevante quanto o consumo do porta alvo 01.

Os resultados obtidos a partir da análise descritiva seguem um padrão esperado, de acordo com o modelo teórico dado. A função não linear da atividade transferida teórica já sugestionava uma relação não linear entre a variável de resíduos de atividade e as demais características do acelerador de partículas.

6. Análise inferencial

Com o objetivo de avaliar quais características têm maior influência, além de quantificar essa influência, sobre o desempenho de produção de F-18, foram construídos os modelos listados a seguir (Morettin e Singer, 2020):

- Regressão linear simples: ajuste de uma relação linear entre a variável de interesse e as variáveis explicativas;
- Regressão Lasso: ajuste de uma relação linear entre a variável de interesse e as variáveis explicativas, se utilizando de uma penalização que pode zerar os coeficientes de algumas das variáveis explicativas;

- Regressão Ridge: ajuste de uma relação linear entre a variável de interesse e as variáveis explicativas, se utilizando de uma penalização que busca mitigar problemas de multicolinearidade ou *overfitting*;
- SVR (*Support Vector Regression*): ajuste de uma função entre a variável de interesse e as variáveis explicativas que maximize a sua margem em relação aos dados, mantendo os erros de ajuste dentro de uma margem de tolerância. Nesse modelo, apenas as observações que estão fora da margem da função – os vetores de suporte – são penalizadas. Além disso, há a possibilidade de aplicar *kernels*, i. e., funções de transformação de dados, para capturar relações não lineares.

Em todos os modelos utilizados, a variável de interesse são os resíduos da atividade, enquanto as demais são as variáveis explicativas. Vale ressaltar que os resíduos da atividade são os resultados observados de produção subtraídos dos seus resultados esperados. Portanto, valores positivos de resíduos indicam um desempenho produtivo maior do que esperado, e resíduos negativos representam desempenho menor do que esperado de acordo com o modelo teórico de produção.

A análise descritiva realizada na seção anterior apresentou evidências de que a relação entre os resíduos e as demais variáveis estudadas não é linear. Portanto, os modelos de regressão Lasso, Ridge e SVR – sendo aplicados dois diferentes *kernels* a este último – foram comparados a partir da raiz dos erros logarítmicos médios quadráticos de cada ajuste (RMLSE). A comparação entre eles está indicada na Tabela A.1. Percebe-se que o modelo SVR com aplicação do *kernel* RBF apresenta menores média e desvio padrão (DP) em comparação aos demais modelos. Além disso, os erros logarítmicos mínimo e máximo desse modelo também são menores do que os demais. Esses resultados revelam que o SVR com aplicação do *kernel* RBF parece ser o mais adequado para ajustar os dados.

Entretanto, o modelo SVR com aplicação de *kernel* que não seja linear é pouco interpretável, devido à complexidade da transformação dos dados. Esse é o caso do *kernel* RBF. Dessa forma, os coeficientes encontrados a partir desse modelo foram utilizados não para quantificar a influência de cada variável sobre o desempenho da máquina, mas para analisar a sua importância. Os coeficientes de valor absoluto maior

são mais importantes do que coeficientes de valor absoluto mais próximo de zero. O sinal desses coeficientes indica o sentido de influência da variável sobre o desempenho.

Ademais, devido à dificuldade interpretativa dos coeficientes do SVR com aplicação de *kernel*, foram ajustados os modelos Lasso, Ridge e linear simples. Os resultados de cada ajuste, inclusive do SVR (RBF), estão na Tabela A.2. Na tabela, é possível perceber a discrepância entre os resultados dos coeficientes do modelo SVR e os demais, confirmando a afirmação de que o SVR é pouco interpretável. Apesar disso, os sinais dos coeficientes de todos os modelos são concordantes entre si, à exceção do coeficiente do consumo do porta alvo 01 para o modelo SVR.

A comparação entre os coeficientes dos outros três modelos evidencia a semelhança dos resultados obtidos. Em geral, os valores, muito pequenos, apresentam potências decimais semelhantes. As variações entre os resultados são baixas, indicando que as penalizações dos modelos Lasso e Ridge são pequenas. A escolha de qual modelo usar se deu pela análise do erro quadrático médio (EQM) de cada modelo, descartando o modelo simples, já o seu EQM é maior do que o dos outros dois modelos. Para escolher entre os modelos Lasso e Ridge, foram analisadas as estatísticas descritivas de seus RMLSE por meio da Tabela A.1. Como o modelo Ridge apresenta um erro logarítmico com menor média e desvio padrão, além de ter um erro máximo um pouco mais baixo do que o do modelo Lasso, foi escolhido o modelo Ridge como o mais adequado para quantificar a influência de cada variável sobre o desempenho de produção do ciclotron estudado.

Finalmente, o modelo de regressão simples traz a informação de quais variáveis são estatisticamente significantes para explicação do valor dos resíduos de atividade. Além do intercepto, o tempo de irradiação, o consumo do *foil* 01 e o consumo do porta alvo 01 são significantes no modelo de regressão linear simples. A comparação entre as indicações de significância do modelo simples e os valores absolutos dos coeficientes do modelo SVR mostram que, de fato, essas três variáveis possuem influência sobre o desempenho produtivo da máquina. O consumo da fonte de íons, sem significância no modelo simples, apresenta um coeficiente bastante alto no modelo SVR. Como o modelo

SVR parecia ser mais adequado de acordo com os resultados da Tabela A.1, a variável de consumo da fonte de íons foi considerada como influente.

A Tabela A.3 apresenta o resultado final escolhido a partir das duas tabelas anteriores, conforme o raciocínio explicado. Os coeficientes considerados estatisticamente significantes foram: intercepto, tempo de irradiação, consumo da fonte de íons, consumo do *foil* 01 e consumo do porta alvo 02. O coeficiente do tempo de irradiação indica que, a cada 1 minuto a mais de tempo de irradiação, o desempenho produtivo médio tende a diminuir em $-2,758.10^{-4}$, mantendo as outras variáveis constantes. Agora, a cada aumento de 1 $\mu\text{A/hora}$ do consumo da fonte de íons, o desempenho médio de produção aumenta em $7,776.10^{-5}$, mantendo as demais variáveis constantes. Analogamente, o aumento de 1 $\mu\text{A/hora}$ do consumo do *foil* 01, o desempenho produtivo médio tende a aumentar em $1,897.10^{-6}$, mantendo as demais variáveis constantes. Por fim, o aumento de 1 $\mu\text{A/hora}$ do consumo do porta alvo 02 diminui o desempenho médio de produção em $-2,791.10^{-6}$, mantendo as outras variáveis constantes.

Em suma, os resultados da Tabela A.3 sugerem que, conforme passa o tempo de irradiação e quanto maior o desgaste do porta alvo 02, menor tende a ser a produção do componente radioativo F-18 em relação ao valor esperado de produção. Esse resultado para o porta alvo 02 está em conformidade com a Figura B.9, que traz a variação do valor dos resíduos de atividade em relação ao consumo dos portas alvos. Na figura, percebe-se que a concentração de resíduos negativos, isto é, menor desempenho produtivo, caracterizado pelas manchas azuis, é maior nas áreas que representam um desgaste maior do porta alvo 02.

Em contrapartida, a Tabela A.3 revela que o desempenho de produção da máquina aumenta conforme a fonte de íons e o *foil* 01 são desgastados. O resultado para o *foil* 01 é apoiado pela Figura B.10, que apresenta a variação dos resíduos de atividade em relação ao consumo dos *foils*. Nota-se que, em regiões de maior desgaste do *foil* 01, os resíduos positivos, em sua maioria.

Os coeficientes positivos relacionados ao desgaste da fonte de íons e do *foil* 01 não eram esperados, pois imaginava-se que o desgaste de todas as peças teria um impacto negativo sobre o desempenho da máquina. Entretanto, mesmo com a realização de modelos de regressão simples construídos para cada variável isoladamente ($resíduos = \alpha + \beta \cdot variável$), os resultados se mantiveram similares, produzindo coeficientes positivos para o consumo da fonte de íons e do *foil* 01, e coeficientes negativos para o consumo do porta alvo 02 e para o tempo de irradiação, conforme a Tabela A.4. Embora o coeficiente do consumo do porta alvo 01 seja positivo na Tabela A.4, ele não apresenta significância estatística.

7. Conclusões

A partir da análise realizada, foi possível concluir que a maior parte das características mapeadas da máquina possuem influência sobre o seu desempenho produtivo, conforme já era esperado. Apenas o consumo do *foil* 02 e do porta alvo 01 não apresentaram significância estatística no modelo escolhido, possivelmente pela presença das variáveis de consumo do *foil* 01 e consumo do porta alvo 02, similares às anteriores.

De acordo com os resultados do modelo de regressão Ridge, percebe-se que algumas variáveis apresentam o efeito contrário do que era imaginado. Enquanto tempo de irradiação e consumo do porta alvo 02 possuem relação negativa com os resíduos de atividade, isto é, tendem a diminuir o desempenho da máquina, o consumo da fonte de íons e o consumo do *foil* 01 aumentam o desempenho de produção em relação à produção teórica. Essa relação positiva entre desgaste e desempenho produtivo para a fonte de íons e o *foil* 01 não era previsto, dado que, intuitivamente, o desgaste de uma peça prejudicaria a produção do elemento radioativo.

É possível que esses resultados inesperados sejam decorrentes da pequena quantidade de observações presentes no estudo – apenas 816 observações. Outra possibilidade para tal situação seriam as características intrínsecas de cada componente, que poderiam eventualmente interferir na produção da máquina – positiva ou negativamente, a depender da peça.

APÊNDICE A

Tabelas

Tabela A.1: Medidas resumo da Raiz do Erro Logaritmico Médio Quadrático (RMSLE) para cada modelo de regressão com penalização

Modelo	Mínimo	1º Quad.	Mediana	Média	3º Quad.	Máximo	DP
Ridge	0,054	0,057	0,058	0,060	0,061	0,146	0,007
Lasso	0,054	0,057	0,058	0,061	0,061	0,169	0,009
SVR (sigmóide)	0,054	0,058	0,060	0,061	0,063	0,089	0,005
SVR (RBF)	0,053	0,056	0,058	0,058	0,059	0,078	0,003

Tabela A.2: Comparação entre os coeficientes de todos os modelos testados

Variável	SVR (RBF)	Lasso	Ridge	Simplex
Intercepto	–	$1,054 \cdot 10^{-1}$	$1,010 \cdot 10^{-1}$	$1,057 \cdot 10^{-1}$ ***
Tempo de irradiação	–12,708	$-2,982 \cdot 10^{-4}$	$-2,758 \cdot 10^{-4}$	$-2,991 \cdot 10^{-4}$ ***
Consumo da fonte de íons	5,271	$7,213 \cdot 10^{-5}$	$7,776 \cdot 10^{-5}$	$7,405 \cdot 10^{-5}$
Consumo do foil 01	4,867	$2,119 \cdot 10^{-6}$	$1,897 \cdot 10^{-6}$	$2,140 \cdot 10^{-6}$ **
Consumo do foil 02	2,347	$8,515 \cdot 10^{-7}$	$8,703 \cdot 10^{-7}$	$8,585 \cdot 10^{-7}$
Consumo do porta alvo 01	1,024	$-1,242 \cdot 10^{-6}$	$-9,972 \cdot 10^{-7}$	$-1,285 \cdot 10^{-6}$
Consumo do porta alvo 02	–5,856	$-3,114 \cdot 10^{-6}$	$-2,791 \cdot 10^{-6}$	$-3,159 \cdot 10^{-6}$ **
Erro quadrático médio		0,0030	0,0030	0,0031

/: níveis de significância de 0,01 e 0,001, respectivamente.

Tabela A.3: Coeficientes do modelo de regressão Ridge

Variável	Coeficiente
Intercepto	$1,010 \cdot 10^{-1}$
Tempo de irradiação	$-2,758 \cdot 10^{-4}$
Consumo da fonte de íons	$7,776 \cdot 10^{-5}$
Consumo do <i>foil</i> 01	$1,897 \cdot 10^{-6}$
Consumo do porta alvo 02	$-2,791 \cdot 10^{-6}$

Tabela A.4: Coeficientes (β) dos modelos de regressão simples para cada variável isoladamente

Variável	Coeficiente
Tempo de irradiação	$-2,974 \cdot 10^{-4***}$
Consumo da fonte de íons	$1,835 \cdot 10^{-4} .$
Consumo do <i>foil</i> 01	$2,279 \cdot 10^{-6***}$
Consumo do <i>foil</i> 02	$1,691 \cdot 10^{-6**}$
Consumo do porta alvo 01	$5,989 \cdot 10^{-5}$
Consumo do porta alvo 02	$-1,899 \cdot 10^{-6} .$

./*/**/***: níveis de significância de 0,1, 0,05, 0,01 e 0,001, respectivamente.

APÊNDICE B

Figuras

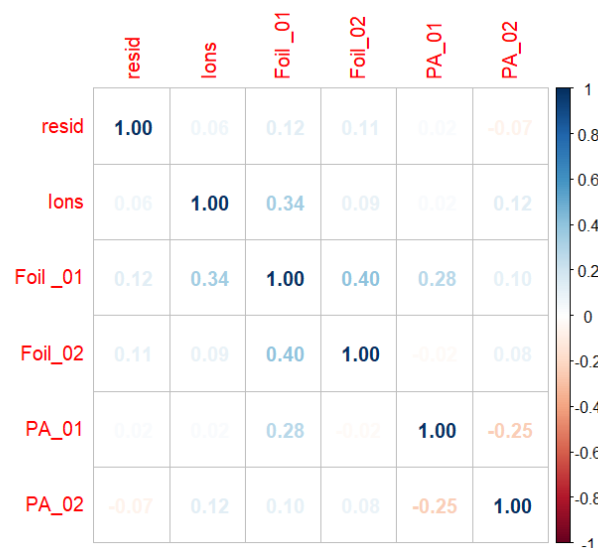


Figura B.1 Correlação linear entre as variáveis Resíduos de atividade, Consumo da fonte de íons, Consumo dos *foils* 01 e 02 e consumo dos portas alvos 01 e 02.

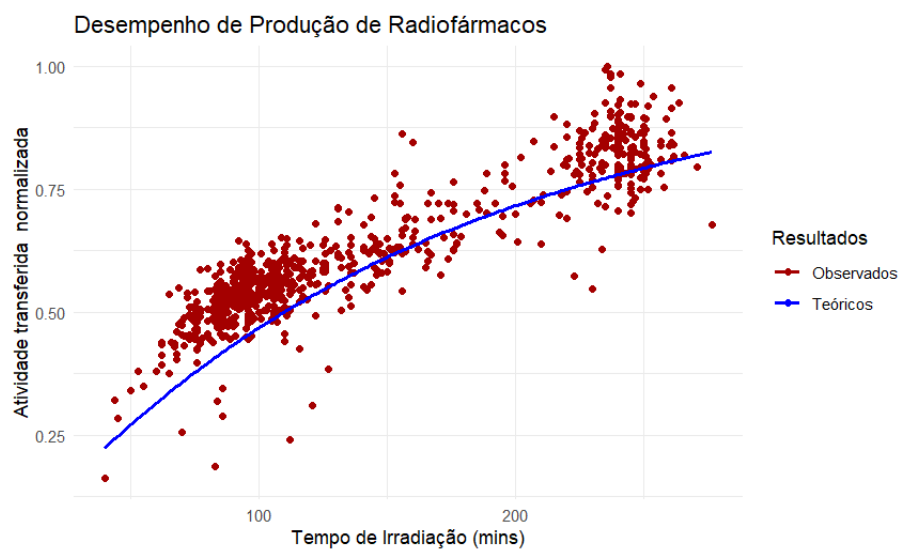


Figura B.2 Gráfico de dispersão entre Atividade transferida normalizada e Tempo de irradiação (minutos), comparando resultados observados e teóricos.

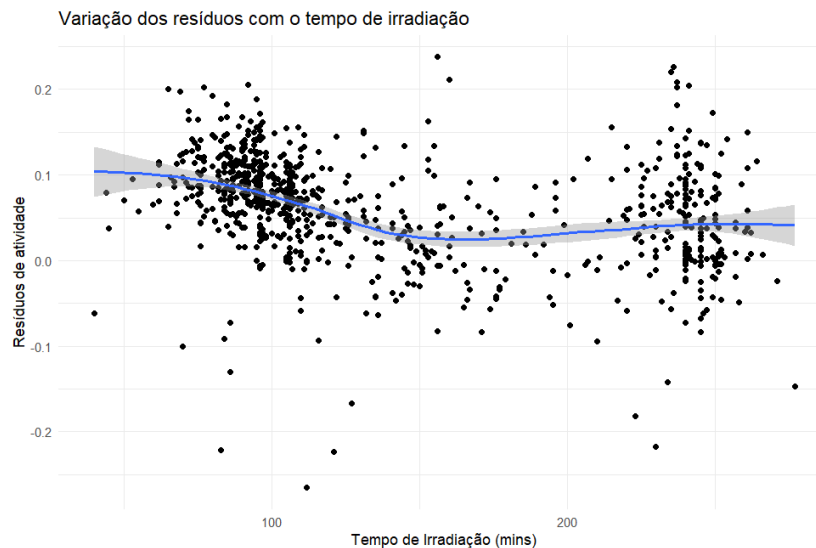


Figura B.3 Gráfico de dispersão entre os Resíduos de atividade e o Tempo de irradiação (minutos), com linha de tendência.

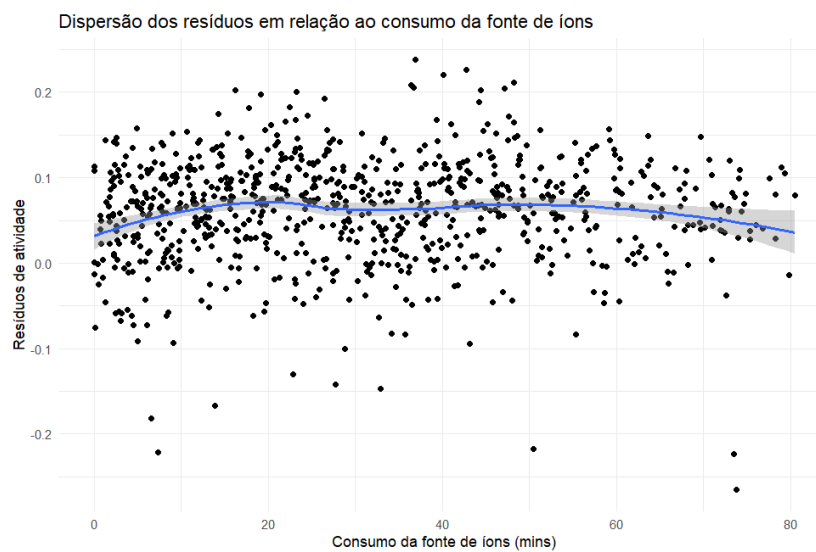


Figura B.4 Gráfico de dispersão entre os Resíduos de atividade e o Consumo da fonte de íons (minutos), com linha de tendência.

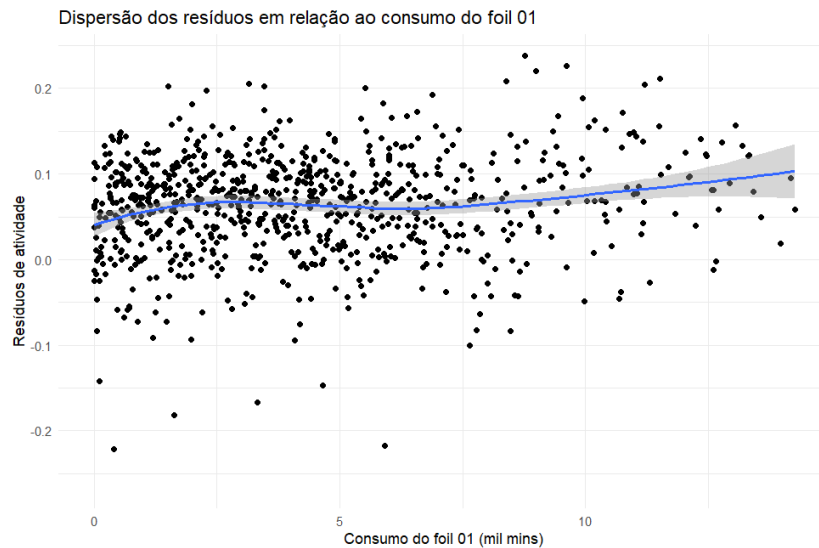


Figura B.5 Gráfico de dispersão entre os Resíduos de atividade e o Consumo do *foil* 01 (em mil minutos), com linha de tendência.

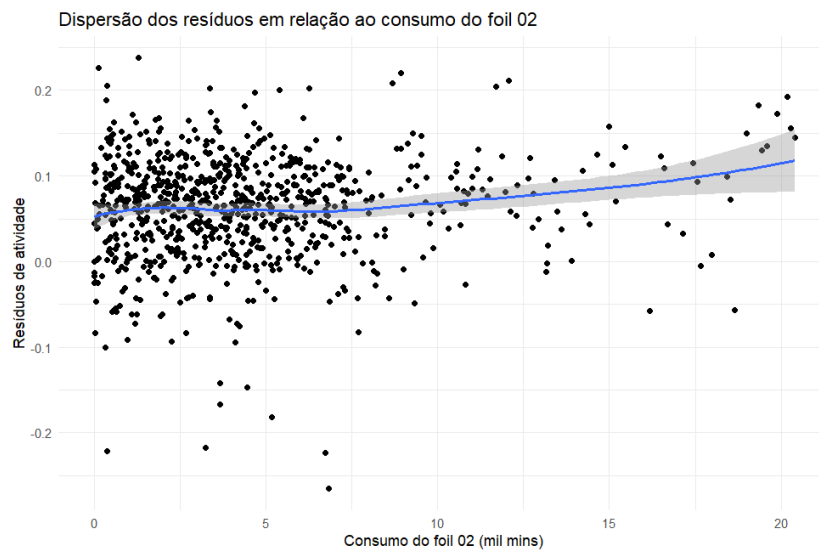


Figura B.6 Gráfico de dispersão entre os Resíduos de atividade e o Consumo do *foil* 02 (em mil minutos), com linha de tendência.

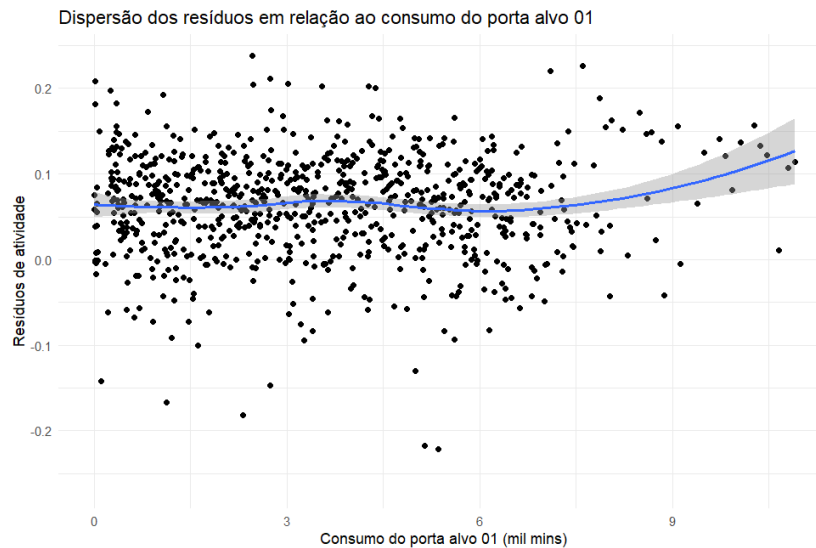


Figura B.7 Gráfico de dispersão entre os Resíduos de atividade e o Consumo do porta alvo 01 (em mil minutos), com linha de tendência.

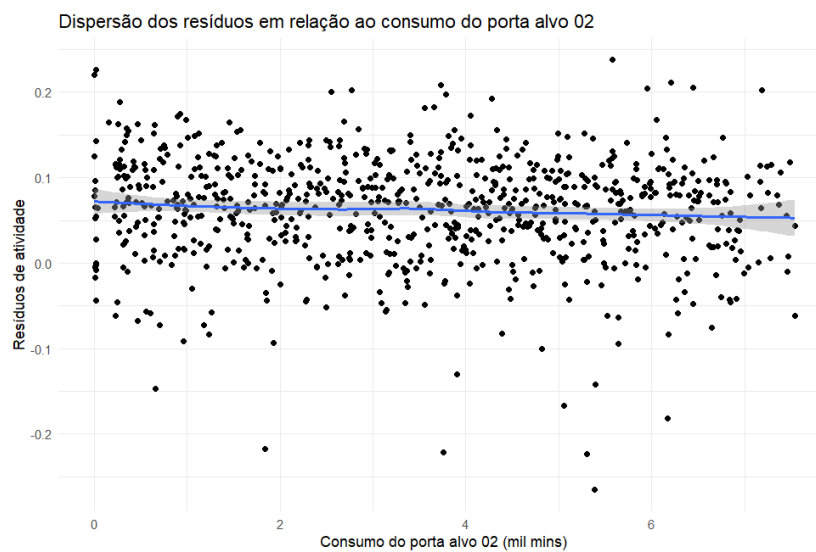


Figura B.8 Gráfico de dispersão entre os Resíduos de atividade e o Consumo do porta alvo 02 (em mil minutos), com linha de tendência.

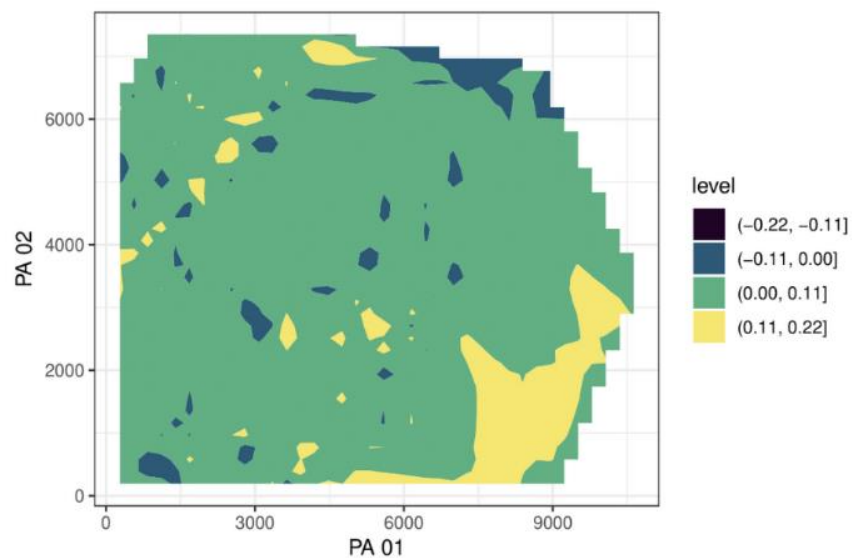


Figura B.9: Mapa de calor de Resíduos por Consumo do *foil* 01 e Consumo do *foil* 02.

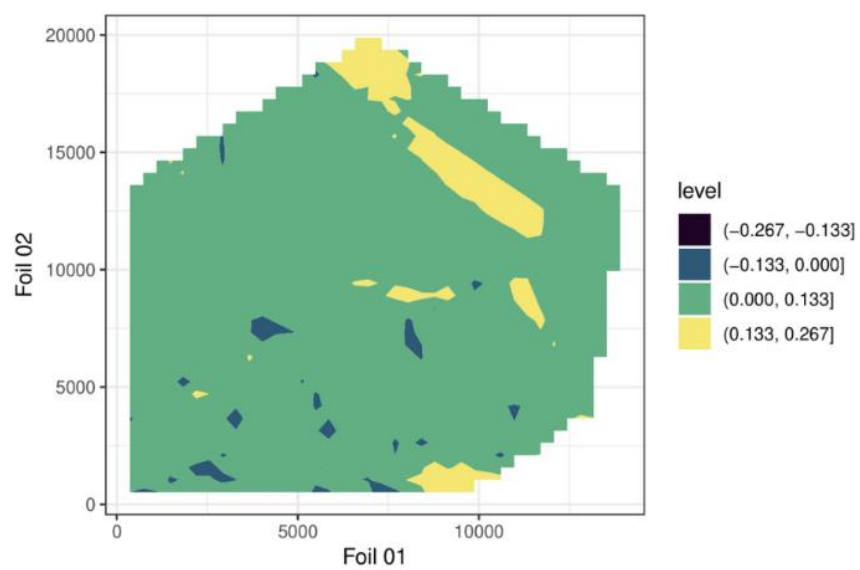


Figura B.10: Mapa de calor de Resíduos por Consumo do porta alvo 01 e Consumo do porta alvo 02.