UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FFCLRP – DEPARTAMENTO DE FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA À
MEDICINA E BIOLOGIA

AMANDA BURG RECH

Avaliação de dose administrada no tratamento de neoplasia ginecológica por
ressonância de spin eletrônico com L-alanina

Ribeirão Preto

2012

AMANDA BURG RECH

Avaliação de dose administrada no tratamento de neoplasia ginecológica por ressonância de spin eletrônico com L-alanina

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia,
Ciências e Letras de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Física Aplicada à
Medicina e Biologia

Orientador: Prof. Dr. Oswaldo Baffa Filho

Ribeirão Preto

2012

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação da Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto

Rech, Amanda Burg.

Avaliação de dose administrada no tratamento de neoplasia ginecológica por ressonância de spin eletrônico com L-alanina / Amanda Burg Rech ; orientador Oswaldo Baffa Filho. – Ribeirão Preto, 2012.

102 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, 2012.

1. Dosimetria. 2. L-alanina. 3. Neoplasia Ginecológica. 4. Radioterapia. 5. Ressonância de Spin Eletrônico.

RECH, A. B. Avaliação de dose administrada no tratamento de neoplasia ginecológica por ressonância de spin eletrônico com L-alanina. Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedico esta dissertação,

*Aos meus pais, que me serviram de modelo e
inspiração. Espero um dia ser motivo de orgulho e
admiração de vocês.*

*À Angelina que, mesmo distante, me deu força e
alegria durante esta jornada.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pela educação que me deram, por me apoiarem durante este período e por toda a ajuda concedida para que eu chegasse até aqui. Sem vocês eu não teria e nem seria nada.

À minha irmã, que mesmo distante esteve presente e é a responsável pelos dois melhores presentes da minha vida.

Ao meu irmão, por ser meu irmão e ter me ajudado em determinados momentos, mesmo sendo estranho e distante, como eu.

Ao meu grande amigo, Wallance, por ser o mais presente em todo este período, realmente do começo ao fim. Sem você eu não teria “aguentado” todas as dificuldades, desesperos e até alegrias por que passei. Obrigada pelos bons momentos, por todas as caronas e almoços, tenho certeza que esta experiência marcou nossas vidas. Nesta cidade, você e a Aline são minha família.

À Cíntia Maira, por ter me recebido nesta cidade estranha e me aceitado em sua casa, mesmo sem saber quem eu era.

A todos os meus amigos, antigos ou novos, de Ribeirão ou não, do corredor ou não, que participaram de diferentes momentos e contribuíram para que as coisas ficassem melhores, mais engraçadas, mais leves e mais fáceis.

Ao meu querido Raphael, que me acompanhou quase desde a metade desta jornada e que me deu força para seguir em frente. Obrigada por toda a paciência, por estar ao meu lado e por sempre ter acreditado na minha capacidade. E quase esquecendo, obrigada pelas imagens do microscópio ótico!

Aos companheiros de laboratório, que em muitos momentos tiraram dúvidas, auxiliaram, ensinaram e me ouviram ou compartilharam de bons momentos. Dentre estes, agradeço em especial: Angela, que mesmo não convivendo diariamente, devido à distância, me auxiliou em etapas importantes deste trabalho; Carlão, com quem sempre conversei sobre assuntos sérios ou não e me ajudou com várias coisas experimentais, como por exemplo, minimamente falando, lavar e desentupir tubos de quartzo; Eder, com quem aprendi a arte de fingir que estou escutando, que me deu algumas inspirações de figuras e que apesar de tantas piadas, também tive discussões pertinentes à pesquisa que desenvolvi; e Jorge, que sempre tirou minhas dúvidas e sempre se mostrou disposto a ajudar, me auxiliando em diversos momentos.

Ao Aziani, por todos os aparatos construídos para o desenvolvimento desta pesquisa, seu trabalho é obra-prima! Além disto, agradeço também pela boa pessoa que sempre foi comigo.

Ao serviço de radioterapia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, pela ajuda fornecida e pela disponibilidade de desempenhar minha pesquisa em conjunto a vocês. Dentre estes, em especial agradeço: o Dr. Flavio, responsável pelas medidas obtidas *in vivo*, médico responsável desta pesquisa, tal que esta seria inviável sem a sua presença; o Dr. Harley, sempre muito simpático, interessado e disposto a discutir e auxiliar nas etapas clínicas; o residente Luiz Henrique, que foi a pessoa que mais me ajudou na etapa final da pesquisa, sem a sua paciência e toda a ajuda fornecida esta pesquisa estaria consideravelmente incompleta; aos físicos Edenyse e Gustavo, por desenvolverem e me ajudarem em todas as simulações feitas com objetos simuladores, por tirarem minhas dúvidas e sempre se mostrarem dispostos a fornecer a ajuda necessária para o desenvolvimento da pesquisa.

À Nilza, que sempre ajudou com as dúvidas recorrentes a burocracias e ao programa. Acredito que sem a sua ajuda algumas coisas teriam sido bem mais difíceis.

Ao Dr. Oswaldo Baffa, que aceitou ser meu orientador, mesmo sabendo que eu não tinha experiência na área e que me ofereceu um projeto exatamente do jeito que eu estava procurando. Obrigada por ter acreditado em mim, mesmo sem me conhecer, e por sempre ter me apoiado nas escolhas que fiz para esta pesquisa. Serei eternamente grata pela experiência.

À Universidade de São Paulo, em especial ao Departamento de Física da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, pela infraestrutura, funcionários e professores.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelos auxílios recebidos mediante ao programa de pós-graduação em Física aplicada à Medicina e Biologia.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão da bolsa referente ao meu primeiro ano de mestrado.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão da bolsa em meu segundo ano de mestrado e todo o apoio financeiro fornecido para a realização deste estudo.

*“Ainda bem que chegamos a um paradoxo. Agora, há
esperança de conseguirmos algum progresso.”*

Niels Bohr

RESUMO

RECH, A. B. **Avaliação de dose administrada no tratamento de neoplasia ginecológica por ressonância de spin eletrônico com L-alanina.** 2012. 102 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

Neoplasias ginecológicas são os tumores de maior incidência no público feminino. Como alternativa para o tratamento destes tumores existe a radioterapia, em que a sua eficácia depende prioritariamente da correta administração da dose prescrita ao tumor, com acurácia de $\pm 5\%$, conforme estabelecido pela American Association of Physicists in Medicine (AAPM). Para verificar a administração de doses existem diversas técnicas dosimétricas, entre elas a ressonância de spin eletrônico (RSE) com L-alanina, material tecido-equivalente, que relaciona dose com a quantidade de radicais livres formados pela radiação. Portanto, o objetivo deste estudo é a verificação da dose administrada na região tumoral de pacientes diagnosticadas com câncer ginecológico submetidas à teleterapia, utilizando L-alanina e a RSE. Para comparação entre as modalidades de radioterapia, foi realizada braquiterapia ginecológica com objeto simulador, verificando a dose no reto durante o tratamento, que deve ser inferior a 65% da dose prescrita ao tumor, conforme a International Commission on Radiation Units (ICRU). Para a análise de teleterapia foi construído um aparato, para a inserção vaginal do material radio-sensível, que foi utilizado durante 5 das 25 sessões de tratamento. As doses foram determinadas com o sistema de planejamento do tratamento mediante as imagens da tomografia computadorizada, em conjunto com softwares de planejamento, e a existência de marcadores radiopacos no aparato permitiu a confirmação das doses, conforme referência óssea através de imagens de portal feitas no momento anterior ao tratamento. Após a irradiação foi feita a leitura das amostras com o espectrômetro de RSE, em que a amplitude pico a pico da linha principal do sinal, normalizado pela massa, determinou a dose entregue nas regiões de interesse. Previamente ao estudo *in vivo* foi efetuada a teleterapia com objeto simulador, nas mesmas condições de tratamentos *in vivo*, apresentando desvio médio em relação ao planejamento de $(0,2 \pm 3,5)\%$, viabilizando o estudo com pacientes. Para a primeira paciente o desvio médio obtido foi de $(0,5 \pm 3,7)\%$ e para a segunda de $(-0,7 \pm 2,8)\%$. Na simulação da braquiterapia o desvio médio observado foi de $(-1,3 \pm 9,2)\%$. Por causa do pequeno número amostral de pacientes, esta pesquisa é classificada como um estudo de viabilidade, em que a utilização de L-alanina com a RSE se mostrou eficiente para o objetivo proposto, fazendo com que os resultados da teleterapia estivessem de acordo com o estipulado pela AAPM e na braquiterapia a dose administrada no reto obedecesse ao relatório 38 da ICRU.

Palavras-chave: Dosimetria. L-alanina. Neoplasia ginecológica. Radioterapia. Ressonância de spin eletrônico.

ABSTRACT

RECH, A. B. **Dose evaluation administered in the treatment of gynecological cancer by electron spin resonance with L-alanine.** 2012. 102 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

Gynecological malignancies are the most incident female tumors. As an alternative treatment for these tumors exist the radiotherapy, which their effectiveness mainly depends on the right administration of the prescribed dose to the tumor, with an accuracy of $\pm 5\%$, as established by the American Association of Physicists in Medicine (AAPM). There are a lot of dosimetric techniques for dose verification, including electron spin resonance (ESR) with L-alanine, a tissue-equivalent material, which relates dose with the amount of free radicals formed by radiation. Therefore, the aim of this study is to verify the dose administered in the tumor of patients diagnosed with gynecological cancer subjected to external beam radiation therapy using L-alanine and ESR. For comparison between the radiotherapy modalities was performed gynecological brachytherapy in phantom, verifying the dose to the rectum during treatment, which must be less than 65% of the prescribed dose to the tumor, according to the International Commission on Radiation Units (ICRU). For teletherapy analysis was constructed an apparatus for vaginal insertion of the radio-sensitive material, which was used in 5 of the 25 treatment fractions. The doses were determined with the treatment planning system with the computed tomography images, together with the planning software, and the existence of radiopaque markers in the apparatus allowed the dose confirmation, according to the bone reference through portal images made before treatment. After the irradiation the samples was read with the ESR spectrometer, wherein the peak to peak amplitude of the signal main line, normalized by weight, determined the dose delivered into the regions of interest. Prior to the *in vivo* study was performed the teletherapy with phantom, under the same conditions of *in vivo* treatments, presenting mean deviation to the planning dose of $(0.2 \pm 3.5)\%$, enabling the study with patients. For the first patient, the mean deviation obtained was of $(0.5 \pm 3.7)\%$ and for the second one of $(-0.7 \pm 2.8)\%$. In the brachytherapy simulation the mean deviation observed was of $(-1.3 \pm 9.2)\%$. Due to the small sample of patients, this research is classified as a feasibility study, which the use of L-alanine with the ESR was efficient for the objective proposed, making the teletherapy results consistent with the stipulated by the AAPM, and in the brachytherapy the dose to the rectum obey the ICRU report 38.

Keywords: Dosimetry. L-alanine. Gynecological cancer. Radiotherapy. Electron spin resonance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Anatomia do aparelho reprodutor feminino.	21
Figura 2 – À esquerda, esquema e, à direita, ilustração de um típico acelerador linear clínico.	24
Figura 3 – À esquerda, cabeçote e, à direita, componentes de um acelerador linear clínico com feixe de fótons.	25
Figura 4 – Aplicadores utilizados na braquiterapia ginecológica.....	26
Figura 5 – Representação das imagens paralelas e opostas da pelve feminina.	27
Figura 6 – Ilustração e representação dos pontos utilizados no Sistema Manchester para cálculo de dose na braquiterapia.	28
Figura 7 – Esquema da proximidade entre reto, bexiga e cavidade vaginal.	28
Figura 8 – Estereoisômeros da alanina.....	29
Figura 9 – Diferentes radicais que a alanina pode formar ao interagir com radiação ionizante, denominados R1, R2 e R3.....	30
Figura 10 – Comparação entre os coeficientes mássicos de atenuação do tecido mole e da alanina, evidenciando o caráter tecido-equivalente.	30
Figura 11 – Espectro de alanina obtido com L-alanina irradiada com 150 Gy. Os números acima dos picos demarcam as cinco linhas características.....	32
Figura 12 – Representação esquemática da estrutura de um espectrômetro de RSE e suas componentes.	33
Figura 13 – À esquerda, a curva de absorção e, à direita, a primeira derivada da curva de absorção, determinada como espectro de RSE.....	33
Figura 14 – Espectro eletromagnético, apresentando os diferentes tipos de radiações conforme a frequência e comprimento de onda.	37
Figura 15 – Esquema ilustrativo do fenômeno de bremsstrahlung.....	39
Figura 16 – Esquema ilustrativo do efeito fotoelétrico.....	40
Figura 17 – Esquema ilustrativo do efeito Compton.	40
Figura 18 – Esquema ilustrativo da produção de pares.	41
Figura 19 – Esquema ilustrativo do percentual de dose profunda.....	42
Figura 20 – Representação do Efeito Zeeman.....	46
Figura 21 – Transição de níveis do elétron ao absorver um fóton de energia $h\nu$	46
Figura 22 – Níveis de degenerescência produzidos na interação do elétron desemparelhado da alanina com os núcleos de hidrogênio vizinhos.	48

Figura 23 – Cápsula gelatinosa em que se encontra a alanina.	49
Figura 24 – Esquema da placa utilizada para irradiar as amostras da calibração.....	51
Figura 25 – Montagem experimental utilizada para o estudo de calibração.	52
Figura 26 – Objeto simulador de pelve utilizado na simulação do tratamento de teleterapia ginecológica.....	53
Figura 27 – Aplicador vaginal em que está inserida a alanina para detecção de dose.	53
Figura 28 – Esquema da montagem do aplicador apresentando as diferentes regiões estudadas (A, B, C e D) e seus compartimentos.....	53
Figura 29 – Imagem de simulação da região de tratamento. A imagem da esquerda refere-se à paciente 1 e a da direita à paciente 2.....	55
Figura 30 – Imagem axial de planejamento. À esquerda é apresentada a imagem referente à paciente 1, e à direita, à paciente 2.	55
Figura 31 – Imagem sagital do planejamento. À esquerda a paciente 1, e à direita, a paciente 2.	56
Figura 32 – Esquema do cateter retal utilizado na simulação de braquiterapia apresentando a distribuição do material dosimétrico em seu interior.....	59
Figura 33 – Radiografia lateral da simulação de braquiterapia ginecológica, em que é possível localizar os marcadores radiopacos e o aplicador ginecológico utilizado.	59
Figura 34 – Imagem com microscópio ótico dos grãos de L-alanina.	60
Figura 35 – Comparação entre os espectros obtidos para amostras com diferentes tamanhos de grãos, irradiados com 240 cGy.	61
Figura 36 – Componentes de um sinal experimental de alanina por RSE: o sinal experimental, ou resultante, é a combinação linear do sinal de alanina, da linha de base e ruído.	62
Figura 37 – À esquerda, diferentes espectros obtidos ao variar a potência de micro-ondas, a linha tracejada evidencia o deslocamento da linha. À direita, a sobreposição dos mesmos espectros da esquerda. A amostra utilizada foi irradiada com 150 Gy.	62
Figura 38 – Intensidade do sinal de RSE como função da raiz da potência de micro-ondas...	63
Figura 39 – À esquerda, diferentes espectros obtidos ao variar a amplitude de modulação, as linhas tracejadas evidenciam a distorção da linha. À direita, sobreposição dos espectros da esquerda. A amostra utilizada foi a mesma do estudo de potência, irradiada com 150 Gy.	64
Figura 40 – Variação da largura da linha em relação à amplitude de modulação para uma amostra irradiada com 150 Gy.....	64
Figura 41 – Relação entre a intensidade do pico da linha principal do espectro de L-alanina e a amplitude de modulação.....	65

Figura 42 – Relação entre razão sinal-ruído e amplitude de modulação.	65
Figura 43 – Curva de calibração para pó de alanina irradiado com acelerador linear de 6 MV. A reta vermelha descreve o ajuste linear e as verdes o intervalo de confiança de 95%.	66
Figura 44 – Espectro de RSE para a L-alanina irradiada durante o CT da primeira paciente, com dose média de 15 mGy.	69
Figura 45 – Imagem de CT com a localização dos marcadores radiopacos em relação à sínfise pélvica da P1.....	70
Figura 46 – Imagens de portal, referentes à P1, feitas no momento anterior ao tratamento. A referência óssea é apresentada com a localização dos pontos radiopacos, determinada pela distância do ponto em relação à sínfise (DS).	71
Figura 47 – Imagem de CT com a localização dos marcadores radiopacos em relação à sínfise pélvica da P2.....	73
Figura 48 – Imagens de portal, referentes à P2, feitas no momento anterior ao tratamento. A referência óssea é apresentada pela localização dos pontos radiopacos, determinada pela distância do ponto em relação à sínfise (DS).	74
Figura 49 – Curva de calibração para pó de alanina irradiada com ^{60}Co . A reta vermelha descreve o ajuste linear e as verdes o intervalo de confiança de 95%.	77
Figura 50 – Mapeamento das doses acusadas no planejamento e nas três simulações de braquiterapia ginecológica, conforme a posição das amostras no cateter retal. As barras de erros referentes às medidas planejadas resultam da média dos três pontos demarcados para determinação da dose nas posições das amostras.	80
Figura 51 – Exemplo da distribuição de isodose em um tratamento de braquiterapia ginecológica, evidenciando o grande gradiente de dose existente na mudança de cada região delimitada.	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Local em que foi presenciada recidiva em pacientes operadas com câncer de colo uterino.	20
Tabela 2 – Diferentes bandas de frequência e campo magnético que caracterizam espectrômetros de RSE, para $g = 2$	34
Tabela 3 – Fontes mais utilizadas em radioterapia e algumas de suas propriedades físicas.	43
Tabela 4 – Parâmetros utilizados para o estudo de potência.	50
Tabela 5 – Parâmetros utilizados para o estudo de calibração.	52
Tabela 6 – Campo central utilizado na análise de cada aplicação do estudo <i>in vivo</i>	57
Tabela 7 – Parâmetros experimentais utilizados na construção da curva de calibração de braquiterapia.	58
Tabela 8 – Relação entre as doses planejadas e medidas experimentalmente por região de localização do material no aplicador vaginal. Os números 1, 2 e 3 correspondem a cada simulação feita.	67
Tabela 9 – Doses planejadas e medidas experimentalmente, e o desvio entre elas para a P1. Os resultados omitidos se referem a amostras que permaneceram fora do campo de tratamento, e por isto não apresentando sinal significativo de RSE.	69
Tabela 10 – Resultados obtidos após a correção das localizações dos marcadores radiopacos para a P1.	72
Tabela 11 – Doses planejadas e medidas experimentalmente, e o desvio entre elas para a P2. Os resultados omitidos se referem a amostras que permaneceram fora do campo de tratamento, e por isto não apresentando sinal significativo de RSE.	73
Tabela 12 – Resultados obtidos após a correção das localizações dos marcadores radiopacos para a P2.	75
Tabela 13 – Comparação entre as doses obtidas com o sistema de planejamento para a P1 e P2.	76
Tabela 14 – Relação entre as doses planejadas e medidas, conforme a posição do material no cateter retal. Os números 1, 2 e 3 correspondem a cada simulação feita.	78

LISTA DE SIGLAS

AAPM – American Association of Physicists in Medicine
ASTM – American Society for Testing and Materials
CT – Computed tomography
DNA – Ácido desoxiribonucleico
DS – Distância à sínfise pélvica
ESR – Electron spin resonance
FFCLRP – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
FMRP – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HDR – Alta taxa de dose (High-dose-rate)
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV – Papilomavírus Humano
IAEA – International Atomic Energy Agency
IARC – International Agency for Research on Cancer
ICRU – International Commission on Radiation Units
LDR – Baixa taxa de dose (Low-dose-rate)
MDR – Média taxa de dose (Medium-dose-rate)
P1 – Paciente 1
P2 – Paciente 2
PMMA - Polimetilmetacrilato
RSE – Ressonância de Spin Eletrônico
USP – Universidade de São Paulo

LISTA DE SÍMBOLOS

ΔE – Variação de energia

λ – Comprimento de onda

μ_B – Magnéton de Bohr

μ_e – Momento magnético

ν – Frequência

$^{\circ}\text{C}$ – Graus Celsius, unidade de temperatura

a – Coeficiente angular

A – Ampere, unidade de corrente

A_{pp} – Amplitude pico a pico da linha central do sinal ou intensidade do sinal normalizada pela massa

Au – Ouro

b – Coeficiente linear

$\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2$ – L-alanina

C – Carbono

c – Velocidade da luz no vácuo ($3 \cdot 10^8$ m/s)

cGy – 10^{-2} Gray, unidade de dose

CH_3 – Grupo metil

cm – 10^{-2} metros, unidade de comprimento

Co – Cobalto

COOH – Grupo carboxílico

Cs – Césio

d_0 – Profundidade de referência

d – Profundidade qualquer

D_0 – Dose absorvida em uma profundidade de referência

D – Dose absorvida em qualquer profundidade

D' – Taxa de dose

$D\%$ – Desvio em porcentagem

dE_{tr} – Valor absoluto de energia transferida

dm – Valor absoluto de massa

D_M – Dose medida experimentalmente

D_P – Dose planejada por sistema computacional
 dQ – Valor absoluto de carga
 dt – Valor absoluto de tempo
 E_0 – Energia inicial
 E – Energia
 e^- – Elétron negativo
 e^+ – Elétron positivo
 E_- – Nível de menor energia
 E_+ – Nível de maior energia
 e_{aq}^- – Elétron aquoso
 E_{tr} – Energia transferida
 f_c – Fator de correção de temperatura
 g_e – Fator-g
 GHz – 10^9 Hertz, unidade de frequência
 Gy – Gray, unidade de dose
 H_2O – Água
 h – Constante de Planck ($6,62 \cdot 10^{-34}$ J.s)
 $\hbar$ – Constante de Planck dividida por 2π
 H – Campo magnético
 H – Hidrogênio
 Hz – Hertz, unidade de frequência
 I – Iodo
 Ir – Irídio
 J – Joules, unidade de energia
 K - Kerma
 k_B – Constante de Boltzmann ($1,38 \cdot 10^{-23}$ m².kg/s².K)
 kg – 10^3 gramas, unidade de massa
 kV – 10^3 Volts, unidade de tensão
 m – Metros, unidade de comprimento
 MeV – 10^6 elétronvolt, unidade de energia ($1 \text{ eV} = 1,602 \cdot 10^{-19}$ J)
 mg – 10^{-3} grama, unidade de massa
 mGy – 10^{-3} Gray, unidade de dose
 min – Minutos, unidade de tempo

mm – 10^{-3} metro, unidade de comprimento

m_s – Valor de spin ($\pm 1/2$)

MV – 10^6 Volt, unidade de tensão

mT – 10^{-3} Tesla, unidade de campo magnético

mW – 10^{-3} Watts, unidade de potência

N_- – Valor da menor população

N_+ – Valor da maior população

NH₂ – Grupo amino

OH – Hidroxila

P – Percentual de dose profunda

Pd – Paládio

R – Roentgen, unidade de exposição

Ra – Rádio

s – Segundos

t – Tempo

T – Temperatura

T – Tesla, unidade de campo magnético

X – Exposição

SUMÁRIO

RESUMO	VIII
ABSTRACT	IX
LISTA DE FIGURAS	X
LISTA DE TABELAS.....	XIII
LISTA DE SIGLAS	XIV
LISTA DE SÍMBOLOS.....	XV
1. INTRODUÇÃO.....	20
1.1. NEOPLASIAS GINECOLÓGICAS.....	21
1.1.1. Câncer de colo uterino.....	21
1.1.2. Câncer de endométrio.....	22
1.2. RADIOTERAPIA.....	23
1.2.1. Teleterapia	23
1.2.2. Braquiterapia.....	25
1.3. SISTEMA DE PLANEJAMENTO DO TRATAMENTO	26
1.4. DOSIMETRIA E A ALANINA.....	29
1.5. A RESSONÂNCIA DE SPIN ELETRÔNICO.....	31
2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....	35
2.1. O CICLO CELULAR E O DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER.....	35
2.2. PRINCÍPIOS DA RADIOTERAPIA.....	37
2.2.1. Radiação e matéria	37
2.2.2. Teleterapia e braquiterapia.....	41
2.3. PRINCÍPIOS DE DOSIMETRIA.....	43
2.4. PRINCÍPIOS DA RESSONÂNCIA DE SPIN ELETRÔNICO	45
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	49
3.1. ESTUDO DE PARÂMETROS PARA AQUISIÇÃO DO ESPECTRO	50
3.2. TELETERAPIA.....	51
3.2.1. Curva de calibração.....	51
3.2.2. Simulação do tratamento.....	53
3.2.3. Estudo <i>in vivo</i>	54
3.3. BRAQUITERAPIA	57
3.3.1. Curva de calibração.....	57
3.3.2. Simulação do tratamento.....	58

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	60
4.1. ESTUDO DE PARÂMETROS PARA AQUISIÇÃO DO ESPECTRO	61
4.2. TELETERAPIA.....	66
4.2.1. Curva de calibração	66
4.2.2. Simulação do tratamento.....	67
4.2.3. Estudo <i>in vivo</i>	68
4.3. BRAQUITERAPIA	76
4.3.1. Curva de calibração	76
4.3.2. Simulação do tratamento.....	78
5. CONCLUSÃO.....	81
REFERÊNCIAS.....	83
ANEXOS	90
ANEXO A – RELATÓRIO DE SET-UP E DOSES DA SIMULAÇÃO DE TELETERAPIA	91
ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	94
ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	96
ANEXO D – RELATÓRIO DE SET-UP E DOSES DA SIMULAÇÃO DE BRAQUITERAPIA.....	99

1. INTRODUÇÃO

Neoplasias ginecológicas são os tumores mais frequentes na população feminina, tendo em média 500 mil novos casos no mundo, resultando na morte de 230 mil mulheres ao ano [1]. Entretanto, possuem alto potencial de prevenção e cura quando diagnosticados precocemente.

O tratamento de tumores ginecológicos pode incluir a teleterapia, em que a avaliação das doses administradas nas regiões de interesse é feita mediante simulação computacional. Com a dosimetria *in vivo* por ressonância de spin eletrônico (RSE) é possível verificar as doses administradas na região de tratamento. Este estudo torna-se pertinente visto que a cúpula vaginal é um local conhecidamente sujeito à recidiva [2,3], conforme é apresentado na Tabela 1 para pacientes sujeitas a histerectomia, ou seja, que foram previamente operadas para a remoção total ou parcial do útero.

Tabela 1 – Local em que foi presenciada recidiva em pacientes operadas com câncer de colo uterino¹.

Presença da doença	Achados cirúrgicos (N=86)	
	N	Porcentagem (%)
>50% da espessura do colo	27	31,4
Paramétrios	32	37,2
Ovários	0	0
Linfonodos	12	14
Margens	3	3,5

A RSE permite realizar dosimetria com diferentes materiais de maneira não destrutiva, em que a informação não é apagada com a leitura. A aplicação desta técnica na braquiterapia é amplamente reconhecida na literatura utilizando o aminoácido alanina [4-9], que possui comportamento equivalente ao tecido mole ao interagir com a radiação ionizante [10].

Portanto, o objetivo deste estudo é verificar a dose administrada na cavidade vaginal de pacientes, diagnosticadas com câncer ginecológico, submetidas ao tratamento de teleterapia, utilizando L-alanina em conjunto com a RSE. Como referência foram utilizados dados do sistema de planejamento do tratamento. Também foram estudadas as doses

¹ OLIVEIRA, H. F. **Tratamento neoadjuvante em pacientes com diagnóstico de neoplasia de colo de útero estadio IIB**. 2008. 161f. Tese (Doutorado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

administradas no reto em braquiterapia ginecológica com objeto simulador, de modo a efetuar uma análise comparativa entre as doses administradas nas duas modalidades de radioterapia.

1.1. NEOPLASIAS GINECOLÓGICAS

São denominadas neoplasias ginecológicas as carcinogêneses no aparelho reprodutor feminino (Figura 1), localizadas em diferentes componentes, como na vulva, vagina, ovário, colo uterino e endométrio. Dentre os tumores mais comumente tratados em radioterapia estão os de colo uterino e endométrio.

Figura 1 – Anatomia do aparelho reprodutor feminino².

Dependendo do estágio da doença quanto ao diagnóstico, do tipo histológico e das condições clínicas da paciente, o tratamento de neoplasias ginecológicas pode envolver o uso de três modalidades terapêuticas: cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia (braquiterapia e/ou teleterapia).

1.1.1. Câncer de colo uterino

O câncer de colo de útero é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres. A maior incidência é presenciada em países menos desenvolvidos e, excluindo apenas o

² HOSPITAL GERAL DE BELÉM. Disponível em: < http://www.hgebe.eb.mil.br/?pg=dicas_005>. Acesso em: 19 out. 2011.

câncer de pele, é o câncer com maior potencial de prevenção e cura, se diagnosticado em estágio inicial [1].

Uma das condições fundamentais para o desenvolvimento desta neoplasia é a contaminação por um dos tipos de papilomavírus humano (HPV) reconhecidos como oncogênicos pela IARC [1]. O câncer de colo uterino é um exemplo de como um vírus pode resultar em câncer. Nos animais a divisão celular é regulada por duas proteínas, em que genes do HPV são capazes de se anexar e bloquear o efeito regulador na divisão celular [10]. Com isto a célula infectada se reproduz descontroladamente, fazendo com que algumas células sofram mutações permanentes e irreparáveis, podendo resultar em câncer e resultando na dominação das células malignas na superfície do cérvix e desenvolvimento do carcinoma *in situ*. O câncer é apresentado, conforme as células crescem no músculo e nos tecidos [11].

Outros fatores também são considerados para o desenvolvimento deste câncer, sendo eles: o tabagismo, a grande variedade de parceiros sexuais, o uso de contraceptivo oral, a multiparidade, a baixa ingestão de vitaminas, a iniciação precoce da vida sexual, predisposição genética e a coinfeção por agentes infecciosos como o HIV ou a *Chlamydia trachomatis*.

A faixa etária em que mais se encontra é entre 20 a 29 anos, aumentando o risco entre 45 a 49 anos. Com isto, como medida de prevenção e controle, no Brasil, o Ministério da Saúde indica o exame citopatológico (Papanicolau) principalmente para mulheres de 25 a 59 anos, acreditando que com este rastreamento é possível reduzir a taxa de mortalidade por este câncer em torno de 80% [1].

1.1.2. Câncer de endométrio

O câncer de endométrio é a neoplasia ginecológica mais comum em países desenvolvidos, que assim como para os casos de colo uterino, quanto antes é detectado, maior é a possibilidade de sobrevida. Estatisticamente a população feminina possui 3% de chance de desenvolver esta carcinogênese [12].

Para o desenvolvimento do câncer de endométrio não há uma condição *sine qua non*, existindo apenas fatores que aumentam a probabilidade do acometimento da doença, tais como a obesidade e o período pós-menopausa. Analogamente, existem estratégias preventivas, como o uso de contraceptivo oral, que diminui em 50% a probabilidade de ocorrência, e o controle da massa corpórea, em que mulheres com 50 kg acima do ideal

possuem 10 vezes mais chances de ocorrência do tumor que mulheres com medidas ideais [12].

1.2. RADIOTERAPIA

Radioterapia é a modalidade de tratamento que utiliza radiações ionizantes para o controle da proliferação de células neoplásicas, tendo como objetivo maximizar o controle tumoral local, minimizando a probabilidade de complicações em tecidos saudáveis. Pode ser utilizada com as seguintes finalidades:

- Radical: aplica-se a máxima dose permitida para a lesão, com objetivo curativo, aumentando com isto a sobrevida;
- Pré-operatória: aplica-se uma dose inferior a de tolerância da lesão, de modo a reduzir a massa tumoral e posteriormente efetuar a retirada mediante procedimento cirúrgico;
- Profilática: realiza-se normalmente após cirurgia e é aplicada visando esterilizar possíveis focos microscópicos do tumor;
- Paliativa: utiliza uma dose inferior a de tolerância com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente.

Existem duas modalidades de radioterapia, a teleterapia e a braquiterapia.

1.2.1. Teleterapia

Também conhecida como radioterapia de feixe externo, a teleterapia é caracterizada devido ao fato de o paciente ser irradiado a determinada distância da origem do feixe de radiação. Pode ser apresentada de diferentes formas, dentre elas mediante a utilização de aceleradores lineares de partículas carregadas. Um acelerador linear pode tratar de tumores superficiais ou profundos, com feixes de elétrons ou com a criação de raios-x, respectivamente.

Na Figura 2 encontram-se as principais componentes de um acelerador linear para aplicação clínica. A fonte de energia fornece corrente contínua ao modulador, que inclui a rede formadora de pulsos e o tubo de hidrogênio. Os pulsos de alta voltagem criados no modulador são entregues ao magnetron ou klystron, que criam as ondas eletromagnéticas e as injetam no acelerador mediante um guia de onda. Em seu tempo, os elétrons também são liberados ao acelerador, provenientes do canhão de elétrons [13].

Figura 2 – À esquerda, esquema e, à direita, ilustração de um típico acelerador linear clínico³.

A estrutura do tubo acelerador é composta por cobre submetido a alto vácuo. Dentro do tubo os elétrons possuem uma energia inicial e interagem com o campo eletromagnético das micro-ondas, fazendo com que o mesmo ganhe energia e acelere. Ao sair do acelerador, em um feixe de aproximadamente 3 mm de diâmetro, o elétron colide com um alvo e produz os raios-x. O alvo é resfriado e com espessura suficiente para absorver a maior parte da energia incidente, convertendo-a em um espectro de raios-x com um máximo de energia correspondente ao do elétron incidente. Em média a energia do fóton chega a um terço da energia máxima do elétron. Com estas considerações, os fabricantes definem o aparelho conforme a máxima de energia dos feixes de elétrons e raios-x, ou só dos raios-x [13].

O cabeçote (Figura 3) é composto por material de alta densidade, sendo capaz de blindar a radiação de fuga. Seu conjunto engloba, basicamente, um alvo de raios-x, uma lâmina de espalhamento, um filtro aplanador, uma câmara de ionização, um colimador fixo e móvel e um sistema localizador luminoso [13].

³ Figura modificada da apostila:

“Técnicos em radioterapia – Capítulo 2”. Disponível em: <http://issuu.com/dimitriosmonteiro/docs/tecnicos_em_radioterapia_cap2>. Acesso em: 3 fev. 2012.

Figura 3 – À esquerda, cabeçote e, à direita, componentes de um acelerador linear clínico com feixe de fótons⁴.

A maioria dos aceleradores lineares é capaz de girar sobre um eixo horizontal, sendo que o eixo do colimador pode se movimentar na vertical. O ponto de intersecção da rotação destes eixos é o isocentro, que geralmente é localizado no interior do paciente durante o tratamento [13].

Para adequar o tratamento radioterápico com aceleradores lineares para cada paciente, é necessário que o físico médico calcule o tempo necessário para que o feixe de radiação deposite a dose prescrita ao volume alvo, conforme a dosimetria clínica de referência [14]. De modo a posicionar e imobilizar os pacientes corretamente, também existem acessórios, como máscaras termoplásticas e rampas, tudo para aperfeiçoar o tratamento.

1.2.2. Braquiterapia

Nesta modalidade radioterápica são utilizadas fontes radioativas seladas de ^{137}Cs , ^{192}Ir , ^{198}Au , ^{125}I e ^{103}Pd , como geradores de radiação. A fonte é localizada próxima ao paciente durante o tratamento, podendo ser classificada da seguinte maneira, tendo como referência o posicionamento:

- Superficial: trata de lesões superficiais;
- Intracavitária: trata de lesões localizadas em cavidades do corpo;
- Intersticial: trata a lesão diretamente no tecido que necessita de tratamento;

⁴ Figura modificada da apostila:

“Técnicos em radioterapia – Capítulo 2”. Disponível em: http://issuu.com/dimitriosmonteiro/docs/tecnicos_em_radioterapia_cap2. Acesso em: 3 fev. 2012.

- Intraluminal: trata cavidades tubulares do corpo.

Na braquiterapia podem ser utilizadas diferentes taxas de dose, como baixa (LDR), média (MDR) e alta (HDR). Na LDR a irradiação é feita continuamente até alcançar a dose desejada, resultando em longo período de tratamento. Com isto, foi desenvolvida a HDR, comumente utilizada, para descartar as desvantagens da LDR, sendo elas a exposição radioativa da equipe médica, tempo de tratamento prolongado, internação hospitalar obrigatória e a movimentação do aplicador [15].

Na terapia de neoplasia de colo uterino ou endométrio é utilizada a braquiterapia intracavitária. Para localizar os feixes radioativos, originados na fonte, na cavidade vaginal, existem diferentes aplicadores com o objetivo de fixação. Os aplicadores, apresentados na Figura 4, consistem de um tubo central e cápsulas laterais, denominadas ovoides, por onde a radiação é emitida [13].

Figura 4 – Aplicadores utilizados na braquiterapia ginecológica⁵.

1.3. SISTEMA DE PLANEJAMENTO DO TRATAMENTO

Os parâmetros de tratamento radioterápico são determinados durante o planejamento, visando à otimização do mesmo. Para a teleterapia está incluído o volume alvo e de tratamento, o limite de dose para cada estrutura, a prescrição, fracionamento e distribuição de dose, o posicionamento do paciente, as configurações da máquina utilizada e as terapias adjuvantes. Com estas informações é possível formular um diagrama que deverá ser seguido no decorrer do tratamento [16].

⁵ KHAN, F. M. **The Physics of radiation therapy**. Minneapolis: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

O volume alvo é definido como a região que inclui o tumor e a propagação deste aos tecidos e vasos linfáticos vizinhos. É geralmente apresentado em imagens, por exemplo, pela tomografia computadorizada (CT). Contudo, o volume de tratamento é definido por uma superfície de isodose, capaz de cobrir o volume alvo com a menor entrega de dose necessária, podendo ser destacado mediante imagens que simulam o tratamento. Com o auxílio de softwares a avaliação destes volumes se tornou mais eficiente, possibilitando a simulação virtual do paciente.

As curvas de isodose visam à otimização da irradiação, fornecendo a melhor distribuição de dose possível. Assim como para a determinação de volume, a isodose também é feita computacionalmente. Com a determinação da distribuição de isodose é possível determinar os campos de tratamento, que podem possuir diferentes formatos.

Ao irradiar a pelve, que é o que ocorre na teleterapia ginecológica, englobam-se os órgãos da pelve, os tecidos parametriaes e linfonodos pélvicos. Para o planejamento são obtidas imagens paralelas e opostas (Figura 5) com a técnica de quatro campos isocêntricos. Os feixes podem ser ajustados, de modo a maximizar a dose no alvo e minimiza-la em estruturas sadias. No caso de tratamento de câncer de colo uterino ou endométrio a fração de dose diária é de 1,6 a 1,8 Gy [16].

Figura 5 – Representação das imagens paralelas e opostas da pelve feminina⁶.

Para a braquiterapia o sistema é similar, porém, em cada procedimento realizado são determinados as indicações e parâmetros. A localização do volume alvo permanece sendo a informação mais importante, determinada através de avaliação clínica, radiografia e/ou CT.

Na braquiterapia ginecológica existem diferentes sistemas para a determinação dos pontos que delimitam o volume alvo, um deles é o Manchester (Figura 6) que caracteriza a dose em quatro pontos. Os pontos A e B dependem da localização da sonda, sendo que A

⁶ Figura modificada de:

KHAN, F. M. **Treatment planning in radiation oncology**: second edition. Minneapolis: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

deve estar a 2 cm perpendicularmente acima do extremo inferior da sonda e 2 cm laterais da sonda e o ponto B a 3 cm laterais do ponto A, ou seja, a 5 cm laterais da sonda. Os outros pontos são de bexiga e de reto, que devido ao alto valor de dose prescrita é de suma importância certificar que estes não sejam prejudicados durante o tratamento. Portanto, devido à proximidade do reto e bexiga com a cavidade vaginal (Figura 7) é necessário haver um controle da dose entregue nestas regiões, não podendo ultrapassar 65% e 75% da dose prescrita, respectivamente [15].

Figura 6 – Ilustração e representação dos pontos utilizados no Sistema Manchester para cálculo de dose na braquiterapia⁷.

Figura 7 – Esquema da proximidade entre reto, bexiga e cavidade vaginal⁸.

⁷ ICRU Report No. 38: Dose and Volume Specification for Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology. 1985.

⁸ Figura modificada de:

BELLOTTI, J. E. et al. Application of the ICRU Report 38 reference volume concept to the radiotherapeutic management of recurrent endometrial and cervical carcinoma. **Radiotherapy and Oncology**, v. 26, p. 254-259, 1993.

1.4. DOSIMETRIA E A ALANINA

De modo geral, dosimetria é a parte da Física que estuda medidas de dose absorvida ou taxa de dose resultante da interação de radiação ionizante com a matéria. Com isto, qualquer dispositivo que seja capaz de fornecer uma leitura de dose absorvida, em um determinado volume, causada por radiação ionizante, é denominado dosímetro.

A alanina, nome popular do ácido 2-aminopropanóico, é um aminoácido não essencial que compõe a proteína dos seres vivos. Possui estrutura molecular composta por um grupo carboxílico (COOH), um grupo amino (NH₂), um grupo metil (CH₃) e um átomo de hidrogênio (H), ligados a um carbono (C) central. Além disto, como todo aminoácido, quando dissolvido em água, a alanina é um “zwitterion”, ou seja, pode possuir caráter ácido, doando prótons, ou básico, recebendo prótons [17].

Pode ser encontrada, naturalmente, em duas configurações D ou L, apresentadas na Figura 8, que possuem comportamento óptico oposto ao receber a incidência de uma luz polarizada, respondendo de modo diferente na presença de um campo eletromagnético, devido a diferenças nas nuvens eletrônicas de ambas. Existe também a DL-alanina, que pode ser obtida por dois processos distintos de cristalização com a mistura da D- e L-alanina [18-20].

Figura 8 – Estereoisômeros da alanina.

A radiação pode induzir a alanina a produzir radicais livres, tal que, atualmente, três são os mais presentes [21], denominados R1, R2 e R3 (Figura 9). Desta forma, há quebra nas ligações da molécula em torno do átomo de carbono central, gerando assim um elétron desemparelhado. Elétrons desemparelhados fornecem propriedades paramagnéticas ao material, denominando o radical formado de radical paramagnético.

Figura 9 – Diferentes radicais que a alanina pode formar ao interagir com radiação ionizante, denominados R1, R2 e R3.

A existência de propriedades paramagnéticas que a alanina possui, quando irradiada, faz dela um bom medidor de radiação para ser empregado no estudo de dosimetria. Além desta característica favorável a alanina também possui comportamento tecido-equivalente (Figura 10), tornando-a uma boa opção para estudos clínicos. Entretanto, a alanina apenas não é considerada um dosímetro, necessitando de uma técnica para efetuar a leitura da informação, técnica esta denominada ressonância de spin eletrônico, capaz de detectar elétrons desemparelhados.

Figura 10 – Comparação entre os coeficientes mássicos de atenuação do tecido mole e da alanina, evidenciando o caráter tecido-equivalente⁹.

⁹ SELTZER, S. M.; HUBBELL, J. H. Tables of X-ray attenuation coefficients and mass energy-absorption coefficients from 1keV to 20 MeV for elements Z = 1 to 92 and 48 additional substances of dosimetric interest. **NIST Standard Reference Database 126**, jul. 2004.

1.5. A RESSONÂNCIA DE SPIN ELETRÔNICO

A técnica de ressonância de spin eletrônico teve início na década de 40, datando de 1945 a primeira observação do fenômeno, ao detectarem sinal de radiofrequência de uma amostra, que posteriormente foram interpretadas como linhas de absorção de ressonância paramagnética [22]. Desde então a RSE tem sido amplamente estudada e utilizada em diferentes aplicações, sendo capaz de detectar e caracterizar a estrutura eletrônica de diferentes moléculas que possuem elétrons desemparelhados sem que a mesma seja alterada ou destruída. Também pode ser nomeada como ressonância paramagnética eletrônica ou ressonância magnética eletrônica.

O fenômeno de ressonância ocorre quando um sistema tende a oscilar entre níveis de máxima e mínima energia para determinadas frequências. Na espectroscopia de RSE há a absorção de energia de uma onda eletromagnética que causa a transição de níveis energéticos na amostra, resultando assim em um espectro característico. O espectro de alanina apresenta cinco linhas (Figura 11), originados devido a interações hiperfinas que ocorrem no material. Para a dosimetria é utilizada a amplitude pico a pico da linha central, sendo este proporcional à dose absorvida pelo material e à quantidade de radical livre produzido. Para a alanina esta relação é linear em determinadas faixas de dose, justificando sua utilização em estudos dosimétricos e a tornando mais sensível conforme melhores espectrômetros são criados, possibilitando a leitura de grandezas de ordem de cGy [5].

Figura 11 – Espectro de alanina obtido com L-alanina irradiada com 150 Gy. Os números acima dos picos demarcam as cinco linhas características.

O espectrômetro de RSE é composto, basicamente, pelos elementos apresentados no diagrama da Figura 12. Dentre os componentes, é importante destacar a fonte de micro-ondas, o ressonador ou cavidade ressonante, o campo magnético e o detector de corrente. A fonte de micro-ondas, também denominada klystron ou diodo Gunn, gera um campo magnético oscilante com frequências na faixa de 1–100 GHz. O ressonador intensifica o campo magnético próximo à amostra de modo a aumentar a probabilidade de detecção de absorção por ressonância. O campo magnético usado para orientar os spins deve ser estável, caso contrário pode causar variações entre níveis de energia, para isto, a magnitude do campo deve ser controlada por um detector de campo magnético baseado no efeito Hall (sonda Hall). Localizados na ponte de micro-ondas, os detectores de corrente servem para indicar a absorção de fótons pela amostra [22].

Figura 12 – Representação esquemática da estrutura de um espectrômetro de RSE e suas componentes.

As micro-ondas são guiadas à cavidade ressonante que contém a amostra, estando ambas submetidas a um campo magnético estático. Para se observar o espectro o campo magnético é varrido linearmente. Além disso, o campo magnético é modulado por um campo magnético de pequena amplitude e frequência da ordem de 100 kHz, dessa forma o sinal pode ser amplificado por um amplificador sensível a fase (sistema lock-in). A informação é obtida pelo software de aquisição de dados que fornece a primeira derivada do sinal (espectro). Na Figura 13 é ilustrada a curva de absorção do sinal e a primeira derivada do mesmo, que é reconhecido como o espectro de RSE [23].

Figura 13 – À esquerda, a curva de absorção e, à direita, a primeira derivada da curva de absorção, determinada como espectro de RSE¹⁰.

¹⁰ Figura modificada de:

IKEYA, M. **New applications of electron spin resonance: dating, dosimetry and microscopy**. World Scientific, 1993.

Os espectrômetros de RSE são classificados conforme a frequência da micro-onda empregada, diferenciando-se por bandas. As bandas são denominadas por letras e cada uma está relacionada a uma frequência e um campo magnético, conforme é apresentado na Tabela 2. Além disto, para cada banda o tamanho das guias de onda também são diferentes.

Tabela 2 – Diferentes bandas de frequência e campo magnético que caracterizam espectrômetros de RSE, para $g = 2$ ¹¹.

Nomenclatura da banda	Intervalo da banda	Frequência ν de RSE (GHz)	Campo H de RSE (mT)
L	0,390-1,550	1,5	54
S	1,550-3,900	3,0	110
C	3,900-6,200	6,0	220
X	6,200-10,900	9,5	340
K	10,900-36,000	23	820
Q	36,000-46,000	36	1300
V	46,000-56,000	50	1800
W	56,000-100,000	95	3400

¹¹ WEIL, J. A.; BOLTON, J. R.; WERTZ, J. E. **Electron paramagnetic resonance: elementary theory and practical applications**. New York: John Wiley & sons, 1994.

2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Neste capítulo serão aprofundados os principais tópicos desta pesquisa, sendo eles o desenvolvimento de carcinogêneses, a interação entre matéria e radiação, os princípios da teleterapia e braquiterapia, as quantidades fundamentais da dosimetria e os fundamentos do fenômeno da RSE.

2.1. O CICLO CELULAR E O DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER

Tecidos são agrupamentos de células que possuem mesma estrutura, função e origem embrionária. No corpo humano os tecidos são classificados como epitelial, conjuntivo, muscular e nervoso. Tendo como componente básico a célula, esta também é formada por diferentes elementos celulares, sendo o DNA, localizado no núcleo, o detentor de toda a informação genética e funcional.

Os tecidos são formados durante a diferenciação celular, em que diferentes genes são ativados na célula. Com isto, quanto maior o potencial de diferenciação de uma célula, menor será a capacidade de multiplicação da mesma. Entretanto, quanto menor este grau, maior será a taxa de divisão celular.

A diferenciação celular ocorre durante o ciclo celular, que é composto por G1, síntese, G2 e mitose, respectivamente. Em G1 ocorre sintetização de organelas e proteínas, sendo considerada a fase de maior crescimento celular. A síntese consiste na auto reprodução do DNA e também na concentração de várias proteínas. A fase G2 é a que permite a formação de estruturas importantes para conduzir a célula ao processo de mitose. Com a mitose dois núcleos idênticos são criados devido à divisão da célula, finalizando o ciclo celular. O tempo de ciclo depende da função desempenhada pela célula.

O controle da divisão celular é um mecanismo importante, comportando o balanceamento da proliferação e perda ou morte das células (apoptose). Os primeiros estádios do câncer estão associados ao mau funcionamento deste mecanismo, em que a proliferação ou perda ocorre de maneira desregulada. Se houver maior proliferação celular, o tecido irá expandir de maneira descontrolada, interferindo em sua estrutura e função [24]. Deste modo, a condição necessária para o desenvolvimento do câncer é que a geração de células seja um pouco maior que a diminuição das mesmas.

Na carcinogênese ocorre a mutação, que pode ou não influenciar, de imediato, o comportamento da célula. Com o decorrer do tempo esta célula sofrerá contínuas mutações,

de tal modo que acumule gradualmente os defeitos até que o mecanismo de controle de proliferação e perda celular seja perturbado, sem que ocorra a apoptose. Com isto, o tecido, que passa por este processo, apresenta inicialmente um supercrescimento celular, que pode ser também denominado hiperplasia, que indica apenas a existência de um tumor e não necessariamente de um câncer.

Portanto, tumores são células que apresentam proliferação anormal e podem ser classificados em três grupos:

- Benigno, podendo ocorrer em qualquer tecido, crescendo localmente sem que haja espalhamento para outros tecidos;
- Tumores *in situ*, geralmente desenvolvidos no epitélio e pequenos. A morfologia da célula é cancerígena, mas permanece na camada epitelial;
- Câncer (ou maligno), permite o crescimento contínuo e mal formado da célula, expondo-a a prováveis danos. Estes tumores podem ser levados a outras localizações, capazes de produzir tumores secundários (metástase). Tumores benignos podem se tornar malignos [25].

Células possuem mais de 70% de água em sua composição. Logo, quando há absorção de radiação ionizante a maior parte de energia é absorvida pela água, que pode originar as seguintes reações químicas:

Ao passar pela água a radiação ionizante pode criar uma molécula de água ionizada e um elétron (1). Este elétron deixa a molécula e é aprisionado em outras moléculas de água, tornando-se um elétron aquoso (e_{aq}^-) [26].

A equação (2) descreve o que ocorre com a molécula de H_2O^+ . O íon de hidrogênio é um próton, comumente presente em soluções ácidas. O radical livre $\bullet OH$ é uma espécie descarregada com um elétron a mais que o necessário, tornando-o muito reativo [26].

A água também pode ser irradiada e formar uma molécula de água excitada (3), originando um radical hidrogenado e um carboxílico. Os dois radicais possuem elétrons desemparelhados e são reativos [26].

Dentre as entidades formadas, acredita-se que a mais prejudicial para sistemas biológicos seja o radical carboxílico [26]. Esta molécula é capaz de arrancar um átomo de

hidrogênio do DNA, deixando-o com um radical livre. Este tipo de reação, em que a água irradiada interage com o DNA, é denominada mecanismo indireto. Quando a radiação afeta as próprias macromoléculas é presenciado o mecanismo direto.

As células são capazes de se recuperarem de possíveis danos provocados pela radiação, isto dependendo da sua própria eficiência e do estágio em que se encontra no ciclo celular. Mediante este conhecimento é feito o fracionamento de dose na radioterapia, de modo a garantir a recuperação das células expostas à radiação ionizante. Para o fracionamento são considerados os quatro “r’s” da radiobiologia, o reparo e a repopulação poupam os tecidos saudáveis e a reoxigenação e a redistribuição aumentam o dano no tumor.

2.2. PRINCÍPIOS DA RADIOTERAPIA

Como apresentado anteriormente, na introdução, a radioterapia é uma modalidade de tratamento que utiliza radiações ionizantes. Para compreender os princípios empregados na radioterapia é necessário o conhecimento das interações que a radiação tem com a matéria, assim como as quantidades utilizadas na técnica.

2.2.1. Radiação e matéria

A radiação eletromagnética é descrita em termos de oscilações entre um campo elétrico e magnético perpendiculares entre si. As entidades assim classificadas estão distribuídas no espectro eletromagnético (Figura 14), conforme a grandeza do comprimento de onda (λ) ou frequência (ν). A relação entre frequência e comprimento de onda é descrita na equação (4), em que c é a velocidade da luz, possuindo valor de $3 \cdot 10^8$ m/s no vácuo.

Figura 14 – Espectro eletromagnético, apresentando os diferentes tipos de radiações conforme a frequência e comprimento de onda.

$$c = \lambda \nu \quad (4)$$

Radiações eletromagnéticas possuem comportamento dual onda-partícula. Em modelos quânticos, para descrever as interações entre radiação e matéria é necessário considerar partículas, descritas como pacotes de energia. A energia de cada pacote, ou fóton, é calculada por (5), em que a energia E está em Joules, h é a constante de Planck ($6,62 \cdot 10^{-34}$ J.s) e ν é a frequência em Hertz. A equação de energia também pode ser dependente apenas do comprimento de onda (6).

$$E = h \nu \quad (5)$$

$$E = \frac{hc}{\lambda} = \frac{1,24 \cdot 10^{-6}}{\lambda} \quad (6)$$

A ionização ocorre quando um átomo adquire carga positiva ou negativa. Ao remover um elétron orbital o átomo se torna positivamente carregado, formando um par iônico com o elétron retirado. Se um elétron for adquirido por um átomo neutro, este se tornará positivamente carregado.

Partículas carregadas são diretamente ionizantes, possuindo energia cinética suficiente para produzir ionização por colisão ao penetrar na matéria. Quando a partícula incidente não tem capacidade de ionizar o átomo, ocorre a excitação. Partículas não carregadas são indiretamente ionizantes, pois estas liberam partículas carregadas ao interagir com a matéria.

No espectro eletromagnético são consideradas ionizantes as radiações com frequência acima do visível, abrangendo parte do ultravioleta, os raios X e raios γ . Portanto, radiação ionizante é aquela capaz de ionizar átomos e moléculas, podendo, com isto, danificar tecidos humanos.

Dentre as radiações ionizantes vale destacar como é feita a produção de raios-X, amplamente utilizado na área da saúde. Os raios-X foram descobertos por Roentgen em 1895, sendo capazes de penetrar em materiais opacos, produzir fluorescência, escurecer placas fotográficas e, conjuntamente, ionizar matéria. Pode ser produzido de duas formas, por bremsstrahlung ou por raios-X característicos.

O bremsstrahlung consiste no resultado da aproximação entre um elétron e um núcleo (Figura 15). O elétron, ao se aproximar de um núcleo, sofre forças de atração coulombianas, de modo a perder energia e “freiar”. Esta energia, podendo ser a energia total ou parcial do elétron, é propagada pelo espaço em forma de radiação eletromagnética.

Figura 15 – Esquema ilustrativo do fenômeno de bremsstrahlung.

O elétron pode sofrer um ou mais processos de bremsstrahlung em um material e a energia de cada interação pode ser igual ou menor que a energia do elétron, deste modo o fóton resultante terá energia superior à energia inicial do elétron. A direção de emissão do fóton dependerá da energia dos elétrons incidentes, sendo que quanto maior a energia, menor o espalhamento que este sofrerá.

Ao incidir elétrons em um alvo também são produzidos raios-X característicos. Neste caso, um elétron, com energia inicial E_0 , interage com os átomos do alvo no momento em que um elétron orbital é ejetado e ionizado. O elétron incidente recua da colisão com energia ($E_0 - \Delta E$), em que ΔE é a energia fornecida ao elétron orbital. Parte de ΔE é gasto para superar a energia de ligação do elétron e o restante é carregado pelo elétron ejetado. A criação de um buraco em uma determinada órbita faz com que um elétron de camadas externas decaia de modo a preencher este buraco. Neste momento, a energia emitida é dada na forma de radiação eletromagnética, que quando possui energia suficiente é considerada raio-X.

Os fótons podem interagir com a matéria por quatro efeitos, espalhamento coerente (ou de Rayleigh), efeito fotoelétrico, efeito Compton ou produção de pares. Como no espalhamento de Rayleigh não há troca, emissão ou absorção de energia, este não é um processo significativo para a radioterapia, portanto não será explicado a seguir.

No efeito fotoelétrico, ilustrado na Figura 16, o fóton interage com um átomo de modo a ejetar um de seus elétrons orbitais, o buraco criado faz com que o átomo fique em estado excitado, podendo voltar ao nível fundamental com um elétron exterior decaindo ao nível anterior com emissão de um raio-X característico. Neste processo também pode ser emitido um elétron Auger, que são elétrons monoenergéticos produzidos pela absorção dos raios-X característicos internos do átomo. Quanto maior a energia do fóton, maior será a absorção do material.

Figura 16 – Esquema ilustrativo do efeito fotoelétrico.

O efeito Compton acontece quando um fóton interage com um elétron que possui energia de ligação menor que a energia do fóton incidente (Figura 17), este elétron pode ser considerado um elétron livre. Após a colisão entre fóton e elétron, o elétron é emitido com um ângulo θ , enquanto que o fóton é espalhado com um ângulo ϕ e energia inferior que a inicial.

Figura 17 – Esquema ilustrativo do efeito Compton.

O efeito Compton trata da interação entre um fóton e um elétron livre, portanto, para que ocorra este fenômeno é necessário que a energia do fóton incidente seja muito maior comparado à energia de ligação do elétron. Por outro lado, o efeito fotoelétrico só exige que a energia seja igual ou um pouco maior que a energia de ligação do elétron, tornando este um fenômeno mais provável que o anterior. Deste modo, quanto maior a energia do fóton, mais rapidamente o efeito fotoelétrico decrescerá, assim como o efeito Compton, que também diminui com o aumento da energia.

Para energias maiores que 1,02 MeV, acontece a produção de pares. Neste processo a interação entre fóton e o campo eletromagnético de um núcleo atômico é bastante forte, a ponto de criar um par constituído por um elétron negativo (e^-) e um positivo (e^+) (Figura 18). Com energias superiores a 1,02 MeV, esta é transformada em energia cinética, fazendo com que o par tenha a mesma direção do fóton emitido. A probabilidade de ocorrência aumenta quanto maior for o número atômico do material.

Figura 18 – Esquema ilustrativo da produção de pares.

A somatória dos coeficientes de atenuação destes processos fornece o coeficiente de atenuação total. Este valor é importante, pois determina a fração de fótons que é removido por unidade de espessura. Assim, é possível determinar a quantidade de energia do fóton emitido que está sendo absorvido pelo corpo humano em tratamento.

Ao passar por um meio material uma partícula carregada perde energia ao sofrer colisões e ionizações, o fenômeno que define este acontecimento é o stopping power, ou “poder de freiamento”. Portanto, este poder de parada é a taxa de perda de energia cinética por unidade de comprimento.

2.2.2. Teleterapia e braquiterapia

Quando um feixe de radiação é emitido por uma máquina de teleterapia existem vários fatores que devem ser considerados, assim como o percentual de dose profunda (P). Este parâmetro é responsável por caracterizar o feixe no seu eixo central. O percentual é definido considerando a fração entre a dose absorvida (D) em qualquer profundidade (d) e a dose absorvida (D_0) em uma profundidade de referência (d_0) (7), ao longo do eixo central (Figura 19). Diversos fatores afetam o eixo central de profundidade de dose, assim como a qualidade ou energia do feixe, a profundidade, o tamanho do campo, a distância fonte superfície e a colimação do feixe.

$$P = \frac{D}{D_0} 100\% \quad (7)$$

Figura 19 – Esquema ilustrativo do percentual de dose profunda.

A qualidade do feixe afeta a porcentagem de dose profunda porque quanto maior a energia do feixe, maior será o seu poder de penetração. Com isto, é importante saber qual o coeficiente de atenuação do feixe para que não seja entregue maior quantidade de dose do que o necessário além da região de build-up.

A região de build-up é denominada como o espaço entre a superfície e o ponto de dose máxima. A dose no build-up ocorre conforme fótons de alta energia penetram no corpo, ejetando elétrons da superfície e das camadas inferiores que depositam sua energia a alguma distância de sua origem, por isto a fluência dos elétrons e a dose absorvida aumentam com a profundidade até atingir o máximo. Entretanto, a fluência de fótons decresce com a profundidade, diminuindo também a produção de elétrons, resultando em uma diminuição de dose além de uma determinada profundidade.

A fluência de fótons emitidos, por uma fonte ou acelerador, varia inversamente com o quadrado da distância. A porcentagem de dose profunda varia conforme esta distância, de tal forma que quanto maior a distância, menor será a porcentagem e quanto menor a distância, maior a porcentagem. Com a relevância deste parâmetro é necessário estabelecer esta distancia de modo a garantir uma boa taxa e percentual de dose.

As fontes radioativas utilizadas na braquiterapia obedecem ao fenômeno da radioatividade, em que é emitida radiação de núcleos de determinados elementos ou de isótopos criados artificialmente. Núcleos considerados instáveis, que possuem excesso de

energia, sofrem colisões continuamente que produzem energia suficiente para partículas do seu interior serem emitidas até que o núcleo atinja seu equilíbrio energético. São considerados núcleos radioativos materiais com alto número atômico.

O processo de decaimento é considerado estatístico, não sendo possível determinar com exatidão quando um átomo em particular irá desintegrar. Por consequência, o que se pode saber é a proporção de átomos desintegrados em um determinado tempo, sendo que ao longo do tempo, menor será o número de átomos radioativos. A taxa de decaimento é a própria atividade do elemento e o período que ele leva para obter metade dos seus átomos originais é denominado meia-vida.

Para a determinação do radionuclídeo necessário no tratamento é preciso considerar fatores como a energia do fóton emitido, o tempo de meia-vida, o valor da camada semi-redutora para os materiais de blindagem, a atividade específica e a dose, que varia com o inverso do quadrado da distância. Na Tabela 3 são apresentados os elementos mais utilizados em braquiterapia e algumas de suas propriedades físicas.

Tabela 3 – Fontes mais utilizadas em radioterapia e algumas de suas propriedades físicas.

Radionuclídeo	Energia dos fótons (MeV)		Meia-vida
	Média	Máxima	
⁶⁰ Co	1,25	1,33	5,27 anos
¹⁰³ Pd	0,021	0,023	17,00 dias
¹²⁵ I	0,028	0,035	60 dias
¹³⁷ Cs	0,662	0,662	30 anos
¹⁹² Ir	0,37	0,61	74 dias
¹⁹⁸ Au	0,42	0,68	2,7 dias
²²⁶ Ra	~1	2,4	1600 anos

2.3. PRINCÍPIOS DE DOSIMETRIA

Na dosimetria se determina a quantidade de dose absorvida ou taxa de dose resultante de interações entre radiação ionizante e matéria. Para isto, é necessário ter conhecimento de algumas quantidades radiológicas, que são diferenciadas entre estocásticas e não estocásticas. Uma quantidade estocástica possui valor aleatório, não podendo ser prevista, mas pode ser determinada probabilisticamente, definida como tendo domínio finito e fornecida pela sua

média com erro arbitrário pequeno. Enquanto que a não estocástica pode ser predita, sendo uma função pontual que quando relacionada às radiações ionizantes é baseada, ou com módulo igual, ao valor esperado de uma quantidade estocástica [27].

O kerma, K , é uma quantidade não estocástica que significa a energia transferida (E_{tr}) de partículas não carregadas para partículas carregadas por unidade de massa em uma determinada referência. É descrito pela equação (7) e possui unidade J/kg, que equivale ao Gray (Gy). O kerma não inclui casos de transferência de energia entre partículas carregadas.

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm} \quad (7)$$

A exposição, X , é uma quantidade não estocástica utilizada apenas para descrever raios-X e γ . É definida como o valor absoluto da carga de íons de um sinal dQ , produzidos no ar quando todos os elétrons liberados por fótons no ar de massa dm são completamente freados (8). Desta forma, é a quantidade que mede a quantidade de ionização no ar, sem considerar as ionizações causadas pela absorção de bremsstrahlung emitidos por elétrons. A exposição é fornecida em C/kg, mas possui unidade de Roentgen (R), tal que $1 \text{ R} = 2,58 \cdot 10^{-4} \text{ C/kg}$.

$$X = \frac{dQ}{dm} \quad (8)$$

A dose absorvida, D , descreve a energia cedida à matéria por todos os tipos de radiação ionizante. É definida como a energia transmitida por unidade de massa em uma determinada referência (9), e assim como o kerma também é descrita em Gy. A dose absorvida se refere à quantidade de energia que permanece na matéria, capaz de produzir efeitos atribuídos à radiação. Deste modo, a taxa de dose, D' , é a quantidade de energia transmitida à matéria por unidade de massa em um ponto P e tempo t , determinada pela equação (10).

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (9)$$

$$D' = \frac{dD}{dt} = \frac{d}{dt} \left(\frac{dE}{dm} \right) \quad (10)$$

É definido dosímetro o instrumento capaz de fornecer uma leitura, L , correlacionada à dose absorvida, D , em um determinado volume. De maneira ideal devem ser proporcionais e possuir caráter linear, porém, na prática, muitos dosímetros apresentam não linearidade em alguns intervalos de dose.

Para ser considerado um dosímetro é necessário possuir caráter absoluto, exatidão da medida, repetibilidade de medidas, reprodutibilidade das medidas, intervalo de dose, estabilidade e dependência energética. Além disto, dosímetros podem ser líquidos, sólidos ou gasosos e seu volume sensível é denominado cavidade, de tal forma que a dose na cavidade é diferente da dose que seria depositada no volume na ausência do dosímetro.

2.4. PRINCÍPIOS DA RESSONÂNCIA DE SPIN ELETRÔNICO

A quantidade física mais evidente da existência do spin eletrônico é o momento magnético, que está diretamente relacionado ao momento angular do elétron. O módulo do momento magnético é apresentado na equação (11), em que o sinal negativo indica orientação antiparalela ao spin e m_s é o valor de spin ($\pm 1/2$).

$$\mu_e = -g_e \mu_B m_s \quad (11)$$

O elemento ($g_e \mu_B$) é a razão giromagnética, constituída pelo magnéton de Bohr e o fator-g. O magnéton de Bohr (12) é uma constante relacionada à carga e massa do elétron e à constante de Planck, seu valor é de $9,2741 \text{ Am}^2\text{J/T}$. O fator-g, ou fator-g do elétron livre, é considerado um fator de correção pelo comportamento anômalo do momento magnético, possui valor de 2,0023 [28].

$$\mu_B = \frac{e\hbar}{2m_e} \quad (12)$$

Sistemas paramagnéticos são aqueles que possuem um momento magnético próprio, que quando na presença de um campo magnético alinham-se a este paralelamente. Na RSE aplica-se um campo magnético H , gerado por eletroímãs, em um sistema paramagnético. Portanto, a energia do momento magnético em módulo, será:

$$E = -\mu_e H \quad (13)$$

Substituindo o valor de μ_e na equação (13), tem-se que:

$$E = g_e \mu_B m_s H \quad (14)$$

O campo magnético aplicado causará o desdobramento dos níveis de energia do sistema, fenômeno este denominado como Efeito Zeeman (Figura 20). Como o spin do elétron é $1/2$ e seus níveis energéticos são separados por $2S+1$ níveis, isto significa que existirão dois níveis energéticos Zeeman, um paralelo ($m_s = + 1/2$) e um antiparalelo ($m_s = - 1/2$) ao campo magnético aplicado. Desta forma, a energia de cada nível será:

$$E_+ = +\frac{1}{2} g\mu_B H \quad (15)$$

$$E_- = -\frac{1}{2} g\mu_B H \quad (16)$$

Em que a diferença entre eles será:

$$\Delta E = E_+ - E_- = g\mu_B H \quad (17)$$

Figura 20 – Representação do Efeito Zeeman.

No equilíbrio térmico os níveis Zeeman obedecem à distribuição de Boltzmann (18). Porém, na condição de ressonância o sistema é afetado, invalidando esta distribuição e fazendo com que ocorra a variação das populações dos níveis.

$$\frac{N_+}{N_-} = e^{-\frac{\Delta E}{k_B T}} \quad (18)$$

Quando um fóton com energia equivalente à diferença de energia entre os níveis Zeeman incide em um elétron, este sofrerá ressonância. Com isto, o elétron passará do nível de menor energia ($-1/2$), mais populado, ao nível de maior energia ($+1/2$), menos populado (Figura 21). Para esta condição a relação para a energia será:

$$\Delta E = h\nu = g\mu_e H \quad (19)$$

Figura 21 – Transição de níveis do elétron ao absorver um fóton de energia $h\nu$.

A absorção seletiva de fótons é denominada ressonância de spin eletrônico. Desta forma, torna-se possível detectar elétrons desemparelhados de um material paramagnético ao medir a energia absorvida em função do campo magnético aplicado [29].

Ao fornecer energia a um sistema podem ocorrer três processos, na condição de equilíbrio térmico: a absorção, a emissão estimulada e a emissão espontânea. Na ressonância magnética estão presentes apenas a absorção e emissão estimulada, que possuem a mesma taxa de mudança de populações, fazendo com que o sistema tenda a igualar as populações dos níveis energéticos, caso a taxa de absorção seja maior devido à população majoritária do menor nível [28].

Quando ocorre igualdade entre as populações é dito que houve completa saturação do sistema, em que as taxas de transição se igualam. Devido às interações que o spin sofre com a rede é possível haver diferença entre as populações, ou seja, a transição entre os níveis Zeeman, este processo é denominado relaxação spin-rede. Portanto, na ressonância magnética energia e o tempo de relaxação disputam o estado de equilíbrio do sistema [28].

A probabilidade de transição é diretamente proporcional à raiz quadrada da potência das micro-ondas, então, quanto maior a potência, menor será o tempo de relaxação spin-rede, fazendo com que a intensidade do sinal aumente até permanecer constante para determinadas potências e posteriormente, com o aumento da potência, volte a diminuir devido à diminuição da taxa de absorção provocada.

O elétron desemparelhado pode interagir com núcleos magnéticos vizinhos do material, fazendo com que haja interação hiperfina. Esta interação é capaz de causar degenerescência, resultando em um espectro com maior quantidade de linhas. Portanto, o número e a intensidade das linhas dependerão da quantidade de núcleos magnéticos vizinhos, sendo característicos de cada molécula. A largura das linhas dependerá da força e tempo de relaxação das interações, podendo também ser afetada pela condição de saturação, devido aos movimentos moleculares e interações magnéticas [28].

Diversas pesquisas estudaram o espectro de alanina, encontrando diferentes compostos responsáveis pelas cinco linhas característica que possui [30]. Entretanto, seu comportamento é justificado pela interação existente entre o átomo de carbono central com quatro núcleos de hidrogênio vizinhos [31]. Os níveis degenerados são apresentados na Figura 22, em que as linhas observáveis no espectro são referentes às transições possíveis entre estes estados. A intensidade de cada pico dependerá da quantidade de microestados atuantes nos subníveis, sendo que a relação entre os cinco picos da alanina é de 1:4:6:4:1 [28].

Figura 22 – Níveis de degenerescência produzidos na interação do elétron desemparelhado da alanina com os núcleos de hidrogênio vizinhos¹².

¹² Figura modificada de:

GUIDELLI, H. J. **Influência de nanoestruturas na resposta dosimétrica de compósitos particulados de alanina/ouro e alanina/prata**. 2011. 96f. Dissertação (Mestrado em Física aplicada à Medicina e Biologia) – Faculdade de Filosofia Ciências de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Todas as atividades desenvolvidas neste estudo foram feitas utilizando como detector de radiação o pó puro de L-alanina ($C_3H_7NO_2$) de peso molecular igual a 89,09, industrializado por VETEC QUÍMICA FINA. O material foi confinado em cápsulas gelatinosas (Figura 23), de modo a preencher todo o interior sem a presença de espaços vazios. A condição de estoque foi de proteção de luz e calor, mantidas em temperatura e umidade ambiente do laboratório.

Figura 23 – Cápsula gelatinosa em que se encontra a alanina.

Ao trabalhar com estruturas policristalinas é importante saber o tamanho médio dos grãos, visto que quanto maior o tamanho do grão, maior o desvio angular que pode ser encontrado [32]. Desta forma, foi verificado o tamanho médio dos grãos de L-alanina com microscópio estereoscópico da Eikonal¹³, pertencente ao laboratório SENSSORMAT do Departamento de Física da FFCLRP-USP.

As irradiações necessárias para o desenvolvimento do projeto, com exceção do estudo de parâmetros para aquisição dos espectros, foram feitas no serviço de radioterapia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

As amostras pré- e pós-irradiadas foram inseridas em um tubo de quartzo de 4 mm e analisadas com um espectrômetro de RSE de banda-X da marca JEOL, modelo JES-FA200¹⁴ (9,5 Hz) do laboratório de Ressonância Magnética Aplicada do Departamento de Física da FFCLRP-USP. Os parâmetros para análise foram estudados e posteriormente mantidos constantes durante os experimentos, sem a utilização de um marcador interno como

¹³ Eikonal:
< http://www.eikonal.ind.br/produto_detalhado.php?id=Ntj2Qj=A>. Acesso em: 27 fev. 2012.

¹⁴ JEOL Ltd.:
<<http://www.jeol.com/PRODUCTS/AnalyticalInstruments/ElectronSpinResonance/JESFA200/tabid/148/Default.aspx>>. Acesso em: 10 fev. 2012.

referência. O software OriginPro 8 foi utilizado para análise dos resultados experimentais obtidos.

3.1. ESTUDO DE PARÂMETROS PARA AQUISIÇÃO DO ESPECTRO

O espectrômetro de RSE possui diversos parâmetros a serem determinados no momento em que se pretende efetuar a medida, dentre eles a potência de micro-ondas e o campo de modulação. O interesse na otimização desses parâmetros consiste na detecção de limites de doses cada vez menores, principalmente para a aplicação terapêutica [33].

Para o estudo de potência e modulação uma amostra foi irradiada com uma dose de 150 Gy. A fonte utilizada para a produção de radiação foi um tubo de raios-X MAGNUM de 50 kV da Moxtek¹⁵.

Como a razão sinal-ruído aumenta com o acréscimo da potência, desde que não ocorra a saturação do sistema, é interessante aumentar este parâmetro para o monitoramento de doses menores, fornecendo assim espectros menos ruidosos e de intensidades mais definidas [34]. No estudo de potência a potência foi variada em intervalos de 0,5 mW na faixa de 0,5 a 8,0 mW. Para este estudo foram utilizados e mantidos constantes os parâmetros da Tabela 4.

Tabela 4 – Parâmetros utilizados para o estudo de potência.

Campo central	348,616 mT
Varredura do campo	1,5.10 mT
Modulação	0,4 mT
Amplitude	1.10
Tempo	1 min
Constante de tempo	0,3 s
Número de varreduras	1

A modulação também pode aumentar a razão sinal ruído e a intensidade do sinal, entretanto, também pode comprometer a largura das linhas [35]. Para este estudo a amplitude de modulação foi variada em intervalos de 0,1 mT entre 0,2 a 0,8 mT e de 0,2 mT entre 0,8 a

¹⁵ Moxtek:

<<http://www.moxtek.com/templates/moxtek/pdf/datasheets/MAGNUM%2050%20X-ray%20Sources%201005%20revB.pdf>>. Acesso em: 10 fev. 2012.

1,6 mT. Os parâmetros mantidos constantes neste estudo são os mesmos da Tabela 4, retirando o valor da modulação e incluindo a potência com valor constante de 2,5 mW.

3.2. TELETERAPIA

Nesta seção estão descritos os procedimentos realizados para os estudos que envolveram a técnica de teleterapia com a utilização de um acelerador linear.

3.2.1. Curva de calibração

Para a obtenção da curva de calibração foram analisadas 48 cápsulas, que em grupos de quatro [36-38] foram irradiadas com doze doses diferentes. As doses utilizadas para o estudo foram na faixa de 20 cGy até 240 cGy, em intervalos de 20 cGy. A irradiação foi feita com o acelerador linear ONCOR Plus da Siemens, com raios-X de 6 MV e temperatura média de 20 °C.

Ao irradiar as amostras foi utilizada uma placa de acrílico com quatro espaços centrais para o posicionamento das cápsulas, conforme o esquema da Figura 24. A região de build-up foi de 1,4 cm, equivalente a 1,5 cm, produzida por placas de água sólida sobre o porta dosímetros, a distância percorrida pelo feixe para chegar até a superfície das placas foi de 100 cm, conforme protocolo da International Atomic Energy Agency (IAEA) [14] e a montagem experimental apresentada na Figura 25. O campo de irradiação utilizado foi de 10 x 10 cm.

Figura 24 – Esquema da placa utilizada para irradiar as amostras da calibração.

Figura 25 – Montagem experimental utilizada para o estudo de calibração.

Para a análise do material foi esperado um intervalo de quatro dias para permitir que os radicais formados pela radiação atingissem estabilidade [39-40]. Os parâmetros utilizados são os apresentados na Tabela 5, sendo que a leitura foi feita de maneira contínua, sem que ultrapasse 24 horas [38].

Tabela 5 – Parâmetros utilizados para o estudo de calibração.

Campo central	348,074 mT
Potência	2,5 mW
Varredura do campo	1,5.10 mT
Modulação	1,0 mT
Amplitude	5000
Tempo	1 min
Constante de tempo	0,3 s
Número de varreduras	5

A curva de dose-resposta foi obtida pela normalização da amplitude do sinal de RSE pela massa das amostras, utilizando como ponto experimental o valor médio das quatro amplitudes normalizadas obtidas em função da dose. Como o valor apresentado foi o resultado de quatro pontos, também foi considerado o erro de cada medida e o intervalo de confiança da curva. Posteriormente, os valores normalizados encontrados nos estudos de

teleterapia foram associados aos valores desta curva, possibilitando a associação das respostas encontradas à dose absorvida.

3.2.2. Simulação do tratamento

Para a simulação do tratamento de teleterapia foi utilizado um objeto simulador de pelve, de água sólida, com um adaptador de acrílico para a inserção do aplicador ginecológico com as amostras, conforme está apresentado na Figura 26. O aplicador ginecológico (Figura 27) tem capacidade para 15 cápsulas contidas no campo de tratamento, podendo variar conforme a anatomia da paciente, na Figura 28 está o esquema do aplicador com a descrição de suas regiões e compartimentos.

Figura 26 – Objeto simulador de pelve utilizado na simulação do tratamento de teleterapia ginecológica.

Figura 27 – Aplicador vaginal em que está inserida a alanina para detecção de dose.

Figura 28 – Esquema da montagem do aplicador apresentando as diferentes regiões estudadas (A, B, C e D) e seus compartimentos.

Primeiramente, foi obtida a imagem do objeto simulador por um Philips Big Bore CT¹⁶, para a simulação tridimensional do tratamento. Com as imagens obtidas, o planejamento computadorizado foi feito com o software XiO versão 4.62 da Elekta¹⁷.

Após a delimitação dos volumes de tratamento foi feita a irradiação do objeto simulador com o mesmo acelerador utilizado para a calibração. A técnica de irradiação foi composta por quatro campos isocêntricos, em eixos ortogonais (anterior, posterior, lateral direito e lateral esquerdo), obedecendo às mesmas condições da teleterapia ginecológica. O relatório de set-up e doses está apresentado no Anexo A, com as informações técnicas do tratamento.

Foram feitas três simulações, nas mesmas condições, portanto obtendo três análises similares. Os parâmetros utilizados são os mesmos da calibração, apresentados na Tabela 5, variando apenas o campo central da segunda e terceira simulação para 348,403 mT.

3.2.3. Estudo *in vivo*

Inicialmente, para a realização do estudo *in vivo* foi necessária a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, concedida pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da FMRP-USP (Anexo B). Para o estudo foram utilizadas duas pacientes deste hospital submetidas ao tratamento de teleterapia, diagnosticadas com câncer de endométrio e previamente hysterectomizadas. A pesquisa foi realizada com o consentimento e conhecimento das pacientes quanto às etapas do estudo, que lhes foram apresentados perante o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo C).

Ao serem encaminhadas ao serviço de radioterapia as pacientes são consultadas, e neste momento é prescrita a dose total de tratamento e o número de frações em que esta será dividida. Em nosso estudo a dose prescrita foi de 4500 cGy no volume alvo, distribuídos em 25 seções de 180 cGy, tendo o tratamento duração de cinco semanas. Para a pesquisa as pacientes foram submetidas ao procedimento de inserção dos dosímetros em cinco seções, correspondendo a uma aplicação por semana.

Após a consulta com o médico radioterapeuta as pacientes tiveram a região pélvica imageada por um tomógrafo computadorizado (CT) (mesma máquina utilizada na simulação),

¹⁶ Philips:

<http://www.healthcare.philips.com/main/products/ct/products/ct_brilliance_big_bore_oncology/inde'x.wpd>. Acesso em: 15 fev. 2012.

¹⁷ Elekta:

<<http://www.elekta.com/healthcare-professionals/products/elekta-software/treatment-planning/xio.html>>. Acesso em: 16 fev. 2012.

para fornecer as imagens necessárias ao planejamento. Para o CT foi inserido o aplicador na cavidade vaginal das pacientes com cápsulas com alanina, de modo a verificar se há uma detecção de dose devido a este procedimento. A inserção do aparato foi feita pelo médico radioterapeuta, com auxílio de preservativo e lubrificante anestésico a base de lidocaína.

Com as imagens obtidas no CT foram delimitados os volumes de tratamento e as curvas de isodose. Além disto, os dosímetros foram demarcados para obtenção da dose planejada em sua localidade. A Figura 29 apresenta as simulações das pacientes com o aplicador, mostrando o volume de tratamento e os órgãos envolvidos além do volume alvo, assim como as cabeças dos fêmures. Nas Figura 30 e Figura 31 é possível visualizar as curvas de isodose através das imagens axial e sagital do planejamento computadorizado. As imagens a seguir apresentadas, assim como as imagens da simulação, foram obtidas com o mesmo software utilizado para o planejamento.

Figura 29 – Imagem de simulação da região de tratamento. A imagem da esquerda refere-se à paciente 1 e a da direita à paciente 2.

Figura 30 – Imagem axial de planejamento. À esquerda é apresentada a imagem referente à paciente 1, e à direita, à paciente 2.

Figura 31 – Imagem sagital do planejamento. À esquerda a paciente 1, e à direita, a paciente 2.

Ao concluir o planejamento as pacientes iniciam o tratamento, com o mesmo acelerador mencionado anteriormente. As especificações da técnica são as mesmas utilizadas para a simulação, diferenciando apenas que para estes casos foram feitas anteriormente imagens de portal, que consistem de duas imagens ortogonais em megavoltagem, uma anterior e outra em perfil. Com as imagens obtidas é possível checar a localização do isocentro, confirmando o posicionamento da paciente conforme as condições do sistema de planejamento, mediante as radiografias digitais reconstruídas, assegurando assim a dose administrada ao tumor. Além disto, para o objetivo proposto, a imagem anterior possibilitou a verificação do posicionamento do aplicador utilizando referência óssea, mediante a localização dos pontos radiopacos, tornando possível a reprodução do sistema de planejamento com o artefato ou correção das doses administradas, caso a posição estivesse diferente do planejado no CT.

Após a irradiação o aplicador é mergulhado em ácido peracético durante 30 minutos, para esterilizar o material. Anterior a cada aplicação também é feita a desinfecção do material para garantir a higienização do mesmo e segurança das pacientes com o contato.

Para a análise de cada uma das cinco aplicações foi esperado um intervalo de quatro dias para a leitura. Os parâmetros utilizados foram os mesmo já apresentados, variando apenas o campo central, conforme a Tabela 6.

Tabela 6 – Campo central utilizado na análise de cada aplicação do estudo *in vivo*.

Aplicação	Campo central (mT)	
	Paciente 1	Paciente 2
1	349,874	349,787
2	349,818	349,787
3	349,715	349,787
4	349,773	349,787
5	349,787	349,129

3.3. BRAQUITERAPIA

Nesta seção estão descritos os procedimentos envolvidos para o estudo em braquiterapia de alta taxa de dose. Ao contrário do que foi feito para a teleterapia, neste momento não foi feita aplicação *in vivo*, apenas estudo com objeto simulador.

3.3.1. Curva de calibração

Na braquiterapia são utilizadas fontes com energias diferentes das utilizadas em aceleradores lineares, e a energia de uma fonte ou feixe pode caracterizar a sua qualidade. De maneira geral a resposta de um dosímetro varia com a qualidade da radiação, fazendo com que o mesmo apresente então uma dependência energética. Alguns estudos sobre a dependência energética da alanina já foram realizados, mostrando que há pequenas variações da leitura de dose absorvida com a variação de energia [29, 41-42].

Portanto, para o estudo da simulação de braquiterapia ginecológica, foi refeita a calibração com a irradiação feita por uma fonte de ^{60}Co com feixe de raio γ de 1,25 MeV Gammatron-S 80 Siemens. O arranjo experimental utilizado foi similar ao da calibração apresentada anteriormente (Figura 25), com a mesma placa de acrílico e tamanho de campo, mas com distância da fonte à superfície de 80 cm e região de build-up de 0,5 cm, também conforme o protocolo da IEAE [14]. Para esta calibração foram utilizadas 52 amostras, que também em grupos de quatro foram irradiadas em treze doses diferentes, no intervalo de 1 a 13 Gy.

Para a leitura do material foi esperado o mesmo número de dias que estudos anteriores, mas com parâmetros experimentais praticamente similares (Tabela 7). Para a

análise dos resultados também foi feita a normalização do sinal pela massa e considerada a amplitude do pico central, e para a construção do gráfico foi considerada a média das respostas, apresentando os erros obtidos e o intervalo de confiança.

Tabela 7 – Parâmetros experimentais utilizados na construção da curva de calibração de braquiterapia.

Campo central	348,403 mT
Potência	2,5 mW
Varredura do campo	1,5.10 mT
Modulação	1,0 mT
Amplitude	3000 e 1000
Tempo	1 min
Constante de tempo	0,3 s
Número de varreduras	5

3.3.2. Simulação do tratamento

Para a simulação foi construído um aparato cilíndrico de acrílico (Figura 32), com a função de ser um cateter retal com capacidade de dez cápsulas dentro do campo de radiação. Foram utilizadas dez amostras e entre as cápsulas foram posicionados discos radiopacos para referência de sua localização na radiografia do planejamento do tratamento. O cateter foi inserido em uma caixa de água, simulando a pelve feminina, para a irradiação com uma fonte de ^{192}Ir , com energia variando entre 0,175 a 0,67 MeV, com o afterloader de HDR Varian GammaMed*plus*¹⁸. Antes de ativar a fonte foram tiradas radiografias lateral (Figura 33) e anterior-posterior para o planejamento e descriminação da localização dos dosímetros, de acordo com o protocolo do ICRU 38 [43]. Para a determinação de dose absorvida foi utilizado o software de planejamento de tratamento Abacus versão 3.1, da Varian, e feita a média de três pontos pertencentes à região da cápsula que contem o material dosimétrico. A dose prescrita utilizada foi de 7 Gy, o relatório de set-up do tratamento se encontrado no Anexo D.

¹⁸ Varian:

<http://www.varian.com/media/oncology/brachytherapy/pdf/GammaMedplus_iX_Brochure.pdf>. Acesso em: 17 fev. 2012.

Figura 32 – Esquema do cateter retal utilizado na simulação de braquiterapia apresentando a distribuição do material dosimétrico em seu interior.

Figura 33 – Radiografia lateral da simulação de braquiterapia ginecológica, em que é possível localizar os marcadores radiopacos e o aplicador ginecológico utilizado.

Para a leitura das amostras foi respeitado o intervalo de quatro dias. Os parâmetros do sistema de RSE foram similares aos utilizados na calibração anterior (Tabela 7), diferenciando apenas o valor do campo central (349,818 mT) e da amplitude utilizada (2000). As respostas foram ajustadas com um fator de correção obtido mediante associação da curva de calibração com os resultados da simulação, pois como é possível observar na Figura 10 o comportamento da alanina é um pouco diferente para as energias do ^{60}Co e ^{192}Ir , sendo este fator necessário para a determinação das doses experimentais.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A escolha de L-alanina em pó para este estudo é justificada devido ao fato deste, ao contrário das pastilhas feitas com aglomerantes, ser um material puro, eliminando assim a possibilidade de impurezas ou radicais formados durante o processo mecânico de prensar [44-45]. Além disto, a resposta angular do pó, em determinados casos, apresentou-se menos irregular que para pastilhas [46], dependendo muito da homogeneidade das misturas e do tamanho dos grãos.

Ao analisar com microscópio ótico, os grãos de L-alanina apresentaram tamanho médio de 0,53 mm (Figura 34). Para análise do material irradiado foi selecionado de 50 a 60 mg de pó, massa suficiente para a obtenção do sinal [44, 46-47], não necessitando a utilização de todo o material contido nas cápsulas gelatinosas.

Figura 34 – Imagem com microscópio ótico dos grãos de L-alanina.

Segundo a literatura, quanto menor o tamanho de grão, maior a estabilidade da amostra [48] com intensidade de sinal de mesma ordem [32]. Entretanto, ao realizar estudo com amostras maceradas e peneiradas, de modo a garantir tamanho de grão médio de 0,25 mm, foi observado que, para a mesma dose, uma amostra com grãos de 0,53 mm apresentavam sinal muito mais evidente (Figura 35), justificando assim o tamanho de grão escolhido para a pesquisa.

Figura 35 – Comparação entre os espectros obtidos para amostras com diferentes tamanhos de grãos, irradiados com 240 cGy.

Pastilhas apresentam resposta maior que pó puro [49], por causa de sua estrutura cristalina, reduzindo a existência de espaços vazios no interior do tubo de quartzo inserido na cavidade ressonante. Porém, como o sinal obtido com o pó de L-alanina se mostrou eficiente para o estudo proposto, foi descartada a produção de pastilhas, garantindo assim a pureza das amostras.

4.1. ESTUDO DE PARÂMETROS PARA AQUISIÇÃO DO ESPECTRO

O estudo de potência e de amplitude de modulação são necessários para otimizar o espectro de RSE, evitando a modulação excessiva (sobremodulação) e saturação [50], considerados os parâmetros mais importantes da técnica [31]. Desta forma, o uso de valores inapropriados pode causar a distorção da linha, saturação do sistema ou diminuição da razão sinal ruído, modificando assim o espectro característico do material e invalidando o estudo pretendido.

Além disto, ao desempenhar estudos dosimétricos com baixas doses o sinal obtido pode ser confundido com sinal de fundo ou ruído [51], caso sejam escolhidos parâmetros inapropriados. Na Figura 36 é apresentado um exemplo das variadas componentes que constituem um espectro experimental de alanina por RSE.

Figura 36 – Componentes de um sinal experimental de alanina por RSE: o sinal experimental, ou resultante, é a combinação linear do sinal de alanina, da linha de base e ruído¹⁹.

Na Figura 37 estão apresentados os espectros de RSE obtidos para os diferentes valores de potência estudados. É possível verificar que o aumento da potência acarretou na distorção da linha espectral, a partir de 5,5 mW, modificando assim seu comportamento e a localização do ombro do pico principal [31]. A distorção da linha é uma evidência da possibilidade de saturação da amostra, invalidando a medida dosimétrica obtida a partir da amplitude do pico principal [22].

Figura 37 – À esquerda, diferentes espectros obtidos ao variar a potência de micro-ondas, a linha tracejada evidencia o deslocamento da linha. À direita, a sobreposição dos mesmos espectros da esquerda. A amostra utilizada foi irradiada com 150 Gy.

¹⁹ Figura modificada de:

ANTON, M. Uncertainties in alanine/ESR dosimetry at the Physikalisch-Technische Bundesanstalt. **Physics in Medicine and Biology**, v. 51, p. 5419-5440, 2006.

Como a intensidade do sinal de RSE é proporcional à raiz quadrada da potência da micro-onda utilizada, é possível relacionar estas duas entidades para verificar se há saturação do sistema. A curva de estudo de potência, apresentada na Figura 38, está de acordo com o previsto na literatura [34, 37, 49, 52-53].

Figura 38 – Intensidade do sinal de RSE como função da raiz da potência de micro-ondas.

A partir de 6,5 mW a amplitude do sinal começa a diminuir, evidenciando a existência de saturação, notada desde o momento que a intensidade do sinal começou a se manter parcialmente constante para diferentes potências. Portanto, a partir de 5,0 mW o sistema já está praticamente saturado, fazendo com que a informação retirada do sinal não seja mais considerada confiável. A partir da análise experimental foi escolhida a potência de 2,5 mW como parâmetro para os estudos seguintes, pois este valor apresentou boa intensidade de sinal, não estando muito distante e nem perto da saturação do sistema, aprimorando assim o sinal obtido e fornecendo um espectro com picos salientes o suficiente para dosimetria.

Na Figura 39 é possível visualizar os espectros obtidos no estudo de modulação, em que as linhas tracejadas explicitam a distorção da largura da linha. Por este gráfico, observa-se que não há muita distorção no intervalo estudado, sendo que o melhor valor para a amplitude de modulação depende do que deve ser prioridade no estudo, a sensibilidade ou a resolução da linha [22]. Para melhor visualização da variação da largura da linha temos a Figura 40, que mostra a variação da largura da linha em relação à amplitude de modulação.

Figura 39 – À esquerda, diferentes espectros obtidos ao variar a amplitude de modulação, as linhas tracejadas evidenciam a distorção da linha. À direita, sobreposição dos espectros da esquerda. A amostra utilizada foi a mesma do estudo de potência, irradiada com 150 Gy.

Figura 40 – Variação da largura da linha em relação à amplitude de modulação para uma amostra irradiada com 150 Gy.

Para a dosimetria é priorizada a intensidade do sinal, por isto, na Figura 41 é apresentado o gráfico que relaciona a amplitude do pico principal com a modulação, estando de acordo com o encontrado na literatura [49, 54-55]. Observa-se a amplificação do sinal, que após 1 mT não se torna tão significativo, sendo reduzido em 1,6 mT. Quanto a razão sinal ruído, esta pode ser analisada com a Figura 42, em que esta é aumentada até 1,2 mT, sofrendo pequena diminuição em 1,4 mT e então voltando a crescer.

Figura 41 – Relação entre a intensidade do pico da linha principal do espectro de L-alanina e a amplitude de modulação.

Figura 42 – Relação entre razão sinal-ruído e amplitude de modulação.

O conjunto dos gráficos obtidos no estudo de modulação propiciaram a escolha deste parâmetro como sendo de 1 mT, valor que inclusive já foi considerado padrão para medidas de baixas doses pela American Society for Testing and Materials (ASTM1997) [33]. A justificativa desta escolha é que para este valor observa-se aumento da amplitude do sinal e da razão sinal-ruído, além disto, a modulação tem valor inferior ao da largura da linha, o que garante a constância na forma da curva e a não distorção da linha [56].

4.2. TELETERAPIA

Os resultados que serão apresentados devem estar de acordo com o estabelecido pela American Association of Physicists in Medicine (AAPM), determinando que a acurácia do tratamento deva estar em torno de $\pm 5\%$ em um intervalo de confiança de 95%, para diminuir a probabilidade de recidiva e garantir a eficiência do tratamento [57]. Resultados fora deste intervalo podem ser interpretados como falha na técnica dosimétrica ou no próprio tratamento realizado.

4.2.1. Curva de calibração

A Figura 43 apresenta a curva obtida para o intervalo de dose de 20 a 240 cGy. A curva de calibração foi calculada por regressão linear pelo método dos mínimos quadrados, conforme a expressão da equação (20), em que D é a dose absorvida pelo material, a é o coeficiente angular da curva, A_{pp} é a amplitude pico a pico da linha principal do sinal ou intensidade da linha principal do sinal normalizada pela massa e b é o coeficiente linear da curva. Nesta curva também está apresentado o intervalo de confiança de 95%.

$$D = \frac{1}{a}(A_{pp} - b) \quad (20)$$

Figura 43 – Curva de calibração para pó de alanina irradiado com acelerador linear de 6 MV. A reta vermelha descreve o ajuste linear e as verdes o intervalo de confiança de 95%.

Para o ajuste linear da Figura 43 foi obtida a expressão da equação (21), originada a partir de (20). Para esta curva foi obtido um coeficiente de correlação linear de 0,99862, o que confirma a tendência linear da curva dose x resposta.

$$D = \frac{1}{0,253}(A_{pp} - 2,931) \quad (21)$$

Para a curva apresentada anteriormente o desvio médio está abaixo de 3% para o intervalo de 100 a 240 cGy, apresentando melhores resultados que em [31] e [36], em que o desvio foi menor de 7%. Para doses abaixo de 100 cGy o desvio médio foi de aproximadamente 5%. Na média o desvio médio permaneceu abaixo de 3,5%.

A partir da equação (21) foram relacionados os resultados obtidos nos estudos seguintes para obter o valor de dose absorvida na região de interesse.

4.2.2. Simulação do tratamento

Na Tabela 8 estão apresentados os resultados obtidos na simulação de tratamento de teleterapia, em que é feita uma comparação com a dose planejada e apresentado o desvio entre estas doses, tendo como referência o valor do planejamento. O desvio foi calculado mediante a equação (22), em que $D_{\%}$ é o desvio, D_P é a dose planejada e D_M a dose medida experimentalmente.

$$D_{\%} = \left(\frac{D_P - D_M}{D_P} \right) \cdot 100\% \quad (22)$$

Tabela 8 – Relação entre as doses planejadas e medidas experimentalmente por região de localização do material no aplicador vaginal. Os números 1, 2 e 3 correspondem a cada simulação feita.

Região de dose	Dose planejada (cGy)	Dose medida (cGy)			Desvio (%)		
		1	2	3	1	2	3
A	181,2	167,7	+7,5	183,5	-1,3	183,0	-1,0
B	180,2	171,6	+4,8	187,7	-4,2	184,4	-2,3
C	180,3	180,9	-0,3	178,6	+0,9	178,7	+0,9
D	180,0	178,5	+0,8	178,0	+1,1	189,0	-5,0

Observa-se que não há muita diferença de dose planejada nas regiões estudadas, isto ocorre devido à homogeneidade do campo, não havendo grandes gradientes de dose, fato

presenciado na braquiterapia. De maneira geral os resultados obtidos estão de acordo com o protocolo estabelecido pela AAPM [57], tal que a variação de dose obtida no tratamento não varie mais que $\pm 5\%$.

O grande desvio observado na região A da primeira simulação (+7,5%) pode estar atrelado ao fato de não ter sido feita a correção de heterogeneidade para o objeto simulador, que foi considerado como constituído apenas de água sólida (PMMA).

Outras fontes de erro poderiam ser relacionadas à humidade, temperatura e anisotropia da amostra. Porém, estudos apresentaram que para casos em que não há mudanças extremas da condição de estoque, ou que, as amostras são guardadas similarmente antes e após à irradiação, a diferença presenciada no sinal é muito pequena [58]. A anisotropia de amostras em pó também se apresentou muito pequena [45], não podendo ser responsável pelo erro observado. Outro fator é a temperatura de irradiação [59], mas mesmo assim os fatores de correção utilizados são muito pequenos e para a simulação a temperatura em que estavam as amostras era semelhante à temperatura do estudo de calibração, portanto não sendo necessária esta normalização. Na Figura 36 estão apresentadas as componentes de um espectro experimental de alanina, tal que, segundo a literatura, a própria linha de base pode resultar em incerteza de 0,18% [60].

Uma proposta interessante, para possível diminuição de incertezas, seria o estudo de todas as linhas da alanina para o interesse dosimétrico, devido ao fato da existência de diferentes radicais que poderiam dificultar a reprodutibilidade [39]. Porém, esta técnica ainda não foi estabelecida para fins dosimétricos, ao contrário da utilização da amplitude da linha principal do espectro.

De maneira geral o desvio das simulações foi de -5% a +7,5%, com média de $(0,2 \pm 3,5)\%$, estando dentro dos padrões estabelecidos, possibilitando a aplicação *in vivo*.

4.2.3. Estudo *in vivo*

Ao analisar o material irradiado durante a tomografia computadorizada da primeira paciente (P1), foi observado que a técnica não acusa dose para o valor administrado, correspondendo em média a 15 mGy. Na Figura 44 está o espectro obtido, comprovando que não é possível diferenciar sinal e ruído utilizando a mesma escala empregada para os espectros resultantes das irradiações do tratamento. Desta forma, é verificado que o material proposto não possui sensibilidade nesta faixa de dose, como já havia sido mostrado na literatura para 20 mGy [60], a qual não é a faixa de interesse desta pesquisa.

Figura 44 – Espectro de RSE para a L-alanina irradiada durante o CT da primeira paciente, com dose média de 15 mGy.

Com a imagem obtida no CT foi possível delimitar os volumes alvo, tal que para cada região do material foi retirada uma média de dose total de tratamento. A média total foi dividida pela fração de 25 sessões, correspondendo ao valor de dose para um dia de tratamento. Na Tabela 9 estão apresentados os resultados detectados durante as cinco aplicações do tratamento da P1, o método utilizado para o cálculo dos desvios foi o mesmo utilizado na simulação, obedecendo à equação (22). Como a temperatura em que o material se encontrava no momento da irradiação (temperatura corporal $\approx 37^{\circ}\text{C}$) era diferente da temperatura de calibração (temperatura ambiente $\approx 20^{\circ}\text{C}$), foi utilizado um fator de correção, tal que $f_c = 0,165\ \%/^{\circ}\text{C}$ [59].

Tabela 9 – Doses planejadas e medidas experimentalmente, e o desvio entre elas para a P1. Os resultados omitidos se referem a amostras que permaneceram fora do campo de tratamento, e por isto não apresentando sinal significativo de RSE.

Região de dose	Dose média planejada (cGy)	Dose medida (cGy)						Desvio Planejada vs. Medida (%)			
		1	2	3	4	5					
A	183,9	179,9	+2,3 183,0	+0,5 182,8	+0,6 192,6	-4,7 186,6	-1,5				
B	184,1	182,3	+1,0 177,2	+3,7 179,1	+2,7 188,4	-2,3 184,4	-0,2				
C	180,8	167,0	+7,6 -	- 172,6	+4,5 188,7	-4,4 188,3	-4,1				
D	167,0	-	- -	- 157,9	+5,4 172,6	-3,4 169,8	-1,7				

Para utilização do sistema de planejamento e para que fosse possível efetuar a comparação entre dose planejada e medida, foi utilizada a referência óssea, em que o primeiro marcador radiopaco estava a 1,5 cm da sínfise pélvica, conforme verificado no planejamento (Figura 45).

Figura 45 – Imagem de CT com a localização dos marcadores radiopacos em relação à sínfise pélvica da P1.

Portanto, a cada sessão de radioterapia se tornou necessário a imagem de portal para confirmação do posicionamento do aplicador vaginal, o que pode ser verificado com as imagens da Figura 46. Visualizando estas imagens se observa que o posicionamento nas sessões 1, 2 e 5 estavam diferentes do realizado no CT, sendo este o principal motivo de desvios e da não detecção de algumas regiões que permaneceram fora do campo de tratamento. Nas sessões 3 e 4 foi possível reproduzir o posicionamento da CT.

Figura 46 – Imagens de portal, referentes à P1, feitas no momento anterior ao tratamento. A referência óssea é apresentada com a localização dos pontos radiopacos, determinada pela distância do ponto em relação à sínfise (DS).

Para a correta relação entre as doses planejadas e medidas foi necessário verificar com o software de planejamento as doses obtidas para as posições apresentadas no portal, corrigindo assim as doses planejadas (Tabela 10).

Tabela 10 – Resultados obtidos após a correção das localizações dos marcadores radiopacos para a P1.

Sessão	Região de dose	Dose média planejada (cGy)	Dose média corrigida (cGy)	Desvio Planejada vs. Corrigida (%)	Dose medida (cGy)	Desvio Corrigida vs. Medida (%)
1	A	183,9	182,8	-0,6	179,9	+1,6
	B	184,1	180,6	-1,9	182,3	+0,9
	C	180,8	164,8	-8,8	167,0	-1,3
	D	167,0	9,8	-94,1	-	-
2	A	183,9	183,8	+0,1	183,0	+0,4
	B	184,1	179,9	+2,3	177,2	+1,5
	C	180,8	127,3	+29,6	117,8	+7,5
	D	167,0	8,2	+95,1	-	-
3	A	183,9	183,9	0,0	182,8	+0,6
	B	184,1	184,1	0,0	179,1	+2,7
	C	180,8	180,8	0,0	172,6	+4,5
	D	167,0	167,0	0,0	157,9	+5,4
4	A	183,9	183,9	0,0	192,6	-4,7
	B	184,1	184,1	0,0	188,4	-2,3
	C	180,8	180,8	0,0	188,7	-4,4
	D	167,0	167,0	0,0	172,6	-3,4
5	A	183,9	184,1	-0,1	186,6	-1,4
	B	184,1	183,7	+0,2	184,4	-0,4
	C	180,8	182,5	-0,9	188,3	-3,2
	D	167,0	174,6	-4,6	169,8	-2,7

Com as correções necessárias os resultados apresentados estão de acordo com a AAPM [57], exceto a região D da segunda e terceira sessão, em que o desvio foi de +7,5% e +5,4%, respectivamente. Como foi dito anteriormente, a dose obtida com o software de planejamento é a média da região, de tal modo que se analisarmos a menor dose administrada na região, provavelmente o valor estará dentro dos $\pm 5\%$ esperados pela AAPM. Fora da região de tratamento é observado principalmente radiação de espalhamento que possui baixo valor de dose e alto grau de incerteza, sendo irrelevante para análise, o que justifica a omissão dos resultados obtidos em D para a primeira e segunda sessão.

Na Tabela 11 estão apresentados os resultados obtidos nas cinco aplicações do tratamento da segunda paciente (P2). Os métodos empregados para os cálculos de desvio são os mesmos utilizados para a primeira paciente (equação 22) assim como o fator de correção para a temperatura de irradiação.

Tabela 11 – Doses planejadas e medidas experimentalmente, e o desvio entre elas para a P2. Os resultados omitidos se referem a amostras que permaneceram fora do campo de tratamento, e por isto não apresentando sinal significativo de RSE.

Região de dose	Dose média planejada (cGy)	Dose medida (cGy)				Desvio Planejada vs. Medida (%)					
		1		2		3		4		5	
A	183,4	183,1	+0,2	181,0	+1,3	189,9	-3,5	199,1	-8,6	186,3	-1,6
B	182,8	181,7	+0,6	184,9	-1,1	180,4	+1,3	178,7	+2,2	184,0	-0,7
C	183,9	176,8	+3,9	176,9	+3,8	183,0	+0,5	184,3	-0,2	182,6	+0,7
D	173,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Para o sistema de referência também foi verificada a distância do primeiro marcador radiopaco em relação à sínfise pélvica na imagem do planejamento (Figura 47), sendo esta de 3,3 cm.

Figura 47 – Imagem de CT com a localização dos marcadores radiopacos em relação à sínfise pélvica da P2.

Com as imagens de portal, apresentadas na Figura 48, observa-se que para a P2 em todas as aplicações o primeiro marcador radiopaco sempre permaneceu acima da sínfise e em

nenhum momento reproduziu o posicionamento do CT, o que não foi presenciado com a P1. Da mesma forma, na Tabela 12 estão apresentados os resultados corrigidos, tal que a região D não esta sendo apresentada em nenhuma sessão, pois em todas permaneceu fora do campo de tratamento.

Figura 48 – Imagens de portal, referentes à P2, feitas no momento anterior ao tratamento. A referência óssea é apresentada pela localização dos pontos radiopacos, determinada pela distância do ponto em relação à sínfise (DS).

Tabela 12 – Resultados obtidos após a correção das localizações dos marcadores radiopacos para a P2.

Sessão	Região de dose	Dose média planejada (cGy)	Dose média corrigida (cGy)	Desvio Planejada vs. Corrigida (%)	Dose medida (cGy)	Desvio Corrigida vs. Medida (%)
1	A	183,4	182,9	+0,3	183,1	-0,1
	B	182,8	183,6	-0,4	181,7	+1,0
	C	183,9	180,3	+2,0	176,8	+1,9
2	A	183,4	183,4	0,0	181,0	+1,3
	B	182,8	184,0	-0,7	184,9	-0,5
	C	183,9	177,5	+3,5	176,9	+0,3
3	A	183,4	182,8	+0,3	189,9	-3,9
	B	182,8	183,3	-0,3	180,4	+1,6
	C	183,9	181,4	+1,4	183,0	-0,9
4	A	183,4	182,8	+0,3	199,1	-8,9
	B	182,8	183,3	-0,3	178,7	+2,5
	C	183,9	181,4	+1,4	184,3	-1,6
5	A	183,4	182,8	+0,3	186,3	-1,9
	B	182,8	183,3	-0,3	184,0	-0,4
	C	183,9	181,4	+1,4	182,6	-0,7

Assim como para a P1, os resultados obtidos para a P2 estão de acordo com a AAPM, exceto a região A da sessão 4 que apresentou um desvio de -8,9%. Para este caso, mesmo ao analisar o máximo de dose administrado na região provavelmente o detectado permaneceria fora dos requisitos da AAPM. O erro encontrado pode ser justificado por erros na leitura ou condições ambientais, apesar de as amostras de terem sido mantidas em estoque da mesma maneira que as outras amostras.

As tabelas anteriores (Tabela 10 e Tabela 12) apresentam erros de magnitude superior ao imposto pela AAPM [57] e regiões não detectadas, conforme o posicionamento do aplicador no interior da paciente. Os pequenos desvios apresentados não podem invalidar o método imposto, visto que na maioria dos casos se comportou de maneira adequada e eficiente tanto que para a P1 o desvio foi de -0,4 a +7,5%, com média de $(0,5 \pm 3,7)\%$, e para P2 de -8,9 a +2,5%, com média de $(-0,7 \pm 2,8)\%$. Analisando as doses administradas verificamos que apesar das diferenças anatômicas entre as pacientes, estas são bastante

parecidas (Tabela 13), comprovando a similaridade entre os tratamentos, em que as doses entregues ao tumor devem ser as mesmas para que menor seja a probabilidade de recidiva.

Tabela 13 – Comparação entre as doses obtidas com o sistema de planejamento para a P1 e P2.

Região	Dose	Dose	Desvio
de	planejada P1	planejada P2	P1 vs. P2
dose	(cGy)	(cGy)	(%)
A	183,4	183,9	-0,3
B	182,8	184,1	-0,7
C	183,9	180,8	+1,7
D	173,3	167,0	+3,6

É interessante notar que as doses administradas *in vivo* são superiores às doses obtidas na simulação, isto ocorre devido ao fato de o corpo humano não ser homogêneo como placas de água sólida, apresentando diferentes densidades para diferentes partes do corpo. Além disto, observa-se que o gradiente de dose em teleterapia é muito pequeno para distâncias médias de 3 cm, que é aproximadamente a distância entre as regiões, comprovando a homogeneidade do campo na região de tratamento.

4.3. BRAQUITERAPIA

Para assegurar a eficácia da braquiterapia sem danificar as regiões vizinhas, as doses administradas no reto devem ser inferiores a 65% da dose prescrita ao tumor [15]. Portanto, para esta modalidade de radioterapia este será o padrão utilizado para a análise dos resultados, logo, como a dose prescrita foi 7 Gy os valores obtidos devem ser inferiores a 4,55 Gy.

4.3.1. Curva de calibração

Como foi mencionado na metodologia deste procedimento, foram utilizados ganhos diferentes para este estudo, pois ao aumentar a dose ocorreu saturação do sinal, fazendo com que o ganho devesse ser reduzido para visualização total do espectro. Deste modo, a partir de 5,5 Gy o ganho foi diminuído e posteriormente os sinais foram normalizados de acordo com o

maior ganho, para possibilitar a comparação dos espectros e das intensidades de sinal obtidas [31].

A Figura 49 ilustra a curva de calibração obtida para o intervalo de dose de 1 a 13 Gy. O método para o ajuste da curva foi o mesmo utilizado na calibração da teleterapia, sendo descrita conforme a equação (20). Neste estudo também está apresentado o intervalo de confiança de 95%.

Figura 49 – Curva de calibração para pó de alanina irradiada com ^{60}Co . A reta vermelha descreve o ajuste linear e as verdes o intervalo de confiança de 95%.

O comportamento da curva da Figura 49, obedece a equação (23). O coeficiente de correlação linear encontrado é de 0,99993, possuindo maior caráter linear que a curva dose x resposta obtida no intervalo e energia da teleterapia.

$$D = \frac{1}{19,6562} (A_{pp} + 0,33143) \quad (23)$$

O desvio médio obtido neste estudo de calibração foi de 4,2% ao considerar o primeiro ponto correspondente a 1 Gy, que apresentou um erro grande para os parâmetros utilizados neste estudo, em que era pretendida a detecção de doses maiores. Ao desconsiderar o primeiro ponto o desvio médio permaneceu em aproximadamente 2,5%, sendo menor do que o obtido com a curva da Figura 43, o que está de acordo devido ao fato de a alanina se comportar melhor para doses de maior magnitude. Além disto, para calibração feita com ^{60}Co , já foi

apresentado na literatura incerteza de mesma magnitude para doses maiores [61], mostrando como o sistema está eficiente para doses terapêuticas.

Os resultados obtidos na simulação foram empregados na equação (23) para a definição da dose absorvida experimentalmente.

4.3.2. Simulação do tratamento

Na Tabela 14 estão apresentados os resultados obtidos na simulação de braquiterapia ginecológica, em que foi medida a dose no reto. Como sistema de referência foi utilizado o sistema de planejamento que definiu a dose em cada amostra através da média entre três pontos que a constituíam. Para o cálculo de dose foi utilizada a equação (23), um fator multiplicador de correção de 1,290, para relacionar as leituras obtidas com ^{60}Co e ^{192}Ir , e a equação (22) para comparar as doses planejadas e experimentais. Na literatura são encontrados diversos casos em que se aplicam fatores de correção para relacionar respostas obtidas com diferentes fontes, tais como a referência [8], com fator de correção de $(1,044 \pm 0,019)$, e [62], com fatores de correção diferentes para respectivas distâncias entre a fonte e o detector, sendo que a variação de distância entre fonte e detector não foi analisada neste trabalho.

Tabela 14 – Relação entre as doses planejadas e medidas, conforme a posição do material no cateter retal. Os números 1, 2 e 3 correspondem a cada simulação feita.

Posição	Dose média planejada (Gy)	Dose medida (Gy)			Desvio (%)		
		1	2	3	1	2	3
1	$1,73 \pm 0,14$	2,05	-19,0	1,97	-14,4	1,81	-5,1
2	$2,24 \pm 0,15$	2,28	-3,2	2,39	-7,0	2,49	-11,5
3	$2,67 \pm 0,16$	2,81	-5,5	2,72	-2,1	2,57	+3,5
4	$3,07 \pm 0,11$	2,92	+4,8	3,10	-1,1	2,83	+7,7
5	$3,35 \pm 0,06$	3,10	+7,5	3,19	+4,8	3,32	+0,9
6	$3,50 \pm 0,03$	3,62	-3,4	3,62	-3,4	3,10	+11,4
7	$3,40 \pm 0,09$	3,34	+1,7	3,21	+5,5	2,76	+18,8
8	$2,98 \pm 0,21$	2,57	+13,5	3,13	-5,4	2,61	+12,1
9	$2,29 \pm 0,22$	2,21	+2,9	2,44	-7,2	2,45	-7,7
10	$1,68 \pm 0,16$	1,82	-9,0	1,92	-15,0	1,91	-14,4

Com a tabela acima se verifica que o desvio variou de -19,0 a +18,8%, com média de $(-1,3 \pm 9,2)\%$. Estes desvios se mostraram muito inferiores aos desvios encontrados em estudos *in vivo* de braquiterapia ginecológica feitos com diodos – variação de -31 a +90% (média de 11%) [63] e semicondutores – variação de $\pm 40\%$ [64]. Observa-se que o máximo valor de dose medida foi de 3,62 Gy, sendo este valor 51,7% da dose prescrita, apresentando que nestas simulações o reto foi mantido seguro.

Com a radiografia lateral, apresentada na Figura 33 da seção 3.3.2 dos Materiais e métodos, é possível observar que as amostras se encontravam a diferentes distâncias com a fonte, possibilitando a propagação de erros, visto que a literatura já apresentou que a distância entre fonte e detector afeta a resposta do sinal [8, 62, 65]. Além disto, para distâncias muito próximas à fonte a lei do inverso do quadrado da distância é invalidada, em que prevalecem efeitos de alta atenuação na própria fonte e no material de encamisamento, assim como o espalhamento nos tecidos da vizinhança [66].

Com a Figura 50 é evidenciado que as amostras de L-alanina irradiadas, durante as três simulações feitas, possuem o mesmo comportamento observado no planejamento de tratamento, apresentando apenas um pequeno desvio. No parágrafo anterior foi discutido que este desvio pode estar atrelado às diferentes distâncias à fonte, mas outro fato é o alto gradiente existente entre as regiões de isodoses vizinhas, conforme ilustrado na Figura 51. Portanto, pequenas variações de posição das amostras acarretam na maior probabilidade de diferenças de dose, tanto que para uma distância média de 10 cm, a dose média do planejamento foi de 2,69 Gy, correspondendo a -30,0% do valor máximo observado e +43,9% do mínimo.

Figura 50 – Mapeamento das doses acusadas no planejamento e nas três simulações de braquiterapia ginecológica, conforme a posição das amostras no cateter retal. As barras de erros referentes às medidas planejadas resultam da média dos três pontos demarcados para determinação da dose nas posições das amostras.

Figura 51 – Exemplo da distribuição de isodose em um tratamento de braquiterapia ginecológica, evidenciando o grande gradiente de dose existente na mudança de cada região delimitada²⁰.

²⁰ Figura modificada de:

NAG, S. et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the endometrium. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 48, n. 3, p. 779-790, 2000.

5. CONCLUSÃO

O sucesso ou fracasso do tratamento de radioterapia depende apenas da exatidão com que a dose prescrita é administrada ao tumor. Como foi dito anteriormente, a dose não deve ultrapassar $\pm 5\%$ da dose prescrita, para não danificar ainda mais os tecidos ou não danificar a estrutura tumoral corretamente, aumentando a probabilidade de recidiva. Portanto, estudos de dosimetria se tornam importantes, de modo a permitir a verificação da dose real entregue, tendo como referência o sistema de planejamento do tratamento.

Uma das técnicas disponíveis para efetuar estudos dosimétricos e a RSE utilizando a L-alanina como material sensível à radiação. A utilização desta técnica não é previamente estabelecida e nem segue um padrão, quando desempenhada em diferentes espectrômetros existentes, sendo de suma importância a realização de estudos de parâmetros para a aquisição do espectro, como potência e modulação, para garantir seu melhor proveito e eficiência. A utilização da RSE com L-alanina para estudos dosimétricos de baixas doses, da ordem de cGy, torna-se ainda mais delicado, em que sinal e ruído podem ser confundidos e ao mesmo tempo mascarar ou intensificar a resposta obtida.

Dentre os estudos que utilizam baixas doses está o tratamento de teleterapia para tumores ginecológicos, em que a dose prescrita ao tumor consiste em 25 frações de 180 cGy. Ao realizar a dosimetria com objetos simuladores foi verificado que o uso correto dos softwares de planejamento é essencial para obter a real dose depositada no local de interesse, assim como fazer as correções de heterogeneidade. Para estudo feito com água sólida o desvio encontrado foi de -5,0 a + 7,5%, com média de $(0,2 \pm 3,5)\%$, coerente com o imposto pela AAPM de $\pm 5\%$.

Os estudos com objetos simuladores possibilitaram o estudo *in vivo* de teleterapia ginecológica. O grande obstáculo encontrado para desempenhar este estudo foi a dificuldade para encontrar pacientes adequadas dentro da rotina do hospital, impossibilitando que um maior número de casos fosse relatado. Portanto, finalizamos a pesquisa com duas pacientes, ambas com câncer de endométrio e hysterectomizadas, submetidas ao mesmo tratamento de radioterapia. Para a primeira paciente os resultados apresentaram desvio de -0,4 a +7,5%, com média de $(0,5 \pm 3,7)\%$ e para a segunda desvio de -8,9 a +2,5% e média de $(-0,7 \pm 2,8)\%$, ambos em relação às doses determinadas pelo sistema computacional. Com estes dados o estudo realizado pode ser considerado de viabilidade do método, assim como já foi apresentado na literatura para casos em que o número amostral não possibilitava o estudo estatístico [67].

Como opção para o tratamento de tumores ginecológicos também existe a braquiterapia intracavitária que, ao contrário da teleterapia, administra doses na ordem de Gy. Ao simular a braquiterapia com uma cuba de água, de modo a verificar a dose depositada no reto durante o tratamento, foram verificados resultados melhores aos apresentados na literatura, em que o desvio em relação ao planejamento foi de -19 a +18,8% com média de $(-1,3 \pm 9,2)\%$, estando abaixo de 65% da dose prescrita, conforme determina o relatório 38 do ICRU.

Ao comparar as duas modalidades de radioterapia, observa-se principalmente a diferença de dose prescrita, em que a dose ao alvo na braquiterapia é aproximadamente 74% maior que a da teleterapia, e curvas de isodose, que para a teleterapia é bastante homogênea e na braquiterapia possui grande gradiente de decaimento ao se distanciar da fonte. Fenômenos estes presenciados justamente para além de efetuar com eficiência o tratamento, assegurar a qualidade dos tecidos sadios, lembrando que ao contrário da teleterapia, feita durante toda a semana, a braquiterapia possui apenas uma sessão semanal, devido à alta taxa de dose.

A utilização de L-alanina, juntamente com a RSE, como técnica dosimétrica na faixa radioterapêutica foi validada. Capaz de determinar a dose conforme a amplitude do seu pico central ao comparar com uma curva de calibração previamente elaborada, apresentando proximidade aos valores planejados; repetibilidade entre as leituras feitas, em que ao irradiar nas mesmas condições diferentes amostras, as mesmas apresentaram resultados similares; sensibilidade para o intervalo de dose de desejada e ao mesmo tempo a existência de um limite inferior incapaz de detectar doses como 15 mGy; estabilidade a condições ambientais quando estocadas corretamente, influenciando principalmente a temperatura em que a irradiação é feita; dependência energética, em que para diferentes feixes foram necessárias diferentes curvas de calibração e a utilização de fatores de correção para validação da medida obtida com diferentes energias, observando que o comportamento do dosímetro estava de acordo, apenas não concordando com o valor de dose esperado. Para enriquecer e aprimorar as análises realizadas seria interessante a utilização de métodos com simulação Monte Carlo, já presente na literatura, como por exemplo, nas referências [8], [38], [41], [56], [62] e [67].

Com os parágrafos anteriores se verifica que o objetivo proposto foi cumprido. As doses administradas na teleterapia na região do tumor ginecológico estão de acordo com o esperado, acarretando no sucesso dos tratamentos acompanhados. Os estudos com objeto simulador foram realizados, assim como as comparações de doses, que se mostraram bastantes distintas para dois tratamentos que podem ser empregados ao mesmo diagnóstico.

REFERÊNCIAS

- [1] INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2010:** Incidência de câncer no Brasil. Brasil, Ministério da Saúde, 2009.
- [2] CREUTZBERG, C. L. et al. Surgery and postoperative radiotherapy *versus* surgery alone for patients with stage 1 endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. **Lancet**, Holanda, v. 355, p. 1404-1411, abr. 2000.
- [3] ROBERTS, J. et al. A phase III randomized study of surgery vs. surgery plus adjuvant radiation therapy in intermediate risk adenocarcinoma (GOG #99). In: ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY OF GYNECOLOGIC ONCOLOGIST, 1998, p. 70.
- [4] CHU, S. et al. ESR/Alanine dosimetry of high-energy electrons in radiotherapy. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 40, n. 10-12, p. 993-996, 1989.
- [5] KUDYNSKI, R.; KUDYNSKA, J.; BUCKMASTER, H. A. The application of EPR dosimetry for radiotherapy and radiation protection. **Applied Radiation and Isotopes**, Canada, v. 44, n. 6, p. 903-906, 1993.
- [6] CIESIELSKI, B. et al. In *vivo* alanine/EPR dosimetry in daily clinical practice: a feasibility study. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**. Polônia, v. 56, n. 3, p. 889-905, 2003.
- [7] SCHULTKA, K. et al. EPR/Alanine dosimetry in LDR brachytherapy – A feasibility study. **Radiation Protection Dosimetry**, Polônia, v. 120, n. 1-4, p. 171-175, 2006.
- [8] ANTON, M. et al. In *vivo* dosimetry in the urethra using alanine/ESR during ¹⁹²Ir HDR brachytherapy of prostate cancer – a phantom study. **Physics in Medicine and Biology**, v. 54, n. 9, p. 2915-2931, 2009.
- [9] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Review of Radiation Oncology Physics:** A handbook for teachers and students. Áustria, 2003. 530 p.
- [10] MASSIMI, P.; BANKS, L. Repression of p53 transcriptional activity by the HPV E7 proteins. **Virology**, v. 227, n. 1, p. 255-259, 1997.
- [11] UNITED STATES AGENCY FOR INTERNATIONAL DEVELOPMENT. **Human papillomavirus and cervical cancer**. Estados Unidos da América, 2000. 14 p.

- [12] EIFEL, P. J. et al. **Gynecologic cancer**. Houston: Springer, 2006, 311 p. (M. D. Anderson cancer care series).
- [13] KHAN, F. M. **The Physics of radiation therapy**. Minneapolis: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- [14] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: a international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water**. Vienna, Austria: 2001.
- [15] NAG, S. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 48, n. 1, p. 201-211, 2000.
- [16] KHAN, F. M. **Treatment planning in radiation oncology: second edition**. Minneapolis: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- [17] NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger princípios de bioquímica: terceira edição**. São Paulo: Sarvier, 2002.
- [18] MA, Y. R. et al. Morphosynthesis of alanine mesocrystals by pH control. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 110, n. , p. 10822-10828, 2006.
- [19] NIEDERBERGER, M.; COLFEN, H. Oriented attachment and mesocrystals: non-classical crystallization mechanisms based on nanoparticle assembly. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 8, p. 3271-3287, 2006.
- [20] SCHWAHN, D. et al. Mesocrystal to single crystal transformation of D,L-alanine evidence by small angle neutron scattering. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 111, p. 3224-3227, 2007.
- [21] MALINEN, E. et al. Alanine radicals, part 4: relative amounts of radical species in alanine dosimeters after exposure to 6-19 MeV electrons and 10 kV- 10 MV photons. **Radiation Research**, v. 159, n. 2, p. 149-153, 2003.
- [22] WEIL, J. A.; BOLTON, J. R.; WERTZ, J. E. **Electron paramagnetic resonance: elementary theory and practical applications**. New York: John Wiley & sons, 1994.

- [23] IKEYA, M. **New applications of electron spin resonance: dating, dosimetry and microscopy.** World Scientific, 1993.
- [24] ALISON, M. R. (Ed.). **The cancer handbook.** Wiley, 2004. 1772 p.
- [25] KNOWLES, M. A.; SELBY, P. J. (Ed.). **Introduction to the cellular and molecular biology of cancer.** 4th ed. Oxford University Press, 2005. 552 p.
- [26] JOHNS, H. E.; CUNNINGHAM, J. R. **The physics of radiology: fourth edition.** Toronto: Charles C. Thomas, 1983.
- [27] ATTIX, F. H. **Introduction to radiological physics and radiation dosimetry.** Madison: John Wiley & Sons, 1986.
- [28] ATHERTON, N. M. **Principles of electron spin resonance.** Ellis Horwood Ltd, 1993.
- [29] REGULLA, D. F.; DEFFNER, U. Dosimetry of ESR spectroscopy of alanine. **International Journal of Applied Radiation and Isotopes**, v. 33, p. 1101-1114, 1982.
- [30] VANHAELEWYN, G. C. A. M. et al. Decomposition study of the electron paramagnetic resonance spectrum of irradiated alanine. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 56, p. 387-397, 2000.
- [31] GARCIA, T. et al. A methodology for choosing parameters for ESR readout of alanine dosimeters for radiotherapy. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 78, p. 782-790, 2009.
- [32] GARCIA, T.; DOLO, J. Study of the influence of grain size on the ESR angular response in alanine radicals. **Radiation Measurements**, v. 42, p. 1207-1212, 2007.
- [33] GAO, J. C.; WANG, Z. Y. The extension of the range of NIM alanine/ESR dosimetric system to therapy level. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 47, n. 11-12, p. 1193-1196, 1996.
- [34] ARBER, J. M. et al. The ESR/Alanine dosimeter – power dependence of the X-band spectrum. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 42, n. 7, p. 665-668, 1991.

- [35] HYDE, J. S.; SCZANIECKI, P. B.; FRONCISZ, W. The Bruker lecture alternatives to field modulation in electron spin resonance spectroscopy. **Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1**, v. 85, n. 12, p. 3901-3912, 1989.
- [36] HELT-HANSEN, J. et al. Medical reference dosimetry using EPR measurements of alanine: Development of an improved method for clinical dose levels. **Acta Oncologica**, v. 48, p. 216-222, 2009.
- [37] DESROSIERS, M. F.; PUHL, J. M.; COOPER, S. L. An absorbed-dose/dose-rate dependence for the alanine-EPR dosimetry system and its implications in high-dose ionizing radiation metrology. **Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology**, v. 113, n. 2, p. 79-95, 2008.
- [38] NAGY, V. et al. Uncertainties in alanine dosimetry in the therapeutic dose range. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 56, p. 917-929, 2002.
- [39] DOLO, J. M.; MOIGNAU, F. Use of the entire spectrum of irradiated alanine for dosimetry. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 62, p. 281-285, 2005.
- [40] ANTON, M. Postirradiation effects in alanine dosimeter probes of two different suppliers. **Physics in Medicine and Biology**, v. 53, p. 1241-1258, 2008.
- [41] BERGSTRAND, E. S. et al. An investigation of the photon energy dependence of the EPR alanine dosimetry system. **Physics in Medicine and Biology**, v. 48, p. 1753-1771, 2003.
- [42] EBERT, P. J.; HARDY, K. A. Energy dependence of free radical production in alanine. **Radiation Research**, v. 26, p. 178-197, 1965.
- [43] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. **ICRU Report**, v. 38, 1985.
- [44] BAI, Y. et al. Powder state alanine/ESR dosimeter for measuring the absorbed dose of electron beam. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 42, n. 4-6, p.821-822, 1993.
- [45] DOLO, J. M.; FEAUGAS, V. Analysis of parameters that influence the amplitude of the ESR/alanine signal after irradiation. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 62, p. 273-279, 2005.

- [46] DOLO, J.; GARCIA, T. Angular response of alanine samples: From powder to pellet. **Radiation Measurements**, v. 42, p. 1201-1206, 2007.
- [47] CHE, M.; TAARIT, Y. B. The paramagnetic resonance. Principles and fundamental parameters in powder spectra. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 23, p. 179-213, 1985.
- [48] MOMBOURQUETTE, M. J.; WEIL, J. A. Simulation of magnetic resonance powder spectra. **Journal of Magnetic resonance**, v. 99, p. 37-44, 1992.
- [49] ROSSI, B. T.; CHEN, F.; BAFFA, O. A new 2 methylalanine-PVC ESR dosimeter. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 62, p. 287-291, 2005.
- [50] OLSSON, S. et al. EPR dosimetric properties of 2-methylalanine: EPR, ENDOR and FT-EPR investigations. **Radiation Research**, v. 157, p. 113-121, 2002.
- [51] RAKVIN, B. Improvement of sensitivity in the alanine/ESR dosimetry. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 47, n. 5/6, p. 525-528, 1996.
- [52] LUND, A. et al. Relaxation-time determination from continuous-microwave saturation of EPR spectra. **Radiation Research**, v. 172, n. 6, p. 753-760, 2009.
- [53] CIESIELSKI, B.; WIELOPOLSKI, L. The effects of dose and radiation quality on the shape and power saturation of the EPR signal in alanine. **Radiation Research**, v. 140, n. 1, p. 105-111, 1994.
- [54] CHEN, F.; GRAEFF, C. F. O.; BAFFA, O. Preliminary evaluation of second harmonic direct detection scheme for low-dose range in alanine/EPR dosimetry. **Physics in Medicine and Biology**, v. 47, p. 1357-1367, 2002.
- [55] HASKELL, E. H.; HAYES, R. B.; KENNER, G. H. A high sensitivity EPR technique for alanine dosimetry. **Radiation Protection Dosimetry**, v. 77, n. 1-2, p. 43-49, 1998.
- [56] RAMÍREZ, J. L. J. V. **Estudos dosimétricos em interfaces teciduais em radioterapia utilizando dosimetria por ressonância paramagnética eletrônica EPR**. 2010. 112f. Tese (Doutorado em Física Aplicada à Medicina e Biologia) – Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

- [57] TASK GROUP 21, RADIATION THERAPY COMMITTEE, AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICISTS IN MEDICINE. A protocol for the determination of absorbed dose from high-energy photon and electron beams. **Medical Physics**, v. 10, n. 6, p. 741-771, 1983.
- [58] SLEPTCHONOK, O. F.; NAGY, V.; DESROSIERS, M. F. Advancements in accuracy of the alanine dosimetry system. Part 1. The effects of environmental humidity. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 57, p. 115-133, 2000.
- [59] NAGY, V.; Puhl, J. M.; DESROSIERS, M. F. Advancements in accuracy of the alanine dosimetry system. Part. 2. The influence of the irradiation temperature. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 57, p. 1-9, 2000.
- [60] ANTON, M. Uncertainties in alanine/ESR dosimetry at the Physikalisch-Technische Bundesanstalt. **Physics in Medicine and Biology**, v. 51, p. 5419-5440, 2006.
- [61] BARTOLOTTA, A. et al. Sources of uncertainty in therapy level alanine dosimetry. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 44, n. 1-2, p. 13-17, 1993.
- [62] SCHAEKEN, B. et al. Experimental determination of the energy response of alanine pellets in the high dose rate ^{192}Ir spectrum. **Physics in Medicine and Biology**, v. 56, p. 6625-6634, 2011.
- [63] WALDHÄULS, C. et al. In-vivo dosimetry for gynaecological brachytherapy: Physical and clinical considerations. **Radiotherapy and Oncology**, v. 77, p. 310-317, 2005.
- [64] EICH, H. T. et al. Dosimetry methods in determining radiation dosage of the rectum in HDR-brachytherapy of cervix carcinoma. **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 174, n. 7, p. 375-380, 1998.
- [65] CALCINA, C. S. G. et al. Ir-192 HDR transit dose and radial dose function determination using alanine/EPR dosimetry. **Physics in Medicine and Biology**, v. 50, p. 1109-1117, 2005.
- [66] FERNANDES, M. A. R. **Utilização de moldes radioativos especiais de folhas de ouro-198 para braquiterapia em tumores de pele**. 2000. 170f. Tese (Doutorado em Ciências na Área de Reatores Nucleares de Potência e Tecnologia do Combustível Nuclear) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2000.

- [67] WAGNER, D. et al. In vivo alanine/électron spin resonance (ESR) dosimetry in radiotherapy of prostate câncer: A feasibility study. **Radiotherapy and Oncology**, v. 88, p. 140-147, 2008.

ANEXOS

ANEXO A – RELATÓRIO DE SET-UP E DOSES DA SIMULAÇÃO DE TELETERAPIA

HCFMRP
Jun 30 2011 18:54:35
Planner ID: hcfmrp

Page 1 of 2
Version XiO - Release 4.60.00
Doc: 01020110331.173033.107

Teletherapy Sources

Patient ID: 777
Name: DOIS, AMANDA
Studysset ID: PHANTOM2(image)
Description:
Rescaled CTs: no Air: -1000 Water: 0
Plan ID:
Plan description: PHANTOM2
Treatment Date: Mar 31 2011
Beam weighting mode: Absolute dose/MU

	Beam Number 1	Beam Number 2	Beam Number 3
Description	1	2	3
Machine ID	Oncor06X	Oncor06X	Oncor06X
Field Size at Isocenter			
Field Size (cm)	X1/X2 5.0/5.0	X1/X2 5.0/5.0	X1/X2 5.0/5.0
Field Size (cm)	Y2/Y1 7.5/7.5	Y2/Y1 7.5/7.5	Y2/Y1 7.5/7.5
IEC 1217 (cm, Y2/Y1)	7.5/-7.5	7.5/-7.5	7.5/-7.5
Coll. Eq. Square (cm)	12.00	12.00	12.00
Defined at	Arb.point	Arb.point	Arb.point
Depth; skin (cm)	9.3	8.4	18.3
Effective; skin (cm)	9.3	8.4	18.3
Gantry/Coll angle (deg)	0/0	180/0	270/0
Couch (deg)	0	0	0
Calc algorithm	Superposition	Superposition	Superposition
Weight (cGy)/No. fractions	45.0/1	45.0/1	45.0/1
X, Y, Z (cm)	0.13/14.90/0.48	0.13/14.90/0.48	0.13/14.90/0.48
Setup/Dist (cm)	SAD/100.0	SAD/100.0	SAD/100.0
SSD/Wt fan SSD (cm)	90.7/90.7	91.6/91.6	81.6/81.7
Isocenter/Beam entry	Iso	Iso	Iso
X, Y, Z (cm)	0.13/14.90/0.48	0.13/14.90/0.48	0.13/14.90/0.48
Min or MU(open/wdg)	52.75 (MU)	51.30 (MU)	73.79 (MU)

HCFMRP

Jun 30 2011 18:54:35

Planner ID: hcfmrp

Patient ID: 777

Name: DOIS, AMANDA

Studyset ID: PHANTOM2(image)

Description:

Rescaled CTs: no Air: -1000 Water: 0

Plan ID:

Plan description: PHANTOM2

Treatment Date: Mar 31 2011

Beam weighting mode: Absolute dose/MU

Beam Number

4

Description	4
Machine ID	Oncor06X
Field Size at Isocenter	
Field Size (cm)	X1/X2 5.0/5.0
Field Size (cm)	Y2/Y1 7.5/7.5
IEC 1217 (cm, Y2/Y1)	7.5/-7.5
Coll. Eq. Square (cm)	12.00
Defined at	Arb.point
Depth; skin (cm)	18.4
Effective; skin (cm)	18.4
Gantry/Coll angle (deg)	90/0
Couch (deg)	0
Calc algorithm	Superposition
Weight (cGy)/No. fractions	45.0/1
X, Y, Z (cm)	0.13/14.90/0.48
Setup/Dist (cm)	SAD/100.0
SSD/Wt fan SSD (cm)	81.5/81.6
Isocenter/Beam entry	Iso
X, Y, Z (cm)	0.13/14.90/0.48
Min or MU (open/wdg)	73.64 (MU)

Page 2 of 2

Version XiO - Release 4.60.00

Doc: 01020110331.173033.107

ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.usp.br

Ribeirão Preto, 09 de fevereiro de 2011

Ofício nº 433/2011
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **"DOSIMETRIA POR RESSONÂNCIA DE SPIN ELETRÔNICO EM RADIOTERAPIA GINECOLÓGICA"** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 317ª Reunião Ordinária realizada em 07/02/2011 e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 13529/2010.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

AMANDA BURG RECH

PROF. DR. OSWALDO BAFFA FILHO (Orientador)

Depto. de Clínica Médica – Física Médica - Radioterapia

Comitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP - Campus Universitário
FWA – 0000 2733; IRB – 0000 2186 e Registro SISNEP/CONEP nº 4
Fone (16) 3602-2228 - E-mail : cep@hcrp.usp.br
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Você está sendo convidada a participar do Projeto de Pesquisa intitulado **"Dosimetria por ressonância de spin eletrônico em radioterapia ginecológica"**, que tem como pesquisadora responsável a física Amanda Burg Rech, especialmente no que diz respeito ao objetivo da pesquisa, aos procedimentos que será submetida, aos riscos e aos benefícios, à forma de ressarcimento no caso de eventuais despesas, bem como à forma de indenização por danos decorrentes da pesquisa. Os direitos e condições que serão assegurados com a participação no projeto são:

1. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas com a pesquisa e o tratamento a que será submetida.
2. A liberdade de retirar o seu consentimento e de deixar de participar do estudo, a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo à continuidade do seu tratamento.
3. A segurança de que não será identificada e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada a sua privacidade.
4. O compromisso de que será prestada informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a sua vontade de continuar dele participando.
5. O compromisso de que será devidamente acompanhada e assistida durante todo o período de sua participação no projeto, bem como de que será garantida a continuidade do seu tratamento, após a conclusão dos trabalhos da pesquisa.
6. As participantes da pesquisa terão direito a ressarcimento caso existam gastos adicionais.
7. É garantido o direito a indenização caso existam danos comprovadamente decorrentes dos procedimentos adicionais da pesquisa, salvo os riscos decorrentes do procedimento radioterápico, bem estabelecido na comunidade científica atual.
8. Os danos decorrentes aos procedimentos adicionais são: perfuração da cúpula vaginal, infecções e desconforto durante a sessão de radioterapia; sendo estes com percentuais mínimos de ocorrência para os riscos já reconhecidos nesta modalidade de tratamento.
9. Assegura-se que a intervenção deste estudo não trará prejuízo ao tratamento de radioterapia proposto, bem como não proporcionará maiores toxicidades além das inerentes a exposição à radiação.

Com isto, eu _____ de
RG nº _____, abaixo assinado, tendo sido devidamente esclarecida sobre todas as condições que constam no documento "ESCLARECIMENTO AO SUJEITO DA PESQUISA" e concordando inteiramente com as condições que me foram apresentadas, livremente manifesto a minha vontade em participar do referido projeto.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

Assinatura da paciente ou responsável

ESCLARECIMENTO AO SUJEITO DA PESQUISA

NOME DA PESQUISA: **Dosimetria por ressonância de spin eletrônico em radioterapia ginecológica.**

1. PESQUISADORA RESPONSÁVEL: Amanda Burg Rech – Contato: _____
2. PROMOTOR DA PESQUISA: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.
3. ESCLARECIMENTO:

Queremos verificar as doses de radiação administradas na região de tratamento durante a teleterapia de câncer ginecológico realizada em Vossa Senhoria, ou em sua familiar, com o objetivo de determinar e comparar as doses obtidas durante o tratamento e o planejamento computacional. Os resultados contribuirão para a melhoria do controle de qualidade nesta modalidade de radioterapia.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

Assinatura da paciente ou responsável

Amanda Burg Rech

ANEXO D – RELATÓRIO DE SET-UP E DOSES DA SIMULAÇÃO DE
BRAQUITERAPIA

Hospital das Clinicas - FMRP-USP

Abacus
3.1
(Riberiao Preto)

Title : Plan LAMBDA 4 : 1
Patient-Name :
Patient-Date : Feb 09, 2012
Treat.-Type : Ir-192 HDR, 370 GBq (10 Ci), 0.9 mm
Applicator : Films
Created at : Feb 09, 2012 19:08:41.22
Pos.times of : Feb 09, 2012 19:08:30.95

Page 1 of 2

source dwell positions

chan.	point no.	time (s)	x (cm)	y (cm)	z (cm)
1	1	28.5	0.13	3.57	0.79
	2	27.6	0.13	3.09	0.63
	3	26.3	0.13	2.62	0.48
	4	25.3	0.10	2.14	0.35
	5	24.3	0.08	1.65	0.22
	6	23.0	0.06	1.16	0.15
	7	22.8	0.03	0.66	0.09
	8	21.8	0.01	0.17	0.02
	9	21.8	0.01	-0.33	-0.01
	10	21.4	0.01	-0.83	-0.04
	11	21.8	0.00	-1.33	-0.08
	12	22.0	0.00	-1.83	-0.11

2	1	27.0	-2.73	-2.80	-1.70
	2	26.9	-2.68	-3.03	-1.26
	3	27.0	-2.63	-3.25	-0.82
	4	27.3	-2.61	-3.50	-0.38

3	1	26.9	2.74	-2.95	-1.77
	2	26.9	2.66	-3.17	-1.33
	3	26.8	2.58	-3.40	-0.89
	4	27.2	2.55	-3.66	-0.46

sum of dwell times: 502.6 seconds

dose reference positions

point ID	wanted(Gy)	calc. (Gy)	x (cm)	y (cm)	z (cm)
A DIR	7.00	6.91	-2.00	0.07	0.00
A ESQ	7.00	7.09	2.00	-0.00	0.00
1	7.00	1.59	-0.22	4.71	-3.62
2	7.00	1.72	-0.22	4.35	-3.62
3	7.00	1.87	-0.22	3.96	-3.62
4	7.00	2.09	-0.22	3.50	-3.55
5	7.00	2.24	-0.22	3.15	-3.54
6	7.00	2.39	-0.22	2.76	-3.55
7	7.00	2.51	-0.15	2.27	-3.62
8	7.00	2.68	-0.15	1.98	-3.55
9	7.00	2.82	-0.14	1.59	-3.55
10	7.00	2.95	-0.14	1.17	-3.55
11	7.00	3.08	-0.14	0.78	-3.54
12	7.00	3.17	-0.14	0.42	-3.54

Hospital das Clinicas - FMRP-USP

Abacus
3.1
(Riberiao Preto)

Page 2 of 2

Title : Plan LAMBDA 4 : 1
Patient-Name :
Patient-Date : Feb 09, 2012
Treat.-Type : Ir-192 HDR, 370 GBq (10 Ci), 0.9 mm
Applicator : Films
Created at : Feb 09, 2012 19:08:41.22
Pos.times of : Feb 09, 2012 19:08:30.95

13	7.00	3.29	-0.14	-0.07	-3.54
14	7.00	3.36	-0.14	-0.42	-3.54
15	7.00	3.41	-0.14	-0.74	-3.54
16	7.00	3.47	-0.14	-1.17	-3.54
17	7.00	3.51	-0.14	-1.56	-3.54
18	7.00	3.52	-0.14	-1.95	-3.54
19	7.00	3.49	-0.14	-2.37	-3.54
20	7.00	3.41	-0.14	-2.83	-3.54
21	7.00	3.31	-0.14	-3.18	-3.54
22	7.00	3.19	-0.13	-3.68	-3.46
23	7.00	2.98	-0.13	-4.07	-3.46
24	7.00	2.78	-0.13	-4.42	-3.46
25	7.00	2.50	-0.13	-4.88	-3.46
26	7.00	2.31	-0.13	-5.26	-3.39
27	7.00	2.06	-0.13	-5.62	-3.46
28	7.00	1.83	-0.06	-6.05	-3.46
29	7.00	1.69	-0.06	-6.33	-3.47
30	7.00	1.51	-0.07	-6.72	-3.47

mean dose : 2.96 Gy
mean deviation from prescribed dose : 4.04 Gy
max. above prescribed dose : 0.09 Gy
max. below prescribed dose : 5.49 Gy

Date _____

Signature _____