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

“Montagem e caracterização de um fantoma para utilização em radioterapia utilizando imagens convencionais por ressonância magnética e contraste por transferência de magnetização”.

Bruno Fraccini Pastorello

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

RIBEIRÃO PRETO – SP

2006

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FFCLRP - DEPARTAMENTO DE FÍSICA E MATEMÁTICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA À MEDICINA E
BIOLOGIA

Montagem e caracterização de um fantoma para utilização em
radioterapia utilizando imagens convencionais por
ressonância magnética e contraste por transferência de
magnetização

Bruno Fraccini Pastorello

Dissertação Apresentada ao
Departamento de Física e Matemática, da
Faculdade de Filosofia Ciências e Letras,
da Universidade de São Paulo, como
parte das exigências para a Obtenção do
Título de Mestre em Ciências, Área: Física
Aplicada à Medicina e Biologia.

Orientador: Prof. Dr. Dráulio Barros de
Araújo

Ribeirão Preto

2006

FICHA CATALOGRÁFICA

Pastorello, Bruno Fraccini

Montagem e caracterização de um fantoma para utilização em radioterapia utilizando imagens convencionais por ressonância magnética e contraste por transferência de magnetização. Ribeirão Preto, 2006.

119 p.: il

Dissertação de mestrado, apresentada à Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP - Área: Física Aplicada à Medicina e Biologia.

Orientador: Prof. Dr. Dráulio Barros de Araújo

1. Dosimetria 2. Imagem por Ressonância Magnética 3. Gel

“O que eu vejo na natureza é uma magnífica estrutura que só conseguimos compreender com muita imperfeição, mas que pode satisfazer a uma pessoa com sentimento de humildade”

Albert Einstein

**Dedico esse Manuscrito à
minha família e meus amigos**

Agradecimentos

Nesse período de 2 anos, no qual esse manuscrito foi desenvolvido, muitas pessoas fizeram com que ele fosse concretizado de forma prazerosa e eficaz, e nada mais justo do que iniciá-lo agradecendo a todas elas. A ordem dos agradecimentos não implica na ordem de importância que essas pessoas tiveram para o resultado final desse trabalho.

Agradeço aos meus pais, Gilberto e Maria Lucia pela a oportunidade de viver e pelo apoio emocional. Vocês são muito importantes.

Agradeço minha irmã Renata, que sempre esteve do meu lado me animando nos momentos de desânimo. Com nossas discussões aprendi muito.

Agradeço aos meus orientadores, prof. Dr. Dráulio Barros de Araújo e prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos, que apesar de serem fontes de muita sabedoria e experiência, sempre me deram a liberdade de tratá-los de igual pra igual, sempre se mostraram atenciosos e solícitos em qualquer assunto que fosse, fosse ele de cunho acadêmico ou pessoal.

Agradeço ao Carlos Garrido e ao prof. Dr. Oswaldo Baffa, pelas dicas fundamentais que me ajudaram a otimizar as imagens do nosso gel.

Agradeço a Ju, amigona, e parceira científica que esteve junto comigo na execução de todo o trabalho, e a Marina, amigona pra toda hora.

Agradeço ao Khallil, antes, só mais um calouro, dentre os muitos que adentram a universidade anualmente, hoje, um grande amigo, que me ajudou na reta final do trabalho.

Agradeço ao apoio técnico no desenvolvimento dos fantasmas e do gel, por isso, agradeço ao Aziani, Lorenzo e o Carlão, três técnicos fantásticos aqui do departamento sempre aptos a ajudar.

Agradeço a Gi, secretaria do departamento, que sempre me ajudou com os tramites burocráticos, sempre com disposição e alegria invejáveis.

Agradeço ao pessoal da ressonância do Hospital das Clínicas, ao Regis e ao Luciano, dois sujeitos danados de bom com muita sapiência, a Sandra, ao Mateus, a Biga, a Cris, e a Luciana, não menos importantes. Agradeço também

ao Luciano do Chopp, sujeito gente boa que me ajudou com as imagens de MT.

Agradeço a prof. Dra. Patrícia Nicolucci, docente desse departamento e responsável pelo fácil acesso ao aparelho de radioterapia na irradiação das amostras. O mesmo vale pra o Francisco da Fundação Pio XII, obrigado pela solicitude.

Agradeço ao pessoal do Biomag, companheiros do dia a dia, Tiago, Marcio, Kátia, Nivia e Fabiana, pelas discussões e dicas.

Agradeço ao Diego, Dani, Leco, Abaro, Leozeresa, Renata, Camila, Gláucia, Reda, Viti, Cesão, Luidão, Cadjão, Igor, Dudu, Carlinha, Helo, Samir, Fabinho, Deda, galera dez de São Paulo, pelos momentos de lazer, viagens, churrascos, baladas e boas risadas. Valeu mesmo!

Agradeço também ao pessoal da primeira e da segunda turma de Física Médica, pela amizade e apoio.

Agradeço também a todos meus amigos de Ribeirão, que graças a Deus são muitos, e por isso não cabe aqui listá-los, "...galera bacana lá de Ribeirão...".

Agradeço as pessoas que moraram e moram comigo, que fazem com que, a cada dia, me dê prazer em voltar pra casa pra descansar, me divertir e aprender coisas novas. Ton, Samuca, Marcelão, Brosco, Paulete, André, Tenysson, Karina, Rê, Juzinha, Paulinha, Sarinha, Marcela, Maiana, Mariana, Paola, Ligia, Fer, Daniboy, Gu e Zezinho, obrigado pelas horas e horas de conversas e convívio.

Agradeço a Fapesp, agência que financiou esse trabalho, me dando todo respaldo financeiro na execução das etapas dessa dissertação de mestrado.

Resumo

A dosimetria 3D utilizando gel à base de monômeros é uma importante ferramenta utilizada em casos de Radioterapia, em que há necessidade de uma alta resolução da distribuição espacial de dose. Neste trabalho, desenvolvemos um gel à base de monômeros do ácido metacrílico, denominado MAGIC[®], com a finalidade de avaliar a distribuição espacial de dose em simulações de tratamento de radioterapia, utilizando duas técnicas de imagens por ressonância magnética, *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*: a relaxometria (*RT*) e a transferência de magnetização (*Magnetization Transfer, MT*). Para tal, o trabalho foi desenvolvido em três etapas. Na primeira, desenvolvemos fantasmas para serem irradiados com radiação γ e x, sobre os quais imagens de ressonância foram obtidas e analisadas. Desenvolvemos também um software, escrito em Matlab[®], para analisar as imagens e traçar curvas de isodose dos fantasmas irradiados. Em seguida, aperfeiçoamos o preparo, a composição, e as maneiras de adquirir e processar as imagens do gel irradiado. Nessa etapa incorporamos o formaldeído ao gel MAGIC, aumentando sua sensibilidade em 15%. Por fim, simulamos cinco configurações de tratamento de radioterapia e avaliamos as isodoses adquiridas, comparando-as com aquelas obtidas pelo software de planejamento radioterápico virtual, *TPS*[®]. As avaliações feitas com a técnica de relaxometria corresponderam às nossas expectativas. Com ela foi possível caracterizar o gel MAGIC, com alguns testes dosimétricos, bem como avaliar as 5 simulações de tratamentos radioterápicos propostas. O gel se mostrou linear até 20 Gy, mas não apresentou níveis aceitáveis de reprodutibilidade, necessitando de uma curva de calibração em cada teste. O gel possui número atômico efetivo próximo ao da água não necessitando de fatores de correções. Na maioria dos casos simulados, as isodoses das simulações feitas com o gel MAGIC reproduziram as simulações virtuais. Infelizmente, não obtivemos, por enquanto, o mesmo sucesso com a avaliação por *MT*. As imagens de *MT* não se mostraram confiáveis e por esse motivo as simulações com o gel só foram feitas com a técnica de *RT*.

Abstract

The 3D monomeric gel dosimetry is an important tool in radiation therapy cases which needs high spatial dose resolution. In this work we developed a methacrylic acid monomeric gel called *MAGIC*[®] to evaluate spatial dose distributions in simulations of radiation therapy treatments. We used two Magnetic Resonance Imaging (MRI) techniques, the relaxometry (RT) and the magnetization transfer (MT). The work was developed in three stages. First of all, the phantoms were created to be irradiated using γ and x radiations, the MRI were acquired and analyzed. We also developed a software, programmed in Matlab[®], to analyze the images and to draw isodoses curves of irradiated phantoms. Following it, we improved the way the gel was prepared and its composition, as well the image acquisition and processing. In this part we added formaldehyde to the gel, improving its sensibility in 15%. Finally, we simulated 5 different radiation therapy treatments and compared the isodoses measured with the isodoses of the radiation therapy treatment planning software (TPS[®]). The results of the *RT* technique corresponded to our expectations. Using the RT we characterized the gel with dosimetric tests and evaluated five different radiation therapy treatments. The gel showed a linear relation with the dose until 20 Gy, but the results of the tests were not reproducibles, because of that we made a calibration curve for each test. The effective atomic number of the gel is close to the water, so it was not necessary any correction. In most of the simulated cases, the isodoses measured with the gel reproduced the virtual simulations. Unfortunately, until now, we didn't have the same success using the *MT* technique. The *MT* images were not reliable and because of that the simulations were only made with the *RT* technique.

Índice

Índice.....	1
Considerações Iniciais.....	1
Radioterapia	5
Imagem por Ressonância Magnética	17
Dosimetria de géis por <i>MRI</i>	36
Objetivos	47
Material e Métodos	49
Etapa Instrumental	56
Etapa Experimental.....	70
Etapa de Simulação	92
Considerações Finais e Perspectivas	108
Referências.....	110

Considerações Iniciais

Em um serviço de radioterapia, a equipe de médicos, físicos e técnicos planeja o tratamento de um tumor em um paciente baseando-se em imagens de raios-X convencional, tomografia computadorizada, ressonância magnética, simuladores, sistemas de planejamento virtual, entre outras ferramentas. Define-se, então, a maneira com a qual o paciente será tratado, ou seja, define-se qual tipo de terapia (teleterapia ou braquiterapia) será utilizado, o tipo de radiação (raios α , radiação β , ou γ , etc), o número de campos de radiação, o tamanho dos mesmos, o posicionamento desses campos em relação à pele do paciente. Por fim, estima-se o tempo de irradiação que, por sua vez, definirá a dose absorvida prescrita pela equipe médica pra tratar o tumor e poupar tecidos adjacentes.

Apesar dos aparelhos de radioterapia estarem sempre com controle de qualidade atualizados, inferindo precisão e exatidão ao tratamento, é comum a realização de um teste para verificar a correlação do planejamento com o tratamento. Isso é verificado, normalmente, na primeira irradiação do paciente, utilizando pra isso um filme radioterápico, denominado filme de checagem. Apesar de confiável, essa verificação não fornece uma informação espacial de dose absorvida: ela simplesmente localiza os órgãos alvos com relação ao tamanho do campo de radiação em um plano. Torna-se interessante, e necessário, verificar se o planejamento da distribuição espacial de dose absorvida coincide com a distribuição espacial de dose durante o tratamento. Foi pra suprir essa necessidade que começaram as pesquisas em dosimetria (dosi (dose absorvida) + metria (medida)) 3D baseada em géis. Para esse fim, a Imagem por Ressonância Magnética, *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), tem surgido como uma alternativa interessante.

Clinicamente, a *MRI* explora o contraste, principalmente, devido às diferenças de densidade de spin (ρ), relaxação spin-rede (T_1) e relaxação spin-spin (T_2) entre tecidos. Dado o excelente contraste entre tecidos moles, a *MRI* tem sido vastamente utilizada em oncologia, na detecção e caracterização de

neoplasias. O tumor diferencia-se da substância cinzenta pela baixa densidade celular, com mais água em seu interstício.

Além das técnicas convencionais de *MRI*, existem, ainda, outros métodos que podem ser utilizados para extrair características importantes dos tecidos biológicos, como, por exemplo, o deslocamento químico, a difusão, a perfusão, a transferência de magnetização, *Magnetization Transfer (MT)*, a relaxometria (*RT*), dentre outras. Estas duas últimas serão utilizadas neste trabalho.

A técnica de *MT* consiste em saturar o sinal proveniente de prótons ligados a macromoléculas, que por um fenômeno ainda não completamente compreendido, do ponto de vista microscópico, transfere magnetização para os prótons livres, que se encontram próximos às macromoléculas, alterando o contraste da imagem. Por sua vez, a técnica de relaxometria (*RT*) propõe medir os tempos de relaxação, T_1 e T_2 dos tecidos. Ambos os métodos têm sido bastante utilizados no estudo de tumores. Por exemplo, tecidos tumorais cerebrais tem T_2 menor que em um tecido normal. Por outro lado, em uma imagem de *MT*, o tumor aparece mais escuro que o tecido normal.

Uma vez que é importante verificar a distribuição de dose absorvida no tratamento de um tumor, em uma região 3D específica, a *MRI* surge como uma alternativa interessante, uma vez que pode, pelo menos a princípio, satisfazer essa necessidade. Para tanto, é interessante buscar, em um primeiro momento, um fantoma que relacione a dose absorvida com os contrastes utilizados em *MRI*, de modo a preservar a boa resolução espacial desse método.

Desse modo, este trabalho busca avaliar a possibilidade de utilizar a *MRI* como uma alternativa na realização de dosimetria 3D, com resolução espacial milimétrica. Para tanto, foram construídos 2 tipos de fantasmas à base de Gel *MAGIC*, que foram irradiados em aparelhos convencionais de Teleterapia. Medidas de *MT* e *RT* foram feitas utilizando um Tomógrafo de *MRI*, para caracterizar o gel com testes dosimétricos e simular tratamentos de radioterapia.

O trabalho está apresentado em duas partes. A primeira parte é composta por três capítulos e introduz conceitos teóricos de Radioterapia, Imagens por Ressonância Magnética e Dosimetria gel 3D utilizando *MRI*. A

segunda parte é composta por cinco capítulos e descreve os objetivos desse trabalho, a metodologia adotada, a elaboração dos fantasmas a base de gel MAGIC, e sua utilização como um dosímetro.

No capítulo 1 alguns conceitos utilizados na Radioterapia são abordados, como a geração da radiação ionizante, a interação dessa radiação com a matéria e uma maneira de quantificar essa radiação dentro da matéria (dose absorvida).

O capítulo 2 aborda conceitos básicos de *MRI*, como a interação dos spins nucleares com campos magnéticos, o efeito de ressonância e maneiras de gerar as imagens.

No capítulo 3 apresentamos uma breve evolução da dosimetria gel 3D ao longo do tempo, a forma como o gel *MAGIC* polimeriza sob a radiação ionizante e como é possível obter informações de dose absorvida dessa polimerização, utilizando para isso, *MRI*.

O capítulo 4 é o capítulo mais curto, mas não menos importante, em que ligamos a teoria à prática e apresentamos os objetivos específicos desse manuscrito.

No capítulo 5 apresentamos os métodos, de uma maneira geral, utilizados neste estudo, que pode ser dividido em 3 passos: preparo do gel MAGIC, irradiação e, aquisição e processamentos da *MRI*.

No capítulo 6 descrevemos a escolha e a confecção dos fantasmas, e a elaboração do software para a leitura e processamento das imagens.

No capítulo 7 descrevemos alguns testes e tentativas para otimizar o preparo do gel MAGIC e a aquisição das imagens, bem como testes de caracterização de um dosímetro.

Finalmente, no capítulo 8, simulamos 5 configurações de campos de radiação nos fantasmas simuladores por gel MAGIC, analisamos as curvas de isodose obtidas e comparamos, qualitativamente, com o sistema de planejamento virtual *TPS*[®].

Parte I

Fundamentação Teórica

Capítulo 1

Radioterapia

Mais de 10 milhões de novos casos de câncer são diagnosticados anualmente em todo mundo. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer, INCa, mais de 472 mil novos casos serão diagnosticados no Brasil em 2006¹. As primeiras descrições de tumores foram encontradas em papiros do Egito, e datam de 1.600 a.C. Existem também documentos na Índia, de 600 a.C., que descrevem lesões na cavidade bucal parecidas com câncer². Desde o tempo de Hipócrates (460-370 a.C.) pesquisadores vem desenvolvendo maneiras para combater essa doença, mas, somente no século XVIII as iniciativas começaram a ter avanços significativos. O câncer é uma doença degenerativa que tem como principal característica a divisão celular descontrolada de um tecido. Uma das maneiras encontradas para o tratamento dessa doença foi a radioterapia, técnica que utiliza radiação ionizante para combater o crescimento desordenado dessas células.

A radiação ionizante é capaz de destruir células do corpo humano, sadias ou não. Por isso, utilizar esse tipo de radiação é um benefício quando respeitados os limites de dose absorvida suportados por cada tipo de célula. Para suprir a necessidade de gerar radiação ionizante de alta energia, no começo do século XX, surgiram as primeiras unidades de radioterapia baseados em fontes radioativas, com emissão de radiação gama, como o cobalto e o cézio. Em meados do século XX surgiram os primeiros aceleradores lineares médicos, que são aparelhos capazes de gerar feixes de partículas de alta energia, bem como radiação X de alta energia. Existem outros tipos de aparelhos para radioterapia, como os de braquiterapia, mas não vamos comentá-los, uma vez que não fazem parte deste projeto.

¹ http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=2

² [matéria retirada do site <http://www.abcancer.org.br>, Revista Hands nº 10, junho de 2002]

Como mencionado anteriormente, é necessário respeitar os limites tolerados por cada tipo de célula. Logo, é necessário definir grandezas físicas para quantificar a radiação, as chamadas grandezas radiométricas e dosimétricas. Neste estudo, utilizamos somente as segundas, em particular, a dose absorvida.

1.1 - Componentes de um aparelho de radioterapia

Descreveremos a seguir, os principais componentes de um acelerador linear e em uma unidade de cobalto-60, para uso em radioterapia. De forma esquemática, um aparelho de radioterapia tem:

- um gerador de radiação (foco de radiação), encerrado num cabeçote de chumbo (para uma unidade de cobalto é uma fonte de cobalto e para um acelerador linear é um alvo constituído de material de número atômico alto);
- um *gantry*, que é um braço mecânico capaz de movimentar o cabeçote ao redor do paciente;
- colimadores, para definir o tamanho e a forma do campo de radiação;
- uma mesa móvel, para deitar o paciente, com três graus de liberdade;
- sistemas de posicionamento à base de feixes de laser que servem para definir o posicionamento do paciente, a distância entre o foco e o paciente, e simular o tamanho do campo de radiação (*Fig. 1.1*).

Figura 1.1. Esquema de um aparelho de radioterapia, no caso, um acelerador linear (foto retirada e modificada do site: http://www.medphys.ucl.ac.uk/uclh-dept/images/rt_linac.jpg).

1.2 - Acelerador Linear

Trata-se de um dispositivo que utiliza ondas eletromagnéticas de alta frequência para acelerar partículas carregadas, como elétrons, a altos níveis de energia. Não cabe aqui explicar em detalhes o funcionamento de um acelerador linear, já que se trata de um assunto complexo e não faz parte do objetivo deste manuscrito. Mas, em poucas palavras, podemos dizer que eles (*Fig. 1.2*) são compostos por uma fonte de corrente contínua, que alimenta um modulador, responsável por gerar pulsos quadrados de alta voltagem e de curta duração (da ordem de microsegundos). Esses pulsos entram em um *klystron*, um dispositivo capaz de gerar microondas. Estas, pulsadas, são injetadas em um tubo acelerador, juntamente com elétrons, que são fornecidos por um gerador de elétrons. Desse modo, os elétrons irão sofrer a ação do campo eletromagnético, das microondas, e serão acelerados. O feixe de elétrons de alta energia poderá ser utilizado para tratamento, ou se chocar com algum alvo de número atômico alto produzindo um espectro de raios-x de alta energia.

Figura 1.2. Foto de um acelerador linear (foto do acelerador linear Mevatron 10 MV Siemens do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto).

O feixe de elétrons, ou raios-x, é direcionado por dois colimadores, um primário, fixo, que delimita o campo máximo de radiação que o aparelho é capaz de produzir, e um segundo, móvel, que delimita o feixe de acordo com a necessidade de aplicação. Normalmente os aceleradores lineares possuem dois conjuntos duplos de blocos de chumbo, perpendiculares entre si, que se afastam e se aproximam, delimitando, assim, o campo de radiação. Contudo, alguns sistemas, mais modernos, apresentam, além desses conjuntos, um sistema de colimação formado por vários blocos que conformam o tratamento, denominados colimadores *multileaf*. Os sistemas *multileaf* alteram a conformação dos blocos, proporcionando campos de radiações com diferentes intensidades de feixe.

1.3 - Unidades de Cobalto-60

As unidades de cobalto-60 contêm uma fonte (cobalto 60), um elemento químico instável que emite radiação gama com energia média de 1,25 MeV. Essa fonte é encerrada por um cabeçote de chumbo, que blindar a radiação emitida, acoplado ao *gantry* e a radiação é liberada para o tratamento por uma abertura (*Fig. 1.3*). Assim como os aceleradores lineares, a unidade de Cobalto

apresenta dois colimadores, um primário, fixo, e um segundo, móvel, mas não apresenta sistemas *multileaf*.

Figura 1.3. Foto de uma unidade de Cobalto (foto da Unidade de Cobalto Gammatron do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto).

1.4 - Produção de elétrons, raios γ e raios-x

Normalmente conseguimos gerar um feixe de elétron a partir do efeito termiônico [Eisberg e Resnick, 1979], associado à aplicação de uma diferença de potencial entre o emissor de elétrons e um alvo. O efeito termiônico ocorre pelo aquecimento de um material, como, por exemplo, o tungstênio, que acarreta a liberação de elétrons. Produzimos um feixe de elétrons pela aplicação de uma diferença de potencial entre esse emissor e um alvo, de cobre revestido por tungstênio.

Quando acelerados a altas velocidades, esses elétrons podem ser levados a produzir raios-x. Existem dois mecanismos diferentes para se gerar esses raios: Bremsstrahlung e os raios-x característicos (Fig. 1.4). Quando um elétron de alta velocidade passa perto de um núcleo, ele pode ser defletido de seu caminho pela ação de forças coulombianas de atração, perdendo energia na forma de raios-x. A esse fenômeno damos o nome de Bremsstrahlung. A direção de propagação do raio-x, por Bremsstrahlung, depende da energia do elétron. A probabilidade de acontecer esse fenômeno varia com o quadrado do número atômico do material alvo e a eficiência de produção de raios-x

Bremsstrahlung, num tubo de raios-x, depende do número atômico do material alvo e da voltagem aplicada para acelerar os elétrons.

Figura 1.4. Esquemas do Bremsstrahlung (raio-x contínuo) e raio-x característico. Em (a) O feixe de elétrons é defletido por interações coulombianas e perde energia na forma de raios-x, caracterizando o Bremsstrahlung. Em (b) o feixe de elétrons interage com o átomo arrancando um elétron da camada mais interna. O espaço deixado pelo elétron ejetado é preenchido por um elétron de camada mais externa, que perde sua energia excedente na forma de raio-x característico.

Já os raios-x característicos são produzidos quando um elétron de energia cinética E_0 interage com os átomos do alvo fazendo com que um elétron-orbital da camada K , L ou M seja ejetado, deixando o átomo ionizado. Um elétron de uma camada mais externa poderá preencher o espaço vazio deixado pelo elétron ejetado. Quando isso acontece, o elétron perde a energia excedente na forma de radiação eletromagnética, chamada de radiação característica, ou seja, característica dos átomos do alvo e das camadas nas quais aconteceram as transições. Ao contrário do Bremsstrahlung, os raios-x característicos são emitidos em quantidades energéticas discretas (*Fig. 1.5*).

Figura 1.5. Esquema de um espectro de raio x. O espectro de raio x é composto pela radiação por Bremsstrahlung, que acontece ao longo de todo espectro, e pela radiação característica que acontece, somente, em determinados comprimentos de onda, como por exemplo, nos dois picos ilustrados.

Por fim, os raios γ são oriundos de átomos instáveis que emitem energia excedente na forma de raios nucleares denominados radiação γ . O Cobalto 60 é um exemplo de um núcleo instável [Khan, 1984]. Por ser instável ele emite uma partícula, denominada partícula β , para então, em dois saltos sucessivos, emitir pacotes de energia, denominados fótons, que nesse caso são os raios γ (um de 1,17 MeV e outro de 1,33 MeV), decaindo em um átomo de Níquel (Fig. 1.6). A emissão de uma partícula β é o resultado de uma transformação nuclear: um nêutron se desintegra num próton, um elétron e um neutrino. O elétron e o neutrino são emitidos instantaneamente e compartilham a energia liberada com o núcleo restante. Os raios γ provenientes desse decaimento do Cobalto 60 são utilizados na radioterapia.

Figura 1.6. Esquema do decaimento de um átomo de cobalto 60 em níquel emitindo raios γ de 1,17 e 1,33 MeV.

1.5 - Interação da radiação ionizante com a matéria

Quando um feixe de raios-x ou γ , atravessa um meio, interações entre fótons e a matéria podem acontecer. Dessa forma, energia é transferida para o meio, sendo capaz de arrancar elétrons dos átomos que a compõe e esses, por sua vez, provocam ionizações ao longo dos seus caminhos. Se o meio for um tecido humano, essa energia é capaz de destruir células, impedindo que elas se reproduzam.

As interações dos fótons ionizantes, raios-x e γ , com os átomos de uma matéria, para produzir elétrons de alta energia são basicamente cinco: fotodesintegração, que é uma interação entre o fóton e o núcleo, que só acontece pra energias superiores a 10 MeV; o espalhamento Rayleigh; o efeito fotoelétrico; o efeito Compton; e a produção de pares.

O coeficiente de atenuação total (μ/ρ) pode ser expresso como a soma dos coeficientes responsáveis por cada interação:

$$\mu/\rho = \sigma_{rai}/\rho + \tau/\rho + \sigma_c/\rho + \pi/\rho \quad (1.1)$$

em que ρ é a densidade do meio atenuador, σ_{rai} , τ , σ_c e π são os coeficientes de atenuação linear devido ao espalhamento Rayleigh, efeito fotoelétrico, efeito Compton e produção de pares, respectivamente.

O espalhamento Rayleigh acontece quando um fóton passa perto de um elétron. Este, por sua vez, vibra com a frequência de oscilação do fóton e re-irradia a energia na mesma frequência incidente, ou seja, não há troca de energia, o fóton só muda sua direção de propagação. Esse fenômeno ocorre com fótons de baixa energia e com materiais de número atômico alto (*Fig. 1.7*).

Figura 1.7. Esquema de espalhamento Rayleigh. Em (a) um fóton de frequência ν incide sobre um elétron. Em (b) o elétron vibra na mesma frequência do fóton. Em (c) o elétron re-irradia o fóton, numa direção diferente da incidente.

O efeito fotoelétrico ocorre quando um fóton atinge um átomo, arrancando um elétron, entregando, a esse, toda sua energia. Portanto, a energia do elétron após a interação será $h\nu - E_i$, ou seja, a energia do fóton menos a energia de ligação do elétron (E_i). Quando o elétron arrancado é de uma camada interna, elétrons mais externos preencherão a camada menos energética, perdendo energia na forma de radiação característica. A relação entre o coeficiente de atenuação devido ao efeito fotoelétrico é diretamente proporcional ao cubo do número atômico do material atenuador, e inversamente proporcional ao cubo da energia do fóton. Esse efeito acontece para baixas energias (*Fig. 1.8*).

Figura 1.8. Esquema do Efeito fotoelétrico. Em (a), um fóton de energia $h\nu$ incide num elétron de uma camada interna do átomo. Em (b), o elétron absorve a energia do fóton e é ejetado do átomo com energia $h\nu - E_i$. Em (c), um elétron de uma camada mais externa preenche a vacância deixada pelo outro elétron e emite a energia excedente na forma de fóton $h\nu'$.

No efeito Compton um fóton com energia muito maior que a energia de ligação de um elétron o atinge e o arranca do átomo. O elétron é ejetado com um ângulo θ em relação ao fóton incidente e o fóton é desviado de sua trajetória com um ângulo ϕ , em relação à direção inicial, além de perder parte de sua energia. Esse efeito é dependente somente do número de elétrons por grama do material atenuador (*Fig. 1.9*).

Figura 1.9. Esquema do Efeito Compton. Em (a) um fóton de energia $h\nu$ incide num elétron “livre”. É dito elétron “livre” pois a energia de ligação desse elétron é muito menor que a energia do fóton incidente. Em (b) o elétron é arrancado formando um ângulo θ com a direção do fóton incidente e o fóton é desviado de sua trajetória por um ângulo ϕ . Ele perde parte da sua energia inicial e fica com energia $h\nu'$.

A produção de pares ocorre quando o fóton, que tem energia maior que 1,02 MeV, interage fortemente com o campo eletromagnético de um núcleo atômico produzindo um par elétron-pósitron (*Fig. 1.10*). O fóton deve ter essa energia mínima, pois a energia de repouso do elétron é 0,501 MeV. A energia excedente a 1,02 MeV é convertida em energia cinética para as duas partículas carregadas produzidas. Quando um elétron encontra um pósitron, e vice-versa, ocorre o fenômeno da aniquilação de pares, em que são originados dois fótons de 0,501 MeV, emitidos em direções diametralmente opostas.

Figura 1.10. Esquema da produção de pares. Um fóton interage com o campo eletromagnético de um átomo e produz um elétron e um pósitron.

1.6 – Dose Absorvida

A dose absorvida (D) é uma grandeza dosimétrica que quantifica a energia (E) absorvida, por massa de matéria (m), proveniente tanto da radiação eletromagnética (fótons) quanto corpuscular (elétrons, prótons, nêutrons, partículas α , etc):

$$D = E/m \quad (1.2)$$

No sistema internacional de unidades, a dose absorvida é denominada *gray* (Gy), e corresponde a 1J/kg . A dose absorvida é uma medida significativa dos efeitos da radiação com a matéria.

1.7 - Porcentagem de dose profunda e *Build-up*

A distribuição de dose absorvida por um paciente, ou por um fantoma, varia com a energia do feixe de radiação, o tamanho do campo de radiação, a divergência do feixe, a distância da fonte de radiação e o meio, o sistema de colimação do feixe e a profundidade ao longo do meio.

A porcentagem de dose profunda (*PDP*) é o quociente entre a dose a uma determinada profundidade, D_f , e a dose máxima a uma profundidade, D_{f0} , multiplicada por 100, ao longo do eixo central do feixe de radiação:

$$PDP = D_f/D_{f0} * 100. \quad (1.3)$$

A *PDP* aumenta com a energia do feixe, devido seu maior poder de penetração. A *PDP* depende da lei do inverso do quadrado da distância, do espalhamento do meio e, principalmente, da atenuação exponencial, devido à interação da radiação com o meio. O feixe de radiação ao penetrar o meio atenuador começa a ionizá-lo, liberando elétrons. Esses elétrons passam a percorrer seu próprio caminho e a depositar energia ao longo dele. Existe uma distância, em relação à superfície, na qual a troca de energia é máxima. A essa distância damos o nome de região de *build-up*. Isso ocorre porque para cada energia de fóton existe um coeficiente de atenuação para um dado meio, sendo que quanto maior a energia, menor é o coeficiente e mais penetrante é o feixe. Portanto, ao longo da região de *build-up* a *PDP* cresce até atingir a *PDP* máxima, de 100%, que é o limite da região de *build-up*.

Em outras palavras, quando fótons de alta energia penetram o meio, elétrons de alta velocidade são ejetados da superfície e de camadas subseqüentes. Esses elétrons só depositarão suas energias à certa distância do lugar onde eles foram criados. Assim, a fluência de elétrons e, portanto, a dose absorvida, aumenta com a profundidade antes de chegar a um máximo: o *build-up* (Fig. 1.11) [Khan, 1984] [Johns, 1983].

Figura 1.11. Esboço de uma curva de porcentagem de dose em função da profundidade do material atenuador. O limite da região de *build up* é o ponto onde existe a maior transferência de energia, dos elétrons acelerados gerados ao material atenuador (100 % de dose). A partir desse ponto, a energia transferida decresce até valores próximos de zero.

Capítulo 2

Imagem por Ressonância Magnética

A imagem por ressonância magnética nuclear, *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*, é uma técnica que utiliza o princípio da ressonância magnética nuclear (*RMN*). Na maioria das aplicações médicas, o hidrogênio é o núcleo mais utilizado, em parte, por estar presente em boa parte das moléculas que compõe o corpo humano.

A *RMN* é um fenômeno físico descrito pela primeira vez por Block e Purcell em 1946. A primeira aplicação do fenômeno foi a espectroscópica, ou seja, a determinação estrutural de certos compostos, em uma amostra. Por volta dos anos 50, pesquisadores tentaram, sem muito êxito, obter informações espaciais desse fenômeno, e somente em 1973 obtiveram sucesso. Em 1975 a empresa EMI fez o primeiro sistema comercial de imagem por ressonância magnética nuclear e a partir daí a técnica foi se desenvolvendo até chegar aos tomógrafos de hoje [*Smith e Ranallo, 1989*].

A *MRI* é obtida utilizando um campo magnético estático, intenso, gradientes espaciais de campo magnético e pulsos de radiofrequência. A seguir, entraremos em mais detalhes sobre a técnica de *MRI*, começando a discussão pela interação de um núcleo atômico, com spin não nulo, com campos magnéticos.

2.1 - Base da Ressonância Magnética Nuclear

Toda partícula, como, por exemplo, elétrons, nêutrons e prótons, apresentam uma propriedade denominada *spin*. Apesar de ser uma propriedade quântica, ela é, muitas vezes, associada a um modelo clássico, em que o spin é tratado em termos da precessão de uma partícula carregada ao redor do seu próprio eixo.

Quando uma partícula gira em torno de um eixo, ela tem associado ao movimento, um momento angular ($\vec{L}$), descrito pela seguinte equação:

$$\vec{L} = m \cdot (\vec{r} \times \vec{v}), \quad (2.1)$$

em que m é a massa da partícula, $\vec{r}$ é o raio da órbita descrita pela partícula e $\vec{v}$ é a velocidade linear da partícula.

Por outro lado, o momento magnético ($\vec{\mu}$), está associado à corrente elétrica ($\vec{i}$) e à área (A) percorrida por essa corrente através da relação:

$$\vec{\mu} = A \cdot (\hat{r} \times \vec{i}), \quad (2.2)$$

em que $\hat{r}$ é o versor do raio da órbita.

A corrente elétrica, por sua vez, é definida como a quantidade de carga (q) por unidade de tempo (t), e que a velocidade média da partícula ($\vec{v}$) é o espaço percorrido, $2 \cdot \pi \cdot r$, por tempo (t). Assim, podemos dizer que, nessa configuração, a corrente pode ser escrita por:

$$\vec{i} = \frac{q}{t} = \frac{q \cdot \vec{v}}{2 \cdot \pi \cdot r}. \quad (2.3)$$

Substituindo a equação 2.3 na equação 2.2, temos:

$$\vec{\mu} = \frac{A \cdot q}{2 \cdot \pi \cdot r} \cdot (\hat{r} \times \vec{v}), \text{ ou, } \vec{\mu} = \frac{1}{2} \cdot q \cdot (\vec{r} \times \vec{v}). \quad (2.4)$$

Portanto, a equação do momento angular (Eq. 2.1) e do momento magnético (Eq. 2.4) estão associadas, de modo que $\vec{\mu}$ é proporcional a $\vec{L}$:

$$\vec{\mu} = \frac{q}{2 \cdot m} \cdot \vec{L}. \quad (2.5)$$

Embora essa relação tenha sido obtida por considerações da mecânica clássica, esse resultado também é válido para o caso da mecânica quântica, de modo que:

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{L}, \quad (2.6)$$

em que $\gamma = \frac{e \cdot \hbar}{2 \cdot m}$ é a razão giromagnética. No caso quântico, os auto-valores possíveis para o momento angular são discretos e iguais a: $\ell \hbar, (\ell-1) \hbar, \dots, -\ell \hbar$, [Eisberg e Resnick, 1979] em que ℓ é o número quântico de spin.

2.2 - Energia

Sabendo que a energia de interação entre uma partícula carregada e o campo magnético é dada por:

$$U = \vec{\mu} \cdot \vec{B}, \quad (2.7)$$

e substituindo a equação 2.6 na equação 2.7, temos:

$$U = -\gamma \cdot \vec{L} \cdot \vec{B}. \quad (2.8)$$

Logo, dado que quanticamente o momento angular só pode ter valores discretos, assim também a energia só ocorre para valores discretos. Desse modo, um sistema composto por vários prótons (núcleos de hidrogênio, que possui spin igual a 1/2), submetido a um campo magnético estático, só pode estar em dois estados: ou ele tem seu momento magnético paralelo ao campo magnético, em um estado de menor energia, ou antiparalelo, com energia maior.

Em um sistema macroscópico, e em equilíbrio, a distribuição de elementos paralelos ($N_{\text{paralelos}}$) e antiparalelos ($N_{\text{antiparalelos}}$) ao campo segue a estatística de Boltzmann, de acordo com:

$$\frac{N_{\text{paralelos}}}{N_{\text{antiparalelos}}} = e^{\Delta E / kT}, \quad (2.9)$$

em que ΔE é a diferença de energia entre o estado de maior energia (povoado por prótons antiparalelos) e o estado de menor energia (povoado por prótons

paralelos), k é a constante de Boltzmann e T é a temperatura absoluta do sistema.

A partir do momento que conseguimos determinar a distribuição de prótons paralelos e antiparalelos, podemos definir um vetor magnetização ($\vec{M}$), que é o somatório de todos os momentos magnéticos do sistema, por unidade de volume:

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum_i^n \vec{\mu}_i, \quad (2.10)$$

em que $n = N_{\text{paralelos}} + N_{\text{antiparalelos}}$ e V é um volume infinitesimal da amostra.

2.3 - Excitação e relaxação do sistema

Em baixos campos magnéticos, prótons que compõem o corpo humano têm a magnetização praticamente nula, uma vez que $N_{\text{paralelos}} \cong N_{\text{antiparalelos}}$. Entretanto, quando esses prótons são submetidos a um campo magnético estático, intenso, $\vec{B}_0$, eles tendem a se alinhar, preferencialmente, na direção do campo.

Figura 2.1. Esquema de precessão do vetor magnetização em torno do campo magnético estático.

Do ponto de vista da mecânica clássica, essa observação se refere à tendência que ímãs têm de se orientar na direção do campo. Contudo, a dinâmica que rege esse sistema, faz com que os elementos de momento de

dipolo magnéticos tenham a tendência de fazer um movimento de precessão em torno do campo magnético, $\vec{B}_0$ (*Fig. 2.1*).

A frequência angular de precessão (ω_0) é diretamente proporcional ao módulo do campo magnético estático, $\vec{B}_0$:

$$\omega_0 = \gamma \cdot |\vec{B}_0|, \quad (2.11)$$

em que γ é a razão giromagnética, descrita anteriormente. Como $\omega_0 = 2 \cdot \pi \cdot f_0$, podemos reescrever a equação 2.11 acima, como:

$$f_0 = \frac{\gamma}{2 \cdot \pi} \cdot |\vec{B}_0|, \quad (2.12)$$

em que f_0 é a chamada frequência de Larmor. A grandeza $\frac{\gamma}{2 \cdot \pi}$ vale 42,58 MHz/T. Isso significa que em um campo magnético estático de 1 T os núcleos de hidrogênio realizarão um movimento de precessão com uma frequência de 42,58 MHz. Os outros núcleos possuem outra razão giromagnética, e por isso terão outra frequência de precessão.

Se aplicarmos ondas de radiofrequência com frequência igual a 42,58 MHz, em núcleos de hidrogênio submetidos a um campo de 1 T, os mesmos serão excitados, por um fenômeno conhecido por ressonância. Na prática, a exposição desses núcleos à radiofrequência se dá por curtos períodos de tempo, que passaremos a denominar de pulsos de radiofrequência. Estes, por sua vez, farão com que o vetor magnetização aumente o ângulo θ com o qual eles giravam em torno de $\vec{B}_0$ (*Fig. 2.2*), de acordo com a relação:

$$\Delta\theta = \gamma B_1 \tau, \quad (2.13)$$

sendo que B_1 é a amplitude do campo magnético do campo de rádio-frequência (pulso) e τ é o intervalo de tempo em que o campo B_1 atua sobre os núcleos ressonantes.

Figura 2.2. Sistema de coordenadas adotado para compreensão do fenômeno da ressonância. θ é o ângulo entre o vetor magnetização M e o eixo z e ϕ é o ângulo entre a componente xy do vetor magnetização e o eixo x (Figura extraída da tese de doutorado de Dráulio Barros de Araújo). Quando aplicamos um pulso de radiofrequência, o ângulo θ tende a aumentar.

Quando os pulsos são interrompidos, os núcleos de hidrogênio emitem a energia recebida na forma de fótons, ou seja, o vetor magnetização vai retornando ao estado inicial. A volta do vetor magnetização para o estado inicial recebe o nome de relaxação longitudinal e é uma propriedade essencial utilizada para gerar contraste em *MRI*. Sobre os tempos de relaxação, entraremos em detalhes a seguir.

2.4 - Tempo de relaxação T_1

Conhecido também como tempo de relaxação longitudinal, ou *spin-rede*, T_1 reflete o tempo que a projeção do vetor magnetização, paralela a $\vec{B}_0$, leva para recuperar 63% do seu valor inicial ($\vec{M}_0$), depois que lhe fora aplicado um pulso de radiofrequência (*Fig. 2.3 & 2.4*).

Figura 2.3. Esquema do processo de relaxação da magnetização z, quando lhe é aplicado um pulso de 90°. (a) Num primeiro instante, sem a aplicação do pulso. (b) Em seguida depois de aplicado o pulso, a magnetização em z é nula. (c) Depois ela começa a recuperar magnitude até atingir 63% do seu valor inicial. Esse tempo é denominado T_1 . Em (d) a magnetização z é totalmente restituída.

A recuperação da magnetização obedece uma equação exponencial:

$$M_z = M_0 \cdot (1 - e^{-\frac{t}{T_1}}), \quad (2.14)$$

em que M_z é a componente da magnetização ao longo do eixo z.

De forma geral, o processo de relaxação T_1 é uma consequência da translação e rotação de núcleos vizinhos que fazem surgir flutuações locais de campo magnético. Se a frequência dessas flutuações está próxima a ω_0 , o núcleo que experimenta essas mudanças de campo pode sofrer transições entre diferentes estados de energia.

Os tempos de relaxação T_1 variam de tecido para tecido porque os núcleos de hidrogênio interagem diferentemente em cada molécula que os compõe. Assim, por exemplo, núcleos de hidrogênio de pouca mobilidade, como aqueles presentes em ossos ou cartilagens, cuja faixa de frequência de ruído magnético está em uma porção de valores baixos do espectro, produzem pouca influência sobre os tempos de relaxação T_1 . Nesses casos, os tempos de relaxação T_1 característicos são habitualmente longos. No outro extremo, moléculas que se movem com velocidades mais altas têm características espectrais bastante largas, contribuindo pouco na faixa que engloba ω_0 . Nesse caso, também, os tempos T_1 característicos são longos. Em uma situação

intermediária, moléculas de água, ligadas a moléculas grandes de proteína, tem favorecidos os processos de relaxação T_1 .

2.5 - Tempo de relaxação T_2

Existe um outro processo de relaxação, que é a perda da coerência de fase dos momentos magnéticos dos núcleos de hidrogênio, que compõem o vetor magnetização. Quando um pulso de 90° é aplicado, por exemplo, o vetor magnetização é defletido para o plano xy , de modo que a magnetização M_{xy} tem o mesmo módulo de M_0 . Livres de interações, os momentos magnéticos continuariam a precessionar em fase e com a mesma frequência de Larmor. Contudo, interações com a vizinhança promovem pequenas alterações no valor do campo magnético estático local, sentido por cada núcleo de hidrogênio. Essa interação faz com que eles adquiram frequências ligeiramente diferentes, promovendo uma perda de coerência de fase, acarretando em uma diminuição da magnetização no plano xy . Esse processo obedece a seguinte equação:

$$M_{xy} = |\vec{M}_z| \cdot e^{\frac{-t}{T_2}}, \quad (2.15)$$

em que M_{xy} é a magnetização no plano xy e T_2 é o tempo necessário para a magnetização em xy ser igual a 37% do valor inicial (*Fig. 2.4*). O tempo de relaxação T_2 também é conhecido como tempo de relaxação transversal ou *spin-spin*.

Figura 2.4. O gráfico da esquerda indica o comportamento da magnetização no eixo z ao longo do tempo, depois de um pulso de 90° . O gráfico da direita indica o comportamento do vetor magnetização em xy ao longo do tempo, depois de um pulso de 90° (figura extraída da tese de doutorado de Dráulio Barros de Araújo).

Um outro fator que influencia o campo magnético local, e conseqüentemente a perda de fase dos momentos magnéticos, é o aspecto instrumental. Apesar de se tentar obter o campo mais homogêneo possível, existem limitações instrumentais que impossibilitam isso. Portanto, podemos definir o tempo de relaxação T_2^* como sendo composto por dois processos: um de caráter instrumental, relativo à não homogeneidade do campo (T_2^{inom}), e outro de caráter intrínseco do meio, que depende do tipo de vizinhança em que se encontra o núcleo de hidrogênio (T_2). Sendo assim:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2^{inom}} \quad (2.16)$$

2.6 - FID (*Free Induction Decay*)

Ao colocarmos uma bobina de detecção no plano xy , com seu plano perpendicular ao eixo y , por exemplo, podemos detectar sinais devido à magnetização em xy . Tomando como exemplo o pulso de 90° , depois de defletido, o vetor magnetização tende a girar no plano xy , à frequência de Larmor (ω). Ora ele aponta pra y positivo e ora pra y negativo, fazendo com que a corrente induzida ora seja em um sentido da bobina ora noutro. Ou seja, à medida que a magnetização $\mathbf{M}$ gira em torno de $\vec{B}_0$, observamos um padrão oscilatório da corrente que é induzida na bobina. Contudo, devido aos processos de relaxação, a intensidade de $\mathbf{M}$ tende a reduzir ao longo do tempo, sem alterar a frequência. Esse tipo de sinal ($S(t)$) recebe o nome de *FID* (*Free Induction Decay*), e tem a forma (*Fig. 2.5*):

$$S(t) \propto e^{i\omega t} \cdot e^{\frac{-t}{T_2^*}}. \quad (2.17)$$

Figura 2.5. Comportamento do sinal captado pela bobina de uma ressonância: *FID* (figura extraída da tese de doutorado de Dráulio Barros de Araújo).

2.7 - Imagem por ressonância magnética

A formação das imagens envolve o mapeamento espacial de características físicas distintas dos tecidos, pela aplicação de seqüências de pulsos de radiofrequências e gradientes de campo magnético, nas três direções do espaço. O sinal detectado, como o *FID*, por exemplo, é transformado para o espaço de frequências, o espaço k , através da transformada de Fourier e convertido em imagem.

Atualmente, a grande variedade dessas seqüências amplia a quantidade e qualidade das experiências que podem ser executadas em equipamentos de *MRI*, um exemplo disso, são as seqüências *Spin-Echo* (SE).

2.8 - Seqüência SE e Relaxometria

Uma das seqüências mais utilizadas no cotidiano de um tomógrafo de ressonância magnética é a *Spin-Echo* (SE). Esta compreende a aplicação de um pulso de 90° , que deflete a magnetização para o plano- xy . A partir daí os momentos magnéticos que compõe o vetor magnetização começam a defasar, por mecanismos de relaxação T_2^* , reduzindo a amplitude do sinal. Passado um período após o pulso de 90° , é aplicado um pulso em x , por exemplo, de 180° , que faz com que os momentos magnéticos se invertam, mantendo suas

freqüências. Desse modo, os momentos magnéticos que estavam mais afastados da posição inicial do vetor de magnetização começam a alcançar os vetores que estavam atrás. Haverá um instante em que todos esses vetores se encontram novamente induzindo uma corrente máxima na bobina, que compõem o Echo (*Fig. 2.6*).

Definimos dois tempos característicos nessa sequência de pulsos: o tempo de repetição, TR , que é o intervalo de tempo entre dois pulsos de 90° , e o tempo ao echo, TE , que é o tempo entre o instante de aplicação do pulso de 90° e o instante em que a bobina de ressonância detecta o Echo (*Fig. 2.7*).

Figura 2.6. Diagrama esquemático da evolução do vetor magnetização em uma sequência do tipo SE. (a) Em $T = 1$ é aplicado pulso de 90° , girando o vetor magnetização, M , para o plano xy . (b) $T = 2$: o vetor M gira com frequência angular ω . (c) $T = 3$: por inhomogeneidade de campo, ocorre uma perda de coerência de fase. (d) $T = 4$: é aplicado um outro pulso, agora no eixo y alterando as fases do sistema. (e) $T = 5$: ocorre a re-focalização, ou Echo. (imagem retirada da tese de doutorado de Dráulio Barros de Araújo).

Figura 2.7. Ilustração de uma sequência SE. RF é a linha que ilustra a aplicação dos pulsos de radiofrequência, e S, a linha que ilustra o sinal, o eco. (imagem retirada e modificada do livro eletrônico *The Basic of MRI* do prof. Joseph P. Hornack).

O *FID*, por si só, é regido pelo tempo de relaxação T_2^* (*Fig. 2.5*) e é muito difícil desmembrá-lo em T_2 e T_2^{inom} . Mas, se utilizarmos a sequência SE, notamos o efeito T_2 , observando o decaimento da amplitude do sinal ao longo dos ecos (*Fig. 2.8*).

Figura 2.8. Ilustração do FID de uma sequência SE, onde podemos observar T_2 e T_2^* . A linha vermelha (FID após o pulso de 90°) é regida pelo decaimento T_2^* , enquanto a linha laranja é regida pelo tempo de relaxação T_2 baseada nas amplitudes máximas dos FIDs dos ecos (imagem retirada da tese de doutorado de Dráulio Barros de Araújo).

A sequência SE pode ser feita, também, com mais de um pulso de 180° , sendo chamada de sequência *Multi-SE*, ou sequência rápida de SE (*FSE – fast SE*). A figura 2.9 ilustra o esquema de uma sequência FSE.

Figura 2.9. Esquema da sequência de pulsos de *multi-SE*, ou sequência rápida de *SE*.

O sinal obtido por uma sequência de pulsos do tipo *SE* ou *FSE* é dado pela equação 2.18:

$$S = S(0) \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}} \right) e^{-\frac{TE}{T_2}} + S_{BG}, \quad (2.18)$$

em que $S(0)$ é o sinal inicial (com a magnetização em equilíbrio), que está relacionado diretamente com a densidade de spins (ou prótons), e S_{BG} é o sinal de fundo (*background*).

A base para a formação de uma imagem por *FSE* é a equação 2.18. O brilho de um determinado ponto de uma imagem reflete a intensidade de sinal medido, referente àquele ponto. Observa-se, contudo, que a equação 2.18 depende dos parâmetros TE e TR , que por sua vez são ajustados no tomógrafo. Assim, a partir do ajuste desses dois parâmetros, é possível manipular a sequência de pulsos de tal modo que as diferenças do sinal medido reflitam, primordialmente, as diferenças em T_1 , T_2 ou Densidade de próton (DP) dos tecidos. A isso damos o nome de ponderação, ou seja, uma imagem ponderada em T_1 é aquela que reflete diferenças espaciais do tempo de relaxação spin-rede entre diferentes tecidos. O mesmo vale para T_2 e DP .

Contudo, a ponderação, como o próprio nome indica, não revela os valores dos tempos de relaxação de cada tecido. Ela simplesmente associa um dado valor de brilho a cada ponto, dependendo da intensidade de $S(t)$. Porém,

vimos que uma sequência *FSE* consegue separar T_2 de T_2^* , tornando-se interessante para a análise dos tempos de relaxação de diferentes tecidos.

Para tanto, devemos fazer várias aquisições SE com *TEs* diferentes, e um *TR* longo (*Fig. 2.10*). Desse modo, o brilho da imagem irá decair de acordo com a equação 2.18, e será principalmente influenciado por T_2 . Desse modo, podemos gerar um mapa de T_2 (ou $R_2 = 1/T_2$) para cada voxel da imagem (*Fig. 2.11*).

Figura 2.10. Ilustração do que acontece com o brilho da imagem para aquisições com *TR* longo e diferentes *TEs*, numa sequência *SE*, ponderada em T_2 . Observa-se que o brilho da imagem é menos intenso à medida que *TE* aumenta.

Figura 2.11. Mapa de R_2 do fantoma da figura 2.10, utilizando as quatro imagens, com diferentes TEs . A barra colorida ao lado indica a faixa de valores de R_2 , que foi calculado a partir da equação 2.18, para cada voxel.

2.9 - Imagem por Transferência de Magnetização

O fenômeno de transferência de magnetização, *Magnetization Transfer* (*MT*), tem sido pesquisado desde que Wolff e Balaban publicaram seus primeiros resultados [Wolff, et al., 1989]. Ele consiste na transferência de magnetização entre prótons livres e prótons ligados a estruturas macromoleculares, via relaxação cruzada e/ou troca químicas. Esse fenômeno pode ser visualizado utilizando a técnica de *MRI*, na qual podemos saturar o sinal proveniente de prótons ligados a macromoléculas, que transferem magnetização para os prótons livres, próximos às macromoléculas, alterando o sinal e, conseqüentemente, o brilho da imagem.

No corpo humano existem tecidos que não respondem à técnica de transferência de magnetização, como o caso do fluido sinovial, e os que respondem, como por exemplo, a matéria branca cerebral [de Boer1, 2000]. Essa é a grande vantagem da técnica, pois podemos aumentar o contraste entre dois tecidos e com isso diagnosticar doenças.

Para o melhor entendimento desse fenômeno, pensemos nos sistemas biológicos, em que os prótons (^1H) encontram-se em dois meios: um denominado meio livre, composto basicamente de prótons provenientes da água, e outro denominado meio ligado, composto por prótons de macromoléculas. Os prótons do meio livre apresentam uma linha espectral bem definida (10-100 Hz) e um tempo de relaxação T_2 relativamente longo (10-100 ms), enquanto que a linha espectral dos prótons do meio ligado é bem espalhada (10-50kHz) e com T_2 curto (menor que 0,1 ms) (*Fig.2.12*) [de Boer, 2000]

Figura 2.12. Linhas espectrais do meio livre e do meio ligado, em que f_0 é a frequência de ressonância.

Em exames convencionais de *MRI*, o sinal proveniente do meio ligado não é detectado pelas bobinas, pois apresenta um T_2 muito curto. Porém, existe uma situação especial em que podemos selecionar apenas o meio ligado, usando uma seqüência de saturação, criando então uma diferença de magnetização entre os dois meios e, assim, devido a um processo de relaxação cruzada ou trocas químicas, a magnetização se transfere do meio ligado para o meio livre.

Com a finalidade de ilustrar o fenômeno de transferência de magnetização e deixá-lo mais didático, podemos citar um exemplo, em que um único voxel será visualizado (*Fig. 2.13*). O voxel hipotético contém quatro moléculas de água, com quatro prótons, representando um meio livre, e uma macromolécula, com três prótons, representando o meio ligado (*Fig. 2.13*). Nesse voxel, as setas para cima indicam um *spin* alinhado ao campo, e as

setas para baixo indicam um *spin* que não está alinhado ao campo. Sabemos que só serão detectados aqueles *spins* que estiverem alinhados ao campo, no momento da aplicação do pulso de RF. Na figura 2.13a, existem sete setas para cima, porém, as setas associadas aos prótons ligados não são detectáveis, devido a características do meio ligados já apresentadas anteriormente. Desse modo, o sinal detectado teria um valor proporcional a 4UA (Unidade Arbitrária). A figura 2.13b representa a aplicação da saturação seletiva macromolecular, que faz com que apenas os *spins* associados ao meio ligado tenham seus *spins* invertidos. Nessa situação, os *spins* do meio livre não são afetados. A figura 2.13c representa o processo de transferência de magnetização. Devido à relaxação cruzada, os *spins* do meio ligado trocam de magnetização com os do meio livre, resultando em um sinal detectável = 2 UA (no equilíbrio).

Figura 2.13. (a) pré-saturação, sinal = 4 UA; (b) saturação seletiva das macromoléculas, *spins* dos prótons livres ainda não afetados; (c) pós-saturação, a magnetização da macromolécula é transferida para o meio livre, sendo assim o sinal cai para 2 UA.

O resultado prático desse processo pode ser visualizado na figura 2.14. O voxel do exemplo anterior é mostrado em contato com uma vizinhança, composta de um meio livre, portanto não afetada pela seqüência de saturação seletiva macromolecular. Na 2.14a é mostrado o caso pré-saturação, em que tanto o voxel como a vizinhança tem o mesmo sinal ($S = 4$). Enquanto a figura 2.14b representa o caso pós-saturação, em que o voxel tem um sinal diferente da vizinhança.

Figura 2.14. (a) sinal pré-saturação dos prótons das macromoléculas, podemos perceber que o voxel (quadrado central) e sua vizinhança tem o mesmo sinal ($S = 4$); (b) sinal pós-saturação, podemos perceber que a macromolécula transfere magnetização aos prótons livres do voxel, reduzindo o sinal do voxel ($S = 2$) com relação a vizinhança ($S = 4$).

Esse processo descrito qualitativamente, apresenta, ao final, uma alteração relativa de sinal, entre um meio ligado e um meio livre vizinho. Não sendo possível, pelo menos por enquanto, conseguir extrair parâmetros que quantifiquem propriedades apenas do meio ligado. Existem, porém, aproximações experimentais que possibilitam que os dados sejam obtidos, ajustados e quantificados. A técnica para quantificação da transferência de magnetização é conhecida na literatura como *qMTI*, do inglês, *quantitative Magnetization Transfer Imaging* [Sled, 2000]. O modelo da *qMTI* descreve os meios ligado e livre através dos seus respectivos tempos de relaxação T_1 e T_2 , suas magnetizações e por taxas de relaxação cruzada e trocas químicas [Sled & Pike, 2001].

Para conseguir quantificar os parâmetros utilizados nesse modelo, é necessário mapear a homogeneidade dos campos, estático e de radiofrequência, para garantir a excitação de todos componentes macromolecular do sistema, obter um organograma para quantificar T_1 e T_2 dos prótons ligados e livres utilizados no modelo. As seqüências para obtenção desses parâmetros consomem muito tempo de uso de máquina e não estão disponíveis nos tomógrafos comerciais.

Uma vez que a quantificação absoluta da MT ($qMTI$) é muito complicada, as avaliações dessa técnica se fazem, de regra, por um método semi-quantitativo. Para tal, define-se um parâmetro, denominado MTR , *Magnetization Transfer Ratio*, que compara o grau de transferência de magnetização entre os tecidos de forma relativa, a partir da aquisição da mesma região do espaço em dois tempos distintos: um, sem pulso e saturação, outro, com. Desse modo, é possível montarmos mapas de MTR , através de:

$$MTR = \frac{S_{off} - S_{on}}{S_{off}} \cdot 100 \quad (2.19)$$

em que, S_{off} é o sinal da imagem com o pulso de saturação das macromoléculas (o termo *off* quer dizer *off-resonance*, em outras palavras, aplica-se um pulso de saturação fora do pico de ressonância dos prótons livres) e S_{on} é o sinal sem o pulso de saturação das macromoléculas (o termo *on* quer dizer *on-resonance*, em outras palavras, aplica-se um pulso de saturação no pico de ressonância dos prótons livres). Na figura 2.15 ilustramos uma imagem axial de cérebro sem o pulso de saturação das macromoléculas, S_{on} (Fig. 2.15a), uma imagem com o pulso de saturação das macromoléculas, S_{off} (Fig. 2.15b) e o mapa de MTR calculado a partir das duas (Fig. 2.15c).

Figura 2.15. (a) imagem sem pulso de saturação das macromoléculas, S_{on} ; (b) imagem com o pulso de saturação das macromoléculas, S_{off} ; (c) mapa de MTR das duas imagens anteriores.

Capítulo 3

Dosimetria de géis por *MRI*

3.1 – Introdução à Dosimetria utilizando *MRI*

Nos anos 50, a mudança de cor induzida pela irradiação de tubos contendo gel foi utilizada para investigação de dose. **[Day, et al., 1950]** **[Andrews, et al., 1957]**. Em seguida, alterações nas propriedades de relaxação da ressonância magnética nuclear, de géis irradiados à base da solução Fricke, **[Fricke & Morse, 1927]** foram observadas **[Gore, et al., 1984]**. Os géis Fricke contêm uma solução de sulfato ferroso (íons Fe^{+2}) dispersos em uma matriz gelatinosa. Quando irradiado, os íons Fe^{+2} são convertidos em Fe^{+3} , alterando as propriedades magnéticas **[Gore, et al., 1984]** e óticas **[Appleby & Leghrouz, 1991]** do gel.

Devido a problemas de difusão dos géis Fricke **[Baldock, et al., 2001]**, **[Lepage, et al., 2001]**, alguns géis à base de polímeros foram testados **[Maryanski, et al., 1993]** **[Maryanski, et al., 1994]**. Nesses géis poliméricos, conhecidos como BANANA **[Maryanski, et al., 1993]**, BANG **[Maryanski, et al., 1994]** e PAG **[Baldock, et al., 1998]**, monômeros são difundidos numa matriz gelatinosa aquosa. Quando os monômeros são expostos a alguma fonte de radiação ionizante, ocorre uma reação de polimerização que é diretamente proporcional à dose absorvida. A formação dos polímeros devido à radiação induz mudanças nas propriedades de relaxação dos prótons do gel, que podem ser quantificadas por *MRI*, utilizando a técnica de relaxometria, e relacionadas à dose absorvida **[De Deene, et al., 1998]** **[De Deene, et al., 2000]**.

Como a polimerização nos dosímetros **[Maryanski, et al., 1994]** **[Baldock, et al., 1998]** do tipo BANG e do tipo PAG é inibida pela presença do oxigênio, todo o oxigênio deve ser removido da amostra, antes da gelificação. Por muito tempo, o oxigênio era retirado através do borbulhando de nitrogênio nas amostras. Mais tarde, uma alternativa foi proposta, por uma nova versão de gel polimérico denominado *MAGIC* à base de metacrilato, ácido ascórbico e sal de cobre **[Fong, et al., 2001]** **[Gustavsson, et al., 2003]** **[De Deene et al.,**

2002]. Esse tipo de gel forma um complexo de ascorbato-cobre que se liga ao oxigênio, permitindo que o gel seja fabricado nas bancadas de um laboratório **[Baldock, 2004]**.

3.2 – Técnica dosimétrica à base de gel *MAGIC* por MRI

Conforme dito anteriormente, os dosímetros de gel polimérico são compostos por monômeros, dispersos em um ambiente gelatinoso, que formam cadeias poliméricas quando submetidos à radiação ionizante.

Nos últimos anos tem se tentado utilizar algumas técnicas quantitativas de *MRI*, como a relaxometria e a transferência de magnetização, para mapear a dose absorvida no gel, já que a formação de cadeias poliméricas altera propriedades físicas importantes do meio, fazendo com que haja uma redução de T_2 , em um estudo de relaxometria, e aumento de MTR , em um estudo de MT . Temos, assim, uma poderosa ferramenta para dosimetria 3D. Uma outra vantagem desses dosímetros é a equivalência com o tecido humano para a dose absorvida.

O sinal, $S(t)$, de uma imagem ponderada em T_2 pode ser descrito pela equação (*Eq. 2.17*):

$$S(t) \propto e^{i\omega t} \cdot e^{\frac{-t}{T_2^*}} \quad (3.1)$$

Sendo, ω a frequência de ressonância, e t o tempo.

Portanto, através de seqüências *SE* conseguimos obter a taxa de relaxação ($R_2 = 1/T_2$) e, conseqüentemente, relacionar R_2 à dose.

Por sua vez, o MTR é calculado utilizando a subtração de imagens adquiridas com pulsos de saturação seletivo macromolecular (*off-resonance*) e sem pulsos de saturação (*on-resonance*) (*Eq. 2.19*):

$$MTR = \frac{S_{off} - S_{on}}{S_{off}} \cdot 100. \quad (3.2)$$

Da mesma maneira, podemos relacionar a dose ao *MTR*.

Existem diversos trabalhos que descrevem o desenvolvimento desses géis sensíveis à radiação, dentre os quais, os mais utilizados são o PAG [Guillermine et al., 2003] [Hilts et al., 2004], o MAGIC [Gustavsson, et al., 2003] [De Deene et al., 2002], o BANG [Ibbott, et al., 1997] [Novotny, et al., 2001][Novotny1, et al., 2001], e o BANANA [Maryanski et al., 1993]. Recentemente outros dosímetros, que são também são mais fáceis de serem fabricados, têm sido propostos na literatura como por exemplo o PAGAT [Venning et al., 2005] e o nPG [De Deene, et al.,2006] que são otimizações do PAG, o nMAG [De Deene, et al.,2006] e o NIPAN/Bis [Senden et al., 2006]. Por problemas específicos, como a alta toxicidade de alguns deles e problemas com o oxigênio na etapa de fabricação de outros, neste projeto utilizamos somente o MAGIC, sendo este composto mais fácil de ser fabricado e relativamente barato.

O gel MAGIC (*Methacrylic and Ascorbic Acid in Gelatin Initiated by Copper*) é um gel à base de monômeros de metacrilato (oriundos do ácido metacrílico), ácido ascórbico e sulfato de cobre hidratado, dispersos em uma matriz gelatinosa. As seções seguintes mostram como ocorre a polimerização desse gel, como o ácido ascórbico atua como anti-oxidante, evitando que o oxigênio iniba a polimerização, e como o sulfato de cobre hidratado ajuda nesse processo [De Deene et al.,2002].

3.3 - Polimerização dos Monômeros que compõem o Ácido Metacrílico sem a presença de um Anti-Oxidante

A reação de polimerização por adição, que ocorre com o ácido metacrílico, pode ser dividida em três etapas: a iniciação, quando os agentes iniciadores, nesse caso radicais livres, são gerados e começam a reagir com os monômeros; a propagação, quando os monômeros são ligados uns aos outros gerando uma cadeia de monômeros; e a terminação, quando o crescimento da cadeia de monômeros é interrompido [Mano e Mendes, 1999].

A polimerização é iniciada pelos produtos oriundos da radiólise (radio=radiação, lise=quebra) da água, ou seja, sob radiação a água se quebra e gera dois radicais altamente reativos, que representaremos por $R^\bullet$:

k_D é a taxa de decomposição, que é altamente dependente da taxa de dose. Os monômeros (M) do ácido metacrílico ($C_4H_6O_2$) encontram-se dispersos em solução aquosa. Quando um radical $R^\bullet$ encontra um monômero M , eles reagirão formando um radical *oligomérico* (do grego *oligo* = poucos, *mero*=partes) com 1 monômero $RM_1^\bullet$, de acordo com a equação 3.4:

A reação da equação 3.4, acima, ocorre porque o radical $R^\bullet$ enfraquece a ligação π , que é a mais fraca da ligação dupla, e faz com que os elétrons que formam essa ligação fiquem menos localizados. O elétron desemparelhado do radical $R^\bullet$ faz uma ligação covalente com um desses elétrons, estabilizando eletronicamente um dos carbonos e o próprio radical. O outro carbono que participava da ligação dupla fica, desta forma, com um elétron desemparelhado, formando um radical oligomérico com um monômero $RM_1^\bullet$. Esse radical, por sua vez, agirá sobre outro monômero do ácido metacrílico, enfraquecendo a ligação dupla entre carbonos, semelhante à equação 3.4:

Portanto, é formado um radical oligomérico com dois monômeros $\text{RM}_2^\bullet$. Este, por sua vez, encontra outro monômero e forma um radical oligomérico com três monômeros $\text{RM}_3^\bullet$, e assim por diante. A cadeia de monômeros cresce e forma um radical polimérico (do grego *poli* = vários, *mero* = partes) com n monômeros $\text{RM}_n^\bullet$.

Durante o crescimento desses radicais, existe um instante em que um radical encontra outro radical e termina o crescimento da cadeia de monômeros por combinação:

Pode ocorrer a combinação entre os radicais iniciadores da reação ($\text{R}^\bullet$), formando uma molécula iniciadora estável (I), e estabilizando um polímero M_n com n monômeros:

ou desproporcionamento, em que um hidrogênio ligado a um átomo de carbono de um primeiro radical, se transfere a um segundo radical. O elétron do carbono do primeiro radical, que fazia ligação com esse hidrogênio, fica desemparelhado, e volta a formar uma ligação dupla com o carbono adjacente, que também tem um elétron desemparelhado:

Na presença do oxigênio, os radicais oligoméricos fazem ligações com as moléculas de O₂, interrompendo o crescimento da cadeia, do seguinte modo:

Nas equações 3.10 a 3.12 estão ilustradas algumas reações entre radicais oligoméricos e poliméricos que podem acontecer com o oxigênio. Acredita-se que a presença do oxigênio iniba a polimerização do ácido metacrílico porque a reação dos radicais com o oxigênio ocorre muito mais rápido que as reações dos radicais com outros monômeros. Daí a necessidade de retirar o oxigênio das amostras. Para isso, um anti-oxidante, como o ácido ascórbico, torna-se imprescindível. A simples presença do ácido ascórbico gera a formação de radicais que iniciam a polimerização do ácido metacrílico, mas numa velocidade muito menor que a polimerização iniciada pelos radicais gerados pela radiação.

3.4 - Formação do Complexo Ácido Ascórbico-Oxigênio-Cobre sem a presença dos Monômeros

Em 1967 Khan e Martell [*Khan e Martell, 1967*] sugeriram que em uma solução sem monômeros, a oxidação do ácido ascórbico (AscA) é catalisada na presença de cobre. Os passos dessa reação química estão ilustrados na figura 3.1. Seguindo-a, observamos a formação de um complexo cobre-ascorbato nos passos (a) e (b). Depois disso, o oxigênio ataca esse complexo (passo (c)). Por transferência interna de carga, o complexo se transforma em um radical com duas pontas reativas (passo (d)). Isso ocorre porque um elétron do orbital 2p, do oxigênio do ascorbato, vai para um orbital anti-ligante do cobre

e, em seguida, um elétron do cobre se transfere pra um orbital anti-ligante da molécula de oxigênio. Essa estrutura é muito instável e liberará o íon de cobre espontaneamente, formando um radical ânion de ascorbato e um hidroxiperoxido (passo (e)). Pelos passos (e) – (h) vemos que, eventualmente, depois do íon de cobre ser liberado, o ânion ascobarto é mais uma vez oxidado para ácido dehidroascorbico. É sugerido que na presença de monômeros, os radicais formados no passo (e) iniciarão uma reação de polimerização. A formação dos radicais derivados do complexo Ascorbato-Oxigenio-Cobre ($R_c^\bullet$), podem ser resumidos pelas equações:

A reação 3.13 é o resultado dos passos (a) – (c) da figura 3.1 e a reação 3.14 é o resultado dos passos (d) – (e).

Figura 3.1. Passos da reação de oxidação do ácido ascórbico na presença do metal cobre [De Deene *et al.*, 2002]. Nos passos (a) e (b) ocorre a formação do cobre-ascorbato; em (c) o cobre ataca esse complexo; em (d) o complexo se transforma num radical com duas pontas reativas; em (e) ocorre a formação de um ânion de ascorbato, um íon de cobre e um hidroperoxido; os passos (e)-(h) ilustram uma re-oxidação do ânion ascorbato.

3.5 - Polimerização dos Monômeros na presença do Ácido Ascórbico e Cobre

Conforme visto anteriormente, alguns radicais ($R_C^\bullet$) são formados a partir do complexo Ascórbico-Oxigênio-Cobre. Quando se tem um gel polimérico composto de monômeros, ácido ascórbico e um sal de cobre, os radicais $R_C^\bullet$ iniciarão uma polimerização e se propagará da mesma maneira descrita nas equações 3.4 e 3.5. Vale a pena lembrar que essas reações ocorrem antes da irradiação, explicando o fato desses géis ficarem opacos assim que ficam prontos. As reações de terminação são ligeiramente diferentes das equações 3.6 – 3.9, pois agora a terminação também ocorre pela redução do Cu^{2+} :

sendo que n e m são números de monômeros e ν é o numero máximo de monômeros de um polímero.

Parte II

Etapas Realizadas

Capítulo 4

Objetivos

Os procedimentos básicos para uma dosimetria 3D utilizando gel estão baseados em: preparo do gel, irradiação do gel e, aquisição e análise das imagens do gel irradiado. Do ponto de vista prático, necessitamos: definir a maneira de preparo do gel; encontrar recipientes adequados para armazená-los; confeccionar suportes adequados para irradiar esses recipientes; escolher os melhores parâmetros das imagens de *MRI*; adquirir as imagens; e desenvolver um software que permita a análise das imagens. Para alcançar esses objetivos, e deixar a metodologia mais didática, os passos para a obtenção de um fantoma capaz de armazenar informações espaciais de dose absorvida foram divididos em três etapas: instrumental (Capítulo 6), experimental (Capítulo 7), simulação (Capítulo 8).

A etapa instrumental teve por objetivo, desenvolver um software em ambiente Matlab 6.5® (The Mathworks Inc, Natick, MA, EUA) para analisar as imagens adquiridas, tanto de *MT* como de *R₂*. Foi objetivo dessa etapa, também, desenvolver 3 tipos de fantasmas. O primeiro e o segundo para se obter uma curva de calibração e caracterizar o gel *MAGIC*, e o terceiro para simular tratamentos radioterápicos, de modo que:

- O primeiro fantoma é composto de um suporte para tubos cilíndricos de vidro transparente a vácuo, do tipo *BD Vacutainer*, de colher sangue de 5 ml, nos quais é colocado o gel, que garante homogeneidade de dose absorvida;
- O segundo é formado por um suporte para os mesmos tubos, de maneira a otimizar o tempo de uso do tomógrafo, e aproveitar a homogeneidade de campo magnético da bobina de leitura;
- O terceiro tipo, são cilindros de plástico, com tampas plásticas herméticas, servem tanto para a irradiação do gel como para a aquisição das imagens.

A etapa experimental teve por objetivo otimizar a confecção, a aquisição de imagens e a análise dos tubos contendo o gel. Para tanto, realizamos alguns testes, modificando a composição do gel e estudando possíveis influências de fatores externos na sua polimerização, bem como os parâmetros de aquisição das imagens que forneciam os melhores resultados. Também foi objetivo dessa etapa, caracterizar o gel com testes de reprodutibilidade, sensibilidade e linearidade, bem como avaliar a sequência de aquisição de imagens adotadas.

Na etapa de simulação, como o nome já explica, o objetivo foi simular tratamentos de radioterapia, analisar as distribuições de dose no software desenvolvido na etapa de instrumentação e comparar, qualitativamente, os resultados com o sistema de planejamento radioterápico virtual *TPS*[®].

Sendo assim, de forma geral, podemos dizer que o objetivo do trabalho foi desenvolver um fantoma baseado em gel polimérico do tipo MAGIC (*Methacrylic and Ascorbic Acid in Gelatin Initiated by Copper*), de fácil confecção e relativamente barato, capaz de armazenar informações espaciais de dose absorvida de uma simulação de tratamento radioterápico, que possam ser interpretadas através da análise de R_2 e MT . Em seguida, comparar a simulação feita no fantoma com uma simulação feita num sistema de planejamento virtual de radioterapia.

Capítulo 5

Material e Métodos

Como o desenvolvimento do trabalho foi dividido em etapas, Etapa Instrumental (Capítulo 6), Etapa Experimental (Capítulo 7) e Etapa de Simulação (Capítulo 8), tanto a metodologia do trabalho, quanto os resultados e as discussões, encontram-se ao longo dessas três etapas, de maneira a deixar o manuscrito mais didático. Contudo, há tópicos metodológicos relacionados ao preparo e irradiação do gel MAGIC, e à aquisição e análise das imagens que são comuns às três etapas, e, por isso, convém listá-los nesse capítulo.

5.1 – Preparo das amostras gel *MAGIC*

As amostras de gel *MAGIC* foram preparadas nas bancadas do laboratório Ressoromat do Departamento de Física e Matemática da FFCLRP-USP. Fizemos dois testes para alcançar a composição final do gel MAGIC, eles se encontram descritos nas seções 7.1 a 7.3. Os componentes do gel final, com suas respectivas porcentagens em massa, encontram-se listados na tabela 5.1.

Tabela 5.1– Composição do gel *MAGIC* utilizado.

Componentes	Porcentagem em massa (%)
Água mili-Q	82,785
Gelatina bovina 250 bloom <i>Gelita</i> ^{®*}	8,081
Acido Ascórbico <i>Vetec</i> [®]	0,035
Sulfato de Cobre <i>Vetec</i> [®]	0,002
Acido Metacrílico 99,5% <i>Acros</i> [®]	5,874
Formaldeído <i>Merck</i> [®]	3,223

Inicialmente colocamos a gelatina bovina 250 bloom *Gelita*^{®*} em um béquer de vidro *Pirex*[®], com a água mili-Q. O béquer foi colocado sobre uma manta aquecedora, agitadora, e dentro do béquer um agitador magnético. A solução foi levada a 45 °C, sempre sendo agitada para garantir homogeneidade de dissolução e temperatura (*Fig. 5.1*). Utilizamos um termômetro digital, *Minipa*[®], para controlar a temperatura. Desligamos o aquecimento, mas mantivemos sempre a agitação, esperando que a solução resfriasse até 35 °C, quando, então, adicionamos o ácido ascórbico *Vetec*[®]. Em seguida, adicionamos o sulfato de cobre *Vetec*[®]. Esperamos 5 minutos e adicionamos o ácido metacrílico 99,5% *Acros*[®] e o formaldeído *Merck*[®] na solução. Deixamos a solução descansar por 5 minutos sempre mantendo a agitação. Em seguida, colocamos o gel em recipientes (fantomas) que servem para irradiação e aquisição de imagens do gel, que foram levados à geladeira para serem resfriados a 10°C. Os recipientes utilizados serão mencionados nos capítulos seguintes, conforme formos introduzindo os testes feitos.

Figura 5.1. Foto da bancada onde preparamos as amostras de gel *MAGIC*. Podemos ver ao centro da figura o béquer contendo a solução de gel sendo agitada e aquecida por uma manta.

5.2 – Irradiação

Irradiamos a maioria dos fantomas de gel *MAGIC* na unidade de Cobalto-60, Gammatron, do serviço de Radioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo

(HC-FMRP-USP). A unidade emite radiação γ com energia média de 1,25 MeV. O rendimento desse aparelho estava em aproximadamente 82 cGy/min na distância foco superfície de 80 cm e em um campo de radiação 10 X 10 cm².

Em algumas etapas do trabalho, utilizamos, ainda, outros três aparelhos:

- O acelerador linear de 10 MV, do HC-FMRP-USP que emite radiação x com energia característica de 10 MV. O rendimento desse aparelho estava configurado em 1,02 cGy/U.M na distância foco superfície de 100 cm e em um campo de radiação 10 X 10 cm²;
- A unidade de Cobalto 60 do Hospital do Câncer de Barretos, com rendimento de 94,3 cGy/min na distância foco superfície de 80 cm e em um campo de radiação 10 X 10 cm²;
- O acelerador linear de 4 MV, do IRMEV de Ribeirão Preto, que emite radiação x com energia característica de 4 MV. O rendimento desse aparelho estava configurado em 98 cGy/U.M na distância foco superfície de 100 cm e em um campo de radiação 10 X 10 cm².

As configurações de campos de radiação utilizadas nos testes e nas simulações não foram iguais. Por isso, à medida que os testes e as simulações forem descritos, mencionaremos a configuração utilizada. A figura 5.2 ilustra o posicionamento de uma das configurações de irradiação feita no acelerador linear de 10 MV.

Figura 5.2. Posicionamento do fantoma de simulação no acelerador linear de 10 MV, em uma das configurações de irradiação propostas nesse trabalho.

5.3 – Aquisição das Imagens

Adquirimos as imagens em um tomógrafo de Ressonância Magnética Nuclear, *Siemens* (Magnetom Vision) de 1,5 T do HC-FMRP-USP, utilizando uma bobina de quadratura de cabeça (*Fig. 5.3*).

Utilizamos uma seqüência para localização e posicionamento das fatias nos fantasmas, o *Scout*; uma seqüências *Multi Echo* e duas *Spin-Echo* para o estudo de R_2 ; e duas seqüências *Gradiente-Echo* para estudo da MT. Isso não significa dizer que todas essas seqüências foram, necessariamente, utilizadas em um dado fantoma. Por essa razão, na descrição dos parâmetros das seqüências (listados abaixo), identificamos ao lado de cada seqüência, em quais fantasmas as utilizamos. Os fantasmas de caracterização são utilizados no capítulo 7 (Etapa Experimental) e os fantasmas de calibração e simulação são utilizados no capítulo 8 (Etapa de Simulação). Os parâmetros das seqüências utilizadas foram:

1 – Scout para todos os fantasmas: Seção das fatias = coronal, axial e sagital; $TR = 15$ ms; $TE = 6$ ms; ângulo de flip = 30° ; número de fatias = 3; espessura da fatia = 8 mm; matriz 128 X 256 pixels; $FOV = 300$ mm; tamanho

do pixel efetivo = 2,34 X 1,17 mm; Razão Sinal-Ruido = 1,00; número de aquisições = 1; duração = 10s.

2 – Spin-Echo com 3 ecos (22, 60 e 120 ms) para os fantasmas de caracterização: Seção das fatias = Axial e Sagital; $TR = 3000$ ms; $TE = 22, 60$ e 120 ms; Número de fatias = 22 (Axial) e 5 (Sagital); Espessura da fatia = 5 mm; Matriz 168 X 256 pixels; FOV = 240 mm; Tamanho do pixel efetivo = 1,25 X 0,94 mm; Razão Sinal-Ruido = 1,00; Numero de aquisições = 1; Duração = 4 min e 40 s.

3 – Multi-Echo com 16 ecos múltiplos de 22,5 ms para os fantasmas de caracterização: Seção das fatias = Axial e Sagital; $TR = 2000$ ms; $TE = 22,5-360$ ms; Número de fatias = 5 (Axial e Sagital); Espessura da fatia = 5 mm; Matriz 128 X 256 pixels; FOV = 240 mm; Tamanho do pixel efetivo = 1,56 X 0,78 mm; Razão Sinal-Ruido = 3,23; Numero de aquisições = 4; Duração = 17 min 08 s.

4 – Spin Echo com 3 ecos (40, 70 e 100 ms) para fantasmas de calibração: Seção das fatias = Sagital; $TR = 3000$ ms; $TE = 40, 70$ e 100 ms; Número de fatias = 5 ; Espessura de fatia = 5 mm; Matriz = 128 X 128 pixels; FOV = 200 mm; Tamanho do pixel efetivo = 1,56 X 1,56 mm; Razão Sinal-Ruido = 1,26; Numero de aquisições = 1; Duração = 6 min 28 s (para cada eco).

5 – Spin Echo com 3 ecos (40, 70 e 100 ms) para fantasmas de simulação: Seção das fatias = Sagital e Axial; $TR = 3000$ ms; $TE = 40, 70$ e 100 ms; Número de fatias = 15 (Axial) e 5 (sagital) ; Espessura de fatia = 5 mm; Matriz = 256 X 256 pixels; FOV = 300 mm; Tamanho do pixel efetivo = 1,17 X 1,17 mm; Razão Sinal-Ruido = 1; Numero de aquisições = 1; Duração = 6 min 28 s (para cada eco).

6 – Gradiente Echo 3D sem o pulso de saturação para fantasmas de calibração e caracterização: Seção das fatias = Axial; $TR = 34$ ms; $TE = 11$ ms; Número de fatias = 40; Espessura de fatia = 5 mm; Matriz 128 X 128 pixels; $FOV = 200$ mm; Tamanho do pixel efetivo = 1,56 X 1,56; Ângulo de deslocamento = 30°; Razão Sinal-Ruído = 1,96; Número de aquisições = 1; Duração = 2 min 53 s.

7 – Gradiente Echo 3D com o pulso de saturação para fantasmas de calibração e caracterização: os parâmetros dessa sequência são os mesmos da anterior, exceto pela aplicação de um pulso gaussiano de saturação seletivo macromolecular, com 7,68 ms de duração, 1,5 Hz deslocado da frequência de ressonância dos prótons livres e com 500 graus de ângulo efetivo.

Figura 5.3. Foto da bobina de cabeça utilizada nesse trabalho. Ao centro da bobina, podemos visualizar um dos fantasmas de simulação utilizados.

5.4 – Análise das Imagens

As imagens foram exportadas para o formato DICOM, e processadas utilizando o software desenvolvido no *MATLAB 6.5[®]* (descrito no capítulo seguinte) (*Fig. 5.4*). Nele, calculamos os mapas de R_2 e MTR para todos os fantasmas a fim de relacioná-los à dose absorvida. Os mapas de R_2 são obtidos avaliando o sinal *MRI* os TE s das sequências *Spin Echo* e *Multi-Echo*, pixel a

pixel, pela equação 2.17. O cálculo do mapa de MTR é análogo ao do R_2 , substituindo a equação 2.17 pela 2.19, que relaciona o MTR com o sinal da MRI . O procedimento detalhado do cálculo desses mapas está descrito no capítulo seguinte na seção 6.2.

Figura 5.4. Layout do programa desenvolvido no MATLAB. Podemos ver a direita da figura os botões que permitem os cálculos dos mapas de R_2 (“Isodose” e “Calibração”) e MTR (“MT” e “ROI MTR”).

Capítulo 6

Etapa Instrumental

6.1 - Confeção dos Fantomas

6.1.1 – Fantoma para irradiar os tubos (Curvas de Calibração e Caracterização)

Para extrair informações de dose de um fantoma, a partir da *MRI*, necessitamos saber como os valores de dose se relacionam com o brilho da imagem, ou seja, necessitamos de uma curva de calibração. Para isso devemos utilizar recipientes contendo amostras de gel, com valor homogêneo de dose. Entretanto, sabemos que a distribuição de dose absorvida ao longo da matéria se comporta como a curva de *PDP*, e para obter um valor de dose único teríamos que ter um recipiente pontual, que nos fornecesse o valor de dose no *build'up* da curva de *PDP*. Como isso é impossível, do ponto de vista prático, devemos extrapolar esse ponto para um volume pequeno, e considerar que a dose nesse volume é homogênea. A escolha desse volume leva em consideração dois fatores inversamente proporcionais: o gradiente de dose e a análise estatística dentro do volume. Em outras palavras, esse volume deve ser pequeno o suficiente para que o gradiente de dose no seu interior seja pequeno, mas deve ser grande o suficiente para que possamos analisá-lo com boa confiança estatística. Levando em conta esses fatores, escolhemos tubos cilíndricos de vidro transparente do tipo *BD Vacutainer* de 5 ml, com 12 mm de diâmetro e 75 mm de altura, fechado com uma tampa hermética de borracha, revestida de plástico de 20 mm (*Fig. 6.1*). A escolha pelo tubo a vácuo foi para evitar o contato do O_2 com gel, depois da confecção, pois, conforme descrito anteriormente (capítulo 3), o O_2 inibe a polimerização.

Figura 6.1. Foto do tubo de colher sangue a vácuo do tipo *BD Vacutainer*.

Para irradiá-los da forma mais homogênea possível, e obter o menor gradiente de dose no seu interior, desenvolvemos um suporte para esses tubos, que permite que o valor de *build'up* [Johns,1983] aconteça no limite do volume que contém o gel (*Fig.6.2*).

(a)

(b)

Figura 6.2. (a) Esquema da visão axial dos tubos inseridos no fantoma de irradiação. A região azul clara é o fantoma, a região azul escura são as paredes de vidro dos tubos e a região amarela é o gel MAGIC. (b) Foto axial do fantoma. Podemos ver no furo central a foto do esquema (a). Retiramos a tampa do tubo *BD Vacutainer*, para podermos visualizar a parede de vidro do tubo. Os furos adjacentes não contêm tubos e os da extremidade contêm tubos com a tampa.

O suporte, de acrílico, foi confeccionado no formato de um paralelepípedo de 12 cm X 12 cm X 2 cm, com dez furos de 60 mm de profundidade e 12,5 mm de diâmetro, espaçados igualmente por 7.6 mm. Fizemos os furos em duas faces opostas de 12 cm X 2 cm do paralelepípedo. Com esse fantoma os tubos podem ser irradiados ao longo do seu eixo menor, para evitar que o gradiente ao longo do tubo seja grande (*Fig. 6.3*). A distância da superfície quadrada do fantoma até o furo foi definida baseado no *build'up* da energia de 1,25 MeV do Cobalto 60. Para tal, levamos em consideração a densidade e a espessura do vidro do tubo, e a espessura e densidade do acrílico (*Fig. 6.2*). Fizemos os cálculos e definimos que a essa distância seria 4 mm, para garantir que 100% da dose chegue à superfície do gel (*Fig.6.3*).

Figura 6.3. Foto do fantoma utilizado para irradiar os tubos de vidro contendo o gel MAGIC.

6.1.2 - Fantoma para aquisição de imagens dos Tubos (Curvas de calibração e caracterização)

Uma vez garantida a homogeneidade de dose nos tubos, necessitamos agora acomodá-los no interior da bobina de cabeça, de tal maneira a conseguir a melhor homogeneidade de campo magnético. Para tanto, confeccionamos um suporte de acrílico para os tubos, com 25 furos de cada lado, que por sua vez foram colocados dentro de um recipiente de plástico de 27,5 X 13,5 X 17,0 cm³, preenchido com uma solução de 99,5% de água destilada, 0,2% de NaCl e 0,3% de MnCl₄H₂O, para reduzir efeitos indesejados de artefatos por susceptibilidade magnética (*Fig. 6.4*).

Figura 6.4. Foto do fantoma onde os tubos contendo gel MAGIC são inseridos para se efetuar as imagens de ressonância magnética. Podemos ver que ele consiste de um suporte de acrílico, onde estão posicionados os tubos a vácuo, e um recipiente contendo a solução de sais para reduzir artefatos de susceptibilidade magnética, onde o suporte é imerso.

6.1.3 - Fantoma para simular tratamentos de radioterapia

O objetivo do último tipo de fantoma foi simular tratamentos de radioterapia. Escolhemos, então, 3 recipientes cilíndricos de plástico. O primeiro fantoma (a esquerda da figura 6.5) tem 16 cm de altura por 7 cm de diâmetro e foi utilizado para obtermos uma curva de PDP (Seção 8.1, Capítulo 8). O segundo fantoma (ao centro da figura 6.5) tem 10 cm de altura por 14 cm de diâmetro e foi utilizado para o estudo das seções 8.2 e 8.3. O terceiro fantoma (a direita da figura 6.5) tem 6 cm de altura e 14 cm de diâmetro e foi utilizado para o estudo das seções 8.4 e 8.5. Assim como os tubos, eles devem ser bem vedados para evitar a entrada do O_2 . Diferentes dos fantasmas utilizados para obter uma curva de calibração e caracterização do gel, em que dispúnhamos de um fantoma só para irradiação e outro só para aquisição de *MRI*, esses últimos fantasmas foram utilizados para irradiação e aquisição de *MRI*.

Figura 6.5. Foto do fantomas utilizados para simular tratamentos de radioterapia. O fantoma a esquerda foi utilizado no estudo da seção 8.1, o fantoma ao centro foi utilizado no estudo das seções 8.2 e 8.3, e o fantoma a esquerda foi utilizado no estudo das seções 8.4 e 8.5 do capítulo 8.

6.2 - Software de Leitura e Análise das imagens

Desenvolvemos um software, escrito em MATLAB[®] 6.5 (The Mathworks Inc, Natick, MA, EUA), capaz abrir as imagens e analisá-las de acordo com o objetivo deste estudo, ou seja, obter mapas da taxa de relaxação R_2 e a razão de transferência de magnetização (MTR).

As imagens do gel foram exportadas para nossa estação de trabalho em padrão DICOM [Bidgood WD & Horii SC, 1992]. Portanto, a primeira fase do programa foi elaborar um método para organizar as imagens por tipo de sequência de aquisição. Para isso, utilizamos a informação do nome do paciente e do tempo ao eco, disponíveis no cabeçalho das imagens. Criamos então um ambiente gráfico inicial que nos permite ler qualquer uma das sequências executadas e percorrer todas as fatias adquiridas do fantoma (cursor horizontal inferior ao ambiente gráfico da imagem) (Fig. 6.6). No caso das imagens do estudo de R_2 , criamos um cursor pra percorrer todos os echos de uma fatia (cursor horizontal superior ao ambiente gráfico da imagem) (Fig. 6.6).

Esse ambiente gráfico inicial contém uma tela central, que apresenta as imagens, janelas de identificação do exame e características da imagem, como

nome, registro no HCFMRP-USP, data, seqüência, TE e TR , botões para análise de R_2 e MTR .

Figura 6.6. Ambiente gráfico inicial do programa feito em MATLAB. Ele contém uma tela central que apresenta as imagens, um cursor para percorrer as imagens, um para percorrer os tempos de Echo, janelas de identificação do exame e características da imagem, como nome, registro no HC, data, seqüência, TE e TR , botões para análise de relaxometria (“Isodose” e “Calibração”) e Transferência de Magnetização (MT e $ROI MTR$).

Em seguida, criamos um sistema capaz de selecionar, manualmente, regiões de interesse, *Region of Interest* (ROI), em uma das fatias adquiridas do fantoma, a fim de escolher regiões do gel a serem analisadas. Finalmente, criamos um ambiente gráfico, que permite a análise estatística das ROIs selecionadas, tanto para a R_2 (Fig. 6.7, 6.8 e 6.9), o MTR (Fig. 6.10 e 6.11).

No caso da relaxometria, cada fatia foi adquirida com alguns Echos. Desse modo, ao selecionarmos a ROI no primeiro echo de uma fatia (circulo vermelho na figura 6.6), automaticamente, o programa analisa a mesma região selecionada para os demais echos dessa fatia. Em cada análise são calculados a média do sinal e seu desvio padrão.

Para os mapas de R_2 , aplicamos o logaritmo natural na equação $S(t) \propto e^{i\omega t} \cdot e^{-\frac{t}{T_2^*}}$, obtendo $\ln(S(t)) \propto -\frac{t}{T_2^*}$, sendo que $S(t)$ é o sinal médio medido na ROI e t são os diferentes tempos ao Echo (TE s). Portanto, a curva de $\ln(S(t))$ versus TE , em cada fatia, fornece R_2 , que é justamente o coeficiente angular da reta ajustada (*Fig. 6.8*). Um mapa de R_2 é então gerado e os valores de R_2 são relacionados com uma barra de cores (*Fig. 6.7*). Para doses altas os valores de sinais satura para TE s longos, o que atrapalha o ajuste linear. Dessa forma, o programa permite, ainda, excluir esses pontos do ajuste, melhorando os valores adquiridos (*Fig. 6.8*).

Figura 6.7. Mapa de cores atribuído ao fantoma depois de selecionarmos a ROI (circulo branco na imagem).

Figura 6.8. Cálculo da taxa de relaxação R_2 a partir do gráfico traçado dos quatro tempos ao Echo. Existem valores de doses que faz com que o grau de polimerização sature o sinal da ressonância. Por isso, o programa apresenta um dispositivo que permite excluir esses pontos de saturação.

Fizemos uma análise estatística dos valores de R_2 dentro da ROI selecionada. Ela consiste em verificar os valores de R_2 de cada pixel, e organizá-los de acordo com um histograma, que representa a distribuição do número de voxels para um determinado valor de R_2 (Fig. 6.9).

Figura 6.9. Histograma dos valores de R_2 dentro da ROI selecionada. O valor apresentado dentro do histograma é a média (reta preta) e desvio padrão do histograma.

No caso do estudo da transferência de magnetização, as imagens com e sem o pulso de saturação são lidas e sobrepostas. O programa faz o cálculo do MTR pixel a pixel, utilizando a expressão $MTR = (S_{off} - S_{on})/S_{off}$. Em seguida o programa disponibiliza, no ambiente gráfico, um mapa de MTR do fantoma (**Fig. 6.10**). Podemos então selecionar uma ROI , e da mesma forma que na relaxometria, o programa gera um histograma relacionando os valores de MTR e o número de pixels, sendo, assim, obtidos o valor médio e o desvio padrão (**Fig. 6.11**).

Figura 6.10. Cálculo do MTR. O segundo tubo de ensaio apresenta uma ROI amarela e o quadrado vermelho destaca o botão do programa responsável pelo calculo do MTR.

Figura 6.11. Histograma dos valores de MTR dentro da ROI selecionada. O valor apresentado dentro do histograma é a média (reta preta) e desvio padrão do histograma.

Nos fantasmas de verificação de dose, as curvas de isodose foram traçadas utilizando os mapas de R_2 , e uma curva de calibração do gel. O

procedimento para a obtenção das curvas de isodose foi o mesmo descrito até então, em que selecionamos as *ROIs* nas imagens. Depois de gerados os mapas de R_2 , o programa apresenta um botão denominado “Isodose” (*Fig. 6.6*). Ao clicar esse botão o programa abre uma janela na qual inserimos os valores médios de R_2 calculados a partir da calibração do gel, ou seja, através dos tubos com diferentes valores de dose; os valores dos seus respectivos desvios padrões; e o valor de dose correspondente a cada valor de R_2 (*Fig. 6.12*).

Figura 6.12. Ambiente gráfico mostrando o mapa de R_2 e a janela “Entre com os Dados de Calibração” onde informamos ao programa a curva de calibração do gel. Para isso colocamos os valores de dose e os valores correspondentes de R_2 e seus respectivos desvios padrões.

Com os dados de calibração, o programa procura no mapa de R_2 (*Fig. 6.12*), valores dentro da faixa selecionada de R_2 , e desvio padrão, e atribui a eles uma cor. Por exemplo, vamos pegar todos os últimos valores das linhas brancas da janela “Entre com os dados de calibração”, 10, 13,30 e 0,24. 10 Gy é o valor de dose, 13,30 s^{-1} é o valor de R_2 que corresponde ao valor de dose

10 e 0,24 é o desvio padrão do valor 13,30. O programa escolhe a faixa de valores que vai de $(13,30 - 0,24)$ até $(13,30 + 0,24)$ e atribui a esses valores uma cor que corresponde à dose de 10 Gy. Feito isso o programa mostra os valores de isodose selecionados em termos de valores de dose selecionados anteriormente (barra de cores da figura 6.13).

Figura 6.13. Isodoses calculadas a partir dos dados da curva de calibração. A barra de cores corresponde a valores de dose, escolhidos na janela “Entre com os dados de calibração”.

O programa ainda permite que escolhamos o valor de dose a ser normalizado e as curvas de isodose que queremos visualizar (Fig. 6.13). E assim mostra as curvas de isodose em porcentagem (Fig. 6.14). Costumamos usar o valor de normalização como sendo o valor de dose calculado no build’up da irradiação.

Figura 6.14. Curvas de Isodose normalizadas para o valor de dose máximo, ou seja, o valor de dose no build'up.

Não fizemos as curvas de isodose utilizando técnica de *MT* porque a maioria das curvas de calibração utilizando os tubos *Vacutainer* não ficou linear, mostrando uma limitação do gel para essa técnica. Mostraremos as respostas obtidas no capítulo seguinte. Dessa forma, não serão feitas análises das simulações de tratamentos radioterápicos, utilizando a técnica de *MT*.

Capítulo 7

Etapa Experimental

O intuito dessa etapa foi aperfeiçoar o preparo e a composição do gel, além de utilizar as configurações mais adequadas de irradiação das amostras e das seqüências de pulso. Para otimizar esses procedimentos, e caracterizar o gel MAGIC, foram feitos vários testes, que serão detalhados ao longo deste capítulo, a seguir:

Teste Piloto: verificar se o gel proposto responde mesmo à radiação ionizante;

Teste do bloom da gelatina: Verificar se o bloom (consistência) da gelatina interferia na resposta do gel;

Teste do ponto de Fusão: resolver o problema da fusão do gel à temperatura ambiente;

Teste do consumo de oxigênio: verificar se a presença do sulfato de cobre aquoso e o ácido ascórbico, realmente, se ligam ao oxigênio, retirando-o da amostra.

Teste de linearidade e sensibilidade: para avaliar até que valores de dose o gel é linear e quanto sensível é à radiação ionizante.

Teste de reprodutibilidade: verificar se a resposta do gel à radiação é a mesma, quando amostras são preparadas da mesma forma, mas em dias diferentes, e são irradiadas sob as mesmas condições.

Teste da influência da luz visível na polimerização: verificar se a exposição das amostras de gel à luz visível, influenciava sua polimerização.

Teste da conservação da dose ao longo do tempo: verificar se a resposta de uma mesma amostra irradiada se alterava com o passar do tempo.

Cálculo do número atômico efetivo do gel: verificar se o gel tem número atômico efetivo próximo ao número efetivo da água.

Análise das seqüências utilizadas: avaliar se as seqüências usadas para R_2 e MT são adequadas para os objetivos deste trabalho.

Todas as imagens dos testes deste capítulo foram feitas utilizando as seqüências 1, 2, 3, 6 e 7 descritas no capítulo 5, seção 5.3, a saber: uma seqüência *Scout*, duas *Multi-Echo* (Relaxometria) e duas *Gradiente-Echo* (Transferência de Magnetização).

7.1 - Teste Piloto

Fizemos o primeiro gel seguindo o artigo de Gustavsson *et al.* (2003). A única mudança em relação à composição original foi a substituição da gelatina suína de 300 bloom, pela gelatina bovina de 250 bloom. O motivo para essa escolha foi a dificuldade de se obter a gelatina suína de 300 bloom, aqui no Brasil, e seu alto custo.

Esse teste piloto serviu pra avaliar se era viável utilizar o gel MAGIC como dosímetro, ou seja, verificar se ele respondia à radiação ionizante. O preparo do gel encontra-se descrito no capítulo 5, na seção 5.1, com a exceção de que nesse primeiro teste, não utilizamos o formaldeído. Sendo assim, substituímos a porcentagem em massa corresponde ao formaldeído (*tabela 5.1*) por água mili-Q.

Colocamos o gel em 4 tubos de ensaio de 12 cm de altura por 1 cm de diâmetro, que foram tampados com papel filme, e em 8 vidros cilíndricos pretos de 4 cm de altura e 1,5 cm de diâmetro, com tampa de borracha (*Fig. 7.1*).

Figura 7.1. Foto dos tubos de ensaio e dos vidros utilizados nesse primeiro teste.

Irradiamos as amostras, 3 dias após sua confecção, no acelerador linear de 4 MV (seção 5.2), com um campo de radiação de 20 x 20 cm² (*Fig. 7.2*), garantindo que o build'up fosse alcançado na parede dos tubos. Irradiamos os tubos de ensaio com doses de 1, 10, 15 e 20 Gy, e os vidros cilíndricos com 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 e 20 Gy.

Figura 7.2. Disposição dos tubos para irradiação do gel. Os números dentro dos vidros e tubos de ensaio correspondem aos valores de dose absorvida em cada caso.

Após a irradiação, já era possível visualizar a diferença entre os tubos de ensaio. Para as maiores doses, o gel encerrado no tubo ficava mais esbranquiçado, indicando, assim, maior grau de polimerização (*Fig. 7.3*).

Figura 7.3. Visualização de um tubo irradiado (mais esbranquiçado) e de um tubo não irradiado (mais transparente).

Adquirimos as imagens para o estudo de R_2 e MT , de acordo com os parâmetros discutidos anteriormente. As curvas de taxa de relaxação R_2 , em função da dose, obtidas pelo programa idealizado neste trabalho, geraram um ajuste linear com coeficiente de correlação de 99,6 % (**Fig. 7.4a**). As imagens de MT também ficaram boas, resultando num ajuste de 99,9 % (**Fig. 7.4b**).

As imagens dos vidros cilíndricos com tampa não ficaram boas, tanto para R_2 como para MT . Pelos tubos serem pretos, não foi possível visualizar o seu preenchimento com o gel no instante do preparo das amostras, o que implicou na entrada de oxigênio e consequentemente na inibição da polimerização, como pode ser observado na figura 7.5.

Figura 7.4. Primeiras curvas de calibração do gel MAGIC; (A) curva de R_2 em função da dose e; (B), MT em função da dose, dos tubos de ensaio irradiados com 1, 10, 15 e 20 Gy, em um acelerador linear de 4MV.

Figura 7.5. Primeiras imagens de MT (A) e Relaxometria (B). Na figura observamos os tubos de ensaio de 1, 10, 15 e 20 Gy em um corte axial. Percebemos que os vidros cilíndricos (parte da imagem em destaque na figura) não estavam totalmente preenchidos.

7.2 - Bloom da Gelatina

Artigos encontrados da literatura, como o de Gustavsson *et. al* (2003) utilizam gelatina 300 bloom na confecção do gel MAGIC. Aqui no Brasil, conforme mencionado anteriormente, essa gelatina é cara, e difícil de ser encontrada. A gelatina mais acessível é a de 250 bloom. Decidimos, então, verificar se o bloom (consistência) da gelatina influenciava na resposta do gel MAGIC a polimerização. Fizemos dois grupos de gel, um primeiro utilizando a

gelatina 250 bloom, que já vínhamos usando, e outro com uma gelatina de 300 bloom.

Os dois grupos de gel foram submetidos às mesmas condições de irradiação, aquisição e análise das imagens. Analisando as curvas da figura 7.6A, percebemos que o grupo de gel com a gelatina 250 bloom obteve coeficiente angular de 0,936, enquanto o gel com a gelatina de 300 bloom resultou num coeficiente angular de 0.674, ou seja, 39% de diferença na sensibilidade de um para o outro. Os dois grupos apresentaram coeficientes de correlação semelhantes. Já a análise utilizando a técnica de *MT* não apresentou resultados confiáveis (Fig. 7.6B).

Portanto, concluímos que o gel MAGIC com gelatina 250 bloom apresenta melhor sensibilidade para a faixa de dose de 0 a 20 Gy, em relação ao MAGIC com 300 bloom. É possível que esta tenha uma maior resistência à polimerização, face à irradiação.

Figura 7.6. (A) Gráfico de R_2 por dose do grupo de gel MAGIC utilizando gelatina 250 bloom e 300 bloom expostos à luz. A aquisição das imagens foi feita 3 dias após a irradiação dos tubos. O ajuste para o gel de 250 bloom resultou num coeficiente angular de 0,936 e um coeficiente de correlação de 0,996, enquanto o coeficiente angular para o gel de 300 bloom foi de 0,674 e o coeficiente de correlação de 0,997. (B) Gráfico de *MTR* por dose do grupo de gel MAGIC utilizando gelatina 250 bloom e 300 bloom expostos à luz. Novamente, a técnica de *MT* não correspondeu às expectativas.

7.3 - Ponto de Fusão do gel

Verificamos que o gel respondia à radiação ionizante, mas percebemos que ele derretia à temperatura ambiente, o que comprometeria sua resolução espacial, em simulações futuras de tratamentos radioterápicos. Desse modo,

na tentativa de aumentar o ponto de fusão do gel, resolvemos acrescentar formaldeído à sua composição [Madsen, et al., 1992]. Preparamos, então, uma amostra de gel *MAGIC* seguindo a tabela 5.1, e outras cinco amostras contendo concentrações diferentes de formaldeído (Tabela 7.1).

Tabela 7.1– Receita para 50 ml de gel MAGIC

Gel*	Água mili-Q (ml)	Gelatina 250 bloom (g)	Acido Metacrilico (g)	Sulfato de Cobre (g)	Acido Ascórbico (g)	Formaldeído (ml)
(0%)	42,00	4,1	2,95	$1 \cdot 10^{-3}$	$17,6 \cdot 10^{-3}$	---
(1%)	41,5	4,1	2,95	$1 \cdot 10^{-3}$	$17,6 \cdot 10^{-3}$	0,5
(1,5%)	41,25	4,1	2,95	$1 \cdot 10^{-3}$	$17,6 \cdot 10^{-3}$	0,75
(2%)	41,0	4,1	2,95	$1 \cdot 10^{-3}$	$17,6 \cdot 10^{-3}$	1,0
(2,5%)	40,75	4,1	2,95	$1 \cdot 10^{-3}$	$17,6 \cdot 10^{-3}$	1,25
(3%)	40,5	4,1	2,95	$1 \cdot 10^{-3}$	$17,6 \cdot 10^{-3}$	1,5

*A primeira coluna indica a porcentagem de formaldeído no gel MAGIC

As amostras foram colocadas em béqueres de 50 ml e resfriadas a 10°C. Depois de gelificados, os béqueres foram aquecidos e a temperatura monitorada por um termômetro digital, até o gel derreter (Tabela 7.2).

Tabela 7.2 – Ponto de fusão das amostras de gel.

Gel	0%	1%	1,5%	2%	2,5%	3%
Ponto de Fusão (°C)	25,0	24,5	26,5	27,0	29,0	69,0*

* Quando a temperatura chegou a 69°C a gelatina ficou com um aspecto viscoso, mas nem toda a gelatina estava na mesma temperatura.

Pela tabela 7.2, percebemos que o formaldeído aumenta, de fato, o ponto de fusão do gel. Mas precisávamos verificar se a presença do formaldeído no gel influenciaria a resposta à polimerização na sua irradiação. Dessa forma, duas novas amostras foram confeccionadas, uma com formaldeído a 3 % e outra sem. Escolhemos a concentração de 3 % dado ser

essa a porcentagem em que o ponto de fusão aumentou consideravelmente (*tabela 7.2*), o que garante que o gel não derreteria a temperatura ambiente.

Amostra foram dispostas em tubos *Vacutainer* de 5 ml, e gelificadas a 10°C. Em seguida, os tubos foram irradiados com a unidade de ^{60}Co do HCFMRP-USP, com um campo de radiação de 15 X 15 cm², e doses de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20 Gy, sendo que um tubo foi deixado sem irradiar. O intuito de deixar um tubo sem irradiar é suprimir a polimerização iniciada pelo complexo cobre-ascorbato, e estudar, somente, os efeitos da radiação na polimerização do gel devido à radiação ionizante. Por esse motivo, os valores de R_2 e MTR desses tubos não irradiados são subtraídos dos valores de R_2 e MTR dos tubos irradiados, respectivamente.

A partir das imagens adquiridas verificamos que a presença do formaldeído na amostra, não só não interferia na resposta do gel, como também melhorava a sensibilidade e a acurácia da curva de calibração. Podemos observar isso analisando a curvas da figura 7.7. Utilizando a seqüência de aquisição de imagens *Multi-Echo* com ecos múltiplos de 22,5 ms, observamos que o coeficiente angular da reta ajustada aumentou de 0,8 (*MAGIC* sem o formaldeído) para 0,92 (*MAGIC* com o formaldeído), ou seja, a sensibilidade do dosímetro aumentou em 15 %. Além disso o coeficiente de correlação foi maior e os erros de cada valor de dose foram menores no teste do gel *MAGIC* com formaldeído em relação ao teste sem o formaldeído. Observamos a mesma situação utilizando a seqüência *Spin-Echo* com TE s de 22, 60 e 120 ms. O teste com formaldeído apresentou maior coeficiente angular e de correlação, e menor erro nas medidas de dose que o teste sem o formaldeído.

As imagens de MT não ficaram boas (*Fig.7.8A*), por isso não foi possível fazer uma análise fiel do MTR (*Fig.7.8B*), o ruído da imagem foi alto e os valores crescentes esperados de MTR com o aumento da dose, não foram alcançados. Podemos fundamentar essa afirmação baseado na figura 7.5A, onde percebemos uma alteração crescente dos tons de cinza dos tubos da imagem com o aumento da dose absorvida, além do mais, a imagem 7.5A está menos ruidosa que a imagem 7.8A. Como os dois testes (*MAGIC* com o formaldeído e sem o formaldeído) resultaram em valores de MTR pouco

confiáveis, resolvemos incorporar o formaldeído ao gel, uma vez que este melhorou a resposta do gel à radiação, na análise feita por relaxometria.

Figura 7.7. Gráfico da taxa de relaxação R_2 em função da dose, para o grupo de gel MAGIC sem formaldeído, utilizando seqüência multi-echo com ecos múltiplos de 22,5 ms (canto superior esquerdo); para o grupo de gel MAGIC com formaldeído, utilizando seqüência multi-echo com ecos múltiplos de 22,5 ms (canto superior direito); para o grupo de gel MAGIC sem formaldeído, utilizando seqüência spin-echo com ecos de 22, 60 e 120 ms (canto inferior esquerdo); e para o grupo de gel MAGIC com formaldeído, utilizando seqüência spin-echo com ecos de 22, 60 e 120 ms (canto inferior direito).

Figura 7.8. (A) Imagem dos tubos de gel com MAGIC com e sem formaldeído, os números abaixo dos tubos indicam os valores de dose absorvida, percebemos uma imagem ruidosa. (B) Gráfico obtido para os dois conjuntos de tubos de MTR versus dose absorvida. Não podemos extrair nenhuma informação estatisticamente confiável dessa dispersão de pontos.

7.4 - Consumo de Oxigênio

Segundo Khan e Martell [*Khan e Martell, 1967*], a oxidação do ácido ascórbico é catalizada pelo cobre. Portanto, o intuito desse teste foi verificar se o ácido ascórbico catalizado, pelo sulfato de cobre aquoso, realmente remove o oxigênio livre da amostra de gel. Para isso preparamos uma amostra de gel MAGIC, e utilizamos um Oxímetro da marca YSI, modelo 52CE para medir a concentração do oxigênio ao longo do tempo. Colocamos 125 ml de gel MAGIC dentro de um Erlenmeyer de 125 ml. Utilizamos um agitador magnético, para agitar a amostra, e colocamos a ponta de prova do Oxímetro na boca do Erlenmeyer e a vedamos com parafilme para evitar a entrada de ar [*De Deene et al., 2002*] (Fig. 7.9). Fizemos a leitura da concentração de oxigênio durante 40 minutos e observamos que a concentração do oxigênio cai para zero nesse período (Fig. 7.10), comprovando a nossa hipótese.

Figura 7.9. Aparato montado para medir a concentração do oxigênio ao longo do tempo. A ponta de prova do oxímetro em contato com a amostra, agitada por um agitador magnético e tampada com um parafilme.

Figura 7.10. Concentração de oxigênio ao longo do tempo. Podemos perceber que a concentração de oxigênio na amostra de gel MAGIC tende a zero ao longo do período avaliado, de 40 min.

7.5 – Linearidade e Sensibilidade do gel

Para verificar a linearidade e a sensibilidade do gel *MAGIC*, preparamos uma amostra, que foram colocadas em 10 tubos diferentes. Irradiamos os tubos na unidade de Cobalto 60 do HC-FMRP-USP, com doses de 1 a 10 Gy, com intervalos de 1 Gy, e de 15 a 50 Gy em intervalos de 5 Gy, e um tubo foi deixado sem irradiar.

Nas imagens *Spin-Echo* e *Multi-Echo*, percebemos que o gel é linear até aproximadamente 10 Gy (**Fig. 7.11a**), apresentando coeficientes de correlação de 0,999 e 0,998 e coeficientes angulares de 0,97 e 0,76 para as seqüências *Spin-Echo* e *Multi-Echo*, respectivamente. A partir desse valor, até aproximadamente 20 Gy, ainda conseguimos ajustar uma reta com coeficientes de correlação de 0,994 e 0,997, e coeficientes angulares de 0,86 e 0,75 para as seqüências *Spin-Echo* e *Multi-Echo*, respectivamente (**Fig. 7.11b**). Contudo, a partir de 20 Gy a curva tende a saturar, demonstrado pelos valores dos ajustes, mostrando a limitação do gel para averiguar doses superiores a esse valor (**Fig. 7.12**).

Figura 7.11. (a) Ajuste linear até 10 Gy para as seqüências *Spin Echo* e *Multi Echo*. O coeficiente angular e o coeficiente de correlação do ajuste foram de, respectivamente, 0,97 e 0,999 para a *Spin Echo* e 0,76 e 0,998 para a *Multi Echo*; (b) Ajuste linear até 20 Gy para as seqüências *Spin Echo* e *Multi Echo*. O coeficiente angular e o coeficiente de correlação do ajuste foram de, respectivamente, 0,86 e 0,994 para a *Spin Echo* e 0,75 e 0,997 para a *Multi Echo*.

Figura 7.12. Valores de R_2 obtidos utilizando as seqüências *Spin Echo* e *Multi Echo* para doses até 50 Gy. A partir de 10 Gy a curva tende a uma saturação.

Novamente a análise de MT ficou ruim. Em geral, apesar dos valores de MTR tenderem a valores crescentes, à medida que aumentamos a dose, alguns pontos parecem ter comportamentos flutuantes (*Fig. 7.13*). Por isso não foi possível fazer um estudo com relação à linearidade e sensibilidade do gel, quando avaliado pela técnica de MT .

Figura 7.13. Valores de MTR em função da dose absorvida, para valores até 50 Gy. O gráfico possui uma tendência ao comportamento dos valores observados para R_2 (Fig. 7.10), mas apresenta muitos pontos flutuantes.

7.6 – Reprodutibilidade do gel

Mais quatro amostras de gel foram confeccionadas, em dias diferentes, utilizando, em todas elas, o mesmo procedimento, tendo sido mantidas as mesmas condições de temperatura e pressão. Submetemos as quatro

amostras às mesmas condições de irradiação e aquisição das imagens, e avaliamos a variação da curva de resposta, em função da dose absorvida, para valores de R_2 (Fig. 7.14a) e MTR (Fig. 7.14b).

Figura 7.14. Teste de reprodutibilidade do gel avaliado por medidas de R_2 (a) e MTR (b). As amostras 1, 2, 3 e 4 foram feitas, irradiadas e analisadas sob as mesmas condições.

Cada amostra foi encerrada em 6 tubos que foram irradiados de 2 a 10 Gy com intervalos de 2 Gy na unidade de Cobalto 60 do HCFMRP-USP e um tubo foi deixado sem irradiação.

Avaliamos os seguintes parâmetros, em todas as amostras: valores de R_2 e MTR correspondentes às doses de 4 e 10 Gy, e os coeficientes angulares das retas ajustadas. Para cada parâmetro, calculamos a variação máxima entre os valores avaliados utilizando a seguinte expressão:

$$\Delta Máxima^{(P)} = (V_{Máximo} - V_{Mínimo}) * 100 / (V_{máximo}), \quad (7.1)$$

sendo que $\Delta Máxima^{(P)}$ é a variação máxima, $V_{Máximo}$ é o valor máximo e $V_{Mínimo}$ é o valor mínimo do parâmetro (P) avaliado.

Para os valores de R_2 correspondentes a 4 e 10 Gy, encontramos $\Delta Máxima^{(4Gy)} = 44 \%$ e $\Delta Máxima^{(10Gy)} = 37 \%$, respectivamente. A $\Delta Máxima^{(coef. angular)} = 41 \%$. Para os valores de MTR correspondentes a 4 e 10 Gy,

encontramos $\Delta Máxima^{(4Gy)} = 77\%$ e $\Delta Máxima^{(10Gy)} = 58\%$, respectivamente. A $\Delta Máxima^{(coef. angular)} = 38\%$.

Em uma primeira análise, verificamos que os valores de $\Delta Máxima^{(P)}$ encontram-se muito altos, indicando que o gel não é reprodutível, sendo necessário fazermos uma curva de calibração para cada análise ou simulação de tratamento radioterápico.

7.7 - Influência da luz visível na Polimerização do Gel

Resolvemos verificar se a luz interferia na polimerização do gel e se ela induzia sua polimerização, pois apesar de não ser ionizante, a luz também é uma radiação, e alguns polímeros têm a luz como agente iniciador de polimerização. Fizemos, então, dois grupos de tubos, um escuro, que impedia a passagem da luz e outro normal. Submetemos os dois grupos às mesmas condições de irradiação, com doses de 1 a 20 Gy, aquisição e análises das imagens. Fizemos cinco análises correspondentes aos cinco cortes dos tubos *Vacutainer*, obtidos pela sequência *Multi-Echo* de 22,5 ms. Em cada corte, ajustamos uma curva de R_2 versus dose e MTR versus dose, para os tubos expostos e não expostos à luz. Avaliamos os coeficientes angular e de correlação em cada caso. Os valores máximos da diferença entre os coeficientes angulares do gel exposto e não exposto à luz encontram-se apresentadas na figura 7.15.

Analisando a figura 7.15A, percebemos que para os géis expostos à luz visível, obtivemos coeficientes angular e de correlação de 0,95 e 0,997, respectivamente. E para o gel sem exposição à luz visível, obtivemos coeficientes angular e de correlação iguais a 0,89 e 0,995, respectivamente. Pudemos perceber que a diferença nos coeficientes angulares foi de no máximo 6,7%, ou seja, a luz pouco interfere na polimerização do gel MAGIC. A avaliação da MT não ficou boa (*Fig. 7.15B*) e mais uma vez nenhuma conclusão foi extraída utilizando essa técnica.

Figura 7.15. (A) Gráfico de R_2 por dose do grupo de gel MAGIC exposto à luz visível (curva preta) e não exposto à luz visível (curva vermelha). A leitura foi feita 3 dias após a irradiação dos tubos, utilizando a sequência *Multi-Echo* com echos múltiplos de 22,5 ms. Podemos perceber que a diferença na sensibilidade entre o gel exposto e não exposto à luz visível é de no máximo 6,7 %. (B) Gráfico de MTR por dose do grupo de gel MAGIC exposto à luz visível (curva preta) e não exposto à luz visível (curva vermelha).

7.8 - Conservação da dose ao longo do tempo

Verificamos como a curva dose-resposta varia ao longo do tempo. Uma nova amostra de gel foi feita e irradiamos com doses de 0,5 a 5 Gy em intervalos de 0,5 Gy; de 6 a 10 Gy em intervalos de 1 Gy; e de 12 a 20 em intervalos de 2 Gy, na unidade de Cobalto 60 do HCFMRP-USP. Novamente, um tubo foi deixado sem irradiar como referência. As mesmas aquisições e análises das imagens foram realizadas a cada semana, por um período de um mês. Na avaliação desse teste, utilizando as medidas de R_2 (Fig. 7.16), verificamos que a sensibilidade e a precisão variaram pouco, de semana pra semana, e mesmo assim, não tinham um comportamento crescente ou decrescente.

Podemos utilizar a equação 7.1 aqui também para avaliar a variação máxima dos parâmetros, coeficiente de correlação e coeficiente angular. Encontramos os valores $\Delta Máxima^{(coef. angular)} = 2,7 \%$ e $\Delta Máxima^{(coef. de correlação)} = 0,1 \%$. Sendo assim, podemos concluir que o gel conserva a resposta à radiação ao longo do tempo, no período avaliado.

Figura 7.16. Avaliação da conservação da curva R_2 em função da dose absorvida ao longo do tempo. Não houve variação significativa no período de um mês de avaliação.

Novamente não foi possível fazer uma avaliação baseada no MTR , pois as curvas não apresentaram linearidade aceitável. A figura 7.17 ilustra o comportamento do MTR em função da Dose Absorvida na primeira semana do teste.

Figura 7.17. Comportamento da resposta de MTR em função da dose absorvida, na avaliação da conservação de resposta ao longo do tempo. Os valores de MTR apresentaram uma dispersão muito grande, com coeficiente de correlação igual a 0,779, por isso, achamos melhor não avaliar o teste por esse método.

7.9 – Cálculo do número atômico efetivo do gel

A água é o material padrão para a confecção de fantasmas usados em dosimetria. Entretanto, como estamos utilizando um material diferente da água, no caso o gel MAGIC, precisamos verificar se o material imita a água em três parâmetros: densidade de massa, número de elétrons por grama e número atômico efetivo.

O número atômico efetivo depende da composição atômica do material e da qualidade do feixe de radiação. Segundo a Agência Internacional de Energia Atômica (*International Atomic Energy Agency, IAEA*) para energias da ordem de mega-eletronvolts (MeV), utiliza-se a seguinte expressão para o cálculo [Podgorsad, 2005]:

$$Z_{eff} = \frac{\sum_i a_i \frac{Z_i^2}{A_i}}{\sum_i a_i \frac{Z_i}{A_i}},$$

em que a_i é a fração de massa do componente i , Z_i é o número atômico do componente i e A_i é a massa atômica do componente i .

Segundo o livro de Khan (2004), o número atômico efetivo pode ser calculado da seguinte forma:

$$Z_{eff} = \left(\sum_i a_i Z_i^{2,94} \right)^{1/2,94}$$

A Tabela 7.3 contém a composição da gelatina utilizada e seu número atômico efetivo as duas maneiras de obtenção do seu valor (IAEA e Khan).

Tabela 7.3. Composição da gelatina 250 bloom Gelita® utilizada na confecção do gel MAGIC e os respectivos números atômicos efetivos (Z_{eff}) calculados.

Aminoacido (AA)	Fração molar na gelatina (gAA/100gGelatina)	Fórmula Química	Peso Molecular (g/mol)	Z_{eff} (Khan)	Z_{eff} (IAEA)
Ac. Aspártico	4,20	H ₇ C ₄ O ₄ N	133	6,99	6,01
Treonina	1,47	H ₉ C ₄ O ₃ N	119	6,76	5,52
Serina	2,87	H ₇ C ₃ O ₃ N	105	6,92	5,76
Ac. Glutâmico	9,25	H ₉ C ₅ O ₄ N	147	6,86	5,79
Prolina	13,38	H ₉ C ₅ O ₂ N	115	6,50	5,28
Glicina	25,49	H ₅ C ₂ O ₂ N	75	6,90	5,76
Alanina	8,79	H ₇ C ₃ O ₂ N	89	6,70	5,44
Valina	2,05	H ₁₁ C ₅ O ₂ N	117	6,43	5,05
Metionina	0,37	H ₁₁ C ₅ O ₂ NS	149	6,85	5,20
Isoleucina	1,36	H ₁₃ C ₆ O ₂ N	131	6,33	4,93
Leucina	2,72	H ₁₁ C ₅ O ₂ N	117	6,33	4,93
Tirosina	0,48	H ₁₁ C ₉ O ₃ N	181	6,91	5,48
Fenilalanina	2,10	H ₁₁ C ₉ O ₂ N	165	6,32	5,28
Histidina	0,67	H ₉ C ₆ O ₂ N ₃	155	6,55	5,59
Lisina	3,24	H ₁₄ C ₆ O ₂ N ₂	146	6,37	5
Arginina	7,18	H ₁₄ C ₆ O ₂ N ₄	174	6,47	5,26
Hidroxilisina	1,00	H ₁₃ C ₆ O ₃ N ₂	231	6,58	5,32
Hidroxiprolina	12,90	H ₉ C ₅ O ₃ N	131	6,7	5,55
GELATINA	100	-----	2424	6,75	5,59

A tabela 7.4 contém a composição do gel MAGIC, o numero atômico efetivo, a densidade de elétrons por massa e a densidade de massa.

Tabela 7.4. Cálculo do Z_{eff} para o MAGIC

Componentes	Porcentagem no gel MAGIC (%)	Fórmula Química	Massa Molecular (g/mol)	Z_{eff} (Khan)	Z_{eff} (IAEA)
Água	84	H ₂ O	18	7,42	5,67
Gelatina	8,2	Múltiplos Aminoácidos	2924	6,75	5,59
Acido Ascórbico	$35,2 \cdot 10^{-3}$	C ₆ H ₈ O ₆	176,13	7,05	6,16
Sulfato de Cobre Aquoso	$2,0 \cdot 10^{-3}$	CuSO ₄ . 5H ₂ O	149,5	18,41	12,036
Acido Metacrílico	5,9	C ₄ H ₆ O ₂	86,09	6,62	5,47
Formaldeído	1,85	CH ₂ O	30,03	6,95	5,78
MAGIC	100	-----	3383,7	7,41	5,67

Podemos perceber que pelos, dois métodos, o número atômico efetivo do gel MAGIC se equipara com o número atômico efetivo da água, que é o material padrão utilizado em dosimetria. Já era esperada essa proximidade uma vez que a maior parte da composição do gel é água.

7.10 - Análise das seqüências de aquisição utilizadas

Com as diversas análises que fizemos e as curvas de sinal versus tempo ao echo, nas análises de R_2 (tanto nas seqüências *Spin-Echo*, quanto nas *Multi-SE*), pudemos perceber que a amostra de gel respondia bem com echos superiores a 45 ms. Por outro lado, echos próximos a 22 ms resultavam em pontos com grande desvio em relação à reta ajustada, em tubos irradiados com baixas doses (menores que 5 Gy) (*Fig. 7.18*). Confirmamos isso com a figura 7.19, em que a diferença de ajuste utilizando, e não utilizando, o TE de 22 ms é de 31 % para tubos de dose baixa (1 Gy, por exemplo) e 4% para tubos com doses altas (50 Gy, por exemplo). Por isso, resolvemos descartar aquisições com esses echos. Outra observação feita foi que echos superiores a 100 ms eram desnecessários para se obter um bom ajuste das curvas, em especial porque para doses muito altas (acima de 20 Gy), ocorre saturação do sinal

detectado (*Fig. 7.18*). Um outro motivo é o tempo desnecessário de uso do tomógrafo para obter pontos que não seriam fundamentais na obtenção de um ajuste linear confiável.

Figura 7.18. A figura a esquerda é um gráfico ajustado do logaritmo da intensidade média do sinal pelo TE, para a análise de um tubo irradiado com 1 Gy, utilizando a sequência Multi-Echo com 16 echos múltiplos de 22,5 ms. Percebemos que o ponto em destaque tem um desvio muito grande em relação à reta ajustada. A figura a direita é a mesma análise feita para um tubo irradiado com 50 Gy. Percebemos que para valores superiores a 100 ms, a curva tende a uma saturação.

Figura 7.19. Análise de tubos irradiados com 1 e 50 Gy utilizando a seqüência Spin-Echo com ecos de 22, 60 e 120 ms. Na parte superior da figura, observamos um ajuste linear utilizando os 3 ecos da seqüência, para os tubos de 1 Gy (canto superior esquerdo) e 50 Gy (canto superior direito). Na parte inferior, excluimos o ponto correspondente ao eco de 22 ms, nos dois casos, 1 Gy (canto inferior esquerdo) e 50 Gy (canto inferior direito). Podemos observar que a exclusão desse ponto altera o coeficiente angular da reta ajustada de 3,6378 para 2,7757, ou seja, uma diferença de 31%, para o tubo irradiado com 1 Gy, e 33,353 para 32,1030, ou seja, uma diferença de 4%, para o tubo irradiado com 50 Gy.

Pelas curvas de R_2 versus dose absorvida percebemos que a seqüência Spin-Echo resultava em curvas com melhor acurácia e melhor sensibilidade que as curvas obtidas com seqüência *Multi-Echo* (Fig. 7.7). Portanto, a partir de certo momento, as aquisições de R_2 se limitaram às seqüências *Spin-Echo*, com ecos de 40, 70 e 100 ms, suficientes para se obter um ajuste linear com alto coeficiente de correlação, tanto para doses baixas, quanto para doses altas.

As seqüências de *MT* não se mostraram confiáveis nos teste que foram feitos nessa etapa, o que fez com que abortássemos a idéia de utilizar a técnica de *MT*, pelo menos por hora, como ferramenta na avaliação da distribuição de dose 3D no gel MAGIC neste manuscrito.

Capítulo 8

Etapa de Simulação

Com a maneira de preparo das amostras de gel (*tabela 5.1*) e aquisição de imagens definidas (seqüência 5 do capítulo 5: seqüência *SE* com ecos de 40, 70 e 100 ms), passamos a fantomas maiores, para avaliar a distribuição espacial, 3D, de dose. Uma irradiação foi realizada para a obtenção de uma curva de PDP (Seção 1.7), e em seguida simulamos algumas configurações de campo e as comparamos qualitativamente com a mesma simulação feita no software de planejamento virtual *TPS*[®]. Em cada simulação feita neste capítulo, preparamos fantomas de calibração (baseados nos tubos *Vacutainer*) para relacionarmos as doses absorvidas com os valores de R_2 obtidos. Escolhemos os valores de calibração de 0 a 10 Gy, com intervalos de 1 Gy.

8.1 – Obtenção de curvas de PDP e isodoses para campo único

Para esse teste utilizamos o fantoma de simulação de 16 cm de altura e 7 cm de diâmetro (recipiente a esquerda na figura 6.5). O fantoma foi irradiado com uma dose de 8 Gy, calculada a 0,5 cm de profundidade em relação a superfície do fantoma, com um campo 7 X 7 cm², na unidade de Cobalto-60 do HCFMRP-USP. O feixe foi incidido diretamente na parte circular do fantoma com diâmetro de 7 cm. Em seguida, foram adquiridos 32 cortes axiais, com 5 mm de espessura, ao longo da direção longitudinal do fantoma (16 cm), para ajustarmos uma curva de PDP. Fizemos também cinco cortes sagitais de 10 mm para avaliar as curvas de isodose. Processamos as imagens adquiridas no software descrito no capítulo 6 e obtivemos as curvas de PDP (*Fig. 8.1*) e isodoses (*Fig. 8.2*).

Calculamos as curvas de PDP baseado na aquisição das imagens, ou seja, posicionamos o primeiro dos 32 cortes axiais, de maneira a coincidir com

a extremidade do fantoma, onde o feixe radiação foi incidido. Comparamos os valores de R_2 obtidos nessa análise com os valores obtidos na curva de calibração. Nesse caso, normalizamos os valores de R_2 , pelo valor de R_2 para a dose de 8 Gy. Sendo assim, o valor de R_2 para 8 Gy corresponde à dose máxima, ou seja, 100%. Traçamos uma curva de porcentagem de dose em função da profundidade, e a comparamos com os valores esperados para a unidade de Cobalto-60 do HCFMRP-USP (*Fig. 8.1*).

Figura 8.1. Gráfico da Porcentagem de Dose em função da profundidade, para o experimento feito com o gel (pontos pretos), normalizado para o valor de R_2 correspondente a 8 Gy na curva de calibração, e para valores esperados seguindo as medidas dosimétricas da unidade de Cobalto-60 do HCFMRP-USP. Apesar de a curva experimental ter se comportado como uma curva de PDP, a profundidade de build'up ocorreu em torno de 20 ± 5 mm.

Estranhamente, o build'up da curva experimental aconteceu em 20 ± 5 mm (O erro de 5 mm é devido à incerteza da espessura de aquisição dos cortes axiais nas imagens) quando o valor de build'up esperado para energia de 1,25 MeV (^{60}Co) é 5 mm, ou seja um deslocamento de 300 % em relação ao valor esperado. Mesmo assim o valor de máxima dose foi um valor R_2 diferente do valor R_2 obtido na curva de calibração para a dose de 8Gy. O valor de R_2 para 8Gy, obtido pela curva de calibração, aconteceu em 50 mm de profundidade (*Fig. 8.1*), que pode ser devido à possível inibição à polimerização do gel, nessa região do build'up experimental. A hipótese de contaminação por oxigênio foi descartada, uma vez que o fantoma foi irradiado com o feixe incidindo na base do recipiente, ou seja, uma região que não tem contato com o meio externo, o que não acontece com regiões próximas à tampa do

recipiente, onde existe uma contaminação por oxigênio, ilustrada pelo último ponto da curva da figura 8.1, que tem um valor inferior ao esperado.

As imagens dos 5 cortes sagitais resultaram em curvas de isodoses analisadas no software do Matlab, também normalizada para 8 Gy (*Fig.8.2*). Podemos observar as curvas de isodose, como se o feixe de radiação fosse incidido de baixo para cima na figura 8.2. Conforme já discutido anteriormente, o valor de dose máximo aconteceu em 50 mm. Não dispomos de uma escala de profundidade nesse caso, mas podemos observar no corte C da figura 8.2, que a curva de 100 % ocupa aproximadamente um terço do fantoma, e como este possui 160 mm de profundidade, podemos inferir que realmente o valor de normalização ocorreu a aproximadamente 50 mm da superfície.

Figura 8.2. Cortes sagitais (A, B, C, D e E) na avaliação da curvas de isodoses para uma irradiação de campo único de $7 \times 7 \text{ cm}^2$ com o valor de dose máximo de 8 Gy calculado a 5 mm da superfície do fantoma, feita numa Unidade de Cobalto 60. Os cortes foram adquiridos com uma seqüência SE com $TEs = 40, 70$ e 100 ms , com espaçamento de 10 mm entre eles. A barra colorida no canto inferior esquerdo da figura é uma escala de cores em função da porcentagem de dose absorvida.

Comparamos o corte sagital da figura 8.2C com a simulação feita no *TPS®* de um mesmo campo $7 \times 7 \text{ cm}^2$, normalizado pela dose máxima (*Fig. 8.3*). Observamos que as curvas analisadas no fantoma apresentam as mesmas formas de isodoses. Porém, os valores de porcentagem de dose das curvas não são perfeitamente coincidentes. Novamente, é possível que algum processo inibidor à polimerização tenha acontecido na região do build'up do fantoma. A escala de cores da figura 8.3A é dada pelo número de pixels. Mas,

como o tamanho de pixel efetivo é de 1,56 mm, podemos avaliar a profundidade das isodoses.

Figura 8.3. (A) Curva de isodose obtidas do fantoma, pelo software do Matlab, para uma irradiação de um campo único de 7 X 7 cm², com dose de 8 Gy calculada na superfície utilizando a energia de 1,25 MeV (⁶⁰Co). As imagens foram adquiridas utilizando uma sequência SE de TE= 40, 70 e 100ms com pixel efetivo de 1,56 mm. (B) Curvas de isodose para uma simulação para as mesmas configurações de irradiação no TPS®.

8.2 – Teste de um Filtro de 45°

Avaliamos o formato das curvas de isodose obtidas pelo gel quando irradiado com um filtro de 45°. Irradiamos o fantoma de simulação de 10 cm de altura e 14 cm de diâmetro (recipiente ao centro da figura 6.5) com uma dose de 5 Gy na superfície, e um campo de radiação de 5 X 5 cm². Fizemos aquisições sagitais em 18 cortes do fantoma com espaçamento de 5 mm, e analisadas da mesma forma descrita anteriormente, de modo a obter as curvas de isodose ao longo dos cortes (*Fig. 8.4*).

Figura 8.4. Curvas de isodoses para uma irradiação utilizando um filtro em cunha de 45°, com um campo de radiação 5 X 5 cm² e com dose de 5 Gy calculada a 5 mm da superfície. As letras A-M representam 13 cortes sagitais espaçados de 5 mm, utilizando uma seqüência de aquisição de imagens SE com ecos de 40, 70 e 100 ms. A barra colorida no canto inferior esquerdo da figura é uma escala de cores em função da porcentagem de dose absorvida.

A intenção de apresentar os cortes em uma figura no formato de um mosaico (*Fig. 8.4*) é dar uma noção de distribuição de dose espacial. Podemos perceber no corte *A* que a fatia analisada é adjacente aos limites do campo, por isso, poucas curvas de isodoses são observadas, e têm porcentagens baixas, em torno de 20 %. Essa é uma região provavelmente de penumbra do Cobalto. No corte *B* já conseguimos visualizar curvas próximas a 50%. À medida que os cortes são percorridos, as curvas de isodoses têm valores mais altos, como, por exemplo, no corte *D*, no qual conseguimos visualizar curvas na faixa de 70 a 90 %.

Fizemos uma simulação no *TPS*[®] dessa configuração e comparamos com o corte *G* da figura 8.4 (*Fig. 8.5*). Escolhemos o corte *G*, pois ele está localizado no centro do campo de irradiação e a simulação no *TPS*[®] foi feita nessa localização.

Figura 8.5. (A) Curva de isodose obtidas do fantoma, para uma irradiação de um campo único de 5 X 5 cm², utilizando um filtro do tipo cunha de 45°, com dose de 5 Gy calculada a 5 mm da superfície utilizando a energia de 1,25 MeV (⁶⁰Co). As imagens foram adquiridas utilizando uma sequência *SE* de *TE*= 40, 70 e 100ms com pixel efetivo de 1,56 mm. (B) Curvas de isodose para uma simulação para as mesmas configurações de irradiação no *TPS*[®].

Podemos observar que as curvas de isodose se assemelham muito, com exceção para a curva de 100 % que é um pouco menor na simulação virtual, mesmo assim a reprodução do gel para esse caso foi consideravelmente satisfatória.

8.3 – Irradiação com 4 campos

Irradiamos o fantoma de simulação com 4 campos de $5 \times 5 \text{ cm}^2$, cada um com uma dose de 1,5 Gy, calculada a uma profundidade de 7 cm, o que resulta numa dose de 6 Gy no centro do fantoma. As disposições dos campos na irradiação foram duas composições paralelos-opostos, perpendiculares entre si. A irradiação foi feita na unidade de cobalto 60 do HCFMRP-USP. Já podemos perceber a composição de campos após a irradiação (*Fig. 8.6*).

Figura 8.6. Foto do fantoma irradiado com uma composição de 4 campos $5 \times 5 \text{ cm}^2$, utilizando energia de 1,25 MeV. A tampa do fantoma foi retirada somente para melhor visualizar a composição de campos.

Adquirimos 8 cortes axiais, espaçados de 10 mm. As isodoses encontradas pelo Matlab encontram-se na figura 8.7.

Figura 8.7. Cortes axiais (A-H) na avaliação da curvas de isodoses para uma composição de 4 campos de radiação de 5 X 5 cm² com o valor de dose de 1,5 Gy calculado a 7 cm superfície do fantoma, resultando numa dose central de 6 Gy, utilizando energia de 1,25 MeV. Os cortes foram adquiridos com uma seqüência SE com T_E s = 40, 70 e 100 ms, com espaçamento de 5 mm entre eles. A barra colorida no canto inferior esquerdo da figura é uma escala de cores em função da porcentagem de dose absorvida.

Novamente apresentamos os cortes em uma figura na forma de um mosaico (*Fig.8.7*), para se ter uma idéia da distribuição 3D de dose. Os cortes A e H representam a região de penumbra dos feixes, uma vez que são visualizadas poucas isodoses de baixos valores. No restante encontram-se os campos de radiação, com isodoses maiores. Seleccionamos o corte E, localizado no eixo central das composições de campo e comparamos com uma simulação feita no TPS, com as mesmas configurações de irradiação (*Fig.8.8*).

Figura 8.8. (A) Curva de isodose obtidas do fantoma, para uma irradiação de uma composição de 4 campo de $5 \times 5 \text{ cm}^2$ perpendiculares entre si, com uma dose de 1,5 Gy calculada a 7 cm da superfície, resultando em uma dose central de 6 Gy, utilizando a energia de 1,25 MeV (^{60}Co). As imagens foram adquiridas utilizando uma sequência SE de $TE = 40, 70$ e 100ms com pixel efetivo de 1,56 mm. (B) Curvas de isodose para uma simulação para as mesmas configurações de irradiação no TPS®.

Percebemos que, para essa simulação, o formato das curvas de isodoses obtidas e seus valores foram parecidos nas duas análises. A composição de campos feita no gel não ficou exatamente perpendicular e centrado, por um erro de localização no instante em que o gel foi irradiado. Mas podemos concluir que o gel respondeu de forma satisfatória para essa configuração.

8.4 – Irradiação com 2 campos perpendiculares

Nessa configuração utilizamos dois campos de $6 \times 6 \text{ cm}^2$, perpendiculares entre si, com uma dose calculada de 3 Gy a 7 cm de profundidade, utilizando o acelerador Linear de 4 MV do IRMEV de Ribeirão Preto. Portanto a curva de 100 % corresponde ao valor de 6 Gy. Fizemos 15 cortes axiais igualmente espaçados de 5 mm. As curvas de isodose obtidas desses cortes encontram-se na figura 8.9.

Figura 8.9. Cortes axiais (A-N) na avaliação da curvas de isodoses para uma composição de 2 campos de radiação de $6 \times 6 \text{ cm}^2$ com o valor de dose de 3 Gy calculado a 7 cm superfície do fantoma, resultando numa dose central de 6 Gy. O fantoma foi irradiado num acelerador de 4MV. Os cortes axiais foram adquiridos com uma sequência SE com $TEs = 40, 70$ e 100 ms , com espaçamento de 5 mm entre eles. A barra colorida no canto inferior esquerdo da figura é uma escala de cores em função da percentagem de dose absorvida.

Comparamos o corte / da figura 8.9 com uma simulação semelhante no TPS (Fig. 8.10). Novamente percebemos que as curvas de isodose se

assemelham nas duas simulações. As curvas analisadas do gel aparecem mais distorcidas porque se trata de uma simulação prática, com diversas fontes de erro, como, por exemplo, o posicionamento do fantoma no aparelho de radioterapia e no tomógrafo de ressonância. Enquanto a simulação virtual é menos susceptível a erros desse tipo. Talvez, os campos, nessa configuração, não estivessem exatamente perpendiculares e o corte apresentado não fosse exatamente o corte central causando essas distorções.

Figura 8.10. (A) Curva de isodose obtidas do fantoma, para uma irradiação de uma composição de 2 campos de $6 \times 6 \text{ cm}^2$ perpendiculares entre si, com uma dose de 3 Gy calculada a 7 cm da superfície, resultando em uma dose central de 6 Gy, utilizando im acelerador de 4 MV. As imagens foram adquiridas utilizando uma sequência SE de $TE = 40, 70$ e 100 ms com pixel efetivo de $1,17 \text{ mm}$. (B) Curvas de isodose para uma simulação para as mesmas configurações de irradiação no *TPS*[®].

8.5 – Irradiação com 3 campos

Essa última simulação feita, além de avaliar os formatos das curvas de isodoses, visou também fazer uma comparação entre uma configuração de irradiação utilizando duas energias diferentes. Para tal, dois fantasmas exatamente iguais foram preparados com o mesmo o gel.

Irradiamos o primeiro fantoma com energia de $1,25 \text{ MeV}$ do ^{60}Co . Para tal, utilizamos 3 campos de radiação $5 \times 5 \text{ cm}^2$, sendo que, em cada um calculamos um valor de 2 Gy a 7 cm de profundidade, totalizando uma curva de 6 Gy na dose máxima de 100%. A configuração utilizada foi um campo perpendicular a uma composição de campos paralelos-opostos. O outro fantoma foi irradiado da mesma forma, só que pelo acelerador linear de 10 MV do HCFMRP.

As imagens dos dois fantasmas também foram adquiridas e processadas da mesma maneira. As curvas de isodoses obtidas pelo Matlab encontram-se nas figuras 8.11 e 8.12, para o fantoma irradiado com a unidade de Cobalto 60 e com o acelerador linear de 10 MV, respectivamente. Os 2 campos, que formam a composição paralelos-opostos, encontram-se na posição horizontal na figura 8.11, e vertical na figura 8.12. O motivo para isso ter ocorrido, foi o posicionamento rotacionado na bobina de aquisição das imagens. O outro campo, o terceiro, está posicionado com se estivesse incidindo de cima para baixo na figura 8.11 e como se estivesse incidindo da esquerda para direita na figura 8.12. Percebemos isso pela atenuação de cores nas escalas das figuras.

Figura 8.11. Cortes axiais (A-L) na avaliação da curvas de isodoses para uma composição de 3 campos de radiação de $5 \times 5 \text{ cm}^2$ com o valor de dose de 2 Gy calculado a 7 cm superfície do fantoma, resultando numa dose central de 6 Gy, utilizando uma energia de 1,25 MeV. Os cortes axiais foram adquiridos com uma sequência SE com $TEs = 40, 70$ e 100 ms , com espaçamento de 5 mm entre eles. A barra colorida no canto inferior esquerdo da figura é uma escala de cores em função da porcentagem de dose absorvida.

Figura 8.12. Cortes axiais (A-L) na avaliação da curvas de isodoses para uma composição de 3 campos de radiação de $5 \times 5 \text{ cm}^2$ com o valor de dose de 2 Gy calculado a 7 cm superfície do fantoma, resultando numa dose central de 6 Gy, utilizando um acelerador linear de 10 MV. Os cortes axiais foram adquiridos com uma sequência SE com $TEs = 40, 70$ e 100 ms , com espaçamento de 5 mm entre eles. A barra colorida no canto inferior esquerdo da figura é uma escala de cores em função da porcentagem de dose absorvida.

Observamos, em uma primeira avaliação da figuras 8.11 e 8.12, a melhor homogeneidade de dose na simulação feita no acelerador linear. Isso era

esperado uma vez que o feixe de Cobalto 60 apresenta uma penumbra maior que o feixe de um acelerador linear. Nesse caso também comparamos as duas simulações com simulações virtuais feitas no *TPS*. Comparamos o corte *F* da figura 8.11 com simulação semelhante no *TPS* (Fig.8.13) e o corte *H* da figura 8.12 com simulação semelhante no *TPS* (Fig. 8.14).

Figura 8.13. (A) Curva de isodose obtidas do fantoma, para uma irradiação de uma composição de 3 campo de 5 X 5cm² perpendiculares entre si, com uma dose de 2 Gy calculada a 7 cm da superfície, resultando em uma dose central de 6 Gy, utilizando a energia de 1,25 MeV (⁶⁰Co). As imagens foram adquiridas utilizando uma sequência *SE* de *TE*= 40, 70 e 100ms com pixel efetivo de 1,17 mm. (B) Curvas de isodose para uma simulação para as mesmas configurações de irradiação no *TPS*®.

Figura 8.14. (A) Curva de isodose obtidas do fantoma, para uma irradiação de uma composição de 3 campo de 5 X 5cm² perpendiculares entre si, com uma dose de 2 Gy calculada a 7 cm da superfície, resultando em uma dose central de 6 Gy, utilizando o acelerador linear de 10 MV. As imagens foram adquiridas utilizando uma sequência *SE* de *TE*= 40, 70 e 100ms com pixel efetivo de 1,17 mm. (B) Curvas de isodose para uma simulação para as mesmas configurações de irradiação no *TPS*®.

Analisando a figura 8.13 e 8.14 percebemos que as curvas simuladas no fantoma e no simulador virtual apresentam formatos muito parecidos. Contudo,

não conseguimos enxergar as curvas de 100% nas análises feitas pelo MATLAB. Ela não aparece bem definida como aparece na simulação virtual. Não conseguimos explicar o porquê dessa falha. Mas inferimos que o gel possa não ter sensibilidade para encontrar possíveis pontos quentes, ou que, o programa no MATLAB, ainda não se encontra adequado para efetuar cálculos para doses altas.

De maneira geral, as simulações feitas com o gel MAGIC corresponderam às expectativas. Conseguimos reproduzir o formato das curvas de isodose em todos os casos, embora em algumas simulações, como a de 3 campos, utilizando o acelerador linear, e a PDP, utilizando a unidade de Cobalto, não conseguimos observar as doses de 100%.

Considerações Finais e Perspectivas

Neste trabalho desenvolvemos, otimizamos e caracterizamos o gel MAGIC utilizando principalmente a técnica de relaxometria, para futuras aplicações em dosimetria. Os primeiros testes utilizando *MT* resultaram em curvas de calibração perfeitamente lineares, o que nos criou uma expectativa de utilizar a técnica para avaliar distribuição de dose. Uma possível explicação seria a presença de formaldeído nas amostras. Contudo, análises posteriores do gel, com e sem o formaldeído, resultaram em imagens com baixos níveis de confiança. No decorrer dos testes alguns parâmetros de aquisição das imagens foram alterados e mesmo assim, não conseguimos obter imagens confiáveis. Desse modo, resolvemos focar o trabalho nas medidas de relaxometria, que vinham apresentando resultados contundentes e promissores.

O acréscimo de formaldeído fez com que pudéssemos trabalhar tranquilamente, mesmo em temperaturas ambiente altas (35 a 40°C), sem nos preocuparmos com a fusão do gel. Além disso, a adição do formaldeído, fez com que a sensibilidade do gel, aumentasse em 15%.

O gel se mostrou linear para doses de até 20 Gy, com desvios padrões pequenos em relação aos valores medidos. O gel ainda não está com valores aceitáveis de reprodutibilidade, necessitando sempre de uma curva de calibração para poder ser avaliado. Desse modo, pretendemos melhorar o gel com relação a sua reprodutibilidade, almejando implantá-lo em um serviço de radioterapia.

Apesar do teste do Oxímetro ter comprovado que os níveis da concentração de oxigênio tendem ao valor nulo, na prática, a porção do gel próxima às tampas dos fantomas, fossem eles os tubos *Vacutainer* ou os cilindros com tampa hermética, sempre apresentaram contaminação. Concluimos, portanto, que o gel não pode ficar em contato com o oxigênio depois de confeccionado, pois esse inibe a polimerização dos monômeros do

ácido metacrílico. Mas, a inibição não atrapalha as medidas e simulações, pois essa parte contaminada é desprezada na avaliação das doses.

O cálculo do número atômico efetivo do gel MAGIC foi bem próximo ao número atômico efetivo da água, não necessitando de fatores de correções para avaliar a dose.

As simulações de tratamentos de radioterapia mostraram-se bastante promissoras, uma vez que na maioria dos casos simulados as curvas de isodose se comportaram da mesma forma que o esperado. Contudo, necessitamos, ainda, fazer algumas alterações no software desenvolvido neste trabalho para podermos fazer uma análise mais realista das simulações. Em vista, almejamos processar as curvas obtidas de isodoses para serem apresentadas somente por linhas ao invés de nuances de cores, delimitando melhor os valores de isodose. Pretendemos, também, criar uma ferramenta que nos permitirá aferir, com precisão, as profundidades das isodoses nos fantomas. Uma outra perspectiva é fazer uma renderização dos cortes, ou seja, criar as curvas de isodoses para serem visualizadas em três dimensões ao invés de serem apresentadas em cortes.

Com relação à técnica de *MT*, pretendemos continuar trabalhando as seqüências de aquisição e análise das imagens, a fim de complementar os resultados da relaxometria.

Referências

[Andrews, et al., 1957] Andrews HL, Murphy RE and LeBrun EJ (1957) Gel dosimeter for depth dose measurements *Rev. Sci. Instrum.* **28** 329–32

[Appleby e Leghrouz, 1991] Appleby A and Leghrouz A (1991) Imaging of radiation dose by visible color development in ferrous-agarose-xylene orange gels. *Med. Phys.* **18** 309–12.

[Baldock, et al., 1998] Baldock C, Burford R P, Billingham N C, Wagner G S, Patval S, Badawi R D and Keevil S F. (1998) Experimental procedure for the manufacture of polyacrylamide gel (PAG) for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry. *Phys. Med. Biol.* **43** (3) 695–702.

[Baldock, et al., 2001] Baldock C, Harris P J, Piercy A R and Healy B (2001) Experimental determination of the diffusion coefficient in two-dimensions in ferrous sulphate gels using the finite element method *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.* **24** 19–30.

[Baldock, dosgel2004] DOSGEL 2004 *Preliminary Proceedings of the 3rd International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry (Ghent, Belgium).*

[Bidgood e Horii, 1992] Bidgood WD, Horii SC (1992) Introduction to the ACR-NEMA DICOM Standard. *Radiographics* **12** (2): 345-355.

[Day, et al., 1950] Day MJ and Stein G (1950) Chemical effects of ionizing radiation in some gels. *Nature* **166** 146–7.

[de Boer, 2000] de Boer RW (2000) Magnetization Transfer Contrast part 1: MR physics. *Philips Medical Systems, BEST, THE NETHERLANDS.*

[de Boer1, 2000] de Boer RW (2000) Magnetization Transfer Contrast part 2: Clinical Applications. *Philips Medical Systems, BEST, THE NETHERLANDS.*

[De Deene Y. et al., 1998] De Deene Y, De Wagter C, Van Duyse B, Derycke S, De Neve W and Achten E (1998) Three dimensional dosimetry using polymer gel and magnetic resonance imaging applied to the verification of conformal radiation therapy in head-and-neck cancer *Radiother. Oncol.* **48** 283–91.

[De Deene, et al., 2000] De Deene Y, De Wagter C, Van Duyse B, Derycke S, Mersseman B, De Gersem W, Voet T, Achten E and De Neve W. (2000) Validation of MR-based polymer gel dosimetry as a preclinical three-dimensional verification tool in conformal radiotherapy *Magnet Reson. Med.* **43** 116–25

[De Deene, et al, 2002] De Deene Y, Hurley C, Venning, Vergote K, Mather M, Healy BJ, Baldock C (2002) A basic study of some normoxic polymer gel dosimeters. *Phys. Med. Biol.* **47** (19) 3441-3463.

[De Deene, et al.,2006] De Deene Y, Vergote K, Claeys C and DeWagter C (2006) The fundamental radiation properties of normoxic polymer gel dosimeters: a comparison between a methacrylic acid based gel and acrylamide based gels. *Phys. Med. Biol.* **51** 653–73.

[Eisberg e Resnick, 1979] Eisberg R e Resnick R (1979) Física Quântica: Átomos, Moléculas, Sólidos, Núcleos e Partículas. Tradução. Ed. Campos.

[Fong, et al., 2001] Fong P M, Keil D C, Does M D and Gore J C (2001) Polymer gels for magnetic resonance imaging of radiation dose distributions at normal room atmosphere. *Phys. Med. Biol.* **46** (12) 3105–3113.

[Fricke e Morse, 1927] Fricke H and Morse S (1927) The chemical action of roentgen rays on dilute ferrous sulfate solutions as a measure of radiation dose *Am. J. Roentgenol. Radium Therapy Nucl. Med.* **18** 430–2.

[Gochberg, et al, 2001] Gochberg DF, Fong PM, Gore JC (2001) Studies of magnetization transfer and relaxation in irradiated polymer gels – interpretation of MRI-based dosimetry. *Phys. Med. Biol.* **46** (3) 799-811.

[Gochberg, et al.,2003] Gochberg DF, Fong PM , Gore JC. (2003). A quantitative study of magnetization transfer in MAGIC gels. *Phys. Med. Biol.* **48** (21) N277-N282.

[Gore, et al., 1984] Gore JC, Kang YS and Schulz RJ (1984) Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging. *Phys. Med. Biol.* **29** (10) 1189–1197.

[Guillermine, et al., 2003] Guillermine C, Gschwind R, Makovicka L, Novotny J, Spevacek V, Cechak T (2003) Determination of 3D dose distribution by PAG and Monte-Carlo simulations. *Nuclear Instruments & Methods In Physics Research Section B-Beam Interactions With Materials And Atoms* **207** (2): 124-130.

[Gustavsson, et al., 2003] Gustavsson H, Karlsson A, Back SAJ, Olsson LE, Haraldsson P, Engstrom P, Nystrom H (2003) MAGIC-type polymer gel for three-dimensional dosimetry: Intensity-modulated radiation therapy verification. *Medical Physics* **30** (6): 1264-1271.

[Hilts, et al., 2004] Hilts M, Jirasek A, Duzenli C (2004) Effects of gel composition on the radiation induced density change in PAG polymer gel dosimeters: a model and experimental investigations *Phys. Med. Biol.* **49** (12) 2477-2490.

[Ibbott, et al., 1997] Ibbott GS, Maryanski MJ, Eastman P, et al. Three-dimensional visualization and measurement of conformal dose distributions using magnetic resonance imaging of BANG polymer gel dosimeters. (1997) *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **38** (5) 1097-1103.

[Johns, 1983] Johns HE e Cunningham JR (1983) The Physics of Radiology, 4th ed., Charles C. Thomas, Springfield, IL.

[Khan, 1984] Khan FM (1984) The Physics of Radiation Therapy. Ed. Williams e Wilkins. Baltimore. USA.

[Khan & Martell, 1967] Khan MMT e Martell AE (1967) Metal íon and metal chelate catalyzed oxidation of ascorbic acid by molecular oxygen: I. Cupric and ferric ion catalyzed oxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **89**.

[Lepage, et al., 2001] Lepage M, Jayasakera PM, Back SAJ, et al. Dose resolution optimization of polymer gel dosimeters using different monomers. (2001) *Phys. Med. Biol.* **46** (10): 2665-2680.

[Lepage, et al, 2002] Lepage M, McMahon K, Galloway GJ, De Deene Y, Back SAJ, Baldock C (2002) Magnetization transfer imaging for polymer gel dosimetry. *Phys. Med. Biol.* **47** (11) 1881-1890.

[Madsen, et al., 1992] Madsen EL, Zagzebski JA e Frank GR (1982) Oil-in-gelatin Dispersions for use as Ultrasonically Tissue-Mimicking Materials. *Ultrasound in Medicine and Biology* **8** (3) 277-287.

[Mano & Mendes, 1999] Mano EBS e Mendes LC (1999). Introdução a polímeros ed. Edgard Blucher Ltda.

[Maryanski, et al., 1993] Maryanski MJ, Gore JC, Kennan RP and Schulz RJ (1993) NMR relaxation enhancement in gels polymerized and cross-linked by ionizing radiation: a new approach to 3D dosimetry by MRI *Magn. Reson. Imaging* **11** (2) 253–258.

[Maryanski, et al., 1994] Maryanski M J, Schulz R J, Ibbott G S, Gatenby J C, Xie J, Horton D and Gore J C (1994) Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer-gel dosimeter *Phys. Med. Biol.* **39** (9) 1437–55.

[Novotny, et al., 2001] Novotny J, Spevacek V, Dvorak P, et al. (2001) Energy and dose rate dependence of BANG-2 polymer-gel dosimeter *Medical Physics* **28** (11): 2379-2386.

[Novotny1, et al., 2001] Novotny J, Spevacek V, Dvorak P, et al. (2001) Three-dimensional polymer gel dosimetry: basic physical properties of the dosimeter *Radiation Physics And Chemistry* **61** (3-6) 255-258.

[Senden et al., 2006] Senden RJ, De Jean P, McAuley KB and Schreiner LJ (2006) Polymer gel dosimeters with reduced toxicity: a preliminary investigation of the NMR and optical dose–response using different monomers. *Phys. Med. Biol.* **51** 3301–14.

[Sled, 2000] Sled JG (2000) Quantitative Imaging of Magnetization Transfer Parameters in Vivo Using MRI, *Tese de Doutorado*.

[Sled & Pike, 2001] Sled JG and Pike B (2001) Quantitative Imaging of Magnetization Transfer Exchange and Relaxation Properties In Vivo Using MRI. *Magnetic Resonance In Medicine* **46** 923-931.

[Smith e Ranallo, 1989] Smith HJ e Ranallo FN (1989) A non-mathematical approach to basic MRI. Ed. Medical Physics Publishing Corporation. Madison, Wisconsin.

[Venning, et al., 2005] Venning AJ, Hill B, Brindha S, Healy BJ and Baldock C (2005) Investigation of the PAGAT polymer gel dosimeter using magnetic resonance imaging. *Phys. Med. Biol.* **50** 3875–88.

[Wolff, et al., 1989] Wolff SD, Balaban RS (1989) Magnetization Transfer Contrast (MTC) and Tissue Water Proton Relaxation In Vivo. *Magnetic Resonance in Medicine* **10** (1) 135-144.