UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FFCLRP- Departamento de Física
Pós-Graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia

**Um estudo para otimização da formulação
do dosímetro gel MAGIC-*f* e avaliação da
sua reutilização**

Thiago Dias Resende

Dissertação apresentada à Faculdade de
Filosofia, Ciência e Letras de Ribeirão
Preto da USP, como parte das
exigências para a obtenção do título de
Mestrado em Ciências, Área: Física
Aplicada à Medicina e Biologia.

Ribeirão Preto - SP
2017

Thiago Dias Resende

Um estudo para otimização da formulação do
dosímetro gel MAGIC-f e avaliação da sua
reutilização

Dissertação apresentada à Faculdade de
Filosofia, Ciência e Letras de Ribeirão
Preto da USP, como parte das exigências
para a obtenção do título de Mestrado em
Ciências, Área: Física Aplicada à Medicina
e Biologia.

Área de Concentração:

Física aplicada à Medicina e Biologia

Orientadora:

Juliana Fernandes Pavoni

Ribeirão Preto – SP

2017

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.

FICHA CATALOGRÁFICA

Resende, Thiago Dias

Um estudo para otimização da formulação do dosímetro gel MAGIC-f e avaliação da sua reutilização / Thiago Dias Resende; orientador Juliana Fernandes Pavoni. Ribeirão Preto - SP, 2017.

88f.:il.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2017.

1. Radioterapia. 2. Dosimetria gel. 3. MAGIC-f. 4. MAGAT 5. THPC 6. Reciclagem Dosímetro Gel

Dedico esse trabalho aos meus familiares e todos que me deram suporte para chegar até aqui.

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer a minha orientadora, Prof^a. Dr^a.Juliana F. Pavoni, a qual me recebeu de braços abertos desde o primeiro instante que a contatei e sua ajuda foi de imensa importante para a realização desse trabalho.

Agradeço a todos os profissionais envolvidos, de alguma forma, nesse trabalho. Os físicos e técnicos do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, tanto no setor de Radioterapia quanto no de aquisição das Imagens de Ressonância Magnética. Mas, gostaria de dedicar um agradecimento especial ao Leandro, físico, por ser sempre prestativo e colaborador em todo o trabalho. Um grande parceiro por todo o percurso.

Aos amigos de laboratório, por todos os inúmeros suportes oferecidos e os momentos de distração e risadas na salinha do café. Obrigado meus amigos.

Agradeço aos órgãos de fomento, FAPESP e CAPES, que propiciaram a realização desse trabalho.

Agradeço também pelo suporte familiar recebido, a compreensão sobre a ausência e o carinho recebido sempre.

Aos amigos feitos em Ribeirão Preto, que ajudaram nesse período de estadia aqui nesta cidade ao qual era, para mim, desconhecida.

E por último, mas não menos importante, agradeço a Deus, sempre.

Resumo

Resende, T. D. **Um estudo para otimização da formulação do dosímetro gel MAGIC-f e avaliação da sua reutilização.** 2017. 88f. Dissertação de Mestrado – Departamento de Física, Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

A radioterapia é um procedimento que utiliza radiação ionizante de alta energia direcionado ao tumor, para destruir suas células. O objetivo é provocar o maior dano nas células tumorais enquanto se poupa o tecido sadio ao redor, para maximizar este resultado. Devido a alta complexidade dos feixes usados nestes tratamentos, um dosímetro tridimensional é desejado para garantir que a dose esteja sendo entregue da forma como foi planejada, sendo a dosimetria gel polimérica com leitura da dose em Imagens de Ressonância Magnética Nuclear (IRMN), uma opção para esta medida. Esse trabalho utiliza o dosímetro gel polimérico MAGIC-*f* como referência e tem como objetivo otimizar sua formulação, substituindo inicialmente os seus agentes antioxidantes (sulfato de cobre e ácido ascórbico) por um antioxidante mais potente, o cloreto de tetrakis(hidroxi)metilfosfônio (THPC), e, em seguida, variar as concentrações dos demais componentes do dosímetro a fim de obter a menor concentração de cada um deles que resulte em um dosímetro com sensibilidade adequada para uso em radioterapia. Foram feitas análises sobre a estabilidade térmica do dosímetro com THPC e estudos sobre as concentrações ideais de THPC (2mM, 5mM, 8mM, 10mM ou 20mM); Ácido Metacrílico (2%, 2,5%, 3%, 3,5% ou 4%); Gelatina (4%, 6%, 8% ou 10%). Após todas as modificações, a formulação otimizada contendo 88,96% Água MiliQ; 3% Ácido Metacrílico; 8% Gelatina; 0,04% THPC (5mM de concentração), apresentou uma sensibilidade próxima a $1,03 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$ e um ponto de fusão de aproximadamente 50°C , utilizando as menores quantidades possíveis dos reagentes químicos e a sequência de leitura das IRMN implementada para esta dosimetria. O dosímetro otimizado obtido teve uma redução de 40% no seu custo, em comparação com o dosímetro MAGIC-*f*, e uma resolução de dose de 0,18 Gy. Obteve linearidade de resposta a dose de 0 a 10 Gy. Uma variação

máxima na sensibilidade do dosímetro de 8,5% foi encontrada ao se variar a taxa de dose de 300 – 500 cGy/min. Também foi avaliada a integridade da distribuição de dose para esse dosímetro através da avaliação de uma irradiação com meio campo blindado. E, sua a maior variação em um teste de repetitividade foi de 15%. Um outro objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de uma metodologia para a reutilização do dosímetro gel, sendo que um dosímetro previamente irradiado com uma dose de 2Gy foi reutilizado após seu derretimento a 50°C em um forno com controle digital de temperatura, seguido por uma nova gelificação. Para garantir sua resposta, foi necessária a readição de agentes antioxidantes à formulação reutilizada. Dessa forma, para o gel MAGAT com 1mM de THPC foi obtida uma sensibilidade 30% menor que a original para o dosímetro reutilizado e 15% para o mesmo dosímetro, com 2mM de THPC.

Palavras chave: 1. Radioterapia. 2. Dosimetria gel. 3. MAGIC-f. 4. MAGAT 5. THPC6. Reciclagem Dosímetro Gel

Abstract

Resende, T. D. **A study to optimize the formulation of the MAGIC-f dosimeter and evaluate its reuse.** 2017. 88f. Master Thesis - Department of Physics, Faculty of Philosophy, Sciences and Letters of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

Radiotherapy is a procedure that uses high energy ionizing radiation directed to the tumor to destroy its cells. The objective is to obtain tumoral cells more damaged avoiding the healthy cells around it and increase this result. Due to the high complexity of the energy beams used on these treatments, a three-dimensional dosimeter is demanded to assure that the dose is focused as planned, being the polymeric gel dosimetry using Nuclear Magnetic Resonance Images (NMRI) for dose scanning an option to this measurement. This work uses MAGIC-f gel as reference and its objective is to optimize the dosimeter formulation, by initially replacing the antioxidants agents (Copper Sulfate and Ascorbic Acid) by a more power rating antioxidant, Tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium chloride (THPC), and then, varying the others dosimeter's components concentration in order to obtain the smallest concentration of each one that result in an adequate dosimeter's sensitivity for radiotherapy application. Studies were made to check the thermal stability of the gel containing THPC and studies were carried out about the ideal concentrations of THPC (2mM, 5mM, 8mM, 10mM or 20mM); Methacrylic Acid (2%, 2.5%, 3%, 3.5% or 4%); Gelatin (4%, 6%, 8% or 10%). After the modifications, the optimized formulation containing 88.96% of milli-Q water; 3% of methacrylic acid; 8% of gelatine; 0.04% of THPC (5mM) showed a sensitivity of approximately $1.03 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$ and a melting point approximately of 50°C , using the smallest possible chemical compounds concentrations and the NMRI scanning sequence implemented for this dosimetry. The optimized dosimeter obtained presents a 40% cost reduction, comparing with the dosimeter MAGIC-f, and a dose resolution of 0.18 Gy. The dosimeter responds linearly with doses from 0 to 10 Gy. A maximal sensitivity variation of 8.5% was found when varying the dose rate from 300 to 500 cGy/min. Its dose integrity was checked by a half beam blocked irradiation. And its largest sensitivity variation at a repeatability test was 15%. The second objective of this work was the development of a methodology for reusing the dosimeter. The dosimeter previously irradiated with 2Gy was reused after being melted in a digital temperature control oven at 50°C , followed by the re-addition of THPC and a new gelation. The

reused MAGAT gel dosimeter with 1mM of THPC presented 30% sensitivity reduction when compared to the the same dosimeter before the reusing process, while the MAGAT gel with 2mM of THPC presented a reduction of only 15%.

Keywords: 1. Radiotherapy. 2. Gel Dosimetry. 3. MAGIC-*f*. 4. MAGAT. 5. THPC. 6. Gel-dosimetry recycling.

Sumário

Capítulo 1 – Introdução	1
1.1 Considerações iniciais.....	1
1.2 Objetivo	2
Capítulo 2 – Dosimetria Gel	3
2.1 – Evolução da dosimetria gel.....	3
2.2 – Resposta dos géis poliméricos a irradiação	9
2.3 – Leitura do dosímetro polimérico.....	11
2.3.1 – Tipos de leituras	11
2.3.2 – Imagens por Ressonância Magnética (IRMN)	11
CAPÍTULO 3 – Metodologia Geral para a Dosimetria Gel Polimérica usando MAGIC-<i>f</i>	16
3.1 – O Dosímetro MAGIC- <i>f</i>	18
3.2 Fabricação Do Dosímetro	18
3.3 - Irradiações	20
3.4 – Aquisição Das IRMN	22
3.5 – Análises das IRMN	23
3.6 – Curva De Calibração Do Dosímetro	24
CAPÍTULO 4 – Substituição do Agente Antioxidante do Dosímetro MAGIC-<i>f</i> pelo THPC.....	25
4.1 – Motivação	25
4.2 – Substituição direta do agente antioxidante	25
4.3 – Avaliação da concentração ideal do antioxidante THPC e a sua influência na temperatura de fusão do gel	28
4.3.1 – Comparação dosimétrica entre os géis MAGAT e MAGAT- <i>f</i>	30
4.3.2 – Variação das Concentrações De THPC	31
4.4 – Conclusão Parcial	35
Capitulo 5 – Otimização do Dosímetro Gel Polimérico MAGAT	35
5.1 – Avaliação da resposta dosimétrica para diferentes concentrações de ácido metacrílico.....	36
5.2 – Avaliação da Concentração de Gelatina	38
5.3 – Comparação entre as respostas das principais formulações utilizadas	41

5.3 – Verificação das características dosimétricas do gel MAGAT otimizado	44
5.3.1 – Linearidade de resposta	44
5.3.3 - Taxa de dose	48
5.3.4 – Integridade da Distribuição de Dose	52
5.3.5 – Repetitividade dosimétrica	55
Capítulo 6 – Reutilização o Dosímetro MAGIC-f.....	57
6.1 – Estudo preliminar	57
6.2 – Avaliação da resposta do dosímetro reutilizado MAGIC-f.....	59
6.3 – Avaliação da resposta do dosímetro reutilizado MAGAT	63
6.6 – Conclusão parcial	66
Capítulo 7 – Conclusões	67
Capítulo 8 – Referências	68

Lista de Figuras

- Figura 2.1 - Magnetização longitudinal nas moléculas de água durante RMN (Ursini, 1997). 13
- Figura 2.2 - Magnetização transversal durante RMN (Morais; Colnago, 2014). 13
- Figura 2.3 - Diagrama Mult Spin Eco em RMN. 14
- Figura 2.4 – Curva de decaimento T2 em uma sequência MSE. 15
- Figura 2.5 - Aquisição IRMN para determinação de R2 e das distribuições de dose (De Deene *et al.*, 1998). 16
- Figura 3.1 - Diagrama para Metodologia de um dosímetro gel polimérico. (a) Preparação do dosímetro Gel; (b) Irradiação do dosímetro através do Acelerador Linear Primus; (c) Aquisição de IRMN para análise dos dosímetros; (d) Análise das imagens através de *software* desenvolvido pela nossa equipe de trabalho. 17
- Figura 3.2 – Tubo a vácuo de 5 ml utilizados para a calibração dos dosímetros. 19
- Figura 3.3 - Recipientes de 80 ml, com 6 cm de altura, diâmetro inferior de 4 cm e superior de 5,5 cm usados para irradiação de maior quantidade de gel. 19
- Figura 3.4 – Acelerador Linear Primus de 6MV utilizado nas irradiações dos dosímetros. 20
- Figura 3.5 – (a) Placar de acrílico posicionadas para garantir o retro espalhamento do feixe na amostra; (b) Dosímetros posicionados sobre as placas de acrílico antes da irradiação; (c) Dosímetros posicionados com 1,5 cm de acrílico sobre os tubos. 21
- Figura 3.6 – Dosímetro posicionados para irradiação com laser do equipamento demonstrando o isocentro da amostra a ser irradiada. 21
- Figura 3.7 - Suporte para os tubos de calibração para aquisição das imagens de ressonância. 23
- Figura 3.8 – Resultados do software utilizado: a. Linearização do decaimento exponencial do sinal para todos os TEs disponíveis com a apresentação do R2 médio para a ROI selecionada (Eq. 2.21). b. Idem item a, exceto que apenas

os TEs onde o sinal ainda decai são considerados. c.
 Histograma com a distribuição dos valores de R2 na ROI
 selecionada com a apresentação do seu valor médio e
 respectivo desvio padrão. 24

Figura 4.1 – Curva de dose-resposta para os dosímetros MAGIC-*f* e
 MAGAT-*f*. 27

Figura 4.2 - Testes de estabilidade térmica com o dosímetro MAGAT-*f*. 29

Figura 4.3 - Curva de dose-resposta para os dosímetros MAGIC-*f*, MAGAT
 e MAGAT-*f*. 31

Figura 4.4 – Curva de dose-resposta para os dosímetros MAGAT variando
 as concentrações molares de THPC. 32

Figura 4.5 – Sensibilidade do dosímetro gel em função da concentração
 molar de THPC em sua formulação. 33

Figura 4.6 – R2 para a amostra de referência (não irradiada) em função
 da concentração molar de THPC em sua formulação. 34

Figura 5.1 - Curva de dose-resposta para os dosímetros géis variando as
 concentrações mássicas de ácido metacrílico em 2,0%;
 2,5%; 3,0%; 3,5% e 4,0%. 37

Figura 5.2 – Curvas de dose-resposta para os dosímetros géis com
 diferentes concentrações de gelatina. 39

Figura 5.3 - A esquerda: Gel, não irradiado, com 4% de gelatina; Centro:
 Gel, irradiado com 10Gy, com 6% de gelatina; A direita: Gel,
 irradiado com 10Gy, com 8% de gelatina. 40

Figura 5.4 – Comparação entre a curva dose x resposta dos principais
 dosímetros géis preparados neste trabalho. 42

Figura 5.6 – Curva de dose-resposta do dosímetro gel sendo ajustada
 linearmente, em vermelho, e polinomial, em azul, irradiado
 de 0 a 20Gy. 45

Figura 5.7 – Curva dose-resposta do dosímetro a radiação ionizante em
 baixas doses. 46

Figura 5.8 – Faixa de linearidade, aproximada, da sensibilidade do
 dosímetro a radiação ionizante. 47

Figura 5.9 - Dosímetros MAGAT com diferentes taxas de dose. 49

Figura 5.10 – Comparação entre Sensibilidade e taxa de dose para o
 dosímetro MAGAT. 50

- Figura 5.11 – Perfil de R2 para 2Gy segunda as diferentes taxas de dose irradiadas nos dosímetros MAGAT. 51
- Figura 5.12 – Figura esquemática sobre a irradiação do objeto simulador com a fonte irradiando metade do objeto. 52
- Figura 5.13 - Objeto simulador utilizado para avaliação da resposta do dosímetro a um meio campo blindado. O ponto e intercessão do campo entre a parte irradiada e não irradiada está sendo indicado pela seta. 53
- Figura 5.14 - Perfil de R2 normalizado pelo valor máximo de R2. 54
- Figura 5.15 - Perfil de R2 normalizado pelo valor médio de R2. 54
- Figura 5.16 – Curvas linearizadas de dose-resposta para do dosímetros MAGAT otimizados produzidos durante o trabalho com suas respectivas datas de fabricação. 55
- Figura 6.1 – Resposta do dosímetro gel MAGIC-*f* após sua reciclagem, com a indicação da polimerização devida à irradiação, indicada pela seta. 59
- Figura 6.2 – Curvas de dose x resposta para os dosímetros reutilizados em que *R* representa o dosímetro reutilizado que não recebeu adição de reagentes químicos extras; *Ac. Met* o dosímetro que recebeu adição de ácido metacrílico; *Oxi* o dosímetro que recebeu adição de antioxidante; *Gelatina* o dosímetro que recebeu adição de gelatina e *MAGIC-f* a curva de resposta do gel na primeira irradiação com seu respectivoajustelinear. 61
- Figura 6.3 – Curvas de dose x resposta para os dosímetros reutilizados em que *R* representa o dosímetro reutilizado que não recebeu adição de reagentes químicos extras; *Ac. Met* o dosímetro que recebeu adição de ácido metacrílico; *Oxi* o dosímetro que recebeu adição de antioxidante; *Gelatina* o dosímetro que recebeu adição de gelatina e *MAGIC-f* a curva de resposta do gel na primeira irradiação com seu respectivo ajuste linear. 62
- Figura 6.4 - Curvas de dose x resposta para os dosímetros reutilizados em que *R* representa o dosímetro reutilizado que não recebeu adição de reagentes químicos extras; *Ac. Met* o dosímetro que recebeu adição de ácido metacrílico; *Oxi* o dosímetro que recebeu adição de antioxidante e *MAGAT* a curva de resposta do gel na primeira irradiação com seu respectivo ajuste linear. 64

Figura 6.5 - Curvas de dose x resposta para os dosímetros MAGAT em que *2mM Reutilizado* representa o dosímetro MAGAT com 2mM de THPC reutilizado; *2mM Referência* o dosímetro MAGAT com 2mM de THPC na primeira irradiação. 65

Lista de Tabelas

Tabela 2.1 – Composição dos dosímetros géis mais estudados. N = normóxido, A = óxido, G = gelatina, A = agarose (Modificado de Jirasek <i>et al.</i> , 2006b).	8
Tabela 3.1 - Composição do dosímetro MAGIC-f.	18
Tabela 4.1 - Composição em massa do dosímetro MAGAT-f.	26
Tabela 4.2 – Estabilidade térmica dos dosímetros com THPC.	29
Tabela 4.3 - Composição do dosímetro gel MAGAT.	30
Tabela 5.1 - Composição dos dosímetros utilizados na análise das concentrações de ácido metacrílico.	36
Tabela 5.2 - Composição dos dosímetros utilizados na análise das concentrações de gelatina.	38
Tabela 5.3 - Composição dos dosímetros MAGAT, MAGAT-f, MAGIC-f, Novo MAGAT e Novo MAGAT-f	42

Lista de Abreviações

AAM	<i>Acrylamide</i>
AscA	Ácido ascorbico
AL	Acelerador Linear
BANANA	Gel composto por Bis, AAm, Óxido Nitroso e Agarose
BANG	Gel composto por Bis, AAm, Nitrogênio e Gelatina aquosa
BIS	<i>N,N`-methylene-bis-acrylamide</i>
CI	Controle de qualidade
CQ	Câmara de ionização
FID	<i>Free Induction Decay</i>
FOV	Campo de visão (<i>field of view</i>)
IMRT	Radioterapia com intensidade modulada de feixe (<i>Intensity-modulated radiation therapy</i>)
IRMN	Imagem de Ressonância Magnética Nuclear
MAGAT	Gel normóxico composto por ácido metacrílico, gelatina e THPC
MAGIC- <i>f</i>	Gel normóxico composto por ácido metacrílico, gelatina, sulfato de cobre, ácido ascórbico e formaldeído
MSE	<i>Multi Spin-Echo</i>
PAG	
PVA	Álcool polivinílico
R2	Taxa de relaxação transversal
ROI	Região de Interesse (<i>Region of Interest</i>)
T1	Tempo de relaxação longitudinal
T2	Tempo de relaxação transversal
TC	Tomografia computadorizada de raio-x
TE	Tempo de Eco
THPC	Cloreto de TetrakisHidroximetilFosfônio (<i>tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium chloride</i>)
THPS	Sulfato de TetrakisHidroximetilFosfônio (<i>tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium Sulfate</i>)
TLD	Dosímetro Termoiluminescente
TOC	Tomografia ótica computadorizada
TR	Tempo de Repetição
XO	Xilenol laranja

Capítulo 1 – Introdução

1.1 Considerações iniciais

O câncer é hoje uma das doenças que mais mata no mundo, estima-se que atualmente, 8,2 milhões de pessoas morrem devido a problemas relacionados a ele no mundo. Só no Brasil, foram registradas quase 190 mil mortes por câncer em 2013¹. Existem basicamente três opções terapêuticas para o tratamento do câncer: a radioterapia, a quimioterapia e a cirurgia, acredita-se que pelo menos 50% dos pacientes oncológicos receberão radioterapia em algum estágio de seu tratamento (Baskaret *al.*, 2012).

A radioterapia é um procedimento que utiliza radiação ionizante direcionado ao tumor, para destruir suas células. O objetivo é provocar o maior dano nas células tumorais enquanto se poupa o tecido sadio ao redor, para maximizar este resultado, muito avanço tem ocorrido nas técnicas de tratamento com radiação (Thariat *et al.*, 2013), um exemplo é a radioterapia com intensidade modulada (IMRT, do termo em inglês *Intensity-modulated radiation therapy*) que permite a variação da intensidade do feixe em cada região do volume irradiada, entregando alta dose de radiação aos volumes alvo e poupando os tecidos sadios ao seu redor. Devido a alta complexidade dos feixes usados nestes tratamentos, essa técnica requer um rigoroso controle de qualidade (CQ) para garantir que a dose esteja sendo entregue da forma como foi planejada.

Atualmente, os principais, tipos de dosímetros utilizados na prática clínica para verificação da dose são as câmaras de ionização (CI), os diodos, os dosímetro termoluminescentes (TLD) e os filmes. Estes dosímetros são capazes de medir a dose pontualmente ou, no caso dos filmes, em um plano. Devido a característica tridimensional (3D) da modulação da dose entregue nos pacientes, uma técnica de dosimetria 3D passou a ser desejada. A medida 3D da dose pode ser feita na clínica com várias medidas pontuais e em 2D, ou

¹<http://www.inca.gov.br/wcm/dmdc/2016/numeros-cancer-brasil.asp>

com o uso simultâneo de vários dos dosímetros citados anteriormente. Uma alternativa que possibilita a medida 3D da dose em um único dosímetro e em uma única exposição é a dosimetria gel polimérica (Baldock *et al.*, 2011).

Dentro do cenário dos dosímetros géis poliméricos, há um bem estabelecido que é o MAGIC-*f* (Fernandes *et al.*, 2009), uma modificação do dosímetro MAGIC (do termo em inglês, *Methacrylic and Ascorbic acid in Gelatin Initiated by Copper*) proposto por Fong (Fonget *et al.*, 2001) através da adição de formaldeído que aumentou seu ponto de fusão e permitiu seu uso em temperatura ambiente. Usando o dosímetro MAGIC-*f* como referência, este trabalho pretende otimizar sua formulação, substituindo inicialmente os seus agentes antioxidantes (sulfato de cobre e ácido ascórbico) por um antioxidante mais potente que foi proposto na literatura (De Deene *et al.*, 2002) e usado em outros géis (Senden *et al.*, 2006), o cloreto de tetrakis(hidroxi metil) fosfônio (THPC, do termo em inglês *tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium chloride*), e, em seguida, variando as concentrações dos demais componentes do dosímetro a fim de obter a menor concentração de cada um deles que resulte em um dosímetro com sensibilidade adequada para uso em radioterapia.

Ainda, neste trabalho será desenvolvido uma metodologia para a reutilização do dosímetro gel. Com a reutilização do dosímetro, este se torna ainda mais atrativo financeiramente e pode facilitar seu uso na prática clínica. Outro fator importante da reutilização se relaciona ao controle e descarte deste material, pois quando usado em grande quantidade, os reagentes utilizados podem ser tóxicos e necessitam de descarte controlado.

1.2 Objetivo

Este trabalho visa otimizar a formulação do dosímetro gel MAGIC-*f*, substituindo os compostos antioxidantes da formulação atual (sulfato de cobre e ácido ascórbico) pelo THPC, que é um composto mais recente, na literatura, e que se mostra mais eficaz em sua função, e realizar um estudo sobre as menores concentrações dos demais compostos presentes na sua formulação.

fim de obter um dosímetro com sensibilidade adequada para uso em radioterapia.

Além disso, espera-se também desenvolver um método de reutilização deste dosímetro.

Capítulo 2 – Dosimetria Gel

2.1 – Evolução da dosimetria gel

Os dosímetros géis poliméricos são fabricados a partir de produtos químicos sensíveis à radiação que, após irradiação, polimerizam em função da dose de radiação absorvida. Como a polimerização fica armazenada no local da deposição de dose pelo feixe de radiação, através de metodologias adequadas para a leitura destes dados, pode-se obter a distribuição 3D da dose, o que representa uma grande vantagem em relação às técnicas convencionais de dosimetria pontuais e bidimensionais. Estas vantagens são particularmente significativas em situações de dosimetria em que existem gradientes de dose, tais como em IMRT ou radiocirurgia estereotáxica. Além disso, os dosímetros géis poliméricos têm também vantagens específicas na dosimetria de braquiterapia (Hurley *et al.*, 2006).

A utilização de géis sensíveis à radiação como dosimetria de radiação foi sugerida por Day e Stein em 1950, quando a radiação foi utilizada para produzir alterações de cor em géis contendo corantes como o azul de metileno (Day; Stein, 1950). Posteriormente foi desenvolvido um dosímetro gel polimérico por Alexander, em 1954, que discutiu os efeitos da ionização do composto polimetilmetacrilato (Alexander *et al.*, 1954). A partir daqui, houveram vários estudos como o de Hoecker e Watkins (Hoecker; Watkins, 1958) sobre a polimerização induzida em líquidos; e a investigação de Boni sobre a poliacrilamida irradiada por feixes gama (Boni, 1961).

O uso de géis sensíveis à radiação para fins de dosimetria de radiação, como atualmente é usado, foi resultado do trabalho realizado por Gore (Gore *et al.*, 1984), que mostrou que o dosímetro químico de sulfato ferroso, desenvolvido inicialmente por Fricke e Morse (Fricke; Morse, 1927), poderia ser analisado por relaxometria magnética nuclear e, portanto, por imagens de ressonância magnética nuclear (IRMN) (Gore *et al.*, 1984). Foi subsequentemente demonstrado que os dosímetros de gel do tipo Fricke, quando irradiados, não retêm uma distribuição de dose espacialmente estável devido à difusão dos íons de ferro nos dosímetros irradiados (Olsson *et al.*, 1992). Foram investigadas soluções para os géis Fricke com vários agentes gelificantes tais como gelatina, agarose, sephadex e álcool polivinílico (PVA) (Schereiner, 2004). Os agentes quelantes para reduzir a difusão em géis Fricke, tais como xilenol laranja (XO), tiveram um sucesso limitado (Baldock *et al.*, 2001) e a difusão continuou a ser um problema significativo no avanço da dosimetria com esse tipo de gel.

Em 1992 foi proposta uma nova formulação de dosimetria gel com base na polimerização de acrilamida (AAM) e monómeros Bis infundidos numa matriz aquosa de agarose (Maryanski *et al.*, 1993). Para esse dosímetro foi dado o acrônimo BANANA devido aos seus componentes químicos (Bis, AAM, Óxido Nitroso e Agarose). O dosímetro gel polímero BANANA não apresentou o problema de difusão associado aos géis Fricke e mostrou ter uma distribuição de dose pós-irradiação relativamente estável. O gel era saturado com óxido nítrico durante sua preparação para remover o oxigênio que poderia inibir a polimerização dos monómeros. A polimerização consistiu na adição de monómeros e na reticulação de cadeias poliméricas vizinhas induzidas pelos radicais livres resultantes da radiólise da água.

Em 1994, Maryanski refinou a formulação do seu dosímetro substituindo a agarose por gelatina e deram o acrônimo BANG (Bis, AAM, Nitrogênio e Gelatina aquosa), que foi o primeiro de uma série de novas formulações de géis poliméricos (Maryanski *et al.*, 1994). Esta formulação foi subsequentemente patenteada e tornou-se comercialmente disponível através de *MGS Research Inc.* como BANG®. Para diferenciar do dosímetro BANG®,

estadosímetro quando feito em estudo por outros pesquisadores foi denominado como PAG (Baldock *et al.*, 1998).

Embora os dosímetros poliméricos não tivessem as limitações de difusão do dosímetro do tipo Fricke, havia outra limitação significativa para a sua utilização. Os géis poliméricos eram susceptíveis ao oxigênio atmosférico, que inibia os processos de polimerização. Devido a isso, estes dosímetros tiveram de ser fabricados num ambiente isento de oxigênio, em gás inerte, por exemplo, nitrogênio ou argônio (Baldock *et al.*, 1998, De Deene *et al.*, 1998).

Um desenvolvimento significativo no campo da dosimetria de gel foi relatado por Fong (Fonget *al.*, 2001) ao criar um novo tipo de dosímetro de gel polimérico, conhecido como MAGIC. Assim como seus antecessores, o dosímetro MAGIC é um acrônimo aos seus componentes químicos (Ácido Metacrílico, Gelatina, ácido ascórbico, e sulfato Cobre). Este gel contém compostos antioxidantes, que capturam o oxigênio na mistura do dosímetro e eliminam o problema da inibição da polimerização, isso permitiu que os géis poliméricos fossem fabricados na bancada do laboratório. O princípio da remoção do oxigênio da mistura do gel MAGIC acontece porque o sulfato de cobre forma um complexo com o ácido ascórbico que captura o oxigênio molecular e permite que um elétron se transfira através do complexo para uma espécie externa, gerando assim, um radical livre que pode iniciar a polimerização, mas que remove o oxigênio da mistura (Fonget *al.*, 2001; De Deene *et al.*, 2002). A polimerização iniciada neste processo, provoca uma pequena leitura de fundo que deve ser considerada na análise dos resultados de dosímetro. Este tipo de dosímetro de gel polimérico, que pode ser confeccionado em atmosfera aberta, é chamado na literatura de normóxico. Já os dosímetros que precisam ser confeccionados em atmosfera livre de oxigênio, com os géis do tipo PAG são chamados de hipóxicos ou anóxicos.

Segundo Khan e Martell (Khan; Martell, 1967) a oxidação do ácido ascórbico (AscA) é catalisada na presença de cobre. A partir desta reação é formado um complexo cobre-ascorbato, que se liga ao oxigênio. Por transferência de carga interna, o complexo manifesta-se como um produto de duplo radical. Isto ocorre pela transferência de um elétron de um orbital 2p do oxigênio para um orbital do metal não ligante seguido por uma transferência

para um orbital antiligante da molécula de oxigênio (Khan; Martell, 1967). Esta estrutura é instável e libera, espontaneamente, íons de cobre com a formação de um radical aniónascorbato e um radical hidroxiperóxido. Com isso, na presença de monómeros tais como ácido metacrílico, os radicais formados nas reações de oxidação com o complexo cobre-ascorbato irão iniciar uma reação de polimerização. A formação dos radicais ($R^{\bullet}$) derivados do complexo pode ser visto na equação 2.1 e 2.2.

Os radicais $R^{\bullet}$ irão iniciar uma polimerização. Essa polimerização acontece antes mesmo do gel ser irradiado, explicando assim o fato do R_{20} , que é a leitura feita nos dosímetros referencia, da amostra apresentar um certo valor, em vista que deveria ser zero (De Deene *et al.*, 2002).

Apesar do dosímetro MAGIC ter se mostrado promissor, este ainda apresentava um problema para utilização em países tropicais com temperatura ambiente mais elevada, como o Brasil, seu ponto de fusão é muito baixo, em torno de 20°C (Fonget *et al.*, 2001). Um estudo feito por Fernandes (Fernandes *et al.*, 2009), propôs uma solução para esse problema, adicionando formaldeído a formulação do dosímetro para aumentar seu ponto de fusão e, assim, criou o dosímetro MAGIC-f.

Posteriormente outros antioxidantes foram utilizados em géis normóxicos, como o ácido ascórbico, usado isoladamente, o ácido gálico, o trolóx, a N-acetil -cisteína e o THPC, sendo que este último apresentou ótimos resultados (Deene *et al.*, 2002). Baseado nisto, este trabalho avaliará o uso do THPC como agente antioxidante no gel MAGIC-f.

O THPC é um composto organofosforado com a fórmula química $(HOCH_2)_4PCl$, que tem aplicações como precursor de materiais ignífugos, ou seja, resistentes ao fogo, devido a sua característica de retenção

de oxigênio (Reever; Guthrie, 1956). No gel polimérico, a troca de um próton do THPC com a água provoca a formação de hidróxido de tetraquishidroximetilfosfônio ($(HOCH_2)_4POH$), que será chamado de THPOH, como indicado na equação eq. 2.3 (Jirasek *et al.*, 2006a):

A dissociação do THPOH (eq. 2.4) cria o tris hidroximetil fosfina ($(HOCH_2)_3P$), chamado de THP, formaldeído (HCHO) e água (H_2O):

As equações 2.1 e 2.2 podem ser combinadas (eq. 2.5) e o THP produzido é o responsável pela captura do oxigênio formando o óxido de tris hidroximetil fosfina ($(HOCH_2)_3P = O$), chamado de THPO (eq. 2.6).

No trabalho de Jirasek (Jirasek *et al.*, 2006a), temos outra informação relevante sobre a influência do THPC no oxigênio da amostra. O THPC é muito eficiente atuando como agente antioxidante, ou seja, para qualquer destas concentrações adicionadas a amostra será eficiente. O que irá diferenciar é o tempo de reação, ou seja, quanto maior a quantidade de THPC mais rápido será feita a captura de oxigênio, mas mesmo 2mM, em um tempo de 24h, é muito eficiente e, como é de costume irradiar a amostra somente 24h depois da fabricação, essa concentração já seria suficiente, mas seria possível irradiar

em menor tempo sendo acrescentado uma maior concentração do composto, tendo assim o resultado que esperamos.

Diversas formulações de dosímetros géis poliméricos já foram estudados, sendo as mais usadas apresentadas na tabela 2.1.

Tabela 2.1 – Composição dos dosímetros géis mais estudados. N = normóxido, A = óxido, G = gelatina, A = agarose (Modificado de Jirasek *et al.*, 2006b)

	Óxido / Normóxido	Gelatina / Agarose	Acrilamida	Bis Acrilamida	Ácido Metacrílico	Ácido acrílico	Na Metacrilato	N-vinilpirrolidona	2-hidroxi-etil acrilato	2-hidroxi-etil metacrilato	Ácido Ascórbico	Hidroquinona	Sulfato de cobre	Formaldeído	THPC	THPS ¹
PAG	A	G+A	•	•												
nPAG ²	N	G+A	•	•											•	•
PAGAT	N	G	•	•								•			•	
PAGAS	N	G	•	•							•					
MAGIC	N	G			•						•		•			
MAGIC-f	N	G			•						•		•	•		
nMAG	N	G			•											•
MAGAS	N	G			•						•					
MCA	A	G		•	•											
MAGAT	N	G			•										•	
Metacrilato	N	G		•			•									
VIPAR	A	G		•				•								
HEA	A	G		•					•							
HEMA	A	G		•						•						
ACA	N	G		•		•										

1. Sulfato de bis tetrakis(hidroxi)metilfosfônio

2. nPAG já foi feito com THPC e THPS

2.2– Resposta dos géis poliméricos a irradiação

Um dosímetro gel polimérico é composto por cerca de 90% de água, sendo o restante, gelatina e os reagentes químicos que proporcionam a resposta à radiação, dessa forma, é constituída uma matriz gelatinosa na qual monômeros estão dispersos. Quando a radiação interage no gel, a radiólise da água ocorre, liberando radicais muito energéticos que provocam a polimerização dos monômeros suspensos na gelatina proporcionalmente à dose absorvida. Com isso, longas cadeias de polímeros são formadas e ficam espacialmente retidas na matriz gelatinosa nos locais de interação da radiação, permitindo que a distribuição de dose seja medida nos dosímetros (De Deene *et al.*, 2002). Este processo será detalhado a seguir.

A radiação ionizante age sobre as moléculas de água (eq.2.7), provocando alterações que podem levar suas moléculas para um estado excitado ou então propiciar a formação de radicais do tipo H_3O^+ , H_2O^+ e H_2O^- (eq. 2.8, 2.9, 2.10), os quais, por serem instáveis, acabam levando à produção de radicais livres (R) do tipo $H^\bullet$ e $OH^\bullet$ (eq. 2.10).

No dosímetro gel, os radicais livres se ligam com os monômeros (eq 2.11) formando “monômeros radicais” ou também se ligam a polímeros previamente formados no dosímetro, formando polímeros radicais (eq. 2.12). Esses monômeros ou polímeros radicais se ligam a outros monômeros ou polímeros (eq. 2.13) crescendo a cadeia polimérica. Até que algum mecanismo de terminação da polimerização ocorra.

A terminação da polimerização pode acontecer pela combinação de dois radicais dando origem a moléculas estáveis, no processo que recebe o nome de terminação mútua. Dentre os possíveis encontros de radicais temos o encontro de dois radicais simples (eq. 2.14), o encontro entre um radical monomérico/polimérico e um radical simples, gerando uma molécula estável e um monômero (eq. 2.15); ou o encontro de dois radicais monoméricos/poliméricos, gerando uma molécula estável e um monômero/polímero estável (eq. 2.16).

Existem outros mecanismos de término para a cadeia polimérica, como por desproporcionamento, onde um hidrogênio ligado a um átomo de carbono do primeiro radical se transfere para um segundo radical. O elétron do carbono do primeiro radical que fazia ligação com o hidrogênio transferido fica desemparelhado e volta a formar uma ligação dupla com o carbono adjacente, que também tem um elétron desemparelhado. Há também a transferência de um grupo radical para outra molécula. Neste caso, o radical pode ser transferido a outro monômero e iniciar o crescimento de outra cadeia polimérica, ou, pode ser transferido a uma molécula de gelatina. (Baldock *et al.*, 2011).

Em meio ao processo de polimerização, os radicais $OH^{\bullet}$, resultantes da radiólise, também são altamente reativos e se ligam rapidamente a outros radicais terminando com o crescimento da cadeia polimérica (eq. 2.17). Esta

ligação acontece com uma taxa maior que a das reações de propagação, o que inibe a polimerização dos monômeros. Assim sendo, aqui entra a importância do agente antioxidante, para o caso do gel MAGIC e MAGAT, onde este “captura” os radicais e propicia a reação. No caso do dosímetro PAG, o gel é feito em uma atmosfera de gás inerte, como o nitrogênio ou o argônio (Baldock *et al.*, 2011).

2.3 – Leitura do dosímetro polimérico

2.3.1 – Tipos de leituras

A informação da dose em um gel irradiado pode ser obtida utilizando diferentes técnicas com base na alteração física que ocorre no dosímetro após a irradiação. Vale ressaltar, que para a leitura 3D da dose, é necessária uma análise 3D do dosímetro, desta forma, técnicas de imagem com esta característica são as mais utilizadas para este fim, sendo as IRMN, a Tomografia Ótica Computadorizada (TOC) e a Tomografia Computadorizada de raios-X (TC) as mais usadas.

A aquisição de IRMN dos dosímetros géis poliméricos é a forma de análise que fornece os melhores resultados (De Deene *et al.*, 1998) e por isso, foi utilizada neste trabalho. A seguir, será discutido o princípio de funcionamento das IRMN.

2.3.2 – Imagens por Ressonância Magnética (IRMN)

As IRMN são uma técnica de aquisição de imagens que medem, de maneira não invasiva, a magnetização dos átomos de hidrogênio em moléculas de água com grande resolução espacial.

Para a aquisição de IRMN, o dosímetro gel é introduzido no equipamento, que possui um campo magnético uniforme (B_0). Como o

dosímetro é, prioritariamente, composto por água, há uma grande concentração de prótons de hidrogênio na amostra. Ao ser exposto ao campo B_0 , os momentos de dipolo magnético das moléculas começam aprecessionar e alinham-se com o sentido do campo. Em seguida, uma bobina de transmissão envia pulsos de radiofrequência (campo B_1), com uma frequência corresponde à frequência de Larmor². Os núcleos são excitados e o vetor magnetização é deslocado da posição de equilíbrio, começando a precessionar em torno do campo magnético B_1 . Durante o movimento de precessão, os momentos de dipolos que compõem o vetor magnetização entram em defasagem. Há um novo pulso de radiofrequência, direcionando os momentos de dipolo magnético e realinhando o vetor magnetização, o que gera uma onda eletromagnética que induz uma corrente na bobina receptora do equipamento.

Com a formação das longas cadeias poliméricas induzidas pela radiação no dosímetro gel, a mobilidade dos átomos de hidrogênio das moléculas de água ao redor dos polímeros é modificada e isto provoca a variação da resposta obtida nas IRMN em função da dose absorvida pelo dosímetro, permitindo a leitura das distribuições de dose absorvidas com esta técnica (Baldock *et al.*, 1998). A determinação da dose absorvida é feita utilizando a relaxometria em IRMN, tanto o tempo de relação longitudinal (T_1), quanto o tempo de relaxação transversal (T_2) e consequentemente a taxa de relaxação longitudinal ($R_1 = 1/T_1$) e a taxa de relaxação transversal ($R_2 = 1/T_2$) podem ser associadas às doses absorvidas. Para dosimetria com géis poliméricos as taxas de relaxação R_2 são mais sensíveis que R_1 para detecção das alterações produzidas no dosímetro em função da dose absorvida (Gore *et al.*, 1984, Baldock *et al.*, 2010).

O T_1 corresponde ao tempo para a recuperação da magnetização longitudinal dos spins no tomógrafo de ressonância magnética nuclear (figura 2.1). No equilíbrio, a magnetização no eixo z (M_z) é igual a M_0 , ao aplicar o pulso de radiofrequência, a magnetização é deslocada para o plano x-y, e se energia suficiente é dada ao sistema, a magnetização no plano x-y (M_{xy}) passa a ser igual a M_0 . Neste momento, os spins passam a rotacionar em torno do

²Bathista, A. L. B. S. *Princípios Básicos de Ressonância Magnética Nuclear do Estado Sólido*. São Carlos: Edição do Autor, 2005.

eixo z com a frequência de Larmor. Quando o fornecimento de energia acaba, se inicia o processo de relaxação. A equação 2.18 governa este processo em função do tempo.

$$M_z = M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (2.18)$$

Quando $t = T_1$, 63% da magnetização M_0 é restabelecida. (Tofts, 1999).

Figura 2.1- Magnetização longitudinal nas moléculas de água durante RMN (Ursini, 1997)

Além do movimento de rotação, a magnetização absoluta passa a se defasar, porque cada spin passa a experimentar um campo magnético ligeiramente diferente e assim, rotaciona com a sua própria frequência de Larmor. Quanto mais o tempo passa, maior a defasagem (figura 2.2). A constante de tempo que descreve o retorno ao equilíbrio da magnetização transversal é o T_2 e a equação 2.19 descreve este processo.

$$M_{xy} = M_{xy_0} e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (2.19)$$

Quando T_2 igual a t , 37% da magnetização M_{xy} já se estabeleceu em M_0 .

Figura 2.2- Magnetização transversal durante RMN (Morais; Colnago, 2014)

A relaxação transversal é influenciada por dois fatores, as interações moleculares (T_2 puro) e ao efeito da não homogeneidade do campo magnético B_0 . A combinação desses dois efeitos é chamada de T_2^* dado pela equação:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_{2\text{inomogeniedades}}} \quad (2.20)$$

A sequência de ressonância magnética mais utilizadas para a dosimetria com géis poliméricos é a sequência *Multi spin eco* (MSE) (Baldock *et al.*, 2010), pois na maioria dos casos a aquisição de vários ecos durante apenas um tempo de repetição (TR) resulta em um ganho na relação sinal ruído quando comparado a sequência que adquire um eco único, chamada de *Single Spin Eco* (De Deene *et al.*, 1998). Nessa sequência é aplicado primeiramente um pulso de 90° seguido de sucessivos pulsos de 180° (figura 2.3).

Figura 2.3- Diagrama Mult Spin Eco em RMN.

Após a aplicação do pulso de 90° a magnetização M_{xy} possui seu valor máximo o que gera uma corrente na bobina de detecção da RMN chamada FID (*Freeinductiondecay*). Quando se inicia a defasagem o FID diminui devido ao processo de relaxação. Após a defasagem da magnetização, um pulso de 180° é aplicado fazendo com que os spins entrem novamente em fase e gerem o sinal nas bobinas de detecção. Este sinal é chamado sinal de eco e o tempo entre a aplicação do pulso de 90° e o tempo que o sinal de eco possui a maior

intensidade é chamado de tempo ao eco (TE). Na sequência MSE os pulsos de 180° são aplicados várias vezes, sendo que a cada aplicação, o sinal diminui exponencialmente devido à relaxação T2 (figura 2.4).

Figura 2.4—Curva de decaimento T2 em uma sequência MSE.

O sinal do eco (SE) obtido em uma sequência spin eco é modelado por:

$$SE = S_0(1 - e^{TR/T1})e^{-R2.TE} + SBG \quad (2.21)$$

sendo S_0 uma função da densidade de prótons, SBG o sinal de fundo e TR o tempo de repatição entre as aplicações do pulso inicial de 90°. Assim, para a medida do T2 em imagens spin eco otimizadas (o que elimina o SBG) devemos utilizar um TR longo (muito maior que TE), o que simplifica a equação que descreve a intensidade do sinal SE para:

$$SE = S_0 \cdot e^{-R2.TE} \quad (2.22)$$

Dessa forma, para se determinar o R2, devemos obter uma curva de Sinal (SE) por Tempo de Eco (TE) através da aquisição duas ou mais IRMN com diferentes TE, usando uma sequência MSE. Isto posto, através de regressão linear logarítmica da equação 2.22, pode se obter o valor de R2 que, na dosimetria gel, é proporcional a dose absorvida (Gore *et al.*, 1984). Um diagrama esquemático deste processo é mostrado na figura 2.5.

Figura 2.5 - Aquisição IRMN para determinação de R2 e das distribuições de dose (De Deene *et al.*, 1998).

CAPÍTULO 3 – Metodologia Geral para a Dosimetria Gel Polimérica usando MAGIC-f

A dosimetria de gel polimérica é realizada em quatro etapas ilustradas na figura 3.1. Em primeiro lugar, o gel polimérico sensível à radiação é fabricado (figura 3.1-a) e armazenado em recipientes adequados para a aplicação desejada, geralmente um recipiente que servirá como objeto simulador, e em

tubos de menor volume, que receberão doses conhecidas para a calibração do lote de gel em questão. Estes recipientes são colocados em um refrigerador para que o dosímetro se gelifique. Em segundo lugar, o dosímetro é irradiado usando o feixe de radiação a ser estudado, para isso o equipamento mais utilizado e estudado é o acelerador linear (AL) ilustrado na figura 3.1-b. Em terceiro lugar, após a polimerização, a dose absorvida pelo dosímetro é obtida através da aquisição de IRMN (figura 3.1 - c) e os valores de R2 que são subsequentemente calculados através de *software* dedicado. O programa utilizado neste trabalho está ilustrado na figura 3.1 - d.

Figura 3.1 - Diagrama para Metodologia de um dosímetro gel polimérico. (a) Preparação do dosímetro Gel; (b) Irradiação do dosímetro através do Acelerador Linear Primus; (c) Aquisição de IRMN para análise dos dosímetros; (d) Análise das imagens através de *software* desenvolvido pela nossa equipe de trabalho.

A seguir será apresentada uma descrição geral da metodologia comum usada nos experimentos realizados e posteriormente serão descritas as particularidades de cada estudo.

3.1 – O Dosímetro MAGIC-f

Esse trabalho usa como referência do dosímetro gel MAGIC-f, sua composição em massa (%) está indicada na tabela 3.1 (Pavoni; Baffa, 2012). A partir dessa formulação foram feitas as modificações apresentadas posteriormente neste texto.

Tabela 3.1 - Composição do dosímetro MAGIC-f.

MAGIC-f	
Componentes	Concentração em Massa (%)
Água Mili-Q	82,31
Gelatina Bovina – 250 Blomm (Gelita®)	8,33
Ácido Metacrílico (Sigma®)	5,99
Ácido Ascórbico(Sigma®)	0,03
Sulfato de Cobre(Sigma®)	0,02
Formol (Sigma®)	3,32

3.2 Fabricação Do Dosímetro

Toda a preparação do dosímetro gel MAGIC-f é feita em um agitador magnético em constante agitação e se inicia aquecendo a água a 50°C. A gelatina é adicionada aos poucos, para que seja dissolvida uniformemente e se obtenha uma solução homogênea. A seguir, a solução é resfriada até 35°C, quando se adiciona os outros compostos químicos. O primeiro químico

adicionado é o Ácido Metacrílico, que fornece os monômeros que reagem a radiação ionizante. Em seguida, os compostos antioxidantes são adicionados, sendo eles o Ácido Ascórbico e o Sulfato de Cobre para o dosímetro MAGIC-*f* e o THPC para as modificações propostas neste trabalho. Por fim, para o caso do MAGIC-*f*, é adicionado formaldeído. A solução fica agitando por mais 5 minutos até que o gel seja acomodado em um recipiente e deve descansar no refrigerador pelo menos 12 horas para que a gelatina forme a base gelatinosa do dosímetro.

Nesse trabalho, os dosímetros géis foram armazenados em dois tipos de recipientes, tubos cilíndricos a vácuo de 5ml, com 12 cm de comprimento e 1 cm de diâmetro, que são geralmente usados para coleta de sangue sem aditivos (figura 3.2); e recipientes de 80 ml, com 6 cm de altura, diâmetro inferior de 4 cm e superior de 5,5 cm (figura 3.3). Os tubos a vácuo foram usados para a calibração do dosímetro, já os recipientes maiores foram usados quando uma maior quantidade de gel deveria receber as doses desejadas, como nos experimentos para reutilização do gel.

Figura 3.2 – Tubo a vácuo de 5 ml utilizados para a calibração dos dosímetros.

Figura 3.3 -Recipientes de 80 ml, com 6 cm de altura, diâmetro inferior de 4 cm e superior de 5,5 cm usados para irradiação de maior quantidade de gel.

3.3 - Irradiações

As irradiações dos dosímetros foram feitas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto usando um acelerador linear (AL), modelo Primus e da marca Siemens com feixes de energia de 6MV (figura 3.4).

Figura 3.4 – Acelerador Linear Primus de 6MV utilizado nas irradiações dos dosímetros.

Na irradiação dos tubos utilizados para o levantamento da curva de calibração do dosímetro, foram sempre irradiados um tubo para cada dose desejada e um tubo do mesmo lote foi reservado como referência e sem ser irradiado.

Para as irradiações dos tubos de calibração, eles foram posicionados em cima de 5 placas de acrílico, com 1 cm cada, para garantir o retro espalhamento do feixe na amostra (figura 3.5a) apesar de não haver cobertura lateral, somente superior e inferior. O setup de irradiação manteve a distância fonte-isocentro fixa em 100cm e para garantir que a dose máxima fosse depositada no centro dos tubos (figura 3.6), 1,5 cm de acrílico foram colocados sobre os tubos para garantir o tecido equivalente (figura 3.5c). No geral, o

tamanho de campo utilizado foi 15 x 15 cm², mas, quando necessário, havia uma variação no tamanho de campo para que ele englobasse todos os tubos irradiados. As doses foram entregues de maneira aditiva aos tubos, ou seja, todos eles foram posicionados no campo de irradiação e os incrementos de dose são entregues até se alcançar a dose total desejada, dessa forma, a cada irradiação um tubo é retirado e a dose vai se somando nos demais até que todos os tubos sejam irradiados.

Figura 3.5 – (a) Placar de acrílico posicionadas para garantir o retro espalhamento do feixe na amostra; (b) Dosímetros posicionados sobre as placas de acrílico antes da irradiação; (c) Dosímetros posicionados com 1,5 cm de acrílico sobre os tubos.

Figura 3.6 – Dosímetro posicionados para irradiação com laser do equipamento demonstrando o isocentro da amostra a ser irradiada.

3.4 – Aquisição Das IRMN

A aquisição das IRMN é feita, pelo menos, 24 horas após a irradiação dos dosímetros, pois, nesse meio tempo, ainda há formação de cadeias poliméricas devido a irradiação. O pico desta formação ocorre nas primeiras horas após a irradiação, mas este processo pode ser considerado estabilizado a partir de 24 horas após a irradiação, pois apesar de ainda haver polimerização após esse período, ela ocorre em uma taxa muito baixa (Pavoni; Baffa, 2012).

O aparelho utilizado neste trabalho para a aquisição das IRMN foi o Phillips Archieva de 3T também do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Uma bobina de cabeça de 32 canais foi usada em todas as aquisições. A sequência usada foi uma multi spin eco, com aquisição 2D, composta de 7 tempos ao eco múltiplos de 22,35 ms e com um tempo de repetição de 1400 ms. Em ambos os casos, foram utilizados um FOV de 130 x 120 x 120 mm³ para a aquisição de 30 cortes de espessura 2mm e com um espessamento de 2mm.

Para a aquisição das IRMN, os tubos de calibração foram posicionados no suporte ilustrado na figura 3.7. Devido ao pequeno diâmetro dos tubos, este suporte foi posicionado dentro de um recipiente preenchido com uma solução de 99,5% de água destilada, 0,2% de Cloreto de Sódio e 0,3% de Cloreto de Manganês tetra-hidratado, para evitar artefatos devido à diferença de susceptibilidade magnética entre os tubos de calibração com gel e o ar que ficaria ao seu redor.

Figura 3.7 - Suporte para os tubos de calibração para aquisição das imagens de ressonância.

3.5 – Análises das IRMN

As IRMN serão processadas em um software desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa em ambiente MatLab® para a determinação das taxas de relaxação R2 (figura 3.1 –d). O *software* carrega todas as IRMN adquiridas em formato DICOM e permite a visualização de todas elas e em cada tempo ao eco adquirido. Pode-se traçar uma ROI (*RegionOfInterest*) indicando onde serão calculados os valores de R2. É importante destacar que para a ROI selecionada o software permite a visualização do decaimento da intensidade do sinal médio dos ecos em função do tempo ao eco (figura 3.8 – a), o que possibilita a análise e seleção de quais ecos serão realmente usados para o cálculo de R2 através da equação 2.21 (figura 3.8 – b), nesta mesma análise o valor médio de R2 obtido é apresentado. Ao final da análise, um histograma com a distribuição dos valores de R2 da ROI selecionada é apresentado com seu respectivo valor médio e desvio padrão (figura 3.8 – c).

Figura 3.8—Resultados do *software* utilizado: a. Linearização do decaimento exponencial do sinal para todos os TEs disponíveis com a apresentação do R2 médio para a ROI selecionada (Eq. 2.21). b. Idem item a, exceto que apenas os TEs onde o sinal ainda decai são considerados. c. Histograma com a distribuição dos valores de R2 na ROI selecionada com a apresentação do seu valor médio e respectivo desvio padrão.

3.6 – Curva De Calibração Do Dosímetro

A curva de calibração de cada lote de dosímetro é feita com a análise dos valores médios de R2 e seus respectivos desvios padrão para todas as imagens de cada tubo de gel irradiado com uma dose conhecida, ou seja, obtém-se o valor de R2 e seu desvio, correspondente a cada dose entregue.

A curva de calibração é obtida construindo um gráfico que relaciona os valores de R2 com seus respectivos desvios com as doses recebidas pelo gel. Um ajuste linear é feito nestes dados para a faixa de resposta linear do dosímetro e a sensibilidade do dosímetro se relaciona a inclinação da reta obtida. Idealmente, um dosímetro deveria ter uma sensibilidade igual a $1,0 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$, de forma que qualquer alteração na dose absorvida por ele fosse diretamente proporcional à sua resposta e assim sua resposta se estendesse a uma ampla faixa de dose. Dessa forma, considerou-se adequada na otimização da formulação proposta neste trabalho a obtenção de um dosímetro com sensibilidade próxima a $1,0 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$.

CAPÍTULO 4 – Substituição do Agente Antioxidante do Dosímetro MAGIC-*f* pelo THPC

4.1 – Motivação

Como já foi descrito na introdução o uso do antioxidante THPC em dosimetria gel se mostrou mais eficaz que os demais antioxidantes previamente usados, resultando em um dosímetro com maior sensibilidade (De Deene *et al.*, 2006; Jirasek *et al.*, 2006a). Dessa forma, a motivação inicial deste trabalho era substituir diretamente os agentes antioxidantes do dosímetro MAGIC-*f* (sulfato de cobre e ácido ascórbico) por THPC em uma concentração de 2mM, valor escolhido seguindo o trabalho de DeDeene (De Deene *et al.*, 2006). Os demais componentes do dosímetro seriam mantidos o mais próximo possível das concentrações usadas no dosímetro MAGIC-*f* de referência.

4.2 – Substituição direta do agente antioxidante

No experimento inicial, para a substituição do antioxidante do dosímetro MAGIC-*f*, foi produzido um lote deste gel, segundo a formulação descrita na tabela 3.1, e um outro lote de novo dosímetro composto por ácido metacrílico, gelatina, THPC e formaldeído que seria chamado de MAGAT-*f*, segundo a descrição da tabela 2.1, e com a adição da letra *f* representando a adição do formaldeído na amostra. No entanto, ao se preparar esta nova formulação, antes de se adicionar o volume total de formaldeído à mistura, o gel já estava “gelificado”, apresentando um estado gelatinoso e quebradiço, o que impossibilitou o término de seu preparo.

Dessa forma, modificamos parcialmente a concentração do formaldeído no dosímetro proposto para possibilitar o seu preparo. Basicamente o que foi feito foi a redução na concentração em massa de formaldeído com o respectivo aumento da concentração de água e a maior concentração de formaldeído que

resultou em um dosímetro viável foi de 0,50% em massa. A composição do dosímetro MAGAT-*f* com 2mM de THPC está descrita na tabela 4.1.

Tabela 4.1- Composição em massa do dosímetro MAGAT-*f*.

Componentes	MAGAT-<i>f</i>
Concentração em massa (%)	
Água Mili-Q	85,1
Gelatina Bovina – 250 Blomm (Gelita®)	8,36
Ácido Metacrílico (Sigma®)	6,00
THPC (Sigma®)	0,04
Formol (Sigma®)	0,50

A tabela 4.1, apresenta as concentrações em massa para todos os reagentes químicos, incluindo o THPC. No entanto, todas as formulações de dosímetros que utilizam o THPC consideram sua molaridade na solução, sendo que a concentração mássica de 0,04% de THPC no dosímetro, equivale a 2mM de THPC.

Nesse estudo, as duas formulações de dosímetros foram irradiados com doses de até 10Gy, as IRMN foram obtidas e analisados conforme descrição do capítulo 3.

Figura 4.1 – Curva de dose-resposta para os dosímetros MAGIC-*f* e MAGAT-*f*.

As curvas de dose-resposta dos dois dosímetros são apresentadas na figura 4.1. É possível observar que a sensibilidade do dosímetro MAGAT-*f*, ($2,02\text{Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$) é muito maior que a do dosímetro MAGIC-*f* ($0,35\text{Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$). Com este dado, excetuando-se a pequena modificação nos demais componentes dos dosímetros, verificamos que a presença do THPC aumentou a sensibilidade do gel, o que provavelmente deve ser atribuído a sua maior potência como antioxidante. No entanto, o gel MAGAT-*f*a partir de 6 Gy apresenta barras de erro significantes e maiores que as associadas ao MAGIC-*f*. Além disso, observa-se uma tendência a saturação a partir dos 8 Gy, não observada no gel MAGIC-*f*.

Uma vez verificado o aumento da sensibilidade do dosímetro com THPC, partiremos para um estudo da influência do THPC na resposta do dosímetro para uma futura otimização de sua composição, em busca de um dosímetro com melhores características dosimétricas.

4.3– Avaliação da concentração ideal do antioxidante THPC e a sua influência em temperatura de fusão do gel

Após a constatação que o THPC agia muito bem como antioxidante e, ainda, melhorava a sensibilidade do dosímetro, o próximo passo seria variar a sua concentração no dosímetro a fim de melhorar suas características dosimétricas, em vista que, a quantidade testada foi retirada da literatura (De Deene *et al.*, 2006).

A partir disso, foram produzidos os dosímetros com diferentes concentrações de THPC (2mM, 5mM, 8mM, 10mM e 20mM), usando 0,50% em massa de formaldeído (MAGAT-*f*). Durante as preparações destas formulações, foi constatado novamente uma interação muito forte entre esses compostos (THPC, formol e gelatina), pois a amostra se tornou altamente rígida e enrijecia quase que imediatamente, dependendo da concentração de THPC usada, o que limita sua integridade espacial para uso como dosímetro. Então, optou-se por estudar dosímetros MAGAT sem a adição de formaldeído e com as mesmas variações em molaridade de THPC. No entanto, uma limitação para o uso como dosímetro 3D desta formulação poderia ser a sua estabilidade térmica, tendo em vista que para o dosímetro MAGIC-*f* esta estabilidade foi alcançada com a adição de formaldeído.

Para avaliar a estabilidade térmica dos dosímetros MAGAT-*f* e MAGAT descritos acima, eles foram preparados e armazenados nos recipientes de 80 ml (figura 3.3) e gelificados por 24 horas. Uma estimativa do ponto de fusão de todos estes géis foi feita através do aquecimento dos dosímetros em banho maria dentro de um béquer com água em um agitador magnético com aquecimento. Um termômetro de mercúrio foi usado para monitorar a temperatura da água e um termômetro digital (modelo DT-650, DELLT®) foi colocado dentro do dosímetro para monitoramento da sua temperatura (figura 4.2). O ponto de fusão estimado foi considerado como a temperatura do dosímetro quando sua base gelatinosa começou a derreter, comprometendo a sua integridade espacial.

Figura 4.2 - Testes de estabilidade térmica com o dosímetro MAGAT-f.

As temperaturas em que os dosímetros testados perdem sua integridade espacial estão indicadas na tabela 4.2, vale ressaltar que conforme a concentração de THPC aumenta na amostra, esta temperatura sobe chegando a valores tão altos que, por limitação da metodologia usada, não conseguimos alcançá-los. Para o gel com o formol esta mesma situação ocorreu e não tivemos o derretimento total dos dosímetros nas temperaturas indicadas. No entanto, para avaliação da estabilidade térmica para a viabilização da dosimetria 3D com estes géis, as temperaturas obtidas são suficientes.

Tabela 4.2–Estabilidade térmica dos dosímetros com THPC.

Concentração de Formaldeído em Massa (%)	2mM	5mM	8mM	10mM	20mM
0%	37°C	52°C	70°C	71°C*	78°C*
0,5%	70°C*	70°C*	70°C*	70°C*	70°C*

* Temperaturas máxima alcançadas no aquecimento destas formulações, no entanto, os dosímetros ainda estavam espacialmente íntegros.

Diante desses resultados verificamos que a presença do THPC produz dosímetros com boa estabilidade térmica para uso em temperatura ambiente e que como já conhecido, os dosímetro com formaldeído também possuem esta

característica. Vale destacar aqui que com a dissociação do THPC na água presente no gel, ocorre a liberação de formaldeído (equação 2.2), o que pode contribuir para a estabilidade térmica do dosímetro apenas com THPC.

Considerando a alta estabilidade térmica obtida com os dosímetros apenas com THPC, surge a possibilidade da eliminação do uso do formaldeído. Para esta verificação, será avaliada o comportamento em dose-resposta de dosímetros com e sem formaldeído na presença do THPC.

4.3.1 – Comparação dosimétrica entre os géis MAGAT e MAGAT-f

Para verificar a contribuição na característica dosimétrica do formaldeído nos géis com THPC, comparamos a resposta dos dosímetros MAGAT e MAGAT-f. Para isso, foram preparadas amostras dos dois géis, seguindo as composições estão indicadas nas tabelas 4.3 e 4.1, em ambos géis foram usados 2mM de THPC. Além disso, uma amostra de gel MAGIC-f foi feita como referência ao estudo. Estes géis foram irradiados, as IRMN foram adquiridas e analisadas conforme descrição do capítulo 3.

Tabela 4.3 - Composição do dosímetro gel MAGAT.

Componentes	MAGAT
Concentração em massa (%)	
Água Mili-Q	85,60
Gelatina Bovina – 250 Blomm (Gelita®)	8,36
Ácido Metacrílico (Sigma®)	6,00
THPC (Sigma®)	0,04

A comparação da sensibilidade dos dosímetros foi feita após levantamento da curva de dose x resposta (figura 4.3). Podemos constatar que o dosímetro que contém formaldeído (MAGAT-f) teve uma sensibilidade menor em comparação ao dosímetro que não contém (MAGAT). Baseado nesse dado

e no estudo prévio sobre a estabilidade térmica do dosímetro com THPC, optou-se por retirar o formaldeído da composição do dosímetro que seria otimizado neste trabalho. Além disso, um dosímetro com um componente a menos em sua formulação pode encorajar o seu uso, devido à praticidade de seu preparo e menor custo.

Figura 4.3 - Curva de dose-resposta para os dosímetros MAGIC-f, MAGAT e MAGAT-f.

4.3.2 – Variação das Concentrações De THPC

Baseado nos resultados apresentados anteriormente, foi realizado um estudo para determinar a concentração ideal de THPC no dosímetro. Para isso, foram avaliadas algumas das respostas a irradiação das formulações do gel MAGAT com concentrações molares de THPC variando em 2mM, 5mM, 8mM, 10mM, 20mM e 65mM. Os géis foram preparados seguindo a composição da tabela 4.3, sendo realizado para cada um o cálculo adequado da quantidade de THPC para resultar na molaridade desejada. Como as concentrações molares

usadas são muito baixas a variação da molaridade, de 2 a 65 mM, não altera o arredondamento das porcentagens em massa apresentadas na tabela 4.3.

Como esperado, as sensibilidades obtidas com o dosímetro MAGAT (figura 4.4) são mais altas que as sensibilidades obtidas com o gel MAGIC-f ($0,35 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$, segundo curvas das figuras 4.1 e 4.3), o que comprova que a adição de THPC nas molaridades estudadas resulta em um dosímetro mais sensível, devido ao seu maior poder antioxidante.

Figura 4.4 – Curva de dose-resposta para os dosímetros MAGAT variando as concentrações molares de THPC.

Fazendo uma análise da sensibilidade do dosímetro em função das molaridades de THPC estudadas (figura 4.5) verifica-se que a sensibilidade do gel com THPC, em qualquer concentração, é maior que a do gel MAGIC-f (0mM de THPC), sendo que esta sensibilidade aumentou com o aumento da concentração molar de THPC de até 5mM - valor o que apresentou a maior sensibilidade. A partir daí, a sensibilidade cai com o aumento da concentração de THPC, ocorrendo uma pequena oscilação nos valores de sensibilidade verificada entre 5 e 10mM. Uma tendência a estabilização da sensibilidade foi verificada em concentrações molares entre 10 e 65mM. Esse resultado concorda com um estudo feito por Jirasek (Jirasek *et al.*, 2006a), que

demonstrou para o dosímetro PAGAT (constituído por poliacrilamida, como base monomérica, eTHPC, como antioxidante) que a maior sensibilidade do dosímetro ocorre para 4,625mM de THPC e que a partir daí, aumentando a concentração de THPC, a sensibilidade cai, tendendo a uma estabilidade em até 15mM.

Figura4.5 – Sensibilidade do dosímetro gel em função da concentração molar de THPC em sua formulação.

A queda de sensibilidade a partir dos 5mM de THPC pode ser justificada pela interação do THPC com a água do dosímetro. Quando em contato com a água, o THPC se dissocia (eq. 2.3 e 2.4) e parte do composto se transforma em formaldeído (eq. 2.5 e 2.6), ou seja, quanto maior a concentração de THPC, maior será a concentração de formaldeído liberado nesse processo e maior a rigidez da base gelatinosa. Isto foi comprovado pelo estudo de Jirasek (Jirasek, *et al.*, 2006a) que observou um aumento da rigidez da matriz gelatinosa após a adição do THPC. O aumento da rigidez da base gelatinosa dificulta a difusão dos radicais altamente energéticos que proporcionam a polimerização no

dosímetro e dos monômeros radicais que são absorvidos pelas moléculas de gelatina, terminando assim o processo de polimerização (Baldock *et al.*, 2011).

Figura4.6 – R2 para a amostra de referência (não irradiada) em função da concentração molar de THPC em sua formulação.

Outra informação que pode ser extraída dos dados é o aumento do R2 da amostra não irradiada com o aumento da concentração molar de THPC até 20mM (figura 4.6). Isto se deve a polimerização espontânea que este agente provoca no dosímetro (Hurley *et al.*, 2005 e De Deene *et al.*, 2002). Uma consequência deste efeito poderia ser a saturação em doses mais baixas do dosímetro com altas concentrações de THPC que os dosímetros com menores concentrações deste antioxidante, pois neste caso parte da polimerização possível no dosímetro já teria ocorrido espontaneamente. No entanto, na faixa de dose estudada, de até 10Gy, este efeito não foi verificado. Vale destacar que os antioxidantes do gel MAGIC-*f* (sulfato de cobre e ácido ascórbico), representado pelo 0mM no gráfico, também provocam uma polimerização espontânea, no entanto, não tão pronunciada quanto para o THPC.

4.4 – Conclusão Parcial

Isto posto, verificamos que o THPC aumentou a sensibilidade do dosímetro gel, comprovando que se trata de um antioxidante mais eficiente. Além disso, verificamos que ele também interage com a gelatina, deixando o dosímetro mais rígido e com maior estabilidade térmica, o que possibilitou a retirada do formaldeído do dosímetro a ser otimizado neste trabalho.

Ao variarmos a concentração de THPC no dosímetro, verificamos que a concentração de 5mM de THPC apresentou a maior sensibilidade e, por possuir também adequada estabilidade térmica, foi a concentração usada nos estudos subsequentes.

Capítulo 5 – Otimização do Dosímetro Gel Polimérico MAGAT

O dosímetro elaborado até aqui com o uso de 5mM de THPC apresenta uma sensibilidade de aproximadamente $2,6 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^1$, ou seja, para cada incremento de dose, a resposta em R2 é 2,6 vezes maior, o que pode ser considerada uma supersensibilidade, que poderia ser explorada e gerar bons resultados em dose para doses baixas em radioterapia, por exemplo menores que 2Gy. No entanto, para uso em ampla faixa de dose em radioterapia, uma sensibilidade de aproximadamente $1,0 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^1$ já seria adequada.

Essa possibilidade de redução da sensibilidade do dosímetro avaliado, abre a oportunidade para um estudo para otimização dos demais componentes químicos do dosímetro gel que são a ácido metacrílico e gelatina, com o intuito de avaliar as menores concentrações adequadas na formulação do dosímetro que ainda forneceria curvas de dose x resposta adequadas para uso em ampla faixa de dose. Foi dada prioridade na escolha das menores concentrações dos reagentes químicos que resultassem em formulações adequadas, de forma a reduzir os custos de fabricação.

5.1 – Avaliação da resposta dosimétrica para diferentes concentrações de ácido metacrílico

Em busca de um dosímetro mais econômico e que responda adequadamente com menor concentração de ácido metacrílico, foram produzidos 5 lotes de dosímetros com concentrações mássicas diferentes deste químico usando 2,0%; 2,5%; 3,0%; 3,5%; e 4,0% (tabela 5.1). No processo de fabricação desses dosímetros, toda redução em volume do ácido metacrílico, foi compensada pela respectiva adição de água na amostra. Estes géis foram irradiados com doses de até 10 Gy em incrementos de 2 Gy, as IRMN foram adquiridas e analisadas conforme descrição do capítulo 3.

Tabela 5.1- Composição dos dosímetros utilizados na análise das concentrações de ácido metacrílico.

Componentes	Concentração em Massa (%)				
Água Mili-Q	89,60	89,10	88,60	88,10	87,60
Gelatina Bovina – 250 Blomm (Gelita®)	8,36	8,36	8,33	8,36	8,36
Ácido Metacrílico (Sigma®)	2,00	2,50	3,00	3,50	4,00
THPC (Sigma®) ¹	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04

1. Concentração molar de 5mM.

As curvas de dose x resposta obtidas para estes dosímetros indicam que a redução da concentração de ácido metacrílico diminui a sensibilidade do dosímetro (figura 5.1), o que já era esperado, uma vez que o ácido metacrílico é o monômero que responde diretamente à radiação, e a redução da sua disponibilidade no dosímetro, deveria reduzir a sua sensibilidade. Esse dado concorda com o estudo feito por De Deene (De Deene *et al.*, 2006) usando gel nMAG e por Razak (Razak *et al.*, 2016) usando o gel MAGAT com concentrações de até 4% de ácido metacrílico. Por outro lado, pode-se

observar que com o aumento da concentração de ácido metacrílico, as incertezas associadas aos valores de R2 aumentam.

Outra característica observada neste estudo (figura 5.1) foi a aparente saturação da resposta em R2 para doses acima de 8 Gy para concentrações em massa de 3,5 e 4% de ácido metacrílico. Enquanto que para demais concentrações (2,0%; 2,5% e 3,0%) está saturação não ocorreu.

Figura 5.1 - Curva de dose-resposta para os dosímetros géis variando as concentrações mássicas de ácido metacrílico em 2,0%; 2,5%; 3,0%; 3,5% e 4,0%.

Pelo que foi obtido, optou-se por continuar a otimização do dosímetro usando a concentração de ácido metacrílico de 3,0%, uma vez que ela apresentou a maior sensibilidade dentre as curvas sem saturação de resposta até 10 Gy e as incertezas associadas a cada valor de R2 obtido são as menores obtidas até este momento.

5.2 – Avaliação da Concentração de Gelatina

O último composto do dosímetro a ser estudado é a gelatina. Da mesma forma que feito anteriormente para o ácido metacrílico, será avaliada a sensibilidade do dosímetro em função das diferentes concentrações da gelatina.

A concentração de gelatina de referência usada neste estudo foi a originalmente usada na formulação do dosímetro MAGIC-*f*, 8%. Para avaliar a influência da concentração de gelatina na resposta do dosímetro foram produzidos 4 lotes de gel diferentes, variando as concentrações em massa de gelatina de 4% a 10%, em passos de 2%, usando a concentração de ácido metacrílico de 3% em massa e a concentração molar de THPC de 5mM (tabela 5.2). Assim como no estudo anterior, as variações na concentração de gelatina foram compensadas com a adição ou remoção de água da amostra. Estes géis foram irradiados com doses de até 10Gy, em incrementos de 2 Gy, as IRMN foram adquiridas e analisadas conforme descrição do capítulo 3.

Tabela 5.2- Composição dos dosímetros utilizados na análise das concentrações de gelatina.

Componentes	Concentração em Massa (%)			
Água Mili-Q	92,60	90,51	88,60	86,51
Gelatina Bovina – 250 Blomm (Gelita®)	4,36	6,45	8,36	10,45
Ácido Metacrílico (Sigma®)	3,00	3,00	3,00	3,00
THPC (Sigma®) ¹	0,04	0,04	0,04	0,04

1. Concentração de 5mM

As curvas de dose x resposta obtidas para a variação da concentração de gelatina no dosímetro são apresentadas na figura 5.2. Observa-se uma diferença de tendência muito clara entre as duas menores concentrações de gelatina (4 e 6%) e as duas maiores (8 e 10%), as curvas relativas as primeiras não seguem um comportamento linear na faixa de dose estudada, sendo que

só foi possível um ajuste linear para doses de até 6Gy. O interessante é que, por exemplo, para a curva de 4% de gelatina, o que se observa não é uma saturação em doses acima de 6Gy, mas sim, uma oscilação não linear no valor de R2 para estas doses. Para as maiores concentrações de gelatina, um comportamento linear claro é observado e com pequenos desvios associados aos valores de R2 para cada dose.

Figura 5.2– Curvas de dose-resposta para os dosímetros géis com diferentes concentrações de gelatina.

Nesse experimento, verificamos que a sensibilidade do dosímetro MAGAT cai com o acréscimo de gelatina, o que contradiz o trabalho de De Deene (De Deene *et al.*, 2006), que afirma que quanto maior a concentração de gelatina maior a sensibilidade do dosímetro; mas, concorda com o estudo feito por Jirasek (Jirasek *et al.*, 2006a). Isto ocorre porque uma maior concentração de gelatina enrijece mais a amostra e dificulta a difusão dos monômeros para o crescimento da cadeia polimérica, além do que, a presença

de maior concentração de gelatina na formulação pode provocar o aumento das reações de terminação pela transferência dos radicais a ela.

O enrijecimento do dosímetro discutido anteriormente fica mais acentuado no dosímetro MAGAT que contém gelatina e THPC, avaliando a intensidade de vibração da gelatina após a adição de THPC à solução, Jirasek (Jirasek *et al.*, 2006a) sugere uma alteração química definitiva dentro da solução de gelatina responsável por este enrijecimento. Além disso, a dissociação do THPC na água com a liberação de formaldeído pode promover a formação de cadeias mais rígidas devido às ligações cruzadas induzidas na molécula de gelatina (Fernandes *et al.*, 2009).

Uma observação adicional ao estudo realizado foi a de que os dosímetros com concentrações de 4% e 6% de gelatina se degradaram em poucos dias após a aquisição das IRMN, muito provavelmente devido à alta concentração de água em suas formulações (figura 5.3).

Figura 5.3 - A esquerda: Gel, não irradiado, com 4% de gelatina; Centro: Gel, irradiado com 10Gy, com 6% de gelatina; A direita: Gel, irradiado com 10Gy, com 8% de gelatina.

Com os dados obtidos neste experimento, foi admitido que a concentração de gelatina mais adequada para o dosímetro é de 8%, uma vez que este é o menor valor de concentração, e portanto, mais econômico financeiramente, que apresentou uma curva dose-resposta linear para doses de até 10Gy e uma formulação que não se degradou com o passar do tempo.

5.3 – Comparação entre as respostas das principais formulações utilizadas

Ao longo do trabalho foram reproduzidos alguns dosímetros, como o MAGIC-*f*, o dosímetro de referência deste trabalho, que teve seus compostos antioxidantes substituídos pelo THPC, criando o dosímetro MAGAT-*f*. O dosímetro MAGAT sem a adição do formaldeído também foi avaliado e em seguida, um estudo para a otimização deste dosímetro, avaliando as concentrações mínimas necessárias de cada químico que o compõe (THPC, ácido metacrílico e gelatina) para a obtenção de uma formulação adequada para a leitura das doses em ampla faixa de dose, este dosímetro foi chamado de MAGAT otimizado.

Para finalizar este estudo sobre a otimização realizada no gel MAGAT e comprovar que as modificações realizadas são reproduzidas, as principais formulações de dosímetros utilizadas neste trabalho foram preparadas e a fim de comprovar que mesmo nesta versão final de gel MAGAT, o formaldeído não é necessário, foi preparado o dosímetro MAGAT-*f* otimizado, adicionando 0,5% de formaldeído ao gel MAGAT otimizado (tabela 5.3). Estes dosímetros foram preparados, irradiados com doses de até 10 Gy em incrementos de 2 Gy e as IRMN foram adquiridas e analisadas conforme descrição do capítulo 3. As curvas de dose x resposta foram levantadas e comparadas.

Tabela 5.3- Composição dos dosímetros MAGAT, MAGAT-*f*, MAGIC-*f*, MAGAT otimizado e MAGAT-fotimizado.

	MAGIC- <i>f</i>	MAGAT- <i>f</i>	MAGAT	MAGAT otimizado	MAGAT- fotimizado
Componentes	Concentração em Massa (%)				
Água Mili-Q	82,31	85,1	85,6	88,6	88,1
Gelatina Bovina – 250 Blomm (Gelita®)	8,33	8,36	8,36	8,36	8,36
Ácido Metacrílico (Sigma®)	5,99	6,00	6,00	3,00	3,00
Ácido Ascórbico	0,03	-	-	-	-
Sulfato de Cobre	0,02	-	-	-	-
THPC (Sigma®) ¹	-	0,04	0,04	0,04	0,04
Formaldeído (Sigma®)	3,32	0,50	-	-	0,50

1. Concentração de 2mM de THPC para o dosímetro MAGAT e 5mM de THPC para o dosímetro MAGAT otimizado.

Figura 5.4 – Comparação entre a curva dose x resposta dos principais dosímetros géis preparados neste trabalho.

A comparação entre as 5 formulações preparadas nesta etapa do trabalho (figura 5.4) mostram que o dosímetro MAGIC-*f* apresenta a menor sensibilidade entre todos eles, uma vez que é a única formulação que não utiliza o THPC como antioxidante. O dosímetro MAGAT-*f* otimizado, com o ajuste linear realizado apresenta uma sensibilidade pouco maior que o MAGIC-*f* segundo o ajuste realizado, no entanto, seus dados não apresentam um comportamento linear, o que pode ser verificado pelo seu coeficiente de determinação ($R^2 = 0,74$), isto comprova que a adição de formaldeído não é necessária para esta formulação. O próximo dosímetro no crescente de sensibilidade é o dosímetro MAGAT otimizado, com um valor de $0,99 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$, como já foi dito, este dosímetro foi otimizado para a redução da quantidade de componentes químicos que resultariam em uma adequada resposta dosimétrica. Este valor de sensibilidade permite ao dosímetro ser usado em doses até 10Gy com pequenas incertezas associadas. Os demais dosímetros estudados, o gel MAGAT e o MAGAT-*f*, foram formulações que resultaram em alta sensibilidade ($2,64$ e $2,02 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$), no entanto, as incertezas associadas aos valores de R^2 obtidos a cada dose também são os mais altos dentre as composições estudadas.

A comparação entre os dosímetros também foi feita em termos de resolução de dose, para encontrar a diferença mínima entre duas doses absorvidas que pode ser distinguida com um nível de confiança especificado para dosímetros gel polimérico (Baldock *et al.*, 2001). Para esse cálculo foi utilizado uma metodologia descrita no trabalho de Baldock (Baldock *et al.*, 2001), onde é considerado o nível de confiança, que foi de 95%; as incertezas relacionadas a irradiação e leitura; e diferença entre os valores de dose que a amostra foi irradiada. Então, foi verificado a resolução de dose para o dosímetro MAGAT de 0,49 Gy; para o dosímetro MAGAT-*f* de 0,30 Gy; para o dosímetro otimizado MAGAT de 0,18 Gy; e para o dosímetro MAGIC-*f* de 0,10 Gy. A resolução em dose do dosímetro MAGAT otimizado é a metade do valor do dosímetro MAGAT originalmente testado, o que comprova que a otimização realizada foi positiva, no entanto, o dosímetro MAGAT otimizado ainda apresenta um valor inferior ao obtido com o gel MAGIC-*f*.

Outra informação relevante sobre a comparação entre os dosímetros é o seu custo. A estimativa de custo, baseada nos valores pagos para os reagentes químicos no início deste trabalho para 100ml de dosímetro MAGAT otimizado foi de 0,84 reais, enquanto que o de dosímetro MAGIC- foi de 1,46 reais, ou seja, foi obtida uma redução no custo de fabricação de 40%.

5.3 – Verificação das características dosimétricas do gel MAGAT otimizado

Uma vez determinada a formulação otimizada do dosímetro MAGAT, esta etapa do trabalho dedica-se a verificação das suas características dosimétricas.

5.3.1 – Linearidade de resposta

O primeiro teste verificou a resposta do gel para altas e baixas doses de radiação em busca da faixa de operação linear e consequente verificação da dose a partir da qual há a saturação na resposta.

Para este teste foi preparada uma amostra do gel MAGAT otimizado (tabela 5.3), este gel foi acondicionado em 14 tubos de calibração, um deles foi reservado sem irradiar, como referência 0 Gy, 4 tubos foram irradiados de 0,5 em 0,5 Gy, totalizando 2 Gy para o último tubo e os demais 9 tubos foram irradiados de 4 Gy a 20 Gy, em incrementos de 2 Gy. É válido ressaltar que todos os tubos foram irradiados com a mesma taxa de dose (200 cGy/minuto), da mesma forma que em todas as irradiações prévias realizadas neste estudo.

Assim, tivemos uma curva dose x resposta para o dosímetro MAGAT de 0 a 20 Gy, que pode ser vista na figura 5.6.

Figura 5.6 – Curva de dose-resposta do dosímetro gel sendo ajustada linearmente, em vermelho, e polinomial, em azul, irradiado de 0 a 20Gy.

É nítido que, para todo o gráfico, o ajuste linear não é adequado. A curva se mostra aparentemente linear de 0 até 10 Gy, com uma tendência a curvatura após esse valor de dose e, novamente, subindo com valores maiores de R2 para as doses mais elevadas (16, 18 e 20Gy).

Uma região que conhecidamente pode apresentar um comportamento não-linear é a região de baixas doses (0 – 2 Gy), esse comportamento se dá devido à presença de inibidores químicos da polimerização, como, por exemplo, o oxigênio (De Deene, 2004). A curva de sensibilidade do dosímetro em doses mais baixas (0 a 2Gy), pode ser vista na figura 5.7.

Figura 5.7 – Curva dose-resposta do dosímetro a radiação ionizante em baixas doses.

Através da figura 5.7 vemos que o dosímetro apresentou uma alta sensibilidade ($1,69 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$) em doses até 2 Gy, tendo uma curva de dose x resposta muito bem ajustada com boa tendência linear, contradizendo o estudo de De Deene (De Deene, 2004). Como essa característica de inibição da polimerização em baixas doses se dá devido ao oxigênio, esse resultado é um indício de que o agente antioxidante consegue ser eficaz e captura o oxigênio antes de influenciar na polimerização inicial do dosímetro.

Então, podemos analisar a figura 5.6 para se estimar a faixa de dose ao qual o dosímetro responde linearmente. Uma estimativa da região de resposta linear para o dosímetro MAGAT pode ser vista na figura 5.8. Embora tenham alguns pontos flutuantes sobre a reta traçada aos dados, é visto um bom ajuste linear ($R^2 = 0,992$) de 0 a 10 Gy. No entanto, para toda esta faixa de dose, uma

menor sensibilidade ($1,16 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$) foi obtida do que para a região de baixas doses ($1,69 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$).

Gráfico 5.8– Faixa de linearidade, aproximada, da sensibilidade do dosímetro a radiação ionizante.

No estudo de De Deene (De Deene *et al.*, 2006), avaliando o dosímetro PAG, que utiliza o composto poliacrilamida como monômero, a tendência a saturação acontece em doses mais elevadas (por volta de 30Gy). Também pode ser visto no estudo de Pavoni (Pavoni; Baffa, 2012), sobre o dosímetro MAGIC-f, que a curva de calibração do dosímetro mostra uma tendência polinomial a partir de 15Gy. Ainda, outro estudo feito por Razak (Razak *et al.*, 2014), mostra que o dosímetro MAGAT tem sua saturação a partir de 10 Gy.

5.3.3 - Taxa de dose

Uma característica importante de ser verificada em dosímetros tridimensionais para uso em radioterapia é a sua dependência com a taxa de dose, uma vez que De Deene mostrou em um estudo comparativo entre os géis PAG, nMAG e nPAG, que o dosímetro nMAG é o que apresenta a maior dependência com a taxa de dose (De Deene *et al.*, 2006). Para avaliar esta dependência para o dosímetro otimizado MAGAT, um lote desse dosímetro foi preparado, acomodado em tubos de calibração e irradiados em quatro taxas de dose diferentes. Foram usadas taxas de dose de 200 cGy/min; 300 cGy/min; 400 cGy/min e 500 cGy/min, esses valores foram alcançados com o aparelho selecionado para entregar 200cGy/min no isocentro através da variação da distância da fonte até as amostras, seguindo a lei do inverso do quadrado da distância. Para cada taxa de dose, os tubos de calibração foram irradiando de 2 até 10 Gy, com incrementos de 2Gy e 1 tubo foi reservado sem irradiar para a referência.

Figura 5.9– Dosímetros MAGAT com diferentes taxas de dose.

Os resultados obtidos (figura 5.9) indicam que o dosímetro MAGAT não sofre uma grande variação na sua sensibilidade em função da taxa de dose, embora mostre um comportamento de saturação maior conforme há o aumento da taxa de dose. Embora se esperasse uma grande dependência de resposta com a taxa de dose (De Deene *et al*, 2006), na formulação otimizada do MAGAT esta variação na faixa de 200 a 500 cGy/min é de no máximo 8,5% em sensibilidade (figura 5.10).

Figura 5.10– Comparação entre Sensibilidade e taxa de dose para o dosímetro MAGAT.

A dependência da taxa de dose é considerada uma característica dos géis poliméricos que pode limitar o seu uso em algumas aplicações. O aumento da taxa de dose aumenta proporcionalmente a criação radicais, o que influencia a reação de polimerização, tais como a difusão e com as moléculas que compõem o dosímetro, como é discutido em vários estudos (Gustavsson *et al.*, 2003; Vergote *et al.*, 2003; De Deene *et al.*, 2007). Se as reações de terminação do dosímetro não ocorram com a mesma velocidade, pode aparecer a dependência com a taxa de dose.

Figura 5.11 – Perfil de R2 para 2Gy segunda as diferentes taxas de dose irradiadas nos dosímetros MAGAT.

Para comparar o resultado para o gel MAGAT otimizado com os resultados obtidos com o gel MAGIC-f, a variação de resposta apenas para o tubo de calibração que recebeu a dose de 2 Gy foi avaliada em função da taxa de dose (figura 5.11). No estudo feito por Pavoni (Pavoni; Baffa, 2012) com o gel MAGIC-f, o dosímetro foi avaliado com uma ampla faixa de taxa de dose e apresentou um decaimento no valor de R2 conforme o aumento da taxa de dose, para a faixa de taxa de dose de 200 a 500cGy/min houve uma queda de aproximadamente 2,5% no valor de R2. Um outro estudo feito por Marques (Marques *et al.*, 2010), onde foi avaliada uma dependência do gel MAGIC-f com a taxa de dose, foi visto que a maior variação com a taxa de dose obtida foi de 1,9% para uma variação na taxa de dose de 100 a 1000 cGy/min. Este comportamento é diferente do apresentado pelo dosímetro MAGAT otimizado, que apresenta uma oscilação na resposta de R2, em 2 Gy para as diferentes taxas de dose, crescendo até a taxa de 300 cGy/min e, decaindo a partir daí, tendendo ao resultado encontrado por Fernandes. Para esse estudo foi

encontrada uma variação máxima de 20% no R2 para a variação na taxa de dose de 300 e 500 cGy/min, valor muito maior do que o apresentado nos outros estudos citados.

5.3.4 – Integridade da Distribuição de Dose

Para avaliar a integridade da distribuição de dose, uma irradiação com meio campo blindado foi utilizada. Uma amostra do dosímetro MAGAT otimizado foi preparada e armazenada em um objeto simulador cilíndrico. A irradiação foi feita com o objeto simulador posicionado na horizontal no sentido de maior comprimento da mesa e o gantry na posição vertical (0°) os colimadores x ficaram totalmente abertos, um dos colimadores y ficou totalmente fechado e o outro totalmente aberto ($x=40\text{ cm}$, $y_1=0\text{ cm}$ e $y_2=20\text{ cm}$), de forma que um colimador do aparelho esteve fechado na metade do campo para que uma região sem divergência do feixe fosse irradiada (figura 5.12). A figura 5.13 apresenta o objeto simulador irradiado, sendo possível perceber com sutileza a polimerização na região irradiada.

Figura 5.12 – Figura esquemática sobre a irradiação do objeto simulador com a fonte irradiando metade do objeto.

Figura 5.13 - Objeto simulador utilizado para avaliação da resposta do dosímetro a um meio campo blindado. O ponto de intercessão do campo entre a parte irradiada e não irradiada está sendo indicado pela seta.

Foram obtidas IRMN sagitais ao objeto simulador seguindo o protocolo padrão usado neste trabalho e a avaliação da integridade da distribuição de dose foi feita através da aquisição do perfil de R2 na região da interface do campo blindado com a região irradiada. Foram analisados os perfis correspondentes a uma média entre os valores de R2 obtidos em 7 IRMN do objeto simulador. O perfil visto na figura 5.14 foi normalizado pelo valor máximo de R2 na região irradiada e o da figura 5.15 corresponde a uma normalização pelo valor médio de R2 na região irradiada. Em ambos os perfis é possível visualizar a transição entre a região irradiada para a não irradiada, comprovando a integridade da distribuição de dose.

Figura 5.14 - Perfil de R2 normalizado pelo valor máximo de R2.

Figura 5.15 - Perfil de R2 normalizado pelo valor médio de R2.

Para analisarmos quantitativamente os resultados deste experimento, podemos avaliar o valor da penumbra medido. Considerando a penumbra como a distância em que a dose varia de 90% a 10% dos perfis traçados, obtemos 9,2mm na figura 5.14e 8,1mmna figura 5.15. Ambos valores parecem aceitáveis considerando as incertezas da medida e os valores usuais da clínica

(8 mm). Como a penumbra varia de equipamento para equipamento, em função do modelo e posicionamento dos colimadores, não encontrou-se uma referência para a sua comparação.

5.3.5 – Repetitividade dosimétrica

Outra característica importante para um dosímetro é sua repetitividade, de forma a garantir que as suas características dosimétricas se repitam em diferentes medidas. Uma avaliação da variação da resposta do dosímetro otimizado MAGAT para diferentes medidas nas mesmas condições foi feita pelo agrupamento em um único gráfico de todas as curvas semelhantes levantadas ao longo deste trabalho.

Figura 5.16—Curvas linearizadas de dose-resposta para do dosímetros MAGAT otimizados produzidos durante o trabalho com suas respectivas datas de fabricação.

É possível observar na figura 5.16 as curvas dose-resposta para o dosímetro MAGAT otimizado obtidas durante este trabalho com suas respectivas datas de fabricação. Vale ressaltar que foram produzidos novos lotes de dosímetros em cada data apresentada. Não se trata de leituras feitas para um mesmo dosímetro em diferentes datas, mas sim curvas dos dosímetros feitos em cada etapa do trabalho. A maior diferença em sensibilidade aparece entre a curva do dosímetro produzido em 30/07 e o dosímetro produzido em 01/12, cerca de 15%. Excluindo este dado, a diferença máxima entre as outras curvas cai para 10%.

5.4 Conclusão Parcial

Ao fim do estudo, o dosímetro MAGAT foi otimizado, estudando a influência de cada composto químico na resposta e analisando quais as concentrações ideais para um melhor aproveitamento do dosímetro, tanto no ponto de vista da resposta a dose, quanto economicamente.

O dosímetro otimizado obtido teve uma redução de 40% no seu custo, em comparação com o dosímetro MAGIC -f. As características dosimétricas desta formulação foram comprovadas por vários testes, resultando em uma resolução de dose de 0,18 Gy, uma resposta linear entre 0 e 10 Gy, uma variação máxima na sensibilidade do dosímetro de 8,5% para a variação de taxa de dose de 200 a 500 cGy/min, na confirmação da integridade da distribuição de dose medida através de valores adequados de penumbra para uma irradiação com meio campo blindado, e, por fim, em uma variação máxima de 15% em sensibilidade em um teste de repetitividade.

Capítulo 6 – Reutilização o Dosímetro MAGIC-*f*

Paralelamente a todo o estudo apresentado acima, que resultou no dosímetro MAGAT otimizado, um outro objetivo deste trabalho era o desenvolvimento de uma metodologia para sua reutilização. Dessa forma, esta etapa se iniciou com o dosímetro gel MAGIC-*fe* acabou evoluindo para a reciclagem do dosímetro MAGAT.

Uma vez irradiado e analisado, o dosímetro gel não pode mais ser utilizado, pois o polímero produzido devido à radiação se mantém fixo no local em que foi produzido. Além disso, por se tratar de um dosímetro químico, o descarte deste material deve ser realizado adequadamente. A reutilização do dosímetro o tornaria mais atrativo financeiramente e reduziria a quantidade de material a ser descartado ao longo do tempo.

O processo para reciclagem de um dosímetro gel polimérico ainda não foi relatado na literatura, portanto não existe uma metodologia desenvolvida para orientar esse experimento. Partiremos do princípio de que o fornecimento de calor, fornecerá energia para a quebra das ligações formadas na polimerização do dosímetro, processo conhecido como termo degradação (Pielichowski; Njuguna, 2005). Dessa forma, esperamos que os monômeros resultantes da quebra do polímero, ou os que ainda estavam livres na amostra, se polimerizariam em uma nova irradiação fornecendo uma segunda resposta à irradiação.

6.1 – Estudo preliminar

O estudo preliminar para a reciclagem do dosímetro MAGIC-*f* foi realizado sem controle das doses entregues, apenas para avaliar se seria possível derreter o dosímetro e quebrar os polímeros, se o dosímetro de gelificaria novamente após este processo e se realmente se polimerizaria em uma nova irradiação.

Para esse teste, foi preparado um lote do dosímetro MAGIC-*f*, conforme descrição do capítulo 3, usando a composição da tabela 3.1. O gel foi armazenado em um recipiente de 80 ml (figura 3.3), gelificado e irradiado, conforme descrito no capítulo 3. O dosímetro foi derretido por aquecimento, sendo colocado, no recipiente em que estava armazenado, imerso em um béquer com água, aquecido por um agitador magnético com aquecimento. Um termômetro simples foi usado para monitorar a temperatura da água e um termômetro digital (modelo DT-650, DELLT[®]) foi colocado dentro do dosímetro para monitoramento da sua temperatura.

Esse processo de aquecimento foi escolhido para fornecer calor a amostra de uma maneira mais uniforme e não tão brusca, de maneira a evitar também uma possível desnaturação das moléculas de gelatina (Berk, 1976). Considerando o ponto de fusão do dosímetro MAGIC-*f* de aproximadamente 69°C (Fernandes *et al.*, 2009) e a presença dos polímeros formados pela irradiação, foram necessárias aproximadamente 4 horas para o total derretimento do dosímetro em uma temperatura da água de, aproximadamente, 75°C, mas ainda assim, verificou-se a existência de pequenos aglomerados que são resíduos do polímero formado na irradiação. Este líquido foi novamente gelificado por 24 horas e uma irradiação teste usando uma alta dose, aproximadamente 100 Gy, foi realizada em um tubo de raios-X (Modelo TUB00050-w01, Moxtek[®]). Com o procedimento realizado até aqui, não se tinha o intuito de quantificar a dose recebida pelo dosímetro, mas constatar se o mesmo responderia, ou não, à radiação.

O dosímetro reutilizado respondeu à alta dose de radiação, sendo visível a polimerização na região em que o feixe de raios-X incidiu no dosímetro (figura 6.1).

Figura 6.1—Resposta do dosímetro gel MAGIC-f após sua reciclagem, com a indicação da polimerização devida à irradiação, indicada pela seta.

6.2 – Avaliação da resposta do dosímetro reutilizado MAGIC-f

Após a confirmação de que o dosímetro gel poderia responder a uma segunda irradiação, um estudo quantitativo foi iniciado.

Para isso, um lote de gel MAGIC-f foi produzido, sendo armazenado em 6 tubos de 5ml usados para calibração e em um recipiente de 80ml. Após a gelificação por 24 horas, os tubos foram irradiados com doses de 2 a 10Gy e um deles foi reservado como referência, todo o processo até aqui está descrito no capítulo 3. O recipiente de 80 ml foi irradiado com uma dose homogênea de 2 Gy usando campos paralelos e opostos, em seguida, este volume de gel foi reutilizado seguindo o aquecimento descrito no item anterior. Já os tubos de calibração, foram deixados na sala do tomógrafo de ressonância magnética nuclear para posterior aquisição das IRMN, juntamente com os tubos que seriam reutilizados e reirradiados.

Durante o aquecimento do dosímetro irradiado, foi percebido um forte odor exalado pela amostra, o que indicava que parte dos reagentes químicos

do dosímetro estavam evaporando. Isso foi confirmado ao se checar os pontos de fusão do formaldeído (64°C ³) e do ácido metacrílico (77°C ⁴). Essa constatação indicou um problema a ser investigado, pois não se sabia a quantidade dos composto que evaporam e nem, precisamente, quais deles evaporam. Dessa forma, optou-se por avaliar a resposta dessa amostra de dosímetro derretido, sem modificação alguma em sua formulação. Com o restante do volume de gel derretido, optou-se por preparar outros 3 lotes de dosímetro com a adição, em quantidades proporcionais à formulação original, de ácido metacrílico, gelatina e dos agentes antioxidantes. Todos estes lotes de dosímetro foram armazenados em 6 tubos de calibração e gelificados por 24 horas. Esses dosímetros foram irradiados com doses de 2 a 10 Gy, com incrementos de 2 Gy e um deles foi mantido como referência, sem ser irradiado (capítulo 3).

Foram adquiridas IRMN de todos os lotes de dosímetros reutilizados, juntamente com os dosímetros irradiados pela primeira vez do lote original. As curvas dose x resposta obtidas foram comparadas (figura 6.2). É possível observar que o dosímetro MAGIC-*f* originalmente preparado, respondeu semelhantemente as curvas obtidas ao longo deste trabalho, com uma sensibilidade de $0,35 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$ e os demais dosímetros reutilizados não sensibilizaram à irradiação, mesmo recebendo a adição dos compostos químicos que possivelmente evaporaram. É importante ressaltar que a faixa de dose empregada neste estudo (0 – 10 Gy) é menor que a dose entregue no estudo preliminar (item 6.1).

Uma avaliação dos tubos de calibração realizada, em menos de uma semana após a aquisição das IRMN, indicou que os todos os dosímetros utilizados neste estudo estavam líquidos, o que indica que houve também a desnaturação das moléculas de gelatina e isto, mesmo no caso de sucesso da reciclagem, limitaria sua utilização como dosímetro 3D, pois a distribuição espacial da dose poderia ser perdida. Dessa forma, continuaremos este estudo, alterando a metodologia de derretimento do dosímetro, tentando manter a temperatura constante, mas mais baixa que a usada até aqui.

³<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/252549?lang=pt®ion=BR>

⁴<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/155721?lang=pt®ion=BR>

Figura 6.2—Curvas de dose x resposta para os dosímetros reutilizados em que *R* representa o dosímetro reutilizado que não recebeu adição de reagentes químicos extras; *Ac. Met* o dosímetro que recebeu adição de ácido metacrílico; *Oxi* o dosímetro que recebeu adição de antioxidante; *Gelatina* o dosímetro que recebeu adição de gelatina e *MAGIC-f* a curva de resposta do gel na primeira irradiação com seu respectivo ajuste linear.

Para obtermos um maior controle da temperatura aplicada ao dosímetro a ser reutilizado, usamos um forno digital (Modelo M3, Bravac®) com controle automático da temperatura.

Todo o procedimento realizado aqui seguiu a descrição apresentada anteriormente, a única diferença foi o derretimento do dosímetro no forno, que estava programado para manter 70°C, temperatura mínima necessária para alcançar o ponto de fusão do dosímetro MAGIC-f. O recipiente contendo gel foi mantido no forno por aproximadamente 3 horas. Uma vantagem deste procedimento foi que o recipiente contendo gel não precisou ser aberto durante

o aquecimento para checagem da temperatura, evitando assim nova contaminação por oxigênio e minimizando a evaporação dos compostos.

As curvas de dose x resposta para estes dosímetros novamente não apresentaram a resposta esperada (figura 6.3). Com isso, verificamos que, com as metodologias propostas, não foi possível reutilizar o dosímetro MAGIC-f.

Figura 6.3—Curvas de dose x resposta para os dosímetros reutilizados em que

R representa o dosímetro reutilizado que não recebeu adição de reagentes químicos extras; *Ac. Met* o dosímetro que recebeu adição de ácido metacrílico; *Oxi* o dosímetro que recebeu adição de antioxidante; *Gelatina* o dosímetro que recebeu adição de gelatina e *MAGIC-f* a curva de resposta do gel na primeira irradiação com seu respectivo ajuste linear.

6.3 – Avaliação da resposta do dosímetro reutilizado MAGAT

Como todos os testes de reciclagem com o dosímetro MAGIC-*f* falharam, decidimos alterar o dosímetro a ser reutilizado. Enquanto o gel MAGIC-*f* necessita de uma alta temperatura para que se liquefazer, o dosímetro MAGAT poderia ser mais adequado para reciclagem, pois, dependendo da sua concentração de THPC apresenta um ponto de fusão mais baixo, como visto no item 4.3.

Para facilitar o derretimento do dosímetro, utilizamos o gel MAGAT com apenas 1mM de THPC, apesar de não ter sido uma concentração estudada nesse trabalho, sabe-se que este dosímetro responderia à radiação (Jirasek *et al.*, 2006). Toda a metodologia usando o forno com controle automático de temperatura e com o gel MAGAT contendo m 1mM de THPC (composição indicada na tabela 5.3) foi repetida. Como a temperatura de fusão deste dosímetro deve ser baixa, a temperatura mantida no forno foi de 50°C e o tempo necessário para o completo derretimento do dosímetro foi de apenas 30 minutos. Devido à temperatura mais baixa para derretimento do dosímetro, a molécula de gelatina não teria calor suficiente para se desnaturar no processo e, portanto, não foi necessária a repetição da formulação do dosímetro reutilizado com a adição de gelatina.

A resposta à radiação dos dosímetros reutilizados foi avaliada da mesma forma maneira que anteriormente (figura 6.4), podemos verificar a curva de dose x resposta para o dosímetro MAGAT em sua primeira irradiação com sensibilidade de $0,64 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$ e que o dosímetro MAGAT reutilizado que teve a adição de THPC também responde à irradiação em uma segunda irradiação, com sensibilidade de $0,44 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$, ou seja, com uma redução de aproximadamente 30% em relação à sensibilidade inicial. A formulação com a adição de ácido metacrílico não respondeu à irradiação, indicando que mesmo com excesso de monômeros para uma segunda polimerização devida a irradiação, ela foi inibida pela falta de antioxidante no dosímetro. Na formulação com a adição de THPC, o antioxidante permitiu que a polimerização ocorresse e que o dosímetro respondesse a irradiação.

Outra observação importante a ser feita nestes dados é o aumento do valor de R_2 para o tubo de referência que não foi irradiado, de $2,9 \text{ s}^{-1}$ na primeira irradiação para $5,1 \text{ s}^{-1}$ após a reciclagem. Como o valor obtido para o R_2 do tubo não irradiado após a reciclagem é também maior que o valor do tubo irradiado com 2 Gy na primeira irradiação ($3,9 \text{ s}^{-1}$), podemos inferir que a metodologia desenvolvida neste trabalho permitiu a reutilização do dosímetro, no entanto, o calor fornecido pelo aquecimento no forno não foi suficiente para quebrar os polímeros formados na primeira irradiação.

Figura 6.4 - Curvas de dose x resposta para os dosímetros reutilizados em que *R* representa o dosímetro reutilizado que não recebeu adição de reagentes químicos extras; *Ac. Met* o dosímetro que recebeu adição de ácido metacrílico; *Oxi* o dosímetro que recebeu adição de antioxidante e *MAGAT* a curva de resposta do gel na primeira irradiação com seu respectivo ajuste linear.

A partir do resultado positivo para reciclagem com adição de antioxidante do gel MAGAT contendo 1mM, partiu-se para a avaliação da reciclagem da formulação com 2mM, uma vez que sua temperatura de fusão

ainda é relativamente baixa. Dessa forma, o procedimento desenvolvido acima com adição de antioxidante foi repetido para o gel MAGAT com 2mM.

As curvas de dose x resposta para o dosímetro MAGAT com 2mM de concentração molar de THPC na primeira e segunda irradiação são apresentadas na figura 6.5.

Figura 6.5 - Curvas de dose x resposta para os dosímetros MAGAT em que *2mM Reutilizado* representa o dosímetro MAGAT com 2mM de THPC reutilizado; *2mM Referência* o dosímetro MAGAT com 2mM de THPC na primeira irradiação.

Podemos verificar a curva de dose x resposta para o dosímetro MAGAT em sua primeira irradiação com sensibilidade de $1,06 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$ e que o dosímetro MAGAT reutilizado com sensibilidade de $0,90 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$, ou seja com uma redução de aproximadamente 15% em relação à sensibilidade inicial. Tivemos uma redução na diferença entre as sensibilidades dos dosímetros, antes e depois do processo de reciclagem, de 50% para a concentração de 2mM de

THPC no dosímetro MAGAT comparado ao teste feito com 1mM de concentração de THPC no dosímetro MAGAT. No entanto, o dosímetro MAGAT com 2mM de THPC reutilizado não foi tão bem ajustado linearmente quando para o teste anterior ($R^2 = 0,987$ para o dosímetro com 1mM de THPC e $R^2 = 0,934$ para o dosímetro com 2mM de THPC). Nota-se claramente que a resposta entre 0 e 2 Gy para o dosímetro reutilizado não apresenta a mesma sensibilidade que para a faixa de dose de 2 a 10 Gy

Assim como no teste anterior, houve aumento do valor de R_2 para o tubo de referência que não foi irradiado, de $2,5 \text{ s}^{-1}$ na primeira irradiação para $6,6 \text{ s}^{-1}$ após a reciclagem, valor que continua maior que o valor de R_2 para 2 Gy na primeira irradiação, novamente mostrando indícios de que o calor fornecido pelo aquecimento no forno não foi suficiente para quebrar os polímeros formados na primeira irradiação.

6.4 – Conclusão parcial

Ao final dos testes sobre a reutilização do dosímetro gel polimérico, foi verificada a possibilidade de se reutilizar os dosímetros MAGAT com 1 e 2mM de concentração de THPC através da metodologia utilizada. Mesmo que a resposta do dosímetro reutilizado tenha sido um pouco menor, cerca de 30% para o dosímetro com 1mM de concentração de THPC e 15% para o dosímetro com 2mM de concentração de THPC, é possível utilizar estes dosímetro para dosimetria em radioterapia.

Capítulo 7 – Conclusões

Este trabalho se propôs a resolver dois objetivos bem distintos. O primeiro foi substituir o agente antioxidante do dosímetro MAGIC-*f* por THPC. O segundo objetivo foi de desenvolver uma metodologia para a reutilização de um dosímetro gel polimérico.

Ao longo do trabalho foram feitos vários testes sobre a introdução do composto THPC na formulação do dosímetro MAGIC-*f*. Verificou-se que o THPC aumentou a sensibilidade do dosímetro gel, comprovando que se trata de um antioxidante mais eficiente. Além disso, verificou-se que ele também interage com a gelatina, deixando o dosímetro mais rígido e com maior estabilidade térmica, o que possibilitou a retirada do formaldeído do dosímetro gel, desenvolvendo assim o dosímetro MAGAT.

A composição do dosímetro MAGAT foi otimizado, estudando a influência de cada composto químico na resposta e analisando quais as concentrações ideais para um melhor aproveitamento do dosímetro, tanto no ponto de vista da resposta a dose, quanto economicamente. O dosímetro otimizado obtido teve uma redução de 40% no seu custo, em comparação com o dosímetro MAGIC-*f*. As características dosimétricas desta formulação foram comprovadas por vários testes, resultando em uma resolução de dose de 0,18 Gy, uma resposta linear entre 0 e 10 Gy, uma variação máxima na sensibilidade do dosímetro de 8,5% para a variação de taxa de dose de 200 a 500 cGy/min, na confirmação da integridade da distribuição de dose medida através de valores adequados de penumbra para uma irradiação com meio campo blindado, e, por fim, em uma variação máxima de 15% em sensibilidade em um teste de repetitividade.

E, por fim, foi desenvolvida uma metodologia para a reciclagem deste dosímetro gel polimérico otimizado. Foi verificada a possibilidade de reutilização do dosímetro MAGAT com 1 e 2mM de concentração de THPC, com uma pequena diminuição na sensibilidade do dosímetro reutilizado em relação ao seu primeiro uso, cerca de 30% para o dosímetro com 1mM de concentração de THPC e 15% para o dosímetro com 2mM de concentração de THPC.

Capítulo 8 – Referências Bibliográficas

- ALEXANDER, P. et al. The Degradation of Solid Polymethylmethacrylate by Ionizing Radiation. **Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 223, n.1154, p.392–404, 1954.
- BALCOM, B. J. et al. Diffusion in Fe(II/III) radiation dosimetry gels measured by magnetic resonance imaging. **Physics in Medicine and Biology**, v.40, n.10, p.1665, 1995.
- BALDOCK, C. et al. Experimental procedure for the manufacture and calibration of polyacrylamide gel (PAG) for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry. **Physics in medicine and biology**, v.43, n.3, p. 695–702, 1998.
- BALDOCK, C. et al. Dose resolution in radiotherapy polymer gel dosimetry: effect of echo spacing in MRI pulse sequence. **Physics in Medicine and Biology**, v.46, p.449–460, 2001.
- BALDOCK, C. et al. Topical Review: Polymer gel dosimetry. **Physics in Medicine and Biology**, v.55, n.5, p.1–87, 2011.
- BASKAR, R. et al. Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. **International Jornal of Medical Sciences**, v.3,p.193-199. 2012.
- BERK, Z. Braverman's introduction to the biochemistry of foods. ed.1,**Amsterdam: Elsevier**, p.315, 1976.
- BONI A.L. A polyacrylamide gamma dosimeter. **Radiat Res**, v.14,p.374-80, 1961.
- DAY, MJ; STEIN, G. Chemical effects of ionizing radiation in some gels. **Nature**, v.166,p.141-147, 1950.
- DAY, MJ. Radiation dosimetry using nuclear magnetic resonance: an introductory review. **Physics in medicine and biology**, v.35,p.1605-1609, 1990.
- DE DEENE, Y. et al. Mathematical analysis and experimental investigation of noise in quantitative magnetic resonance imaging applied in polymer gel dosimetry. **Signal Processing**, v. 70, n. 2Oct, p.85–101, 1998.
- DE DEENE, Y. et al. An investigation of the chemical stability of a monomer/polymer gel dosimeter. **Physics in medicine and biology**,v.45, p.859–878,2000.
- DE DEENE, Y. et al. A basic study of some normoxic polymer gel dosimeters. **Physics in medicine and biology** v.47,p.3441–3463, 2002.
- DE DEENE, Y. Essential characteristics of polymer gel dosimeters. **Journal of Physics:Conference Series**,v.3, p.34–57, 2004.

DE DEENE, Y. et al. The fundamental radiation properties of normoxic polymer gel dosimeters: a comparison between a methacrylic acid based gel and acrylamide based gels. **Physics in medicine and biology**, v. 51, n. 3, p. 653–73, 2006.

DE DEENE, Y. et al. The influence of cooling rate on the accuracy of normoxic polymer gel dosimeters. **Physics in medicine and biology** v.52,p.2719– 2728, 2007.

FERNANDES, J. P. et al. Formaldehyde increases MAGIC gel dosimeter melting point and sensitivity. **Physics in medicine and biology**, v.53, n.4, p.N53-8, 2009.

FONG, P. M. et al. Polymer gels for magnetic resonance imaging of radiation dose distributions at normal room atmosphere. **Physics in medicine and biology**, v.46, p.3105–3113, 2001.

FRICKE H.; MORSE S. The chemical action of Roentgen rays on dilute ferrosulphate solutions as a measure of dose Am. J Roent. **Radium Ther. Nucl. Med** v.18,p.430–2, 1927.

GORE, J. C. et al. Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging. **Physics in medicine and biology**, v.29, n.10, p.1189–97, 1984.

GUSTAVSSON, H. et al. MAGIC-type polymer gel for three-dimensional dosimetry: Intensity-modulated radiation therapy verification. **Medical physics**v.30: 1264- 1271, 2003.

GUTHRIE, J. D; REEVES, W A. Intermediate for Flame-Resistant Polymers. **Industrial and Engineering Chemistry**, v. 48, n. 1, 1956.

HOECKER, F.E; WATKINS, I.W. Radiation polymerization dosimetry. **Int J Appl Rad Iso**, v.3,p.31-35, 1958.

HURLEY, C. et al. A study of normoxic polymer gel dosimeter comprising methacrylic acid, gelatin and tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium chloride (MAGAT). **Appl Radiat Isot**, v.63,p.443–456, 2005.

HURLEY, C. et al. High-resolution gel dosimetry of a HDR brachytherapy source using normoxic polymer gel dosimeters: Preliminary study. **Nuclear instruments & methods in physics research**, v.565, p.801–811, 2006.

JIRASEK A, HILTS M, SHAW C, BAXTER P. Investigation of tetrakis hydroxymethyl phosphonium chloride as an antioxidant for use in x-ray computed tomography polyacrylamide gel dosimetry. **Physics in medicine and biology**, v.51,p.1891–1906, 2006a.

JIRASEK A. Experimental investigations of polymer gel dosimeters. **Journal of Physics:Conference Series**,v.56, p.23–34, 2006b.

KHAN, M. M. T.; MARTELL, A. E. Metal ion and metal chelate catalyzed oxidation of ascorbic acid by molecular oxygen: I. Cupric and ferric ion catalyzed oxidation **J. Am. Chem. Soc.**, v.89, 1967.

KIPOUROS, P. et al. Wide dynamic dose range of VIPAR polymer gel dosimetry. **Physics in medicine and biology**, v.46, p.2143-2159, 2001.

MARQUES, T. et al. Dosimetric properties of MAGIC-f polymer gel assessed to Radiotherapy clinical beams. **Journal of Physics. Conference Series (Online)**, v. 250, p. 012012, 2010.

MARYANSKI, M. J. et al. NMR relaxation enhancement in gels polymerized and cross-linked by ionizing radiation: A new approach to 3D dosimetry by MRI. **Magnetic Resonance Imaging**, v.11, n.2, p.253–258, 1993.

MARYANSKI, M. J. et al. Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer-gel dosimeter. **Physics in medicine and biology**, v.39, n.9, p.1437–1455, 1994.

MARYANSKI, M. J. et al. Radiation therapy dosimetry using magnetic resonance imaging of polymer gels. **Medical physics**, v.23, n.5May, p.699–705, 1996.

MARYANSKI, M.J. Radiation-sensitive polymer gels: properties and manufacturing. **Proceedings of the 1st International Workshop on Radiation Therapy Gel Dosimetry**, 1999.

MORAES, T. B. et al. **Química Nova** de Bloch. p.1–14, 2017.

MURPHY, PS. et al. Proton spectroscopic imaging of polyacrylamide gel dosimeters for absolute radiation dosimetry. **Physics in medicine and biology**, v.45, p.835–845, 2000.

MURPHY, PS. et al. A modified polymer gel for radiotherapy dosimetry: assessment by MRI and MRS. **Physics in medicine and biology**, v.45, p.3213–3223, 2000.

OLSSON, L. E. et al. Diffusion of ferric ions in agarose dosimeter gels. **Physics in Medicine and Biology**, v.37, n.12, p.2243, 1992.

PAPPAS, E. et al. A new polymer gel for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry. **Physics in medicine and biology**, v.44, n.10, p.2677–2684, 1999.

PAVONI, J.F.; BAFFA, O. Dosimetria usando o Gel MAGIC com Formaldeído. **Revista Brasileira de Física Médica**, p.15-28, 2010.

PAVONI, J. F.; BAFFA, O. An evaluation of dosimetric characteristics of MAGIC gel modified by adding formaldehyde (MAGIC-f), **RADIATION MEASUREMENTS, OXFORD**, v.47, n.41619, supl. 1, Part 3, p.1074-1082, NOV-DEC, 2012

PAVONI, J. F. et al. Feasibility on using composite gel-alanine dosimetry on the validation of a multiple brain metastasis radiosurgery VMAT technique. **Journal of Physics. Conference Series (Print)**, v.573, p.012-050, 2015.

- PIELICHOWSKI, K; NJUGUNA, J. *Thermal Degradation of Polymeric Materials*, Shawbury, Shrewsbury, Shropshire, United Kingdom. **Rapra Technology**, 2005.
- RAZAK, N. N. A. N. et al. Role of Anti-Oxidants on Normoxic Methacrylic Acid Gelatin (MAG) Polymer Gel Dosimeter At 6-MV Photon Beam Using Single Spin Echo MRI. **Malaysian Journal of Analytical Sciences**, v.18, n.2, p.423–433, 2014.
- RAZAK, N. N. A. N. et al. Optimisation of the MAGAT gel dosimeter compositions. **International Journal of Radiation Research**, Volume 14, No 4, p.305-311, 2016.
- SCHREINER, L. J. Review of Fricke gel dosimeters. **Journal of Physics: Conference Series**, v.3, p.9–21, 2004.
- SENDEN, R. J. et al. Polymer gel dosimeters with reduced toxicity: a preliminary investigation of the NMR and optical dose-response using different monomers. **Physics in medicine and biology**, v.51, p.3301-3314, 2006.
- SPĚVÁČEK, V. et al. The influence of antioxidant THPC on the properties of polymer gel dosimeter. **Physics in medicine and biology**, v.59, p.5141–5161, 2014.
- TEH, B. S.; WOO, S. Y.; BUTLER, E. B. Intensity modulated radiation therapy (IMRT): a new promising technology in radiation oncology. **The oncologist**, v.4, n.6, p.433–42, 1999.
- THARIAT, J.; HANNOUN-LEVI, J. M.; MYINT, A. S.; VUONG, T.; GÉRARD, J. P. Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. **Nat. Rev. Clin. Oncol**, v.10, p.52–60, 2013.
- URSINI, C. V. Ressonância magnética nuclear de platina-195 em compostos organometálicos. 1997.
- VÁVRU, K.; ŠEMNICKÁ, J.; SPĚVÁČEK, V. Dose overshoot reduction by tetrakis hydroxymethyl phosphonium chloride in polyacrylamide gel dosimeter. **Journal of Physics: Conference Series**, v.250, p.12099, 2010.
- VENNING, A.J. et al. Radiological properties of normoxic polymer gel dosimeters. **Medical physics**, v.32, p.1047–1053, 2005a.
- VENNING, A.J. et al. Investigation of the MAGAS normoxic polymer gel dosimeter with Pyrex glass walls for clinical radiotherapy dosimetry. **Nucl Instrum Methods**, v.555, p.396–402, 2005b.
- VERGOTE, K. et al. Application of monomer/polymer gel dosimetry to study the effects of tissue inhomogeneities on intensity-modulated radiation therapy (IMRT) dose distributions. **Radiother Oncol**, v.67, p.119–128, 2003.