UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS - FFCLRP
DEPARTAMENTO DE FÍSICA

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

**Dosimetria gel polimérica usando imagem de
ressonância magnética para aplicação em Radioterapia**

Ana Luíza Quevedo Ramos da Silva

RIBEIRÃO PRETO - SP
2018

ANA LUÍZA QUEVEDO RAMOS DA SILVA

**Dosimetria gel polimérica usando imagem de
ressonância magnética para aplicação em Radioterapia**

Tese apresentada ao Departamento de Física da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Área de concentração: Física Aplicada à Medicina e Biologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Patrícia Nicolucci.

VERSÃO CORRIGIDA

RIBEIRÃO PRETO - SP
2018

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

Catálogo da Publicação

Departamento de Física

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da

Universidade de São Paulo

Da Silva, Ana Luíza Quevedo Ramos

Dosimetria gel polimérica usando imagem de ressonância magnética para aplicação em Radioterapia

180p.:il.; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada ao Departamento de Física da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Área de concentração: Física Aplicada à Medicina e Biologia.

Orientadora: Prof^a.Dr^a. Patrícia Nicolucci

PALAVRAS-CHAVE: Gel MAGIC-*fm*, Dosimetria em Radioterapia, Imagem de Ressonância Magnética.

*Dedico esse trabalho aos meus pais,
familiares e amigos...*

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço à Deus por tudo. Chegar até aqui não foi fácil: desde a graduação foram mais de 10 anos. Foram vários os momentos de lutas, mas a persistência e a fé foram maiores. A vontade de vencer e graças a Sua ajuda, essa luta foi vencida. Muito obrigada!

À minha orientadora Profa. Dra. Patrícia Nicolucci. Não posso dizer que você foi “só” uma orientadora. Me lembro perfeitamente da nossa primeira conversa e a amizade foi recíproca desde o primeiro momento. Obrigada pelos ensinamentos, pelas discussões pela parceria, por confiar em mim. Foi uma honra ter sido sua aluna desde o mestrado. Agradeço, diariamente, por ter você no meu caminho e quero ter sua amizade para sempre. Você será, para sempre, o meu espelho e o meu exemplo. Muito obrigada por tudo!

Aos meus pais e meu irmão que sempre estiveram ao meu lado, nos momentos de alegria e nos nem tão alegres também. Que foram a minha base, o meu alicerce desde sempre. Essa vitória também é de vocês.

Ao Prof Dr John C Gore que me aceitou desde o primeiro momento como aluna em Nashville (EUA), para a realização do meu sonhado doutorado sanduíche na *Vanderbilt University*, no *Institute of Imaging Science*. Obrigada pelos ensinamentos, pela orientação e pelo apoio.

Ao Zongliang Zu, professor assistente de pesquisa no *Institute of Imaging Science*, pela paciência em realizar junto comigo as medidas de ressonância magnética em Nashville, pelas discussões durante o tempo em que estive lá. Ao Eugene Lui, aluno de pós-doutorado no *Institute of Imaging Science*, muito obrigada pelas discussões e auxílio.

Ao Prof Dr Luciano Bachmann, Prof Dr Grégoire Jean-François Demets e Prof Dr Carlos Garrido, obrigada por todas as discussões que tivemos ao longo de todo o trabalho. A ajuda de vocês foi fundamental.

Aos meus avós que sempre estiveram me apoiando em cada retorno para casa, muito obrigada. Aos dois avôs e a tia que não estão mais presentes fisicamente aqui, tenho certeza que lá de cima estão felizes por mais essa conquista. Vô Ricardo, vô Avelino e tia Tânia, vocês foram exemplos para mim. Essa conquista também é de vocês.

Aos meus tios e primos que carinhosamente me recebiam em todas as voltas para casa, muito obrigada. O carinho e o apoio de vocês fazem a diferença na minha vida.

À Sandra Andrade que tantas vezes foi meu porto seguro quando diariamente conversava comigo. Obrigada pela sua amizade, pelo apoio que mesmo a distância, fez e faz toda diferença na minha vida. Essa vitória também é sua!

Aos amigos que o CIDRA me deu ao longo desses anos: Dra Cassiana, Laurinha, Franciely, Eduardo, Gislaine, Cristiano, Thatiane, Mirko, as duas Fernandas, Camila, Vinicius, Miriã, Matheus, Danny. A batalha foi mais leve, graças ao apoio de vocês. Muito obrigada pela amizade de cada um. Vocês são especiais!

À Alice Sancinetti e Mariana Carballeda, que graças a tecnologia que nos aproxima sempre, permite que não perdêssemos o contato. Nós podíamos passar tempo sem nos encontrarmos, mas todas as vezes que nos víamos, era como se revivêssemos os bons tempos que nos encontrávamos diariamente. A amizade e o carinho de vocês são coisas raras! Obrigada por tudo, sempre.

Ao Setor de Radioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, em especial ao Físico Leandro Federiche Borges que desde a época do meu mestrado, se prontamente se dispôs a realizar todas as minhas irradiações. Muito obrigada!

À Guozhen Luo pelas irradiações na *Vanderbilt Clinic* e ao Dr. Edvaldo Galhardo pelas irradiações na *University of Arkansas for Medical Sciences, Radiation Oncology Center*. Muito obrigada!

Aos funcionários da Ressonância Magnética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, pela atenção e disponibilidade em realizar as minhas leituras no aparelho. Muito obrigada!

Aos professores do Departamento de Física dessa universidade, que tive a oportunidade de conviver durante esses anos, pelos ensinamentos. Aos funcionários do Departamento de Física dessa Universidade, em especial à Nilza, Aziani, Carlos Renato, Serginho, Elcio, Carlão. Obrigada pelo carinho com que vocês sempre me trataram.

À CAPES pelo apoio financeiro. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

E a todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho, o meu muito obrigada.

RESUMO

Da Silva, Ana Luíza Quevedo Ramos. **Dosimetria gel polimérica usando imagem de ressonância magnética para aplicação em Radioterapia**. 2018. 180f. Tese (Doutorado) – Departamento de Física, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

A dosimetria em radioterapia é importante para garantir a igualdade entre a dose prescrita e a dose entregue ao paciente. Devido às inovações tecnológicas dos aparelhos de radioterapia e das técnicas de tratamento, aumentou-se a dose entregue nas regiões lesionadas. A dosimetria gel polimérica tem se mostrado promissora no controle da qualidade de fontes de radioterapia. O objetivo desse trabalho foi desenvolver um dosímetro gel, *MAGIC-fm*, para aplicações em dosimetria em Radioterapia e estudando características de sua resposta dosimétrica. O entendimento da construção da resposta dosimétrica, do processo de polimerização e da composição elementar do gel foi realizado através de imagem por ressonância magnética, em intensidades de campo magnético de 3T, 7T e 9,4T, com sequências de leitura de dispersão em $T_{1\rho}$, Espectroscopia Resolvida no Tempo, *Pulse Size Ratio*, Relaxometria em T2 e Efeito Overhauser Nuclear. Embora o dosímetro desenvolvido não tenha apresentado dispersão em $T_{1\rho}$, com essa sequência foi possível determinar R1 e R2, que podem ser utilizados em dosimetria. Através das análises de espectroscopia, verificou-se a contribuição de cada elemento do gel na resposta dosimétrica. O aparecimento de efeitos NOE conforme o aumento da dose, mostrou-se promissora para detecção de dose em gel dosimétrico. O gel *MAGIC-fm* apresentou sensibilidade 40% maior que a formulação original do gel *MAGIC-f*, além de saturação de resposta acima de 50 Gy. Utilizando-se a técnica de relaxometria avaliou-se a dependência de resposta com a energia e a taxa de dose em feixes de fótons e elétrons tipicamente utilizados em tratamentos de radioterapia. O processo de calibração do dosímetro foi estudado, concluindo-se que o uso de objetos simuladores com tamanhos similares aqueles de interesse clínico devem ser usados. Uma aplicação de dosimetria em fonte de braquiterapia de alta taxa de dose de ^{192}Ir foi realizada, com resultados comparados com dados do sistema de planejamento. Os resultados apresentaram concordância em mais de 95% dos pontos das regiões analisadas, incluindo regiões de alta dose, concluindo-se que o gel desenvolvido, *MAGIC-fm*, é promissor no controle da qualidade de fontes de radioterapia.

Palavras-chave: Gel *MAGIC-fm*, Dosimetria em Radioterapia, Imagem de Ressonância Magnética.

ABSTRACT

Da Silva, Ana Luíza Quevedo Ramos. **Polymeric dosimetry gel using magnetic resonance imaging for application in Radiotherapy.** 2018. 180f. Thesis (Ph.D.) – Departamento de Física, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Dosimetry in radiotherapy is important to ensure equality between the prescribed dose and the delivered dose to the patient. Due to the technological innovations of the radiotherapy machines and the treatment techniques, increased the delivered dose in the injured regions. Polymer gel dosimetry has shown promising in the quality control of radiotherapy sources. The purpose of this work was to develop a dosimeter gel, MAGIC-*fm*, for applications in dosimetry in Radiotherapy and to study characteristics of its dosimetric response. The understanding of dosimetric response construction, the polymerization process and the gel elemental composition was performed by magnetic resonance imaging at magnetic field intensities of 3T, 7T and 9.4T, with reading sequences of $T_{1\rho}$ dispersion, Time-Resolved Spectroscopy, Pulse Size Ratio, T2 Relaxometry and Nuclear Overhauser Effect. Although the developed dosimeter did not present $T_{1\rho}$ dispersion, with this sequence it was possible to determine R1 and R2, which can be used in dosimetry. Through the spectroscopy analyzes, the contribution of each gel element in the dosimetric response was verified. The appearance of NOE effects as the dose increased, was shown to be promising for dosimetric gel dose detection. The MAGIC-*fm* gel showed 40% sensitivity higher than the original MAGIC-*f* gel formulation, in addition to response saturation above 50 Gy. Using the relaxometry technique, the dependence of energy and dose rate response on photon and electron beams typically used in radiotherapy treatments was evaluated. The dosimeter calibration process was studied, concluding that the use of phantoms with similar sizes of those of clinical interest should be used. An application of dosimetry in a high dose rate ^{192}Ir brachytherapy source was performed, with results compared with data from the planning system. The results showed a concordance in more than 95% of the points of the analyzed regions, including regions of high dose, concluding that the developed gel, MAGIC-*fm*, is promising in the quality control of radiotherapy sources.

Keywords: MAGIC-*fm* Gel, Radiotherapy Dosimetry, Magnetic Resonance Imaging.

Lista de Figuras

Figura 1: Números de novos casos absolutos e percentuais, dos respectivos tipos de cânceres para (a) população masculina e (b) população feminina, para os anos de 2018-2019.....	4
Figura 2: Porcentagens de dose em profundidade em função das profundidades, utilizando campo de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ e distância da fonte à superfície de 100 cm, para feixes de (a) elétrons (adaptada de GERBI, 2006) e (b) fótons de 4 à 25 MV e ^{60}Co (adaptada de PODGORSK, 2005).....	6
Figura 3: Equipamentos de (a) Cobalto-60 do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, (b) raios-X de ortovoltagem (obtido em http://www.medicalexpo.com/prod/xstrahl/product-75120-558495.html) e (c) acelerador linear (obtido em https://www.varian.com/pt-br/oncology/products/treatment-delivery/truebeam-radiotherapy-system).....	8
Figura 4: Representação de tipos de tratamentos que podem ser realizados utilizando fontes de braquiterapia (a) esôfago, traquéia, (b) próstata e (c) mama.....	10
Figura 5: Alguns aplicadores que podem ser utilizados em tratamentos que utilizam fontes de Braquiterapia (a) uterina, (b) ginecológica, (c) próstata e (d) superficial.....	11
Figura 6: Dosímetros (a) termoluminescentes, (b) câmara de ionização do tipo Farmer e (c) filme radiocrômico.....	12
Figura 7: Objetos simuladores contendo gel polimérico MAGIC-f. A região esbranquiçada corresponde ao local irradiado.....	14
Figura 8: Fórmula estrutural do ácido metacrílico.....	17
Figura 9: Processo esquemático de transferência de saturação por troca química (Adaptado de Wu <i>et al</i> , 2006).....	22
Figura 10: Processo esquemático da aplicação dos pulsos na sequência de $T_{1\rho}$ (Adaptado de WÁNG <i>et al</i> , 2015).....	25
Figura 11: Curva típica de materiais que possuam dispersão em T1rho (Adaptado de Cobb <i>et al</i> , 2014).....	26
Figura 12: Processo esquemático da interação do pulso de radiofrequência em um modelo aproximado do gel (Adaptada de http://mriquestions.com/magnetization-transfer1.html).....	28
Figura 13: Dimensões da fonte de ^{192}Ir usada em tratamentos de braquiterapia (adaptado de Baltas e colaboradores).....	29
Figura 14: Mapas de R2 de objetos simuladores irradiados em uma fonte de braquiterapia utilizando (a) todos os TEs e (b) o mapa de T2 fornecido pela máquina.....	30

Figura 15: Bobinas de cabeça com (a) 8 e (b) 32 canais usadas para a leitura do gel.....	32
Figura 16: Posições em que foram realizados os cortes no objeto simulador.....	32
Figura 17: Imagens ponderadas em T2 dos cortes para a bobina de cabeça de 8 canais à 4 cm, 8 cm, 12 cm e 16 cm, para as sequências (a) 1, (b) 2 e (c) 3.....	33
Figura 18: Valores médios de R2 para os raios das esferas, quando foi utilizada a bobina de 8 canais, para os cortes à (a) 4 cm, (b) 8 cm, (c) 12 cm e (d) 16 cm da base do objeto simulador.....	35
Figura 19: Imagens ponderadas em T2 dos cortes para a bobina de cabeça de 32 canais à 4 cm, 8 cm, 12 cm e 16 cm, para as sequências (a) 1, (b) 2 e (c) 3.....	36
Figura 20: Valores médios de R2 para os raios das esferas, quando foi utilizada a bobina de 32 canais, para os cortes à (a) 4 cm, (b) 8 cm, (c) 12 cm e (d) 16 cm da base do objeto simulador.....	37
Figura 21: Valores médios de R2 para os raios das esferas, quando foi utilizada a bobina de 32 canais, para os cortes à (a) 4 cm, (b) 8 cm, (c) 12 cm e (d) 16 cm da base do objeto simulador.....	39
Figura 22: Objeto simulador do tipo Vacutainer™	40
Figura 23: Vista lateral da caixa de acrílico utilizada nas leituras.....	41
Figura 24: Comparação entre os mesmos objetos simuladores, utilizando (a) bobina de 8 canais e (c) bobina de 32 canais.....	41
Figura 25: Valores de R2 médios máximos em função do tamanho do <i>pixel</i> e da sequência analisada (a) na região de máxima dose e (b) na região em que a dose foi prescrita, envolvendo os três objetos simuladores irradiados.....	43
Figura 26: Valores de R2 em função da temperatura de polvilhamento da gelatina, utilizando-se as três sequências de leitura.....	46
Figura 27: Valores de R2 em função da massa de gelatina, para as três sequências de leitura.....	47
Figura 28: Valores de R2 em função do volume da solução de Sulfato de Cobre Pentahidratado, utilizando as três sequências de leitura.....	48
Figura 29: Valores de R2 quando se variou a massa de Ácido Ascórbico, utilizando as três sequências de leitura.....	49
Figura 30: Valores de R2 em função da variação de volume de Ácido Metacrílico, utilizando as três sequências de leitura.....	50

Figura 31: Valores de R2 quando se variou o volume do Formaldeído, para as três sequências utilizadas nesse trabalho.....	51
Figura 32: Curvas de calibração, envolvendo a formulação convencional, utilizando a bobina de (a) 8 canais e (b) 32 canais.....	53
Figura 33: Curvas de calibração, envolvendo a formulação modificada, utilizando a bobina de (a) 8 canais e (b) 32 canais.....	54
Figura 34: Sensibilidades do gel em função das sequências de leitura, para as duas bobinas, quando se utilizou (a) formulação convencional e (b) formulação modificada.....	56
Figura 35: (a) Aparato experimental utilizado para a determinação do raio de girção e (b) o esquema da posição dos constituintes do experimento e (b) esquema da posição dos constituintes do experimento.....	59
Figura 36: Intensidades de luz espalhada em função dos ângulos para o gel MAGIC- <i>fm</i>	60
Figura 37: Diagrama de Zimm para o gel MAGIC- <i>fm</i>	61
Figura 38: Raios de girção em função da dose para o gel MAGIC- <i>fm</i>	62
Figura 39: Valores de R2 em função da dose, quando irradiado na fonte de ¹⁹² Ir de alta taxa de dose.....	63
Figura 40: Relação entre o sinal dosimétrico (R2) e o raio de girção (R_g) em função da dose.....	63
Figura 41: a) Objeto simulador utilizado para as análises da taxa de dose (b) guia de acrílico utilizado no momento da irradiação (c) conjunto do objeto simulador e o guia de acrílico utilizado nas irradiações com fonte de braquiterapia.....	66
Figura 42: Mapas de R2, no plano central da fonte, para as taxas de dose (a) 2,85 Gy/s, (b) 2,93 Gy/s, (c) 3,00 Gy/s, (d) 3,75 Gy/s e (e) 5,48 Gy/s.....	67
Figura 43: Sinais dosimétricos em função da distância.....	69
Figura 44: Valores de R2 em função das taxas de doses analisadas, na posição de dosimetria de referência em dosimetria em braquiterapia.....	70
Figura 45: (a) Acelerador Novalis ^{TX} que foi utilizado nas irradiações com feixe de fótons e (b) vista lateral da amostra fixada na placa de água sólida e as dimensões do campo de irradiação.....	72
Figura 46: Mapas de R2 no corte à 1,5 cm da base do objeto simulador, na direção axial, para os feixes de (a) 6 MV, (b) 10 MV e (c) 15 MV.....	73

Figura 47: Curvas de dose-resposta e os ajustes lineares para as taxas de dose analisadas, quando foram utilizados os feixes de (a) 6 MV, (b) 10 MV e (c) 15 MV.....	75
Figura 48: Sensibilidades para cada energia, para cada taxa de dose, quando foi utilizado feixe de fótons.....	77
Figura 49: Respostas do dosímetro gel polimérico MAGIC- <i>fm</i> em função da taxa de dose, para feixes de 6, 10 e 15 MV, quando foi irradiado com 5 Gy, 10 Gy e 20 Gy.....	78
Figura 50: Variações de resposta do gel em função da dose, para todas as taxas de doses analisadas, quando se utilizou feixe de fótons.....	79
Figura 51: Dependência energética, para as doses analisadas nesse trabalho, para a taxa de dose de 300 UM/min.....	80
Figura 52: Acelerador TrueBeam utilizado nas irradiações com elétrons e o posicionamento da amostra para a irradiação.....	81
Figura 53: Mapas de R2 obtidos à 3,0 cm da base, na direção axial do objeto simulador, para os feixes com energias de (a) 6 MeV, (b) 9 MeV, (c) 12 MeV, (d) 16 MeV e (e) 20 MeV.....	83
Figura 54: Curvas de dose-resposta e os ajustes lineares para as respectivas taxas de dose, quando foram utilizadas as energias (a) 6 MeV, (b) 9 MeV, (c) 12 MeV, (d) 16 MeV e (e) 20 MeV de elétrons.....	85
Figura 55: Sensibilidades para cada energia para cada taxa de dose quando foi utilizado feixe de elétrons.....	89
Figura 56: Valores de R2, para cada energia e taxa de dose, quando os objetos simuladores foram irradiados com 5 Gy, 10 Gy e 20 Gy.....	89
Figura 57: Intervalos entre as maiores e menores respostas do gel, quando se utilizou feixe de elétrons.....	90
Figura 58: Dependência energética, para as doses analisadas nesse trabalho, para o feixe de 300 UM/min.....	91
Figura 59: (a) Tomógrafo de 9,4T e (b) bobina de animal, com 38 mm de diâmetro interno.....	92
Figura 60: Dispersão em $R_{1\rho}$ dos objetos simuladores irradiados em um acelerador linear com feixe de fótons.....	93
Figura 61: Comparações utilizando 5, 6 e 7 frequências para os cálculos de (a) R1, (b) concentração do soluto e (c) taxa de troca química.....	94
Figura 62: Objetos simuladores irradiados com (a) pH 2,80, (b) pH 3,10 (original) e (c) pH 4,16.....	97

Figura 63: Curvas de dispersão de $R_{1\rho}$ para o gel MAGIC- <i>fm</i> com (a) pH 2,80, (b) pH 3,10 (original) e (c) pH 4,16.....	98
Figura 64: Dispersão em $R_{1\rho}$ em função das doses, para os pHs analisados, para as frequências de travamento do spin (a) 0 Hz, (b) 100 Hz, (c) 177,8 Hz, (d) 316 Hz, (e) 562 Hz, (f) 1000 Hz, (g) 1778,3 Hz e (h) 3162,3 Hz. Em (i) é apresentada a sensibilidade das frequências centrais em função dos pHs.....	100
Figura 65: (a) R1, (b) R2, (c) Concentração de Solute e (d) taxa de troca química, para os três diferentes valores de pHs.....	105
Figura 66: Objetos simuladores contendo as soluções de Glicose de 200 mM, com pHs 4,95 e 7,00.....	108
Figura 67: Curva de $R_{1\rho}$ em função das frequências de travamento de spin, para as soluções de Glicose.....	109
Figura 68: Curvas de dispersão em $R_{1\rho}$, obtidas para o gel MAGIC- <i>fm</i> , utilizando o tomógrafo de 7T.....	110
Figura 69: Valores de (a) R1, (b) R2, (c) concentração de soluto e (d) taxa de troca química, em função da dose.....	111
Figura 70: Curvas de dispersão em $R_{1\rho}$ para os objetos simuladores irradiados, em função das frequências de travamento de spin, quando se utilizou o tomógrafo de 3 T.....	113
Figura 71: Comparação entre os valores de R2 obtidos, através da dispersão de $T_{1\rho}$ e de uma sequência multi spin echo.....	116
Figura 72: Espectro de próton do sinal normalizado em função da frequência da água para esse monômero.....	117
Figura 73: Espectro de próton do sinal normalizado em função da frequência da água, para o gel MAGIC- <i>fm</i> (a) sem irradiar (0 Gy) e (b) irradiado com 7,5 Gy.....	118
Figura 74: Intensidades dos sinais do pico de CH ₃ em função da dose.....	119
Figura 75: Diagrama da sequência utilizada para detecção de CEST e NOE no gel MAGIC- <i>fm</i>	120
Figura 76: Espectros-Z que foram adquiridos com (a) 0,5 μ T, (b) 1,0 μ T e (c) 1,5 μ T....	121
Figura 77: MTR_{ASSIM} em função das frequências, quando foi utilizado (a) 0,5 μ T, (b) 1,0 μ T e (c) 1,5 μ T.....	123
Figura 78: MTR_{REX} em função das frequências, quando foi utilizado (a) 0,5 μ T, (b) 1,0 μ T e (c) 1,5 μ T.....	124
Figura 79: Espectros-Z de cada composto do gel MAGIC- <i>fm</i>	125

Figura 80: PSR em função da dose.....	126
Figura 81: Objetos simuladores utilizados (a) do tipo Vacutainer™, com 1,1 cm de diâmetro e 4 ml e (b) cilíndrico, com 6 cm de diâmetro e 250 ml.....	128
Figura 82: disposição dos objetos simuladores e do aplicador e distância entre eles, durante a irradiação.....	129
Figura 83: Mapa de R2 referente ao objeto simulador de 4 ml do tipo Vacutainer™.....	130
Figura 84: R2 em função da dose para objetos simuladores Vacutainer™ de 4 ml.....	131
Figura 85: Mapa de R2 referente ao objeto simulador de 200 ml utilizado para a construção da curva de calibração.....	131
Figura 86: Média dos valores de R2 em função das distâncias.....	132
Figura 87: Valores de dose do sistema de planejamento e a resposta do gel (R2), em função da distância.....	132
Figura 88: Curva de calibração do gel MAGIC- <i>fm</i> obtida, utilizando um objeto simulador de 200 ml.....	133
Figura 89: Comparação entre a curva de dose-resposta do gel nos objetos simuladores de 4 ml e 200 ml.....	133
Figura 90: Curva de calibração para a região de resposta linear.....	136
Figura 91: Dimensões da fonte de ¹⁹² Ir, modelo Microselectron V2.....	137
Figura 92: (a) a distância entre os aplicadores e (b) disposição dos aplicadores, quando foi realizada a tomografia computadorizada.....	138
Figura 93: Objeto simulador utilizado nas análises.....	138
Figura 94: Mapa de R2 utilizado para a determinação da curva de calibração.....	139
Figura 95: Média dos valores de R2 em função da distância.....	140
Figura 96: Valores de dose original e interpolados em função das distâncias, referentes ao sistema de planejamento.....	141
Figura 97: Curva de calibração do gel MAGIC- <i>fm</i>	141
Figura 98: Coeficiente de calibração em função da distância.....	142
Figura 99: Local em que será obtido o perfil de dose (a) no sistema de planejamento e (b) na imagem por ressonância magnética.....	143

Figura 100: Perfis dos valores relativos de R2 sem corrigir, coeficiente de calibração, valores de R2 corrigidos pelo coeficiente de calibração, sistema de planejamento e diferença absoluta em função da distância.....	144
Figura 101: Local em que será obtido o perfil de dose (a) no sistema de planejamento e (b) na imagem por ressonância magnética.....	144
Figura 102: Perfis dos valores relativos de R2 sem corrigir, valores de R2 corrigidos pelo coeficiente de calibração, sistema de planejamento e diferença absoluta em função da distância.....	145
Figura 103: Local em que será obtido o perfil de dose (a) no sistema de planejamento e (b) na imagem por ressonância magnética nuclear.....	146
Figura 104: Perfis dos valores relativos de R2 sem corrigir, valores de R2 corrigidos pelo coeficiente de calibração, sistema de planejamento e diferença absoluta em função da distância.....	147

Lista de Tabelas

Tabela 1: Profundidades de máxima dose ($z_{\max}$) para os feixes de fótons e elétrons mostrados nas figuras 2(a) e (b).....	7
Tabela 2: Isótopos utilizados em tratamentos clínicos de braquiterapia, suas energias médias e tempo de meia vida (Rivard <i>et al</i> 2017, Podgorsak 2005).....	10
Tabela 3: Reagentes e as quantidades absolutas e concentração em massa, para a obtenção de 100 ml do gel MAGIC- <i>f</i> , em sua formulação original.....	16
Tabela 4: Variações analisadas cada reagente e a temperatura de polvilhamento da gelatina.....	45
Tabela 5: Quantidades dos reagentes para a nova formulação do gel MAGIC- <i>fm</i>	52
Tabela 6: Conversões das atividades analisadas por taxas de dose.....	65
Tabela 7: Disposição dos objetos simuladores que foi utilizada para todas as energias e taxas de dose analisadas.....	73
Tabela 8: Valores de a e b dos ajustes lineares, quando se utilizou feixe de fótons nas irradiações.....	76
Tabela 9: Índices de correlação entre os pontos, de todos os ajustes lineares, quando se utilizou feixe de fótons.....	77
Tabela 10: Espessuras de água sólida para cada energia.....	81
Tabela 11: Disposição dos objetos simuladores quando foi realiza a leitura, quando estes foram irradiados com feixes de elétrons.....	82
Tabela 12: Valores de a e b dos ajustes lineares, para todas as energias e taxas de dose...	88
Tabela 13: índices de correlação entre os pontos, de todos os ajustes lineares, quando se utilizou feixe de elétrons.....	88
Tabela 14: Valores de a , b e do índice de correlação entre os pontos (R^2).....	96
Tabela 15: Valores de a , b e do índice de correlação entre os pontos (R^2), para os três conjuntos de pHs.....	107

ÍNDICE

Capítulo 1: Introdução.....	1
Capítulo 2: Princípios Teóricos.....	4
2.1 Radioterapia.....	4
2.1.1 Teleterapia (fótons e elétrons).....	6
2.1.2 Braquiterapia.....	9
2.1.2.1 Dosímetros.....	12
2.2 Dosimetria Gel.....	14
2.2.1 Histórico.....	14
2.2.2 Gel MAGIC- <i>f</i>	15
2.3 Leitura por Imagem de Ressonância Magnética Nuclear.....	20
Capítulo 3: Testes Preliminares.....	29
3.1 Relaxometria (R2).....	29
3.1.1 Determinação de R2.....	29
3.1.2 Homogeneidade do sinal de R2.....	31
3.1.3 Imagens típica dos objetos simuladores.....	40
3.1.4 Tamanho do pixel.....	42
Capítulo 4: Desenvolvimento do gel MAGIC- <i>fm</i> : avaliação do aumento da sensibilidade.....	45
Capítulo 5: Polimerização x Dose.....	58
5.1 Determinação do Raio de Giração.....	58
5.2 Relaxometria em Braquiterapia, teleterapia com fótons e elétrons.....	64
5.3 Dispersão em $T_{1\rho}$	92
5.4 Comparação entre $T_{1\rho}$ e Relaxometria.....	114
Capítulo 6: Composição elementar <i>versus</i> Dose.....	116
6.1 PRESS.....	117
6.2 CEST e NOE.....	120
6.3 PSR.....	125
Capítulo 7: Dosimetria em Braquiterapia.....	128
7.1 Influência do tamanho do objeto simulador na determinação da curva de calibração.....	128
7.2 Controle da Qualidade de um Tratamento.....	136
Capítulo 8: Conclusões.....	149
Referências Bibliográficas.....	150

Capítulo 1: Introdução

A radioterapia tem como finalidade controlar o volume tumoral que é tratado, porém preservando ao máximo as células sadias que estão nas adjacências da região tratada (WONG, SCHULTHEISS, RADANY, 2017). Caso a fonte esteja muito próxima ou em contato com o tumor a técnica é denominada braquiterapia ou se a fonte estiver à distância da região lesionada, a técnica é denominada teleterapia.

A dosimetria nesses aparelhos é muito importante, pois em qualquer tratamento é necessário que a dose planejada seja igual à dose que será entregue ao paciente (ABAZA, 2016). Os dosímetros que são normalmente utilizados em radioterapia são os dosímetros termoluminescentes (TLDs), câmaras de ionização e filmes radiocrômicos (ALQATHAMI *et al*, 2016; PAUKSTYTE, S.; URBONAVICIUS, 2017; SCALCHI *et al*, 2017; ALDELAJJA *et al*, 2018; HAURI, SCHNEIDER, 2018; O'BRIEN *et al*, 2018; SINGH *et al*, 2018). Com o uso dos dois primeiros dosímetros é possível obter informações dosimétricas ponto a ponto, enquanto com o uso dos filmes radiocrômicos é possível obter uma informação bidimensional de dose. Porém, para fontes de braquiterapia, por exemplo, a determinação experimental da dose é de alta complexidade, visto o alto gradiente de dose proporcionado pela fonte de radiação (QUEVEDO, FEDERICHE, NICOLUCCI, 2018).

Devido à inovação tecnológica nos aparelhos e das técnicas de tratamento em radioterapia, aumentou-se a dose entregue à região lesionada (APPELT, SEBAG-MONTEFIORE, 2016; CITRIN, 2017; HOERNER-RIEBER *et al*, 2017). Dessa forma, se faz necessário dosímetros que sejam mais sensíveis e que apresentem saturação em altas doses.

A dosimetria gel tem tomado grande destaque, uma vez que é possível obter informações dosimétricas de fontes de irradiação, de maneira tridimensional, com alta resolução espacial e alta sensibilidade, apresentando-se muito promissoras (CEBERG, ADLIENE, MATTSSON, 2017; KOZICKI *et al*, 2017; WATANABE, WARMINGTON, GOPISHANKAR, 2017; ROED, PINSKY, IBBOTT, 2018). Esses dosímetros têm sido estudados desde 1950 para uso em dosimetria em radioterapia (DAY, STEIN, 1950). Porém, géis como BANANA, BANG e PAG, necessitam de um ambiente livre de oxigênio, para que a polimerização não seja inibida (MARYANSKI *et al*, 1993; BALDOCK *et al*, 1998; DEMPSEY, 2010). Nesse sentido, Fong e colaboradores

desenvolveram o gel MAGIC, que poderia ser manufaturado em condições atmosféricas ambientes, e o Sulfato de Cobre com o Ácido Ascórbico removeriam as moléculas de oxigênio livre da amostra (FONG *et al*, 2001). No início da década de 2010, foi proposto o gel MAGIC-*f*, adicionando Formaldeído ao gel já utilizado MAGIC, com o intuito de aumentar o ponto de fusão à 69°C e fornecer estabilidade mecânica ao mesmo (PAVONI *et al*, 2010). Após ser irradiado, esse dosímetro gel armazenará as informações da fonte de irradiação em sua matriz gelatinosa.

Diversas técnicas podem ser utilizadas para a leitura dessas informações, dentre elas: tomografia computadorizada por raios X, ultrassom e imagem por ressonância magnética (MASOUMI *et al*, 2016; ABTAHI, KHALILABADI, AFTABI, 2017; MAYNARD *et al*, 2017a; MAYNARD *et al*, 2018). A técnica de leitura por tomografia computadorizada por raios X é mais barata e possui relativamente menos artefatos, quando comparada à imagem por ressonância magnética. Porém, para objetos simuladores que forem irradiados com doses menores, essa técnica não apresenta sensibilidade. A técnica por ultrassom que apresenta menor custo para obtenção das imagens, porém essa técnica é a que necessita de maior tempo para aquisição das informações dosimétricas, quando comparada com imagem por ressonância magnética. Em dosimetria gel, essa técnica é relativamente nova e necessita de mais estudos. Atualmente, o método de leitura desses dosímetros géis mais estudado é por imagem de ressonância magnética, pois é possível obter informações com alta resolução espacial e alta resolução em dose (DING *et al*, 2010; VANDECASTEELE, DE DEENE, 2013).

Algumas modalidades de tratamento, como em Radioterapia Intraoperatória e Braquiterapia, apresentam altos valores de dose nas irradiações em determinadas regiões (LLOYD *et al*, 2017; HERSKIND *et al*, 2017). Dessa forma, para que um dosímetro gel possa ser utilizado nessas técnicas que apresentem altos valores de dose, este deve apresentar alta sensibilidade e a saturação em sua reposta deve ocorrer em altas doses.

O objetivo deste trabalho foi desenvolver um dosímetro gel que apresentasse maior sensibilidade e a saturação do mesmo ocorresse em maiores doses, visando a aplicação clínica desse novo dosímetro. A técnica de leitura utilizada nesse trabalho foi por imagem de ressonância magnética, por se tratar de uma técnica bem estabelecida. Foram analisados diferentes tipos de sequências de leitura, para o entendimento da resposta do gel. As respostas dosimétricas foram adquiridas em diferentes fontes de radioterapia, como em aceleradores lineares e fontes de braquiterapia, verificando a dependência desse dosímetro em diferentes energias e taxas de dose.

No segundo capítulo desse trabalho é apresentada uma abordagem dos aspectos envolvendo a teoria e técnicas experimentais, tais como: Radioterapia, Braquiterapia, Dosimetria Gel e Leitura por Imagem de Ressonância Magnética.

No terceiro capítulo são apresentados os testes preliminares envolvendo o uso da Simulação Monte Carlo para determinação da distribuição de dose da fonte de irradiação e a leitura do gel utilizando Imagem de Ressonância Magnética.

As análises envolvendo a modificação dos reagentes para o desenvolvimento de um novo dosímetro gel, são apresentadas no quarto capítulo.

A verificação da polimerização em função da dose de irradiação, analisada através da determinação do raio de giração, relaxometria em diferentes fontes de irradiação, são mostradas no capítulo cinco. As análises da composição elementar do novo dosímetro gel em função da dose, são apresentadas no capítulo seis.

No capítulo 7 desse trabalho é mostrada a avaliação de um tratamento clínico de uma fonte de braquiterapia, utilizando dosimetria gel polimérica, com o novo dosímetro desenvolvido.

As conclusões desse trabalho são apresentadas no oitavo capítulo.

Capítulo 2: Princípios Teóricos

Neste capítulo é apresentado a fundamentação teórica de assuntos abordados nesse trabalho, dentre eles: Radioterapia, Teleterapia, Dosimetria Gel, Leitura por Imagem de Ressonância Magnética.

2.1. Radioterapia

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) realiza anualmente estimativas de novos casos de câncer na população brasileira. Para o biênio de 2018-2019, o INCA prevê aproximadamente 180 mil novos casos de pele não melanoma e aproximadamente 420 mil casos de câncer exceto pele não-melanoma. Na figura 1 são apresentados os números de novos casos absolutos e percentuais, dos respectivos tipos de cânceres, exceto pele não melanoma, para (a) população masculina e (b) população feminina, para os anos de 2018-2019.

Figura 1: Números de novos casos absolutos e percentuais, dos respectivos tipos de cânceres para (a) população masculina e (b) população feminina, para os anos de 2018-2019.

De acordo com as estimativas do INCA, para a população do sexo masculino a maior incidência será de câncer de próstata e para a população do sexo feminino será de câncer de mama. Comumente, as modalidades de tratamento mais utilizadas são quimioterapia, cirurgia e radioterapia, podendo ser utilizadas combinando uma modalidade com outra, ou apenas utilizando-se uma delas (uso exclusivo). A Radioterapia é um tipo de tratamento que utiliza radiação ionizante, cuja finalidade é controlar o volume atingido pela doença, preservando o máximo possível as células que estejam sadias, ao redor da região lesionada (SALVAJOLI, SOUHAMI E FARIA, 2013). Atualmente, podem ser utilizados tratamentos com radiações usando nêutrons, prótons, elétrons e fótons (SYMONDS *et al*, 2012; DAVIS *et al* 2016; SANCHE, 2016; MISHRA *et al*, 2017). Dependendo da profundidade em que está localizada a região que será tratada, é utilizado um tipo de feixe.

2.1.1 Teleterapia (fótons e elétrons)

Na figura 2 são mostradas as porcentagens de dose em profundidade (PDP) em função das profundidades, utilizando campo de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ e distância da fonte à superfície de 100 cm, para feixes de (a) elétrons e (b) fótons de 4 à 25 MV e ^{60}Co .

Figura 2: Porcentagens de dose em profundidade em função das profundidades, utilizando campo de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ e distância da fonte à superfície de 100 cm, para feixes de (a) elétrons (adaptada de GERBI, 2006) e (b) fótons de 4 à 25 MV e ^{60}Co (adaptada de PODGORSK, 2005).

Através da figura 2 é possível observar que, para um mesmo tipo de partícula, dependendo da energia nominal do feixe, a deposição de dose ocorre de maneira diferente. Conforme a mudança da energia do feixe, a máxima dose ($D_{\max}$) entregue por ele ocorre em profundidade diferente. Na tabela 1 são apresentados os valores de profundidades de máxima dose ($z_{\max}$) para os feixes de fótons e elétrons mostrados nas figuras 2(a) e (b).

Tabela 1: Profundidades de máxima dose ($z_{\max}$) para os feixes de fótons e elétrons mostrados nas figuras 2(a) e (b).

Feixe de Fótons	$z_{\max}$ (cm)	Feixe de Elétrons	$z_{\max}$ (cm)
^{60}Co	0,5	6 MeV	1,4
4 MV	1	9 MeV	2,2
6 MV	1,5	12 MeV	2,9
10 MV	2,5	15 MeV	2,9
18 MV	3,5	18 MeV	2,9
25 MV	5	22 MeV	2,2

Dependendo da posição em que se encontra o tumor, um tipo de feixe e um tipo de energia é aconselhado para o tratamento. Vemos através da tabela 1 que, se o tumor estiver à uma profundidade menor, próximo à superfície, poderá ser utilizado um feixe de fótons ou elétrons com energias menores. Mas, se o mesmo estiver localizado em profundidades maiores, a indicação será feixe de fótons com energias maiores.

Acerca da distância da fonte utilizada no tratamento com relação ao tumor, denominam-se duas técnicas de tratamento. Quando a fonte está à distância do volume tumoral, a técnica é denominada Teleterapia. Porém, quando a fonte está muito próxima ou em contato com a região que será tratada, a técnica é denominada Braquiterapia. Essas duas técnicas de tratamento serão descritas a seguir.

Como já mencionado, essa técnica utiliza a fonte à distância da região que será tratada. Os aparelhos comumente utilizados são os aparelhos de Cobalto-60, raios-X de ortovoltagem e aceleradores lineares. Na figura 3 são mostrados os equipamentos de (a) Cobalto-60 do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, (b) raios-X de ortovoltagem e (c) acelerador linear.

(a)

(b)

(c)

Figura 3: Equipamentos de (a) Cobalto-60 do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, (b) raios-X de ortovoltagem (obtido em <http://www.medicalexpo.com/prod/xstrahl/product-75120-558495.html>) e (c) acelerador linear (obtido em <https://www.varian.com/pt-br/oncology/products/treatment-delivery/truebeam-radiotherapy-system>).

Atualmente, os aparelhos mais utilizados em tratamentos de radioterapia são os aceleradores lineares, uma vez que possuem uma variedade maior de energia, tanto de feixe de elétrons bem como de feixe de fótons, tornando possível o tratamento em diversas profundidades (MERNA *et al*, 2016; MATZENAUER *et al*, 2016; YAHYA *et al*, 2017; GIGLIOTTI *et al*, 2018; WEN *et al*, 2018).

Porém, caso a fonte utilizada no tratamento esteja muito próxima ou em contato com a região que será tratada, a técnica é denominada Braquiterapia (originada da palavra grega *Brachys*, que significa distância curta), que será descrita a seguir.

2.1.2. Braquiterapia

Como já mencionado, nesse tipo de tratamento, a fonte de radiação está muito próxima ou em contato com a região que será tratada, sendo possível obter uma maior dose na região lesionada e um menor dano nas células sadias que estão adjacentes ao tumor (STROUTHOS *et al*, 2017). Diversas neoplasias podem ser tratadas utilizando essa técnica, tais como tumores ginecológicos (CASTELNAU-MARCHAND *et al*, 2017; KAMRAN *et al* 2017; EHLERS, MAKANJEE, 2018), nos pulmões (DONOVAN *et al*, 2017; HE *et al*, 2018), na próstata (ZAORSKY *et al*, 2017; MENDEZ, MORTON, 2018; STISH *et al*, 2018), podendo até ser utilizada em conjunto com outras técnicas de radioterapia (YEH *et al*, 2017). A braquiterapia pode ser classificada como HDR (do inglês, *high dose rate*, alta taxa de dose) ou LDR (do inglês, *low dose rate*, baixa taxa de dose). Em braquiterapia de alta taxa de dose, o valor da taxa de dose está compreendido entre 4 à 20 Gy/h, enquanto que em baixa taxa de dose está entre 0,4 à 2 cGy/h. Em braquiterapia de alta taxa de dose os elementos radioativos utilizados possuem alta atividade, estes vêm substituindo as fontes utilizadas em braquiterapia de baixa taxa de dose. Na figura 4 são apresentados tipos de tratamentos que podem ser realizados utilizando fontes de braquiterapia (a) esôfago, traquéia, (b) próstata e (c) mama.

Figura 4: Representação de tipos de tratamentos que podem ser realizados utilizando fontes de braquiterapia (a) esôfago, traquéia, (b) próstata e (c) mama.

Diferentes tipos de implantes são utilizados em tratamentos de braquiterapia, bem como: intersticial (onde a fonte é colocada nos interstícios dos tecidos), intracavitário (onde o aplicador é inserido em cavidades já existentes no corpo), intraluminal (onde o aplicador é inserido em cavidades tubulares, existentes no corpo) e superficial (onde a fonte é posicionada na superfície do corpo).

Na tabela 2 são apresentados alguns isótopos utilizados em tratamentos clínicos de braquiterapia, suas energias médias e tempo de meia vida.

Tabela 2: Isótopos utilizados em tratamentos clínicos de braquiterapia, suas energias médias e tempo de meia vida (Rivard *et al* 2017, Podgorsak 2005).

Isótopos	Energia Média (MeV)	Tempo de meia vida
Cobalto-60	1,25	5,26 anos
Césio-137	0,66	30 anos
Ouro-198	0,41	2,7 dias
Írídio-192	0,38	73,8 dias
Iodo-125	0,028	60 dias
Paládio	0,021	17 dias

Para que a fonte chegue até o local de tratamento, é necessário o uso de aplicadores, que irão conduzi-la até o local do tratamento. Na figura 5 são apresentados alguns aplicadores que podem ser utilizados em tratamentos que utilizam fontes de braquiterapia.

(a)

(b)

(c)

(d)

Figura 5: Alguns aplicadores que podem ser utilizados em tratamentos que utilizam fontes de Braquiterapia (a) uterina, (b) ginecológica, (c) próstata e (d) superficial.

Esses aplicadores podem ser utilizados em diversos tipos de tratamentos de Braquiterapia. Aplicadores como o mostrado na figura 5(a) são comumente utilizados em tratamentos de esôfago e traquéia, enquanto os apresentados na figura 5(b) podem ser usados em tratamentos na vagina e útero. Os aplicadores mostrados na figura 5(c) podem ser utilizados na próstata, reto e pelve, e os aplicadores da figura 5(d) são usados em Braquiterapia intraoperatória ou superficiais.

Utilizando essa modalidade de tratamento, existe um alto gradiente de dose em regiões próximas à fonte de irradiação: em distâncias pequenas do centro da fonte, a dose decai rapidamente. Assim, é muito importante a realização da dosimetria em Braquiterapia. Porém, justamente devido a esse alto gradiente de dose em regiões próximas à fonte, a determinação experimental é de alta complexidade, uma vez que são

necessários dosímetros com pequenas dimensões e que não possuam dependência energética. A seguir serão mostrados os dosímetros comumente utilizados em dosimetria em radioterapia.

2.1.2.1 Dosímetros

Em dosimetria em radioterapia, comumente são utilizados os dosímetros termoluminescentes (TLDs), câmaras de ionização e filmes radiocrômicos. Na figura 6 são mostrados os dosímetros (a) termoluminescentes, (b) câmara de ionização do tipo Farmer e (c) filme radiocrômico.

Figura 6: Dosímetros (a) termoluminescentes, (b) câmara de ionização do tipo Farmer e (c) filme radiocrômico.

Os TLDs podem ser utilizados para a dosimetria de fontes de irradiação, como em aceleradores lineares e fontes de braquiterapia com emissão de fótons de baixa energia (DeWERD *et al*, 2014; LUCAS *et al*, 2014; PAUKSTYTE, URBONAVICIUS, 2017; HAURI, SCHNEIDER, 2018). Na figura 6 (a) são apresentados dois tipos de TLDs: Sulfato de Cálcio dopado com Disprósio e Fluoreto de Lítio. Esses possuem pequenas dimensões e vários deles podem ser expostos ao mesmo tempo. Porém, mesmo possuindo um tamanho reduzido, não podem ser utilizados em pequenas distâncias da fonte de braquiterapia, acarretando uma desvantagem para esse tipo de dosimetria. Outras desvantagens ainda são que, após realizada a leitura, o sinal do dosímetro desaparece, além de as medidas obtidas serem pontuais.

Outro dosímetro utilizado em dosimetria de fontes de teleterapia e braquiterapia, é a câmara de ionização, existindo a do tipo Farmer (BOUCHARD, SEUNTKENS, 2004; KUMAR *et al*, 2012), poço (HACKETT *et al*, 2015; SAMINATHAN *et al*, 2016) e placas plano-paralelas (FULKERSON, MICKA, DeWERD, 2014; SCALCHI *et al*, 2017). Utilizando a câmara de ionização, é possível se obter informações dosimétricas de forma

pontual, aplicando algumas correções, dentre elas devido à calibração e diferença de energia com que a câmara de ionização foi calibrada. Duas desvantagens desse dosímetro são: apresentar baixa resolução espacial e baixa sensibilidade.

Um dosímetro bidimensional que pode ser utilizado tanto em dosimetria de aceleradores lineares, bem como em fontes de braquiterapia, é o filme radiocrômico (LIANG *et al*, 2015; ALDELAIJAN *et al*, 2018; HAMMER *et al*, 2018). O filme contém um corante polimérico que, ao ser exposto à irradiação, faz com que o filme modifique sua cor, como mostrado na figura 6(c). Esse tipo de dosímetro possui baixa dependência com relação à taxa de dose, fazendo com que o mesmo possa ser exposto em regiões em que a dose decai rapidamente, no caso de fontes utilizadas em tratamentos de braquiterapia (PALMER, BRADLEY, NISBET, 2012).

Como houve uma evolução nas técnicas de tratamentos de radioterapia, obtendo-se distribuições de doses mais complexas, surgiu-se uma necessidade da verificação tridimensional dessas distribuições de dose obtidas, para garantir o controle da qualidade. Embora cada dosímetro possua a sua vantagem em particular, nenhum deles consegue obter informações tridimensionais de dose. Nesse sentido, a dosimetria gel polimérica tem ganho destaque, uma vez que é possível obter informações de dose de forma tridimensional, com alta resolução espacial, alta sensibilidade e também pode ser exposto em regiões com alto gradiente de dose (SENKESEN *et al*, 2014; ADINEHVAND *et al*, 2017; ROED, PINSKY, IBBOTT, 2018). Dessa forma, o gel apresenta-se como uma ferramenta para ser utilizada no controle da qualidade de fontes de radioterapia, uma vez que é possível obter informações de dose tridimensionais (NOVOTNY *et al*, 2002; SOLIMAN *et al*, 2016).

A partir do momento em que o objeto simulador contendo o gel é irradiado, dá-se início ao processo de polimerização. Visualmente, é possível observar uma região esbranquiçada no local irradiado e esta coloração é proporcional ao valor da dose que foi entregue (MCJURY *et al*, 2000). Na figura 7 são apresentados objetos simuladores contendo gel polimérico MAGIC-f.

Figura 7: Objetos simuladores contendo gel polimérico MAGIC-f. A região esbranquiçada corresponde ao local irradiado.

Esses objetos simuladores foram irradiados em um aparelho de raios-X de 50 kVp. Eles foram expostos por um, dois e três minutos na saída do feixe de irradiação, assim como denotado na figura. Quanto maior dose recebida, mais esbranquiçada ficou a região irradiada.

A seguir será apresentado a evolução da dosimetria gel polimérica e suas aplicações.

2.2. Dosimetria Gel

Nessa seção serão apresentados o histórico da dosimetria gel, o gel utilizado nesse trabalho incluindo o processo de polimerização do gel e os testes realizados utilizando imagem por ressonância magnética.

2.2.1. Histórico

Desde a década de 1950 diversos estudos têm sido realizados para aplicação do gel em dosimetria clínica. De acordo com a literatura, inicialmente Day e Stein (DAY, STEIN, 1950) realizaram estudos em gel que continha Fenol de Folin. A partir do momento que esse gel era irradiado, sua coloração era modificada.

Nessa mesma década, Alexander e colaboradores (ALEXANDER, CHARLESBY, ROSS, 1954) realizaram estudos para aplicações em dosimetria de radiação, em sistemas poliméricos compostos por Polimetacrilato e ao final da década de 1950, Hoecker e Watkins (HOECKER e WATKINS, 1958) publicaram um estudo sobre a polimerização em sistemas dosimétricos em fase líquida.

Na década de 1990, o uso de soluções e gel Fricke para se obter distribuições de dose de fontes de radioterapia, foi proposto por Day e colaboradores (DAY, 1990) que, após ser irradiado, os íons ferrosos se oxidavam e transformavam-se em íons férricos. Após essa oxidação, era produzido um sinal do dosímetro, onde esse poderia ser mensurado utilizando Ressonância Magnética (BALCOM *et al*, 1995). Nessa mesma década, estudos realizados por Maryanski e colaboradores (MARYANSKI *et al*, 1993) mostraram que o gel BANANA (*Bis Acrylamide Nitrous oxide AND Agarose*), também poderia ser utilizado como dosímetro e quando a gelatina desse gel foi substituída pela agarose, o mesmo foi denominado BANG (*Bis Acrylamide Nitrogen and Gelatin*) (MARYANSKI *et al*, 1994).

No início da década de 2000, Fong e colaboradores (FONG *et al*, 2001) apresentaram o gel MAGIC (*Methacrylic and Ascorbic acid in Gelatin Initiated by Cooper*) que poderia ser manufaturado em condições atmosféricas ambientes. No final dessa mesma década, foi apresentado o gel MAGIC-f (*Methacrylic Ascorbic Acid and Gelatine Initiated by Cooper Solution with formaldehyde*), onde o Formaldeído foi acrescentado para fornecer estabilidade mecânica ao dosímetro e aumentar o ponto de fusão (FERNANDES *et al*, 2008). Nesse trabalho, foi utilizado como base o gel polimérico MAGIC-f para estudos em dosimetria gel polimérica.

2.2.2. Gel MAGIC-f

Nesse trabalho foi utilizado o gel polimérico MAGIC-f. Esse gel é composto por Água Milli-Q, Gelatina, Sulfato de Cobre Pentahidratado, Ácido Ascórbico, Ácido Metacrílico e Formaldeído. A gelatina tem como função ser a matriz rígida onde os monômeros ficarão alocados, enquanto que a solução de sulfato de cobre pentahidratado juntamente com o ácido ascórbico se ligam ao oxigênio da solução, eliminando as moléculas de oxigênio que estejam na amostra. O ácido metacrílico é quem sofrerá a polimerização e o formaldeído é utilizado para aumentar o ponto de fusão do gel e fornece estabilidade mecânica ao dosímetro. Na tabela 3 são apresentados os reagentes e suas respectivas quantidades, para a obtenção de 100 ml do gel MAGIC-f em sua formulação original.

Tabela 3: Reagentes e as quantidades absolutas e concentração em massa, para a obtenção de 100 ml do gel MAGIC-*f*, em sua formulação original.

Quantidade Absoluta	Concentração em Massa (%)	Reagente
84 ml	82,31	Água Milli-Q
8,2 g	8,33	Gelatina
2 ml da solução	0,02	100 ml Água Milli-Q
		100 mg Sulfato de Cobre Pentahidratado
35,2 mg	0,03	Ácido Ascórbico
5,9 ml	5,99	Ácido Metacrílico
3 ml	3,32	Formaldeído

Na formulação original do gel MAGIC-*f*, a água é aquecida à 50°C sob constante agitação utilizando-se um agitador magnético. Logo após a gelatina é adicionada gradativamente até se obter uma solução homogênea. A seguir, a solução é resfriada à 35°C e os outros reagentes são adicionados, na mesma ordem como colocado na tabela 3. Em seguida, o gel é acondicionado em objetos simuladores específicos para cada irradiação e estocados em geladeira à 10°C até o momento da irradiação.

A partir do momento em que o gel é irradiado ocorre a radiólise e a polimerização do monômero presente na matriz gelatinosa. A radiólise se trata da quebra da molécula de água, sendo formado radicais livres (H e OH) (BUSHONG, 1993). As equações (1) à (4) mostram esse processo:

Os elementos circulados são os elétrons aquosos, radicais hidroxila e íons hidroxonium, respectivamente, que irão interagir com os monômeros presentes na matriz gelatinosa. De acordo com a literatura, principalmente os elétrons aquosos reagem com os monômeros presente na matriz gelatinosa através da formação de um radical-ânion, sendo que este futuramente pode ser neutralizado através de um próton (BALDOCK *et*

al, 2010). A probabilidade dessas partículas reativas, produtos da radiólise se encontrarem através do movimento Browniano, e reagirem umas com as outras, aumentam com o passar o tempo, fazendo com que o raio desses radicais aumente (BALDOCK *et al*, 2010). As equações de (1) à (4) podem ser resumidas através da equação (5).

onde K_d trata-se da taxa de dissociação da molécula da água e esse valor está relacionado com a dose recebida.

No gel utilizado nesse trabalho, MAGIC-*f*, o monômero é o Ácido Metacrílico e sua estrutura química é apresentada na figura 8.

Figura 8: Fórmula estrutural do ácido metacrílico.

Os radicais altamente reativos, produzidos durante a radiólise, irão se ligar a um elétron da ligação dupla entre carbonos presente no monômero (circulados equações 1 à 3), dando início ao processo de polimerização (MCJURY *et al*, 2000). Quando um radical se liga a um monômero, cria-se um monômero-radical. O processo da formação de um monômero-radical, é mostrado na equação (6):

onde $R^{\bullet}$ é o radical, M_n é o monômero e $RM_n^{\bullet}$ é o monômero-radical e $K_I(n)$ é a constante de reação de iniciação, onde n tem valor 1 na ausência de polímeros na amostra. O valor dessa constante para os elétrons aquosos (e_{aq}^-) é $1,9 \times 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ quando se utiliza o Ácido Metacrílico como monômero (BALDOCK *et al*, 2010). Existindo polímeros na

amostra (n é maior que 1), há a formação de um polímero-radical. Com o passar do tempo após a irradiação, o raio de alcance das cadeias poliméricas aumenta, devido à interação dos polímeros com os monômeros presentes na matriz gelatinosa, de acordo com a equação (7):

onde K_p é a taxa de crescimento do polímero.

O processo de polimerização pode ser interrompido de diversas formas, dentre elas quando existir a ligação entre dois radicais, dando origem a uma molécula iniciadora estável. A formação de uma molécula iniciadora estável (I) é mostrada na equação (8):

A segunda possibilidade de finalizar a polimerização é a formação de uma molécula iniciadora estável e um monômero ou polímero estável. Essa possibilidade pode ser através da reação entre um radical com outro radical, onde este pode ser monomérico ou polimérico, como mostrada na equação (9):

Outra possibilidade é a interação entre os radicais monoméricos ou poliméricos, resultando na formação de uma molécula iniciadora estável e um polímero estável, como apresentado na equação (10):

Adicionalmente, dois radicais também podem reagir, através de combinação ou desproporção, como mostrado nas equações (11) e (12), respectivamente:

Além disso, pode existir a transferência do grupo radical para outras moléculas, que também pode finalizar o processo de polimerização, assim como representado na equação (13):

Outra forma que se pode mencionar como finalizadora da polimerização, é quando na presença de oxigênio, existe a formação de peróxidos a partir da radiólise (qualquer composto com ação oxidante que contenha o grupo O_2^{-2}). Nas equações (14) e (15) são mostrados a formação dos peróxidos.

Esses peróxidos ligam-se a outros radicais, finalizando o processo de polimerização, como mostrado nas equações (16) à (19):

Assim, é necessário evitar a presença de oxigênio no gel. Após ser irradiado, o gel polimérico pode ser lido de diversas formas, tais como por Imagem de Ressonância Magnética, Ultrassom e Imagem por Tomografia Computadorizada (CHO *et al*, 2010; MASOUMI *et al* 2016; RAMM, 2018). Nesse trabalho as análises dosimétricas foram realizadas apenas através de Imagem por Ressonância Magnética. A seguir serão descritas as sequências para obtenção das imagens para as análises das respostas do gel.

2.3 Leitura por Imagem de Ressonância Magnética

Diferentes tipos de sequências de leitura, através de imagens por ressonância magnética, podem ser utilizadas para quantificar as alterações físicas e químicas nos dosímetros géis, ocorridas após a irradiação. Algumas das sequências foram utilizadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Outras sequências foram estudadas no período de doutorado sanduíche realizado na *Vanderbilt University*, no *Institute of Imaging Science*, em Nashville (EUA), sob a orientação do Prof Dr John Gore.

A seguir são descritas todas as sequências que foram utilizadas nesse trabalho para quantificar essas mudanças causadas pela irradiação.

Relaxometria (R2)

Dependendo da dose que é depositada no gel irradiado, modifica-se o grau de polimerização do mesmo e, as estruturas poliméricas formadas afetam a mobilidade das moléculas de água que estão ao redor, consequentemente afetando dentre elas a taxa de relaxação spin-spin (R_2 , ou também denominada taxa de relaxação transversal) e consequentemente ao tempo de relaxação spin-spin ($T_2 = 1/R_2$) (De Deene *et al*, 2006). Através dessa sequência, o sinal de um *pixel* obtido pela imagem pode ser relacionado a T_2 , como apresentado pela equação (20):

$$S \propto e^{\frac{-t}{T_2}} \cdot e^{-i\omega t} , \quad (20)$$

onde S representa a intensidade do sinal e t é o intervalo de tempo de repetição dos pulsos de excitação para a aquisição das imagens. Da mesma forma, a intensidade do sinal pode ser relacionada ao tempo ao eco (TE) e à R_2 , como mostrado na equação (21):

$$\ln(S) \propto TE \cdot R_2 \quad (21)$$

Assim, fixando-se um valor de tempo ao eco e tempo de repetição (TR) na sequência, é possível determinar a intensidade do sinal nos pixels da imagem, consequentemente determinando-se os valores de R_2 , que está relacionado à dose que o gel polimérico foi irradiado (KIRASEK, HILTS, 2014; WATANABE, WARMINGTON, GOPISHANKAR, 2015; MAYNARD *et al*, 2017b). Foi desenvolvido um programa pelo

grupo de pesquisa, em plataforma MATLAB®, que leva em consideração os TE e o logaritmo natural do sinal (S), para se obter os mapas de R2. Dessa forma, foi possível relacionar os valores de R2 com a dose com que o mesmo foi irradiado.

Efeito Overhauser Nuclear (NOE)

Após a irradiação se dá início diversos processos, tais como polimerização do Ácido Metacrílico, ligações cruzadas, mudanças no raio de giração, entre outros, que são dependentes da dose. Outro efeito observado, também dependente da dose, é do aumento da interação dos núcleos de moléculas que estão próximas uma das outras, denominado Efeito Overhauser Nuclear (do inglês, *Nuclear Overhauser Enhancement*) (ANDERSON, FREEMAN, 1962). Esse tipo de interação depende da distância entre os núcleos das moléculas envolvidas e da viscosidade do solvente, onde o aparecimento desse efeito é devido a transferência de polarização entre os núcleos analisados (QUEVEDO *et al*, 2018). Para observar os efeitos de NOE, um núcleo é seletivamente irradiado, depois da intensidade dos sinais dos núcleos dipolares acoplados também serem afetados.

Esse efeito é fortemente dependente da distância entre os núcleos (r^{-6}) e do tempo de correlação do campo dipolar dos núcleos, e este depende do tamanho e da mobilidade das moléculas, movimentos internos e viscosidade do meio. Quando a existe a saturação da água, solvente do composto, a perda de magnetização pode ser transferida através acoplamento dipolar ou através da troca química com próton no soluto. Depois disso, o efeito NOE pode ser observado nos prótons que estejam nas adjacências (QUEVEDO *et al*, 2018).

Uma diferença fundamental entre esse efeito e a chamada Transferência de Magnetização convencional é que as mudanças de NOE ocorrem em um intervalo estreito de frequência e sua detecção é realizada com pulsos de radiofrequências de menores potências (VAN ZIJL, 2003).

Transferência de Saturação por Troca Química (CEST)

Outra análise realizada nesse trabalho, utilizando Imagem por Ressonância Magnética, foi com relação à Transferência de Saturação por Troca Química (do inglês, *Chemical Exchange Saturation Transfer*). Nesse tipo de análise, são consideradas duas separações distintas na amostra. A primeira como um “poço de solvente” (do inglês, *solvent pool*), que corresponde à água. E a segunda como um “poço de soluto” (do inglês, *solute pool*), onde a primeira mencionada é muito maior que a segunda. Em ambos os

casos, os “poços” analisados contém prótons que podem ser trocados entre si. Trata-se de uma técnica de aumento de contraste e é utilizada para a determinação de prótons de ^1H que podem ser trocados entre moléculas presentes na amostra analisada, levando a um acúmulo de saturação da água (KOGAN *et al*, 2013). Essas transferências de prótons acontecem predominantemente nas moléculas de Amida (-NH), Hidroxil (-OH) e Amina (-NH₂). É aplicado um pulso de radiofrequência nos prótons contidos no poço do soluto, resultando em uma saturação. Em outras palavras, após o pulso de radiofrequência que é aplicado nesses prótons, resulta em um número igual de números de *spins* alinhados na mesma direção e contra o campo magnético, onde a magnetização final é zero. Na figura 9 é mostrado um esquema dessa troca.

Figura 9: Processo esquemático de transferência de saturação por troca química (Adaptado de Wu *et al*, 2006).

Como é possível observar em um primeiro momento, os sinais da água e do composto são máximos. A partir do momento que passa a existir a troca com os prótons da água que não estão saturados, o sinal obtido por imagem de ressonância magnética da água que não estão saturados, o sinal obtido por imagem de ressonância magnética da água começa a diminuir, o que significa que a magnetização da água diminui e essa diminuição é proporcional à quantidade de soluto presente na amostra (VAN ZIJL, YADAV, 2011). À medida em que ocorrem maiores trocas, o sinal vai diminuindo cada vez mais e o processo de diminuição da magnetização da água continua acontecendo enquanto o pulso de radiofrequência estiver interagindo com a amostra.

Os prótons que estão saturados após a aplicação do pulso de radiofrequência tendem a voltar ao estado de equilíbrio de três formas: através da troca com os prótons que não estão saturados do poço de água, através da relaxação longitudinal dos spins ou quando o pulso de radiofrequência deixar de interagir com a amostra. Alguns fatores

podem influenciar na rapidez com que esse processo ocorre, tais como valor do pH da amostra, temperatura e concentração da substância química (KOGAN *et al*, 2013).

Todos os efeitos que envolvem a transferência de magnetização podem ser analisados através do espectro-Z, que se trata de uma relação entre o sinal da água em função da frequência de saturação e a respectiva amostra analisada. Para a água, os efeitos de saturação são simétricos com relação à sua frequência de ressonância (KOGAN *et al*, 2013).

Para a quantificação do CEST ou NOE, foi utilizada nesse trabalho uma análise assimétrica convencional de transferência de magnetização. Assumindo que não existem efeitos de transferência de saturação ou estes são muito fracos, essa análise tem como objetivo remover os parâmetros não-específicos, bem como saturação direta da água (do inglês, *Direct Saturation* - DS) e efeitos convencionais de transferência de magnetização, para o cálculo do CEST (SMITH *et al*, 2009). Essa análise assimétrica, denotada por MTR_{ASSIM} , pode ser definida como a diferença dos sinais CEST do espectro-Z do próton do soluto e do lado oposto. Em outras palavras, é realizada uma subtração, ponto a ponto, entre os valores do centro à esquerda do espectro-Z pelos valores do centro à direita do gráfico. Na equação (22) é mostrado o cálculo do MTR_{ASSIM} , de acordo com NG e colaboradores, utilizada para o cálculo do CEST (NG *et al*, 2009):

$$MTR_{ASSIM} = \frac{S_+ - S_-}{S_0} , \quad (22)$$

onde S_+ são os valores do lado oposto ao pico de ressonância da água (à esquerda do espectro-Z), S_- é o deslocamento de prótons do soluto (à direita do espectro-Z) e S_0 é o sinal adquirido na leitura controle. Porém, alguns estudos mostram que os efeitos NOE, CEST, MT e DS, podem ter interações mútuas entre si (VAN ZIJL, SEHGAL, 2016; ZAISS *et al*, 2015). Dessa forma, apenas utilizando MTR_{ASSIM} , não seria suficiente para remover os efeitos convencionais de transferência de magnetização e saturação direta da água. Assim, quando a saturação direta da água e a transferência de magnetização foram significativas, foi utilizado o MTR_{ASSIM} , e a quantificação dos efeitos NOE e CEST podem ser prejudicados em sua precisão. Dessa forma, para a abordagem de outros efeitos não específicos que estejam envolvidos na transferência de saturação, foi também utilizado em nossa análise o MTR_{REX} , que elimina os efeitos secundários da transferência de magnetização (ZAISS *et al*, 2014). Na equação (23) é mostrado o cálculo do MTR_{REX} ,

de acordo com Zaiss e colaboradores, utilizado para o cálculo do efeito de NOE (ZAISS *et al*, 2014):

$$MTR_{REX} = \left(\frac{S_0}{S_-} - \frac{S_0}{S_+} \right) \quad (23)$$

Nesse trabalho, foram realizadas ambas as análises (MTR_{ASSIM} e MTR_{REX}) para a quantificação de CEST e NOE, no dosímetro gel polimérico estudado.

Espectroscopia de próton por Ressonância Magnética

Adicionalmente, também foram realizadas medidas de espectroscopia por ressonância magnética nuclear de prótons (do inglês *Proton Magnetic Resonance Spectroscopy* - ^1H MRS), para se verificar as amplitudes do sinal em função das frequências, característico de cada elemento, mostrando os picos característicos dos núcleos que ressoam e suas respectivas frequências. Sabendo-se que após a irradiação inicia-se a polimerização do Ácido Metacrílico, foi realizado um estudo para verificar a influência deste monômero e dos outros compostos do gel antes e após a irradiação.

Relaxação spin-rede no referencial girante ($T_{1\rho}$)

O tempo de relaxação $T_{1\rho}$ descreve a relaxação spin-rede no referencial girante, quando se utiliza um pulso de radiofrequência no plano transversal (CHARAGUNDLA *et al*, 2003; COBB, XIE, GORE, 2013; WÁNG *et al*, 2015). Historicamente esse tipo de relaxação foi descrita na década de 1950, quando estudos mostraram saturação de materiais sólidos (REDFIELD, 1955). Contudo, esse método só foi aplicado em ressonância na década de 1980, fornecendo informações complementares sobre os tecidos (SEPPONEN *et al*, 1985). Na figura 10 é apresentado um processo esquemático da aplicação dos pulsos na sequência de $T_{1\rho}$.

Figura 10: Processo esquemático da aplicação dos pulsos na sequência de $T_{1\rho}$ (Adaptado de WÁNG *et al*, 2015).

Inicialmente, é aplicado um pulso “curto” (denotado por P_1) no eixo x , excitando os *spins* do material analisado. fazendo com que a magnetização inicial (denotado por M_0) que estava originalmente no eixo z , gire para o plano transversal, no eixo rotativo ou também conhecido como referencial girante, à 90° do eixo original. Em seguida, é aplicado um pulso “longo” com baixa potência (B_1) durante um tempo, que é chamado de pulso de travamento do spin (do inglês, *spin lock pulse*), na figura denotado por P_{SL} . O tempo em que é mantido o pulso de travamento do *spin* é chamado de tempo de travamento do *spin* (do inglês, *spin lock time*). A partir da aplicação desse pulso, a magnetização rotaciona ao redor do eixo transversal, na figura denotada por M_{TSL} , e ao longo do tempo de travamento do spin, começa a sofrer uma relaxação. A constante de

tempo que determina essa relaxação no referencial girante é denominada *T1rho* ($T_{1\rho}$). Previamente, Chopra e colaboradores propôs uma formulação matemática para o calculo de $T_{1\rho}$ (CHOPRA, McCLUNG, JORDAN, 1984). Matematicamente, o cálculo de $T_{1\rho}$ para um modelo de dois poços, pode ser realizado como mostrado na equação (24):

$$R_{1\rho} = R_2 + p_{ex} \left[R_{2ex} \frac{k_{ex} \Delta w_0^2}{k_{ex}^2 + \Delta w_0^2 + w_1^2} \right] \quad (24)$$

Onde $R_{1\rho} = 1/T_{1\rho}$; R_2 e R_{2ex} são as taxas de relaxações transversais do poço de água livre e do poço “ligante”; p_{ex} , k_{ex} e Δw_0 denotam a fração da população dos poços “trocantes”, taxa de troca (do poço “trocante” para o poço de água) e o termo de deslocamento químico, respectivamente; w_1 é a amplitude do campo de travamento do spin, calculado por $w_1 = 2\pi \times FSL$, onde FSL é a frequência de travamento do spin (WANG, BLOCK, GORE, 2015).

Na figura 11 é apresentada uma curva típica de materiais que possuam dispersão em $T_{1\rho}$ ($T_{1\rho} = 1/R_{1\rho}$).

Figura 11: Curva típica de materiais que possuam dispersão em $T1\rho$ (Adaptado de Cobb *et al*, 2014).

A curva da figura 11 trata-se do Sulfato de Condroitina. Como é possível verificar alguns fatores influenciam a resposta, tal como o pH do material analisado. À medida que a frequência do pulso de travamento do spin (γB_1) tende a zero, $R_{1\rho}$ tende à R_2 . À medida que γB_1 tende ao infinito (frequências mais altas), $R_{1\rho}$ tende à R_1 . Assim, utilizando a

sequência que permite determinar dispersão em $T_{1\rho}$, indiretamente fornece valores de R_1 e R_2 do material analisado.

Um dosímetro gel pode ser considerado, aproximadamente, como um modelo de dois poços (COBB, XIE, GORE, 2011). O primeiro é o poço líquido de água livre (do inglês, *liquid pool of free water*) e o segundo poço inclui prótons que não fazem trocas de prótons no polímero. De acordo com a literatura, podem existir modelos com mais poços, devido a inclusão de poços intermediários com características de deslocamento químico similares aos mencionados (COBB, XIE, GORE, 2011). O poço livre é composto pelas moléculas de água livre, onde seus movimentos são em maior escala, possuindo valores de T_1 e T_2 longos. O poço ligante é composto pelas macromoléculas e “água ligante”. As macromoléculas possuem movimento restritos, conseqüentemente valores de T_2 pequenos. A “água ligante” localiza-se na superfície das macromoléculas, podendo trocar prótons de ^1H com estas e também interagir com as moléculas de água do poço livre, atuando como canal para transferência de magnetização entre os poços das macromoléculas e das moléculas de água livre.

Quando um pulso de radiofrequência interage nesse sistema ocorre troca de energia entre os poços, denominada transferência de magnetização, transferindo energia para o poço livre (HENKELMAN, STANISZ, GRAHAM, 2001). Essa transferência pode ocorrer de algumas formas, através de interações do tipo dipolo-dipolo e interações de troca química. A troca química (do inglês *Chemical Exchange* - CE) refere-se à troca de prótons de ^1H presentes na água com prótons de hidrogênios presentes na amina ($-\text{NH}_2$) e amida ($-\text{NH}$), contidas no soluto (KOGAN, HARIHARAN, REDDY, 2013). Na figura 12 é apresentado um processo esquemático da interação do pulso de radiofrequência em um modelo aproximado do gel.

Figura 12: Processo esquemático da interação do pulso de radiofrequência em um modelo aproximado do gel (Adaptada de <http://mriquestions.com/magnetization-transfer1.html>).

Utilizando-se a mesma sequência para aquisição de imagens para dispersão de $T_{1\rho}$ e ajustando-se a equação (24), foi possível determinar a taxa de troca química e a concentração de soluto, onde esta última é a razão de prótons de soluto pelos prótons da água. Exemplificadamente, se existir troca química entre os prótons, o valor da taxa será alto (superior a 10^3). Se o valor da concentração do soluto for igual a 0,01, isso significa que há um soluto trocando prótons entre cem prótons de água. Foi desenvolvido um programa pelo *Institute of Imaging Science* que leva em consideração a faixa de frequência utilizada para aquisição de dispersão em $T_{1\rho}$, fornecendo os parâmetros mencionados. Dessa forma, quando foi analisado a dispersão em $T_{1\rho}$ do gel, foram também obtidos valores de R_1 , R_2 , Concentração de Solute e Troca Química.

Pool Size Ratio (PSR)

Como já mencionado, o gel polimérico pode se aproximado por um modelo com dois poços de prótons. A partir do momento em que o gel é irradiado, esses poços podem apresentar transferência de magnetização entre os prótons macromoleculares imóveis e os prótons de água (GOCHBERG, FONG, GORE, 2001). A razão de tamanho entre os poços (do inglês, *Pool Size Ratio* - PSR) é a relação entre o tamanho do poço de prótons macromoleculares e o poço de prótons de solvente livres (p_m/p_f).

Capítulo 3: Testes Preliminares

Nesse capítulo são apresentados os testes preliminares que foram realizados nesse trabalho. Testes envolvendo as imagens por ressonância magnética com relação a influência do tamanho do *pixel* na resposta dosimétrica do gel, homogeneidade do campo magnético dos tomógrafos utilizados nesse trabalho, tipos de bobinas e sequências de leituras na aquisição das informações dosimétricas.

3.1: Relaxometria (R2)

Inicialmente, o gel polimérico MAGIC-*f* foi lido apenas utilizando imagem por Ressonância Magnética, através da sequência de Relaxometria. Onde o valor de R2 obtido através das imagens, pode ser relacionado à dose com que o gel foi irradiado. Nesta seção, serão apresentados os testes preliminares realizados nas aquisições dessas imagens.

3.1.1 Determinação dos valores de R2

Foram realizados, inicialmente, dois testes para obter-se os valores de R2. Para a realização desse teste, foram irradiados objetos simuladores com doses de 0 à 20 Gy, em triplicata, utilizando uma fonte de braquiterapia de alta taxa de dose, Varian, modelo GammaMed Plus, pertencente ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP). Na figura 13 são apresentadas as dimensões da fonte de ^{192}Ir usada em tratamentos de braquiterapia, utilizada nesse trabalho.

Figura 13: Dimensões da fonte de ^{192}Ir usada em tratamentos de braquiterapia (adaptado de Baltas e colaboradores).

A geometria da parte ativa de ^{192}Ir é de formato cilindro de 0,03 cm de raio e 0,35 cm de comprimento. O encapsulamento também possui formato cilindro de 0,055 cm de raio e 0,5 cm de comprimento, composto de aço inoxidável AISI 316L. O cabo dessa fonte, também é composto de aço inoxidável AISI 316 L com raio de 0,055 cm e 150 cm de comprimento.

Para esse teste foi utilizada uma sequência multi spin echo, com tempo de repetição de 6000 ms, tempo ao eco de 15 ms, 16 ecos, tamanho de *pixel* de 0,40 mm x 0,40 mm, espessura de corte de 2 mm e FOV (do inglês, *field of view*) de 180 mm x 160 mm x 1 mm. O primeiro teste preliminar, foi a determinação dos valores de R2 utilizando todos os TEs. Para isso, foi desenvolvido um programa em plataforma MATLAB®, que considera os TEs utilizados, calculando os valores de R2 *pixel a pixel*. O segundo teste, foi a determinação dos valores de R2 através do mapa de T2 já fornecido pela máquina. Na figura 14 são mostrados os mapas de R2 de objetos simuladores irradiados em uma fonte de braquiterapia utilizando (a) todos os TEs e (b) o mapa de T2 fornecido pela máquina.

Figura 14: Mapas de R2 de objetos simuladores irradiados em uma fonte de braquiterapia utilizando (a) todos os TEs e (b) o mapa de T2 fornecido pela máquina.

Para os mapas de R2 obtidos usando todos os TEs, é possível verificar um alto ruído na imagem, o que não é tão presente quando se determina o mapa de R2 através do mapa de T2 fornecido pela máquina. Isso se deve, possivelmente, à passagem de filtros e *thresholding*, diminuindo a quantidade de ruídos e suavizando a imagem. Dessa forma, devido à qualidade na segunda imagem, foi escolhido utilizar os mapas de T2 fornecidos pelo equipamento para a determinação dos mapas de R2.

3.1.2 Homogeneidade do sinal de R2

Os testes preliminares realizados no início desse trabalho, foram feitos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), da Universidade de São Paulo (USP). As leituras foram feitas em um tomógrafo Philips Achieva de 3T. Foram utilizadas bobinas de cabeça com 8 e 32 canais para as leituras do gel. Na figura 15 são mostradas as bobinas de cabeça com (a) 8 e (b) 32 canais usadas para a leitura do gel.

(a)

(b)

Figura 15: Bobinas de cabeça com (a) 8 e (b) 32 canais usadas para a leitura do gel.

O primeiro teste preliminar foi com relação à homogeneidade do sinal dos valores de R2 nas duas bobinas durante as aquisições das imagens. Para isso, foi utilizado um objeto simulador cilíndrico com 19,5 cm de diâmetro e 20 cm de comprimento, que foi preenchido com uma solução de 0,3% de $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e 0,2% de NaCl. Esse objeto simulador foi posicionado no centro de ambas as bobinas e foram realizados 4 cortes axiais ao longo do objeto simulador. Na figura 16 são apresentadas as posições em que foram realizados os cortes no objeto simulador.

Figura 16: Posições em que foram realizados os cortes no objeto simulador.

Previamente elaboradas no tomógrafo pertencente ao HCFMRP, foram utilizadas três sequências de leituras por relaxometria, para a verificação da homogeneidade do campo magnético. As sequências utilizadas foram: $\text{TR} = 2000 \text{ ms}$ e $\text{TE} = n \cdot 35 \text{ ms}$ (sequência 1), $\text{TR} = 3000 \text{ ms}$ e $\text{TE} = n \cdot 25 \text{ ms}$ (sequência 2) e $\text{TR} = 6000 \text{ ms}$ e

$TE = n \cdot 15 \text{ ms}$ (sequência 3). Onde n representa o número de ecos, que foram de 8, 4 e 16, para as sequências 1, 2 e 3, respectivamente. Em todos os casos o tamanho do *pixel* permaneceu constante em $0,40 \text{ mm} \times 0,40 \text{ mm}$ e espessura de corte em 2 mm . Para a verificação da homogeneidade do campo magnético foram segmentadas esferas concêntricas. Essas esferas possuíam raios de 1 a 9 cm, com intervalos de 1 cm. Foram determinados valores médios e desvios padrões de R_2 para cada esfera. Na figura 17 são apresentadas as imagens ponderadas em T_2 dos cortes para a bobina de cabeça de 8 canais à 4 cm, 8 cm, 12 cm e 16 cm, para as sequências (a) 1, (b) 2 e (c) 3.

Figura 17: Imagens ponderadas em T2 dos cortes para a bobina de cabeça de 8 canais à 4 cm, 8 cm, 12 cm e 16 cm, para as sequências (a) 1, (b) 2 e (c) 3.

Foram calculados os valores médios de R2, juntamente com os desvios padrões de cada circunferência. Na figura 18 são apresentados os valores médios de R2 para os raios das esferas, quando foi utilizada a bobina de 8 canais, para os cortes à (a) 4 cm, (b) 8 cm, (c) 12 cm e (d) 12 cm da base do objeto simulador.

Figura 18: Valores médios de R_2 para os raios das esferas, quando foi utilizada a bobina de 8 canais, para os cortes à (a) 4 cm, (b) 8 cm, (c) 12 cm e (d) 16 cm da base do objeto simulador.

Através da figura 18 é possível verificar que, a heterogeneidade é maior à medida que o raio da região de interesse aumenta e à medida que a posição do corte se afasta do centro da bobina, onde foram encontradas diferenças de até 8% para os cortes à 4 e 16 cm da parte mais interna da bobina, quando foi utilizado o maior raio das esferas. Da mesma forma, também foi analisada a homogeneidade dos valores de R_2 para a bobina de 32 canais, utilizando os mesmos tamanhos de esferas concêntricas para a determinação dos valores médios de R_2 e desvios padrões e as mesmas posições de obtenção das imagens. Na figura 19 são apresentadas as imagens ponderadas em T2 dos cortes para a bobina de cabeça de 32 canais à 4 cm, 8 cm, 12 cm e 16 cm, para as sequências (a) 1, (b) 2 e (c) 3.

(a)

(b)

(c)

Figura 19: Imagens ponderadas em T2 dos cortes para a bobina de cabeça de 32 canais à 4 cm, 8 cm, 12 cm e 16 cm, para as seqüências (a) 1, (b) 2 e (c) 3.

Na figura 20 são apresentados os valores médios de R2 para os raios das esferas, quando foi utilizada a bobina de 8 canais, para os cortes à (a) 4 cm, (b) 8 cm, (c) 12 cm e (d) 16 cm da base do objeto simulador.

(a)

(b)

Figura 20: Valores médios de R_2 para os raios das esferas, quando foi utilizada a bobina de 32 canais, para os cortes à (a) 4 cm, (b) 8 cm, (c) 12 cm e (d) 16 cm da base do objeto simulador.

Assim como aconteceu com a bobina de 8 canais, à medida que o raio da esfera aumenta e a posição do corte afasta-se do centro da bobina, a heterogeneidade aumenta. Para alguns raios de esferas, a incerteza para a sequência 3 foi de até 5 % menor, quando comparado com as outras duas sequências de leitura. Comparando-se os resultados de heterogeneidade, estes são menores utilizando a bobina de 32 canais quando comparada com a de 8 canais, na qual nota-se maior uniformidade no campo na região central da bobina.

O mesmo teste da homogeneidade dos valores de R_2 que foi realizado no tomógrafo pertencente ao HCFMRP, também foi realizado no tomógrafo Philips Achieva de 3T pertencente ao *Institute of Imaging Science*, da *Vanderbilt University*. Foi utilizado o mesmo objeto simulador, as mesmas posições de cortes e os mesmos tamanhos das esferas concêntricas. Porém, nesta última instituição mencionada, só foram realizadas leituras utilizando a bobina de cabeça de 32 canais e a sequência 3. Na figura 21 são apresentados os valores médios de R_2 para os raios das esferas, quando foi utilizada a bobina de 32 canais, para os cortes à (a) 4 cm, (b) 8 cm, (c) 12 cm e (d) 16 cm da base do objeto simulador.

Figura 21: Valores médios de R_2 para os raios das esferas, quando foi utilizada a bobina de 32 canais, para os cortes à (a) 4 cm, (b) 8 cm, (c) 12 cm e (d) 16 cm da base do objeto simulador.

Como é possível observar, à medida que a região de interesse aumenta e a posição do corte afasta-se do centro da bobina, os valores da heterogeneidade aumentam.

Assim como aconteceu com a bobina de 8 canais, à medida que o raio da esfera aumenta e a posição do corte afasta-se do centro da bobina, a heterogeneidade aumenta. Para alguns raios de esferas, a incerteza para a sequência 3 foi de até 7% menor, quando comparada às incertezas das outras sequências de leitura. Comparando-se os resultados de heterogeneidade, os valores são menores utilizando a bobina de 32 canais quando comparada com a de 8 canais, na qual nota-se maior uniformidade no campo na região central da bobina.

Neste trabalho também foram utilizados os tomógrafos de 7T e 9,4T, dedicadas à leitura de pequenos animais. Porém, todos os dias e em cada leitura utilizando esses dois tomógrafos, foi utilizado manualmente o *shimming*, que é o processo pelo qual o campo magnético do tomógrafo se torna o mais homogêneo possível. Processo esse que, nos tomógrafos de 3T, era realizado automaticamente. Através desse método, as correntes são

direcionadas através de bobinas especializadas para melhorar a homogeneidade (Wachowicz, 2014). Assim, a homogeneidade da bobina nesses tomógrafos era verificada e otimizada diariamente, antes da leitura de cada objeto simulador.

3.1.3 Imagens típicas dos objetos simuladores

Neste trabalho foram utilizados diversos tipos de objetos simuladores. Porém, para cada distribuição de dose analisada, foi construída uma curva de calibração. Inicialmente, as curvas de calibração foram construídas utilizando objetos simuladores do tipo VacutainerTM, de 4 ml, assim como mostrado na figura 22.

Figura 22: Objeto simulador do tipo VacutainerTM.

A região mais esbranquiçada próximo ao centro do objeto simulador apresentado na figura 22 foi o local onde ocorreu a irradiação do gel. Durante a leitura desses objetos simuladores, estes ficavam inseridos em uma caixa de acrílico, com dimensões de 12 cm x 17 cm x 14 cm e capacidade de 50 objetos simuladores desse tipo, preenchidas com a solução de leitura. Na figura 23 é apresentada a vista lateral da caixa de acrílico utilizada nas leituras.

Figura 23: Vista lateral da caixa de acrílico utilizada nas leituras.

Como já mencionado, foram utilizadas duas bobinas de cabeça, com 8 e 32 canais, para as leituras dos objetos simuladores preenchidos com gel. Na figura 24 é apresentada uma comparação entre as imagens dos mesmos objetos simuladores, utilizando (a) bobina de 8 canais e (c) bobina de 32 canais.

(a)

(b)

Figura 24: Comparação entre os mesmos objetos simuladores, utilizando (a) bobina de 8 canais e (c) bobina de 32 canais.

A imagem obtida usando a bobina de 32 canais apresenta menor ruídos em relação à imagem obtida com a de 8 canais. Esses objetos simuladores foram irradiados em uma fonte de ^{192}Ir de alta taxa, utilizada em tratamentos de Braquiterapia. Dessa forma, o deslocamento de cores do vermelho ao azul, é devido ao alto gradiente de dose. As amostras inteiramente azuis, não foram irradiadas. Assim, foi adotado neste trabalho o uso da bobina de cabeça com 32 canais nas leituras por imagem de ressonância magnética.

3.1.4 Tamanho do pixel

Nessa subseção serão apresentados os resultados envolvendo as análises da resposta do gel utilizando diferentes tamanhos de *pixels*. Essa análise compreende em quantificar o valor de R_2 máximo detectado para o determinado tamanho do *pixel* em questão. Nessas análises foram analisadas três sequências de leituras: sequência 1, sequência 2 e sequência 3, já descritas anteriormente. Os tamanhos de *pixels* variaram de 0,25 mm à 1 mm.

Foi irradiado um objeto simulador cilíndrico com 10 cm de raio e 17 cm de comprimento, preenchido com o gel MAGIC-*f*, utilizando uma fonte de braquiterapia de

^{192}Ir de alta taxa de dose. A dose prescrita foi de 7,5 Gy, à 0,9 cm de distância do centro da fonte.

A leitura por imagem de ressonância magnética foi realizada 24 h após a irradiação. Durante a leitura, o objeto simulador foi posicionado dentro de uma caixa acrílica que continha a solução de $\text{MnCl}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e NaCl . Foi obtida uma imagem passando pelo centro da fonte, com 2 mm de espessura e tamanhos de pixels: 0,25 mm, 0,40 mm, 0,60 mm, 0,80 mm e 1,0 mm.

Como já mencionado, existe um alto gradiente de dose em uma fonte de braquiterapia. Dessa forma, foram analisadas duas regiões: a primeira que corresponde à região de máxima dose depositada pela fonte e a outra onde a dose foi planejada (à 0,9 cm do centro da fonte). Foram determinados os valores médios de R2 e os desvios padrões, utilizando uma matriz de 4 x 4 elementos. Na figura 25 são apresentados os valores de R2 médios em função do tamanho do *pixel* e da sequência analisada (a) na região de máxima dose e (b) na região em que a dose foi prescrita, envolvendo os três objetos simuladores irradiados.

(a)

(b)

Figura 25: Valores de R2 médios máximos em função do tamanho do *pixel* e da sequência analisada (a) na região de máxima dose e (b) na região em que a dose foi prescrita, envolvendo os três objetos simuladores irradiados.

Como é possível verificar na região de máxima dose, quando menor a dimensão do *pixel*, os valores de R2 médios e as incertezas são maiores. À medida que a dimensão do *pixel* aumenta, o valor médio R2 máximo e as incertezas, em cada sequência, diminuem. Em particular, a sequência 3 apresenta valores médios de R2 maiores para os tamanhos de *pixel* de 0,25 mm e 0,40 mm.

Já na região onde a dose de 7,5 Gy foi prescrita, existe um menor gradiente de dose. Foi possível verificar que, quanto menor o tamanho do *pixel* e o tempo de repetição da sequência, maior é o valor de R2 encontrado e menor a sua incerteza. Assim, foi adotado nesse trabalho o uso do tamanho do *pixel* entre 0,40 mm e 0,50 mm, pois foi a região onde foram encontrados os máximos valores de R2.

Capítulo 4: Desenvolvimento do gel MAGIC-*fm*: avaliação do aumento da sensibilidade

Nessa seção são apresentados os testes envolvendo a modificação dos reagentes para a obtenção de um gel polimérico com maior sensibilidade e em que a saturação acontecesse em doses maiores. Essas modificações foram realizadas para que o gel possa ser utilizado clinicamente, principalmente no controle da qualidade de tratamentos em que são utilizadas altas doses ou em que as fontes apresentem alto gradiente de dose.

Devido à indisponibilidade por algum tempo da fonte clínica de ^{192}Ir de alta taxa de dose, pertencente ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, alguns testes preliminares foram realizados em um aparelho de raios X de 50 kVp, pertencente ao Departamento de Física, da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto. Nessa seção serão apresentados apenas os resultados encontrados utilizando a fonte clínica de ^{192}Ir , Varian, modelo GammaMed Plus, de alta taxa de dose.

Os reagentes utilizados na preparação original do gel MAGIC-*f* e suas respectivas quantidades, foram apresentados na tabela 2 deste trabalho, na seção 2.2.2.

Em sua formulação original, a água é aquecida à 50°C, para em seguida a gelatina ser polvilhada. Foram variados a concentração de todos os reagentes, incluindo a temperatura na qual a gelatina é polvilhada. Na tabela 4 são apresentadas as variações em que foram analisadas cada reagente e a temperatura de polvilhamento da gelatina.

Tabela 4: Variações analisadas cada reagente e a temperatura de polvilhamento da gelatina.

Componentes	Variações analisadas
Massa de gelatina (g)	2; 4; 8,2 e 11
Volume da solução de Sulfato de Cobre Pentahidratado (ml)	1;2; 3 e 4
Massa de Ácido Ascórbico (mg)	17,6; 35,2; 52,8 e 70,4
Volume de Ácido Metacrílico (ml)	3; 5,9 e 11,8
Volume de Formaldeído (ml)	2,5; 3; 4 e 5
Temperatura de polvilhamento da gelatina (°C)	35; 40; 50 e 60

Em cada análise, foram irradiados simultaneamente 3 objetos simuladores do tipo VaccutainerTM, de 4 ml, com uma dose de 7,5 Gy, comumente utilizada em tratamentos de braquiterapia ginecológica, e foram conservados 3 objetos simuladores também sem irradiar em todas as análises. Enquanto um parâmetro era alterado, os demais mantinham-se constantes à formulação original. Para a leitura de todos os objetos simuladores, foram

utilizadas as três sequências de leituras apresentadas no capítulo 3 desse trabalho. Em todos os gráficos apresentados para as variações de temperatura de polvilhamento e concentração de reagentes, foram adicionados tracejados, para servir como “guia de olhos” para melhor visualização entre os pontos.

O primeiro parâmetro analisado foi a temperatura de polvilhamento da gelatina. A gelatina utilizada nesses testes é Gelita®, 250 bloom, cuja temperatura de degradação é 60°C. Trata-se de uma proteína, derivada do colágeno, e em termos de elementos básicos é composta de 50,5% Carbono, 6,8% Hidrogênio, 17% Nitrogênio e 25,2% Oxigênio (Smith, 1921). Nos testes utilizando o aparelho de raios X de 50 kVp, foram utilizadas temperaturas de polvilhamento de 35°C à 70°, sendo a última acima da temperatura de degradação da gelatina. Porém, nas irradiações utilizando a fonte de ^{192}Ir , a máxima temperatura utilizada foi de 60°C. Na figura 26 são mostrados os valores de R2 em função da temperatura de polvilhamento da gelatina, utilizando-se as três sequências de leitura.

Figura 26: Valores de R2 em função da temperatura de polvilhamento da gelatina, utilizando-se as três sequências de leitura.

A maior certeza encontrada foi de aproximadamente 35% quando se utilizou 40°C como temperatura de polvilhamento e a primeira sequência de leitura, enquanto que a menor incerteza foi de 5% quando 60°C foi a temperatura de polvilhamento e a terceira sequência foi utilizada na leitura. À medida que houve um aumento da temperatura de

polvilhamento da gelatina, foi observado um aumento da rigidez da gelatina. Possivelmente, isso se deve ao fato de o aumento da temperatura ser um fator que induz as ligações entre as moléculas do formaldeído às aminas, que estão presentes nas moléculas da gelatina, aumentando as ligações cruzadas entre esses compostos mencionados. Assim, foi adotado 35°C como sendo a nova temperatura de polvilhamento da gelatina.

A segunda variação dos compostos do gel, foi a concentração de gelatina. A matriz gelatinosa é o local onde os monômeros presentes no gel ficam alocados. Em sua formulação convencional, para a manufatura de 100 ml do gel MAGIC-*f*, são utilizados 8,2 g (8,33% de concentração em massa) de gelatina. Foram realizados testes utilizando de 2 g à 11 g de gelatina. Na figura 27 são apresentados os valores de R2 em função da massa de gelatina, para as três sequências de leitura.

Figura 27: Valores de R2 em função da massa de gelatina, para as três sequências de leitura.

A maior incerteza encontrada nessa análise foi de 80% quando se utilizou 11 g de gelatina e a segunda sequência de leitura, enquanto que a menor incerteza foi de 10% quando foi utilizado 2 g de gelatina e a terceira sequência de leitura. Para a quantidade de 2 g de gelatina, não houve rigidez suficiente para que os monômeros ficassem aprisionados, uma vez que não existia quantidade de gelatina suficiente para isso. À medida em que a massa de gelatina aumentou, a rigidez da matriz também aumentou.

Quanto maior a concentração de gelatina, maior a quantidade de amins e, consequentemente, existem mais ligações entre esse grupo às moléculas de Formaldeído, aumentando a resposta do gel. Devido ao maior valor médio de R2 encontrado, foi escolhido a 11 g para a nova formulação do gel.

O seguinte reagente analisado foi a solução de Sulfato de Cobre Pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$), onde na formulação original do gel é utilizado um volume de 2ml (0,02% de concentração em massa). Essa solução, juntamente com o Ácido Ascórbico tem como função remover as moléculas de oxigênio livres que estão presentes no gel. Foram avaliados volumes de 1 ml à 4 ml, mantendo-se constante as concentrações de todos os outros reagentes. Na figura 28 são mostrados os valores de R2 em função do volume da solução de Sulfato de Cobre Pentahidratado, utilizando as três sequências de leitura.

Figura 28: Valores de R2 em função do volume da solução de Sulfato de Cobre Pentahidratado, utilizando as três sequências de leitura.

Para a análise da variação do volume da solução de $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$, a maior incerteza encontrada foi de aproximadamente 25% para o volume de 2 ml e utilizando a sequência 1 como leitura, e a menor incerteza foi de 0,5% para o volume de 1 ml, utilizando a sequência 3. Para todas as sequências, o valor de R2 é crescente até 2 ml (volume utilizado na formulação convencional) e decrescente para os outros dois volumes analisados. Esse comportamento de diminuição dos valores de R2 se dá possivelmente ao

excesso de Sulfato de Cobre Pentahidratado ou Ácido Ascórbico, fazendo com que exista um aumento de radicais de terminação na amostra, interrompendo o processo de polimerização (REDDY *et al*, 1982). Dessa forma, na formulação modificada, foi escolhido o volume de 2 ml.

O próximo reagente analisado foi o Ácido Ascórbico que, como já mencionado, juntamente com a solução de Sulfato de Cobre Pentahidratado, tem a função de retirar as moléculas de oxigênios que estejam presentes no gel. Na formulação do gel MAGIC-f, é utilizado 35,2 mg (0,03% de concentração em massa). A massa de Ácido Ascórbico foi variada de 17,6 mg à 70,4 mg. Na figura 29 são apresentados os valores de R2 quando se variou a massa de Ácido Ascórbico, utilizando as três sequências de leitura.

Figura 29: Valores de R2 quando se variou a massa de Ácido Ascórbico, utilizando as três sequências de leitura.

Para essa análise, a maior incerteza encontrada foi de aproximadamente 20%, quando foi utilizado 52,8 mg e a segunda sequência de leitura, enquanto que a menor incerteza encontrada foi de 3% para a menor massa e a terceira sequência de leitura. Da mesma forma como foi utilizado o menor volume da solução de Sulfato de Cobre, quando se utilizou a menor massa de Ácido Ascórbico a resposta foi mínima. A explicação para isso, utilizando o Ácido Ascórbico é a mesma para quando se utilizou o outro composto: existe excesso de Sulfato de Cobre, aumentando a concentração de radicais de terminação

presentes no gel, contribuindo para a interrupção da polimerização (REDDY *et al*, 1982). Quando se utilizou o maior valor de massa de Ácido Ascórbico, foi encontrada a maior resposta do gel. Dessa forma, para a elaboração da nova formulação do gel, foi utilizada 70,4 mg desse reagente.

O outro reagente analisado foi o Ácido Metacrílico. Esse reagente é quem sofrerá a polimerização, como já mencionado no capítulo 2. Na formulação original do gel, é utilizado um volume de 5,9 ml (5,99% de concentração em massa). Nos testes preliminares utilizando o raio X de 50 kVp, foram analisadas as respostas do gel com volumes de Ácido Metacrílico entre 3 ml e 23,6 ml. Porém, as amostras contendo 17,7 ml e 23,6 ml, após 3 horas de manufatura, os objetos simuladores apresentavam coloração esbranquiçada, mesmo sem irradiá-los. Assim, quando foram realizadas as irradiações na fonte de ^{192}Ir de alta taxa de dose, foram escolhidos volumes de Ácido Metacrílico entre 3 ml e 11,8 ml. Na figura 30 são apresentados os valores de R2 em função da variação de volume de Ácido Metacrílico, utilizando as três sequências de leitura.

Figura 30: Valores de R2 em função da variação de volume de Ácido Metacrílico, utilizando as três sequências de leitura.

A maior e menor incertezas encontradas foram de 15% para o volume de 11 ml e sequência 2, e 1,5% quando se utilizou 5,9 ml e a sequência 3 de leitura, respectivamente. Novamente, existe um pico para o volume de Ácido Metacrílico utilizado na formulação

convencional do gel MAGIC-*f*, seguido de um decréscimo para o maior volume. Possivelmente, esse decréscimo ocorre, pois, existe uma saturação dos monômeros contidos na amostra. Havendo saturação dos monômeros, a mobilidade entre os mesmos é reduzida, contribuindo para não aumentar o tamanho das cadeias poliméricas. Dessa forma, para a formulação modificada do gel MAGIC-*f*, o volume de Ácido Metacrílico manteve-se em 5,9 ml.

O último reagente analisado foi o Formaldeído, que foi adicionado ao gel MAGIC para aumentar o ponto de fusão e fornecer estabilidade mecânica ao mesmo. É utilizado um volume de 3 ml de Formaldeído (3,32% de concentração em massa) na formulação original do gel. Foi analisada a resposta do gel variando o volume desse reagente entre 2,5 ml e 5 ml. Na figura 31 são mostrados os valores de R2 quando se variou o volume do Formaldeído, para as três sequências utilizadas nesse trabalho.

Figura 31: Valores de R2 quando se variou o volume do Formaldeído, para as três sequências utilizadas nesse trabalho.

As incertezas em todos os volumes de Formaldeído e sequências de leitura, foram de aproximadamente 15% em todos os casos. À medida que a concentração de Formaldeído aumenta, eleva-se o ponto de fusão do gel, pois as ligações cruzadas precisam de mais energia para serem quebradas. Para a nova formulação do gel, foi utilizado o volume de 4 ml, pois foi onde o gel apresentou maior resposta em todas as sequências de leitura.

Levando em consideração as melhores respostas quando se variou as concentrações de todos os reagentes, foi elaborada uma nova formulação do gel MAGIC-*f*. Na tabela 5 são apresentadas as quantidades dos reagentes para a nova formulação do gel MAGIC-*f*. Essa formulação modificada foi denominada MAGIC-*fm*.

Tabela 5: Quantidades dos reagentes para a nova formulação do gel MAGIC-*fm*.

Quantidades	Reagentes
84 ml	Água Milli-Q
11 g	Gelatina
2 ml solução	100 ml Água Milli-Q
	100 mg Sulfato de Cobre Pentahidratado
70,4 mg	Ácido Ascórbico
5,9 ml	Ácido Metacrílico
4 ml	Formaldeído

Foram comparadas as respostas de ambas as formulações, através de uma curva de calibração, com doses de 0 à 30 Gy. Foram preenchidos 3 objetos simuladores do tipo VacutainerTM, de 4 ml, para cada valor de dose escolhido. Foram irradiados, simultaneamente os três objetos simuladores, para dose, onde os mesmos encontravam-se dentro de um objeto simulador cúbico de acrílico de 30 cm de lado, preenchido com água. As leituras foram realizadas 24 horas após as irradiações, utilizando as bobinas de 8 e 32 canais e as três sequências de leituras utilizadas até o momento neste trabalho, com espessura de corte de 2 mm e tamanho do *pixel* de 0,48 mm. As respostas do gel nas figuras 32 e 33, (a) e (b), já são apresentadas subtraindo a resposta do gel que não foi irradiado (leitura de fundo). Na figura 32 são apresentadas as curvas de calibração, envolvendo a formulação convencional, utilizando a bobina de (a) 8 canais e (b) 32 canais.

(a)

(b)

Figura 32: Curvas de calibração, envolvendo a formulação convencional, utilizando a bobina de (a) 8 canais e (b) 32 canais.

Os valores de $R2$ dos objetos simuladores preenchidos com a formulação convencional, que não foram irradiados, foram: $(0,557 \pm 0,005) \text{ s}^{-1}$, $(0,603 \pm 0,004) \text{ s}^{-1}$ e $(0,348 \pm 0,002) \text{ s}^{-1}$, utilizando-se as sequências 1, 2 e 3, respectivamente, com a bobina de 8 canais. Quando se utilizou a bobina de 32 canais, os valores de $R2$ das amostras da

formulação convencional que não foram irradiados, foram: $(0,244 \pm 0,002) \text{ s}^{-1}$, $(0,382 \pm 0,005) \text{ s}^{-1}$ e $(0,264 \pm 0,005) \text{ s}^{-1}$, utilizando-se as sequências 1, 2 e 3, respectivamente. Foram realizados os ajustes de aproximações lineares para comparações entre as sensibilidades. Através da figura 32 é possível verificar que, os valores de R2 obtidos utilizando a sequência 3 foram maiores quando se utilizou bobina de 8 canais. Já quando foi utilizada a bobina de 32 canais e considerando as incertezas, todos os valores estão dentro do intervalo. As incertezas aumentaram conforme o aumento da dose e a maior diferença encontrada foi de 4% para a dose de 30 Gy, quando foi utilizada a sequência 3.

Foi realizada a mesma comparação entre as leituras utilizando as duas bobinas para o gel MAGIC-*fm*. Na figura 33 são apresentadas as curvas de calibração, envolvendo a formulação modificada, utilizando a bobina de (a) 8 canais e (b) 32 canais.

(b)

Figura 33: Curvas de calibração, envolvendo a formulação modificada, utilizando a bobina de (a) 8 canais e (b) 32 canais.

Os valores de R2 para a formulação modificada, dos objetos simuladores que não foram irradiados, foram: $(0,742 \pm 0,005) \text{ s}^{-1}$, $(0,670 \pm 0,006) \text{ s}^{-1}$ e $(0,701 \pm 0,009) \text{ s}^{-1}$, quando foram utilizadas as sequências 1, 2 e 3, respectivamente, com a bobina de 8 canais. Quando se utilizou a bobina de 32 canais, os valores de R2 das amostras da formulação modificada que não foram irradiados, foram: $(0,278 \pm 0,005) \text{ s}^{-1}$, $(0,447 \pm 0,004) \text{ s}^{-1}$ e $(0,318 \pm 0,004) \text{ s}^{-1}$, utilizando-se as sequências 1, 2 e 3, respectivamente.

Os maiores valores de R2 encontrados apareceram quando se utilizou a bobina de 32 canais. Comparando as respostas das duas bobinas, a maior diferença encontrada foi para a dose de 30 Gy, que foi de aproximadamente 10%.

A sensibilidade do gel é dada pelo coeficiente angular do gráfico da resposta (R2) em função da dose com que o gel foi irradiado. Na figura 34 são mostradas as sensibilidades do gel em função das sequências de leitura, para as duas bobinas, quando se utilizou (a) formulação convencional e (b) formulação modificada.

(a)

(b)

Figura 34: Sensibilidades do gel em função das sequências de leitura, para as duas bobinas, quando se utilizou (a) formulação convencional e (b) formulação modificada.

A melhor sensibilidade encontrada em todos os conjuntos de leituras e formulações, foi quando se utilizou a sequência de número 3 com a bobina de 32 canais e a formulação modificada. Isso mostra que o conjunto de todas as modificações realizadas na formulação fez com que a sensibilidade do gel aumentasse em torno de 40%, quando comparada à formulação convencional, utilizando a mesma sequência de leitura e a mesma bobina. Esses resultados mostram que essa nova formulação contribuiu para uma melhora na resposta para esse tipo de irradiação. Dessa forma, foi adotado o uso do

gel MAGIC-*f* com formulação modificada nesse trabalho, utilizando a bobina de 32 canais e a sequência 3 para leitura por imagem de ressonância magnética para os testes de relaxometria.

Capítulo 5: Polimerização x Dose

Nesse capítulo será estudada a resposta dosimétrica do gel polimérico MAGIC-fm em uma fonte de braquiterapia, e em um aparelho de radioterapia, utilizando feixes de fótons e elétrons. Será verificada a construção da resposta dosimétrica e a dependência da resposta do gel com a dose. Pois, através do entendimento do processo de polimerização do Ácido Metacrílico, é possível melhorar a sensibilidade do gel, para possivelmente utilizá-lo clinicamente.

Essas análises compreenderão a determinação do raio de giração de objetos simuladores irradiados em uma fonte de braquiterapia de alta taxa de dose e a dependência da resposta desse gel com a taxa de dose dessa mesma fonte de irradiação. Para as irradiações realizadas em aparelhos de radioterapia com feixes de fótons e elétrons, foram verificadas a dependência com energias e taxas de dose, comumente utilizadas em tratamentos de radioterapia.

5.1: Determinação do Raio de Giração

Nessa seção serão apresentadas as determinações do raio de giração do gel polimérico MAGIC-fm, que corresponde à distância média entre os segmentos das cadeias até o centro de massa do polímero. Os objetos simuladores preenchidos com gel foram irradiados em uma fonte de ^{192}Ir de alta taxa de dose, usada em tratamento de braquiterapia. Foram determinados os raios de giração utilizando a técnica de espalhamento estático da luz, através do Diagrama de Zimm (ZIMM, 1948; BUSSCHE *et al*, 2008). Na equação 25 é apresentada a formulação matemática para a determinação do raio de giração.

$$\frac{I_0}{I} = \frac{1}{\overline{M}_w} + \frac{16\pi^2 3R_g^2}{3\lambda_0^2 \overline{M}_w} \text{sen}^2(\theta/2) + A_2 c \quad , \quad (25)$$

onde nessa equação I_0 é a intensidade máxima da luz espalhada, I são os valores das intensidades, $\overline{M}_w$ é a massa ponderal média de todas as cadeias poliméricas na região analisada, R_g é o raio de giração, θ é o ângulo de interesse, A_2 é o segundo coeficiente virial e c é a concentração do soluto.

Para a determinação do raio de giração, um laser de He-Ne de comprimento de onda 632,8 nm, foi alinhado a um polarizador de luz de 90°, ao porta-amostras e a um detector de luz. Na figura 35 são mostrados (a) o aparato experimental utilizado para a determinação do raio de giração e (b) o esquema da posição dos constituintes do experimento.

(a)

(b)

Figura 35: (a) Aparato experimental utilizado para a determinação do raio de giração e (b) o esquema da posição dos constituintes do experimento.

Na figura 35 (b), a letra *L* é o *laser*, *D* é o Detector e *O* é o objeto simulador. Nessas análises foram utilizados objetos simuladores de *quartzo*, com 6 mm de diâmetro externo,

4,5 mm de diâmetro interno e 40 mm de altura, preenchidos com gel. Para garantir maior homogeneidade de dose na região central da amostra, o planejamento da entrega da dose foi realizado com 5 posições de paradas da fonte de braquiterapia ao longo do objeto simulador. Foram irradiados, simultaneamente, três objetos simuladores para cada dose. A faixa de dose estudada foi de 0 à 20 Gy.

O objeto simulador foi posicionado no porta-amostras com o *laser* incidindo na direção em que foi realizada a irradiação. Foram medidos os valores das intensidades de luz espalhada de 0° à 110°, onde de 0° à 10° foram obtidos valores em um intervalo de 2° entre cada medida, enquanto que de 10° à 110° o intervalo permaneceu constante em 5°. Na figura 36 são apresentadas as intensidades de luz espalhada em função dos ângulos para o gel MAGIC-*fm*.

Figura 36: Intensidades de luz espalhada em função dos ângulos para o gel MAGIC-*fm*.

Na figura 36 são apresentados separadamente os valores das intensidades de luz espalhada em 0° (intensidade transmitida) à 20° e, no adendo, de 25° à 110°, devido ao grande intervalo de escala. Como é possível verificar, à medida que a dose aumenta, a intensidade máxima de luz espalhada também aumenta. No adendo nota-se um aumento da intensidade na região de 50° à 60°. Esse aumento pode estar relacionado à morfologia do gel e na direção preferencial das ramificações produzidas no gel pela radiação, ou ainda à difração de algum composto. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar essas hipóteses.

Para a montagem do diagrama de Zimm, que permite a determinação do raio de giração, foi necessário verificar a região onde os valores do logaritmo da razão entre a intensidade máxima e a intensidade média tendem a ser lineares, para cada valor de dose. Em todos os casos, deu-se a partir de 18° . Na figura 37 é apresentado o diagrama de Zimm para o gel MAGIC-*fm*.

Figura 37: Diagrama de Zimm para o gel MAGIC-*fm*.

A constante C da equação foi usada como sendo 1 para que a separação entre as retas fosse devida somente às diferenças de doses. Extrapolando-se a equação (25) à concentração igual a zero, foi possível determinar $\overline{M}_w$ (massa ponderal média de todas as cadeias poliméricas na região analisada) e R_g (raios de giração para cada dose). O valor da massa ponderal média obtida nesse trabalho foi de $1,32 \times 10^4$ g/mol. Para determinar os raios de giração, ainda foi necessário calcular o coeficiente angular para cada dose, a partir do gráfico do logaritmo natural da razão entre a intensidade máxima e a intensidade média. Os raios de giração foram determinados através da equação (26):

$$\alpha = \frac{16\pi^2 3R_g^2}{3\lambda_0^2 \overline{M}_w} \quad , \quad (26)$$

onde α é o coeficiente angular da figura 37, para cada dose. Na figura 38 são mostrados os raios de giração em função da dose, para o gel MAGIC-*fm*.

Figura 38: Raios de giração em função da dose para o gel MAGIC-*fm*.

Utilizou-se a aproximação de um ajuste polinomial de ordem 4 na figura 38, onde foi obtido um índice de correlação entre os pontos de 0,998. Foi possível verificar que, conforme o aumento da dose, o raio de giração também aumenta. Nota-se ainda na figura 37 que a incerteza no raio de giração da amostra que não foi irradiada é menor com relação às amostras que foram irradiadas. Essa diferença deve-se ao fato de não existir polimerização induzida pela radiação, sendo essa diferença apenas devido a autopolimerização entre o formaldeído e as aminas presentes na gelatina.

Em alguns momentos do desenvolvimento desse trabalho, foram realizadas irradiações no raio X de 50 kVp, utilizando a formulação modificada. Também se determinou os valores dos raios de giração, para esse feixe, utilizando as doses de 0 Gy, 7 Gy, 14 Gy e 21 Gy. Observou-se que os raios de giração para os objetos simuladores que foram irradiados utilizando o raio X de 50 kVp, são maiores, mostrando que o raio de giração da cadeia pode depender da energia com que o gel é irradiado, hipótese essa que precisa ser analisada com mais energias.

Para esse mesmo lote em que foi determinado o raio de giração para o gel irradiado na fonte de ^{192}Ir , também foram obtidos os valores de R_2 , por imagem de ressonância

magnética. Na figura 39 são apresentados os valores de R2 em função da dose, quando irradiado na fonte de ^{192}Ir de alta taxa de dose.

Figura 39: Valores de R2 em função da dose, quando irradiado na fonte de ^{192}Ir de alta taxa de dose.

Foi utilizado um ajuste polinomial de ordem 4, com índice de correlação entre os pontos de 0,998, na figura 39. Foram relacionados, ponto a ponto para cada dose, os valores de R2 pelos valores de R_g . Na figura 40 é apresentado a relação entre o sinal dosimétrico (R2) e o raio de giração (R_g) em função da dose.

Figura 40: Relação entre o sinal dosimétrico (R2) e o raio de giração (R_g) em função da dose.

Foi utilizado uma aproximação de um ajuste exponencial na figura 40, cujo índice de correlação entre os pontos foi de 0,996. É possível verificar que para valores maiores que 10 Gy, a relação entre R_2 e R_g tende a ser constante, indicando que a resposta dosimétrica e o crescimento da cadeia, crescem na mesma proporção.

5.2: Relaxometria em Braquiterapia, Teleterapia com fótons e Elétrons

Como já mencionado anteriormente, a partir do momento que o gel é irradiado inicia-se a polimerização. O grau em que a polimerização ocorre no dosímetro gel, depende da dose que é depositada no mesmo. Como consequência, as estruturas poliméricas que são formadas na matriz gelatinosa, alteram a mobilidade das moléculas de água que estão ao redor, modificando os valores das taxas de R_2 (De Deene *et al*, 2006). Nessa seção serão mostradas análises de taxa de relaxação spin-spin (R_2) realizadas utilizando diferentes tipos de fontes de irradiação, como fontes de Braquiterapia, Teleterapia com fótons e Teleterapia com elétrons, variando a taxa com que a dose será depositada, bem como a energia dos feixes.

Braquiterapia

Aqui são descritas as análises sobre a influência da taxa de dose da fonte de irradiação na resposta do gel polimérico MAGIC-*fm* utilizando uma fonte de braquiterapia. Todas as irradiações utilizando essa fonte, foram realizadas no Setor de Radioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo.

Nesse estudo foi utilizada uma fonte de ^{192}Ir de alta taxa de dose, Varian, Modelo GammaMed Plus. Essa análise foi realizada com atividades de 3,8 Ci à 7,3 Ci. A entrega da dose de 7,5 Gy foi planejada à 0,9 cm de distância do centro da fonte. Quando essa dose é planejada no sistema de planejamento, este obtém um tempo dado como “teórico”, como se a atividade da fonte fosse máxima, ou seja, em 10 Ci. O tempo obtido foi de 60 s, significando uma taxa de dose de 7,5 Gy por minuto, se a atividade da fonte for máxima. De acordo com isso, a atividade da fonte pode ser relacionada à taxa de dose de maneira proporcional, levando em consideração a atividade tomada como “teórica”, utilizada pelo

cálculo do sistema de planejamento. Dessa forma, na equação (27) é mostrada a relação da atividade da fonte em função do tempo de exposição:

$$TD = \frac{7,5 \times \text{Atividade}}{10} , \quad (27)$$

onde TD é a taxa de dose (em Gy/s); *Atividade* é a atividade da fonte no dia da irradiação devido ao seu decaimento radioativo (em Ci). Na tabela 6 são apresentadas as conversões das atividades analisadas por taxas de dose.

Tabela 6: Conversões das atividades analisadas por taxas de dose.

Atividade (Ci)	Taxa de Dose (Gy/s)
3,80	2,85
3,90	2,93
4,00	3,00
5,00	3,75
7,30	5,48

Para essas análises, foi utilizado um objeto simulador de acrílico com 6 cm de diâmetro e 7 cm de altura. Nas irradiações, foi utilizado um aplicador de aço inoxidável AISI 316L, com comprimento de 20 cm e diâmetro de 0,165 cm. O aplicador era inserido no objeto simulador que continha o gel, para a irradiação, e logo depois era removido. Para que durante a inserção do aplicador este descesse no sentido vertical, sem inclinação, foi construído um guia de acrílico, com 10 cm de altura. Momentos antes da irradiação, a tampa que originalmente estava selando o objeto simulador foi removida e inserida uma outra tampa com as mesmas dimensões, porém contendo um orifício no centro, em que era inserido o guia de acrílico. Na figura 41 são mostrados (a) objeto simulador utilizado para as análises da taxa de dose (b) guia de acrílico utilizado no momento da irradiação (c) conjunto do objeto simulador e o guia de acrílico utilizado nas irradiações com fonte de braquiterapia.

Figura 41: a) Objeto simulador utilizado para as análises da taxa de dose (b) guia de acrílico utilizado no momento da irradiação (c) conjunto do objeto simulador e o guia de acrílico utilizado nas irradiações com fonte de braquiterapia.

Na figura 41 o objeto simulador estava preenchido com o gel *MAGIC-fm*. A leitura por imagem de ressonância magnética foi realizada 24 horas após a irradiação. Foi obtido a imagem no plano central da fonte, utilizando a sequência 3, com 0,40 mm de tamanho de *pixel* e espessura de 2 mm. Na figura 42 são mostrados os mapas de R2, no plano central da fonte, para as taxas de dose (a) 2,85 Gy/s, (b) 2,93 Gy/s, (c) 3,00 Gy/s, (d) 3,75 Gy/s e (e) 5,48 Gy/s.

(c)

(d)

Figura 42: Mapas de R2, no plano central da fonte, para as taxas de dose (a) 2,85 Gy/s, (b) 2,93 Gy/s, (c) 3,00 Gy/s, (d) 3,75 Gy/s e (e) 5,48 Gy/s.

Para a análise da influência da atividade da fonte na resposta do gel, foram obtidos perfis de dose em toda a imagem, em intervalos de 2° . Foi realizado uma média entre esses valores, em função da distância, a partir do centro da fonte. Na figura 43 são apresentados os sinais dosimétricos em função da distância.

Figura 43: Sinais dosimétricos em função da distância.

Como é possível verificar a taxa de dose influencia a resposta do gel, principalmente em regiões de alto gradiente de dose. As maiores incertezas foram encontradas, justamente, nessas regiões, devido a assimetria da polimerização como é possível observar nas figuras 42 (a) à (e). Embora a irradiação dessa fonte aconteça de forma isotrópica, a polimerização pode não ocorrer, devido à *clusters* de químicos formados, ou à não distribuição uniforme dos químicos no gel, acarretando em valores altos de incertezas nos valores de R2 em regiões de alta dose.

Em dosimetria em braquiterapia, toma-se como distância de referência o ponto à 1,0 cm do centro da fonte, no eixo transversal da fonte (90°) (RIVARD *et al*, 2017). Nesse sentido, foi analisado a resposta do gel em função da taxa de dose, na distância de referência em dosimetria em braquiterapia. Na figura 44 são mostrados os valores de R2 em função das taxas de doses analisadas, na posição de dosimetria de referência em dosimetria em braquiterapia.

Figura 44: Valores de R2 em função das taxas de doses analisadas, na posição de dosimetria de referência em dosimetria em braquiterapia.

Como é possível verificar, em uma região onde há menor dose, as diferenças entre as respostas do gel, em função da taxa de dose da fonte, são menores. À medida que a taxa de dose aumenta, possivelmente essa diferença tende a se manter constante. Isso nos mostra que, a dependência com a taxa de dose é mais evidente em regiões de maior dose.

Uma comparação, de forma análoga, pode ser feita com relação ao tamanho do objeto simulador, que é utilizado nas irradiações. Sabendo-se que a reação de polimerização induzida pela irradiação é exotérmica, ela libera calor na região em que é realizada. Dumas e colaboradores mostraram que o tamanho dos objetos simuladores pode influenciar na resposta dosimétrica do gel (DUMAS, LECLERC, LEPAGE, 2006). Foram analisados objetos simuladores com seções de área entre 0,81 cm² à 9,00 cm². Em regiões de alta dose, foram encontradas diferenças de até aproximadamente 7% com o aumento da seção de 0,81 cm² para 9,00 cm². Os autores justificam que as paredes de acrílico podem atuar como uma espécie de barreira ao calor que foi gerado pela reação de polimerização e, à medida que a seção aumenta, a propagação se restringe menos, diminuindo a temperatura em regiões onde a dose é maior. Em regiões com mais profundidade, como a dose é menor, ocorre menos polimerização, consequentemente o calor gerado pela reação induzida pela radiação é menor. Assim, a reação tende a ser mais semelhante em todos os casos, fazendo com que a diferença de resposta tenda a ser mínima, conforme o tamanho do objeto simulador aumenta.

Teleterapia com feixe de fótons

Todas as irradiações em que os dados são apresentados nessa seção, foram realizadas no *Department of Radiation Oncology*, pertencente a *Vanderbilt University Medical Center*, em Nashville (EUA).

Nessa seção são apresentadas as análises com relação à dependência energética e com a taxa de dose, para o gel polimérico MAGIC-*fm*, com formulação modificada, irradiado com feixe de fótons de acelerador linear. Foram construídas curvas de dose-resposta com doses de 0 à 20 Gy, para feixes de 6 MV, 10 MV e 15 MV e taxas de dose de 100 UM/min, 300 UM/min e 600 UM/min. Todas as irradiações utilizando feixe de fótons, foram realizadas em um acelerador Novalis^{TX}, Varian, utilizando um campo de irradiação de 20 cm x 10 cm. Foi irradiado um objeto simulador de 4 ml do tipo VaccutainerTM para cada dose analisada. O objeto simulador foi fixado na parede de uma placa de água sólida de espessura 2 cm e colocado dentro de um objeto simulador com dimensões 36 cm x 21 cm x 20 cm, que foi preenchido com água para garantir a condição de retroespalhamento. Na figura 45 são apresentados (a) o acelerador Novalis^{TX} que foi utilizado nas irradiações com feixe de fótons e (b) a vista lateral da amostra fixada na placa de água sólida e as dimensões do campo de irradiação.

(a) (b)
 Figura 45: (a) Acelerador Novalis^{TX} que foi utilizado nas irradiações com feixe de fótons e (b) vista lateral da amostra fixada na placa de água sólida e as dimensões do campo de irradiação.

Todas as irradiações foram realizadas utilizando dois campos paralelos e opostos, independentemente da dose, para garantir maior homogeneidade da dose ao longo do objeto simulador. Foram obtidos junto ao sistema de planejamento, os perfis de dose na direção axial da amostra à 1,5 cm a partir da base do objeto simulador, para verificar a homogeneidade da dose ao longo dessa direção. A maior heterogeneidade encontrada foi de 2%, para o feixe de 10 MV.

Os objetos simuladores foram lidos 24 h após a irradiação, utilizando um tomógrafo Philips de 3T, no *Institute of Imaging Science*, pertencente a *Vanderbilt University*, em Nashville (EUA). Utilizou-se uma sequência de Relaxometria em T2, com tempo de repetição de 6000 ms e tempo ao eco de 15 ms, com 16 ecos, tamanho de *pixel* de 0,4 mm x 0,4 mm e espessura de corte de 2 mm. Foram adquiridos três cortes na direção axial de cada objeto simulador: à 1 cm da base, 1,5 cm da base (local em que foram determinados os perfis de dose para verificação da homogeneidade da dose) e 2,0 cm da base do objeto simulador. Devido às diferenças do *software* desse tomógrafo com relação ao utilizado no HCFMRP, não foi possível obter os mapas de T2 prontos, fornecidos pelo tomógrafo. Dessa forma, foi necessário utilizar o programa em MATLAB[®] que leva em consideração todos os TEs e calcula, *pixel a pixel*, os valores de R2. Adicionalmente, foi utilizado um filtro do tipo *mask* nas imagens, para a remoção

ruídos externos à imagem do objeto simulador. Para a determinação dos valores de R2 foi escolhida uma matriz de 4 x 4 elementos no centro de cada imagem, o que corresponde à uma região de 1,6 mm x 1,6 mm, em cada corte, para cada dose. Os valores médios e os desvios padrões de R2 foram calculados levando em consideração os três cortes na amostra.

Na tabela 7 é mostrada a disposição dos objetos simuladores que foi utilizada para todas as energias e taxas de dose.

Tabela 7: Disposição dos objetos simuladores que foi utilizada para todas as energias e taxas de dose analisadas.

				20 Gy 600 UM/min
15 Gy 600 UM/min	10 Gy 600 UM/min	7,5 Gy 600 UM/min	5 Gy 600 UM/min	0 Gy 600 UM/min
	20 Gy 300 UM/min	15 Gy 300 UM/min	10 Gy 300 UM/min	7,5 Gy 300 UM/min
5 Gy 300 UM/min	0 Gy 300 UM/min		20 Gy 100 UM/min	15 Gy 100 UM/min
10 Gy 100 UM/min	7,5 Gy 100 UM/min	5 Gy 100 UM/min	0 Gy 100 UM/min	

Na figura 46 são mostrados os mapas de R2 no corte à 1,5 cm da base do objeto simulador, na direção axial, para os feixes de (a) 6 MV, (b) 10 MV e (c) 15 MV.

(b)

(c)

Figura 46: Mapas de R2 no corte à 1,5 cm da base do objeto simulador, na direção axial, para os feixes de (a) 6 MV, (b) 10 MV e (c) 15 MV.

Foram determinados os valores médios e desvios padrões para cada dose e energia do feixe, nos três cortes realizados no objeto simulador. Na figura 47 são mostradas as

curvas de dose-resposta e os ajustes lineares para as taxas de dose analisadas, quando foram utilizados os feixes de (a) 6 MV, (b) 10 MV e (c) 15 MV.

(a)

(b)

Figura 47: Curvas de dose-resposta e os ajustes lineares para as taxas de dose analisadas, quando foram utilizados os feixes de (a) 6 MV, (b) 10 MV e (c) 15 MV.

Os valores de $R2$ dos objetos simuladores que não foram irradiados foram de aproximadamente $1,5 \text{ s}^{-1}$, assim como obtido no trabalho de ALVA (ALVA, 2012). Como é possível observar através da figura 47, a resposta de $R2$ é crescente com o aumento da dose e até 20 Gy, o gel ainda não apresenta saturação para doses estudadas nas energias e taxas de dose utilizadas. Foi realizado um ajuste linear do tipo $y = a + bx$, onde y são os valores de $R2$ e x os valores de dose. Esse ajuste foi realizado para todas as taxas de dose, para cada conjunto de doses e energia. Na tabela 8 são apresentados os valores de a e b dos ajustes lineares, quando se utilizou feixe de fótons nas irradiações.

Tabela 8: Valores de a e b dos ajustes lineares, quando se utilizou feixe de fótons nas irradiações.

Feixes / Taxas de Dose		6 MV	10 MV	15 MV
100 UM/min	a	$1,421 \pm 0,072$	$1,497 \pm 0,132$	$1,463 \pm 0,100$
	b	$0,556 \pm 0,019$	$0,697 \pm 0,021$	$0,611 \pm 0,022$
300 UM/min	a	$1,535 \pm 0,095$	$1,546 \pm 0,062$	$1,521 \pm 0,079$
	b	$0,525 \pm 0,015$	$0,617 \pm 0,016$	$0,557 \pm 0,017$
600 UM/min	a	$1,525 \pm 0,039$	$1,533 \pm 0,013$	$1,499 \pm 0,099$
	b	$0,483 \pm 0,010$	$0,582 \pm 0,003$	$0,541 \pm 0,019$

Na tabela 9 são apresentados os índices de correlação entre os pontos, de todos os ajustes lineares, quando se utilizou feixe de fótons.

Tabela 9: Índices de correlação entre os pontos, de todos os ajustes lineares, quando se utilizou feixe de fótons.

Feixes / Taxas de Dose	6 MV	10 MV	15 MV
100 UM/min	0,994	0,996	0,994
300 UM/min	0,996	0,997	0,995
600 UM/min	0,998	0,999	0,994

Através do coeficiente angular de cada ajuste linear, foi possível determinar a sensibilidade do gel para todas as energias e taxas de dose, que foram utilizadas para irradiar os objetos simuladores. Na figura 48 são apresentadas as sensibilidades para cada energia, para cada taxa de dose, quando foi utilizado feixe de fótons.

Figura 48: Sensibilidades para cada energia, para cada taxa de dose, quando foi utilizado feixe de fótons.

Através da figura 48 é evidente que, quanto menor a taxa de dose, até um limite de 100 UM/min, com que o gel foi irradiado, maior é sua sensibilidade. Na figura 49 são apresentadas as respostas do dosímetro gel polimérico MAGIC-*fm*, em função da taxa de dose, para 6, 10 e 15 MV, quando foi irradiado com 5 Gy, 10 Gy e 20 Gy.

Figura 49: Respostas do dosímetro gel polimérico MAGIC-*fm* em função da taxa de dose, para feixes de 6, 10 e 15 MV, quando foi irradiado com 5 Gy, 10 Gy e 20 Gy.

Como é possível verificar através da figura 49, a dependência do gel MAGIC-*fm* com a taxa de dose e a energia é mais evidente à medida que a dose aumenta. Quando comparada as respostas dosimétricas em uma mesma dose, utilizando diferentes taxas de dose, a maior diferença relativa encontrada para a dose de 5 Gy foi de 8%, enquanto que para a dose de 20 Gy foi maior que 15%.

O intervalo de variação de resposta para uma dada taxa de dose é dado pela diferença entre maior e menor resposta do dosímetro gel polimérico. Foi calculado o valor do intervalo dinâmico para cada dose, em cada taxa de dose estudada. Na figura 50 são apresentadas as variações de resposta do gel em função da dose, para todas as taxas de doses analisadas, quando se utilizou feixe de fótons.

Figura 50: Variações de resposta do gel em função da dose, para todas as taxas de doses analisadas, quando se utilizou feixe de fótons.

Como é possível observar através da figura 50, a maior variação da resposta do gel encontrada foi de $2,240 \text{ s}^{-1}$ quando o dosímetro gel foi irradiado com 15 Gy utilizando 100 UM/min, enquanto que a menor variação da resposta do gel foi de $0,560 \text{ s}^{-1}$ para 5 Gy com 600 UM/min. Isso quer dizer que, a diferença entre as respostas do gel para uma mesma dose, utilizando diferentes taxas de dose, aumenta à medida que a dose aumenta.

A taxa de dose de 300 UM/min é comumente utilizada em tratamentos com teleterapia com fótons. Por isso, analisou-se especialmente para essa taxa de dose, a dependência energética do gel MAGIC-*fm*. Na figura 51 é mostrado a dependência energética, para as doses analisadas nesse trabalho, para a taxa de dose de 300 UM/min.

Figura 51: Dependência energética, para as doses analisadas nesse trabalho, para a taxa de dose de 300 UM/min.

Assim como reportado pela literatura, esse tipo de gel polimérico irradiado com feixe de fótons possui dependência com a taxa de dose e energia (Sathiyaraj *et al* 2018; Warmington *et al*, 2016; Hassani *et al*, 2014; De Deene *et al*, 2006). Para se reduzir o efeito da taxa de dose e energia na resposta do dosímetro, é aconselhado construir-se uma curva de calibração para quaisquer distribuições de dose que for analisada.

Teleterapia com feixe de elétrons

Além de ser utilizado em teleterapia com fótons, a dosimetria gel também é utilizada em irradiações com feixe de elétrons, que possuem vantagens em tumores que estejam próximos à superfície (Asl *et al*, 2017; Vandecasteele J, De Deene, 2013; Taylor *et al*, 2009; Trapp *et al*, 2004). Nessa seção serão apresentadas as análises com relação à dependência da taxa de dose e energia do gel polimérico MAGIC-*fm* irradiado utilizando feixe de elétrons. Todas as irradiações aqui apresentadas, foram realizadas no *Department of Radiation Oncology*, pertencente a *Vanderbilt University Medical Center*, em Nashville (EUA).

Foram construídas curvas de dose-resposta com doses de 0 à 20 Gy, irradiados com energias de 6 MeV, 9 MeV, 12 MeV, 16 MeV e 20 MeV e taxas de dose de 100 UM/min, 300 UM/min, 600 UM/min e 1000 UM/min. Todas as irradiações foram

realizadas em um acelerador TrueBeam da Varian. Foi irradiado um objeto simulador de 4 ml do tipo VaccutainerTM para cada dose, onde este foi posicionado dentro de um objeto simulador de dimensões 36 cm x 21 x 20 cm, preenchido com água, para assegurar a condição de retroespalhamento. Em todas as irradiações foi aberto um campo de 10 cm x 10 cm. Na figura 52 são apresentados o acelerador TrueBeam utilizado nas irradiações com elétrons e o posicionamento da amostra para a irradiação.

Figura 52: Acelerador TrueBeam utilizado nas irradiações com elétrons e o posicionamento da amostra para a irradiação.

Foi irradiado um objeto simulador por vez, para cada dose, energia e taxa de dose em questão. Foi utilizado uma espessura diferente de água sólida em cada energia, para que fosse garantida maior homogeneidade de dose ao longo do objeto simulador. Na tabela 10 são apresentadas as diferentes espessuras de água sólida, para cada energia, utilizada nesse trabalho.

Tabela 10: Espessuras de água sólida para cada energia.

Energias	Espessura de água sólida
6 MeV	-
9 MeV	0,5 cm
12 MeV	1,5 cm
16 MeV	2,0 cm
20 MeV	2,0 cm

Devido ao comportamento da porcentagem de dose em profundidade previamente analisada, para a energia de 6 MeV não foi utilizada nenhuma espessura de água sólida. Assim, a amostra foi fixada na borda do objeto simulador, na água. Foram realizadas tomografias computadorizadas com todas as espessuras de água sólida, para a verificação de cada uma na distribuição de dose de cada energia. Foram obtidos junto ao sistema de planejamento os perfis de dose na direção axial do objeto simulador para cada dose analisada, para cada energia, à 3 cm da base do objeto simulador. As maiores heterogeneidades encontradas foram de aproximadamente 3%, 4%, 2%, 2% e 2% quando se utilizou as energias de 6 MeV, 9 MeV, 12 MeV, 16 MeV e 20 MeV, respectivamente.

Os objetos simuladores foram lidos 24 h após a irradiação em um tomógrafo Philips de 3T, pertencente ao *Institute of Imaging Science* na *Vanderbilt University*. Todas as imagens foram adquiridas utilizando uma sequência de Relaxometria em T2 *mult spin-echo*, com tempo de repetição de 6000 ms e tempo ao eco de 15 ms, com 16 ecos, tamanho de *pixel* de 0,4 mm x 0,4 mm e espessura de corte de 2 mm. Foram adquiridos três cortes na direção axial de cada objeto simulador: à 3 cm da base (local em que foram determinados os perfis de dose para verificação da homogeneidade da dose), 3,5 cm da base e 4,0 cm da base do objeto simulador. Para a determinação dos valores de R2, foi escolhida uma matriz de 4 x 4 elementos no centro de cada imagem, o que corresponde à uma região de 1,6 mm x 1,6 mm, em cada corte, para cada dose. Calculou-se a média e o desvio padrão dos valores de R2, considerando os três cortes os objetos simuladores.

Na tabela 11 é apresentada a disposição dos objetos simuladores quando foi realizada a leitura, quando estes foram irradiados com feixes de elétrons.

Tabela 11: Disposição dos objetos simuladores quando foi realizada a leitura, quando estes foram irradiados com feixes de elétrons.

20 Gy 1000 UM/min	15 Gy 1000 UM/min	10 Gy 1000 UM/min	7,5 Gy 1000 UM/min	5 Gy 1000 UM/min
0 Gy 1000 UM/min	20 Gy 600 UM/min	15 Gy 600 UM/min	10 Gy 600 UM/min	7,5 Gy 600 UM/min
5 Gy 600 UM/min	0 Gy 600 UM/min	20 Gy 300 UM/min	15 Gy 300 UM/min	10 Gy 300 UM/min
7,5 Gy 300 UM/min	5 Gy 300 UM/min	0 Gy 300 UM/min	20 Gy 100 UM/min	15 Gy 100 UM/min
10 Gy 100 UM/min	7,5 Gy 100 UM/min	5 Gy 100 UM/min	0 Gy 100 UM/min	

Na figura 53 são mostrados os mapas de R2 obtidos à 3,0 cm da base, na direção axial do objeto simulador, para os feixes com energias de (a) 6 MeV, (b) 9 MeV, (c) 12 MeV, (d) 16 MeV e (e) 20 MeV.

(c)

(d)

(e)

Figura 53: Mapas de R2 obtidos à 3,0 cm da base, na direção axial do objeto simulador, para os feixes com energias de (a) 6 MeV, (b) 9 MeV, (c) 12 MeV, (d) 16 MeV e (e) 20 MeV.

Na figura 54 são mostradas as curvas de dose-resposta e os ajustes lineares para as respectivas taxas de dose, quando foram utilizadas as energias (a) 6 MeV, (b) 9 MeV, (c) 12 MeV, (d) 16 MeV e (e) 20 MeV de elétrons.

(a)

Figura 54: Curvas de dose-resposta e os ajustes lineares para as respectivas taxas de dose, quando foram utilizadas as energias (a) 6 MeV, (b) 9 MeV, (c) 12 MeV, (d) 16 MeV e (e) 20 MeV de elétrons.

Como é possível observar através da figura 54, a resposta de R2 é crescente com o aumento da dose e até 20 Gy, o gel não apresenta saturação para as doses utilizadas. Da mesma forma como foi realizado para os dados utilizando feixes de fótons, também foi determinado um ajuste linear do tipo $y = a + bx$, onde y são os valores de R2 e x os valores de dose, para os dados obtidos utilizando feixe de elétrons. Na tabela 12 são

apresentados os valores de a e b dos ajustes lineares, para todas as energias e taxas de dose.

Tabela 12: Valores de a e b dos ajustes lineares, para todas as energias e taxas de dose.

Energias		6 MeV	9 MeV	12 MeV	16 MeV	20 MeV
/ Taxas de Dose						
100 UM/min	a	$1,757 \pm 0,124$	$2,016 \pm 0,045$	$1,930 \pm 0,033$	$1,850 \pm 0,043$	$1,771 \pm 0,078$
	b	$0,758 \pm 0,019$	$0,729 \pm 0,010$	$0,636 \pm 0,009$	$0,676 \pm 0,009$	$0,611 \pm 0,016$
300 UM/min	a	$1,982 \pm 0,074$	$2,067 \pm 0,062$	$2,004 \pm 0,019$	$1,880 \pm 0,037$	$1,812 \pm 0,149$
	b	$0,605 \pm 0,019$	$0,583 \pm 0,013$	$0,564 \pm 0,004$	$0,597 \pm 0,006$	$0,506 \pm 0,029$
600 UM/min	a	$1,759 \pm 0,117$	$1,815 \pm 0,158$	$1,959 \pm 0,038$	$1,855 \pm 0,034$	$1,786 \pm 0,081$
	b	$0,578 \pm 0,017$	$0,539 \pm 0,024$	$0,512 \pm 0,008$	$0,542 \pm 0,006$	$0,522 \pm 0,017$
1000 UM/min	a	$1,815 \pm 0,081$	$1,914 \pm 0,037$	$1,904 \pm 0,067$	$2,050 \pm 0,143$	$2,025 \pm 0,187$
	b	$0,507 \pm 0,013$	$0,492 \pm 0,007$	$0,474 \pm 0,011$	$0,513 \pm 0,022$	$0,501 \pm 0,025$

Na tabela 13 são apresentados os índices de correlação entre os pontos, de todos os ajustes lineares, quando se utilizou feixe de elétrons.

Tabela 13: Índices de correlação entre os pontos, de todos os ajustes lineares, quando se utilizou feixe de elétrons.

Energias / Taxas de Dose	6 MeV	9 MeV	12 MeV	16 MeV	20 MeV
100 UM/min	0,997	0,999	0,999	0,999	0,996
300 UM/min	0,995	0,998	0,999	0,999	0,984
600 UM/min	0,996	0,989	0,999	0,999	0,995
1000 UM/min	0,997	0,999	0,997	0,991	0,988

Através do coeficiente angular de cada ajuste linear, foi possível determinar a sensibilidade do gel para todas as energias e taxas de dose. Na figura 55 são apresentadas as sensibilidades para cada energia e taxa de dose quando foi utilizado feixe de elétrons.

Figura 55: Sensibilidades para cada energia para cada taxa de dose quando foi utilizado feixe de elétrons.

Assim como obtido nas análises com feixes de fótons, quanto menor a taxa de dose, maior foi a sensibilidade encontrada. Na figura 56 são apresentados os valores de R2, para cada energia e taxa de dose, quando os objetos simuladores foram irradiados com 5 Gy, 10 Gy e 20 Gy.

Figura 56: Valores de R2, para cada energia e taxa de dose, quando os objetos simuladores foram irradiados com 5 Gy, 10 Gy e 20 Gy.

A maior sensibilidade do gel foi encontrada para a menor energia e menor taxa de dose e, quanto maior a taxa, menor a sensibilidade do gel. Isso significa que, a taxa de dose influencia no processo de polimerização, consequentemente na resposta do gel. Da mesma forma como foi encontrado dependência com a taxa de dose para a fonte de braquiterapia e dependência com energia e taxa de dose para feixe de fótons, também foi encontrada dependência com a energia e taxa de dose para as irradiações realizadas com feixes de elétrons.

Da mesma forma como foi calculado o intervalo entre a maior e a menor resposta do gel, para todas as doses e taxas de dose, para os feixes de elétrons. Na figura 57 são apresentados os intervalos entre as maiores e menores respostas do gel, quando se utilizou feixe de elétrons.

Figura 57: Intervalos entre as maiores e menores respostas do gel, quando se utilizou feixe de elétrons.

O maior intervalo encontrado foi de $2,77 \text{ s}^{-1}$ quando o dosímetro gel foi irradiado com 20 Gy utilizando 300 UM/min, enquanto que o menor intervalo dinâmico foi de $0,17 \text{ s}^{-1}$ para 7,5 Gy utilizando 600 UM/min.

A taxa de dose de 300 UM/min é comumente utilizada em tratamentos com teleterapia com elétrons. Dessa forma, também foi analisada a dependência energética, utilizando feixe de elétrons, para essa taxa de dose. Na figura 58 é mostrado a dependência energética, para as doses analisadas nesse trabalho, para o feixe de 300 UM/min.

Figura 58: Dependência energética, para as doses analisadas nesse trabalho, para o feixe de 300 UM/min.

Alguns estudos na literatura reportam a dependência com a taxa de dose e a energia para a resposta de dosímetros géis poliméricos (DE DEENE *et al* 2006; KHAN *et al*, 2018; SATHIYARAJ *et al*, 2018). Os resultados encontrados nesse trabalho assemelham-se com os encontrados por De Deene e colaboradores para esse tipo de dosímetro gel (DE DEENE *et al*, 2006; PIANOSCHI *et al*, 2010). Os intervalos entre as maiores e menores respostas do gel, para a taxa de dose apresentada na figura 57, foram de: $0,787 \text{ s}^{-1}$, $0,845 \text{ s}^{-1}$, $1,1514 \text{ s}^{-1}$, $1,4768 \text{ s}^{-1}$ e $2,773 \text{ s}^{-1}$, quando o gel foi irradiado com 5 Gy, 7,5 Gy, 10 Gy, 15 Gy e 20 Gy, respectivamente.

Possivelmente, a diferença na resposta quando se varia a energia e a taxa de dose deve-se ao fato de os elétrons que possuem maiores energia interagirem com os químicos presentes no gel, produzindo elétrons secundários e esses elétrons iniciarem outras reações de polimerização, alterando quimicamente o gel e consequentemente sua resposta (ADINEHYAND *et al*, 2008). Assim como para as irradiações utilizando feixe de fótons, uma alternativa para diminuir a dependência do gel polimérico MAGIC-*fm* irradiado com feixe de elétrons com relação à dependência com a energia e a taxa de dose, pode-se construir uma curva de calibração para cada distribuição de dose que for realizada.

5.3: Dispersão em $T_{1\rho}$

Alguns géis dosimétricos têm sido lidos por imagem de ressonância magnética, através da técnica de dispersão em $T_{1\rho}$ (BOCK *et al*, 2000; COBB, XIE, GORE, 2011; BUCK *et al*, 2011). Exemplos de géis reportados na literatura, utilizando esse tipo de sequência para obtenção de informações dosimétricas, são os que contêm acrilamida em sua formulação, como PAG e BANG. Foram realizados testes utilizando essa sequência, para ver se o gel MAGIC-*fm* apresenta dispersão em $T_{1\rho}$. Todas as análises envolvendo esse tipo de sequência foram realizadas no *Institute of Imaging Science*, na *Vanderbilt University*, em Nashville (EUA).

O primeiro teste foi realizado utilizando seis amostras do gel MAGIC-*fm*, com doses de 0 à 20 Gy. As amostras foram irradiadas em um acelerador linear Novalis^{TX}, pertencente ao *Department of Radiation Oncology*, pertencente a *Vanderbilt University Medical Center*, com feixe de fótons com energia do feixe de 6 MV e taxa de dose de 600 UM/min. Foram utilizados dois campos paralelos e opostos, de modo que no centro do objeto simulador, a dose fosse homogênea. A leitura dos objetos simuladores foi realizada 24 h após a irradiação em um tomógrafo de 9,4T, Varian Direct DriveTM, utilizando uma bobina de animal com 38 mm de diâmetro interno. Na figura 59 são mostrados (a) o tomógrafo de 9,4T e (b) a bobina de animal, com 38 mm de diâmetro interno.

Figura 59: (a) Tomógrafo de 9,4T e (b) bobina de animal, com 38 mm de diâmetro interno.

Foi lido um objeto simulador por vez neste tomógrafo. Utilizou-se um suporte de espuma, com o mesmo diâmetro interno da bobina, de forma que o centro do objeto simulador ficasse fixo e coincidisse com o centro da bobina, local este onde foram obtidos os cortes. Foi escolhido exatamente essa posição pois, como trata-se de um alto campo magnético, sabe-se que à medida que se aproxima das extremidades da bobina, menos homogêneo é esse campo. Mesmo assim, foi utilizado o *shimming*, para otimizar a homogeneidade do campo nessa região.

Em todas as análises nesse tomógrafo de 9,4 T, foi utilizada uma sequência para adquirir informações de dispersão em $R_{1\rho}(=1/T_{1\rho})$. No primeiro estudo para a verificação da dispersão em $R_{1\rho}$, foi utilizada uma sequência com tamanho de *pixel* de 0,40 mm x 0,40 mm, espessura do corte de 2 mm, tempo de travamento do spin (*spin lock time*) de 0,001, 0,05 0,1, 0,15 e 0,2 s, 5000 ms de tempo de repetição, 27,06 ms de tempo ao eco e a amplitude do pulso de travamento do spin ($B1\gamma$) variou de 0 à 5011,9 Hz, com nove frequências diferentes. Na figura 60 é apresentado a dispersão em $R_{1\rho}$ dos objetos simuladores irradiados em um acelerador linear com feixe de fótons de 6 MV.

Figura 60: Dispersão em $R_{1\rho}$ dos objetos simuladores irradiados em um acelerador linear com feixe de fótons.

Na figura 60, os números de 1 à 9 são: 0 Hz, 1000 Hz, 1258,9 Hz, 1584,9 Hz, 1995,3 Hz, 2551,9 Hz, 3162,3 Hz, 3981,1 Hz e 5011,9 Hz, respectivamente. Nota-se que, até aproximadamente o número 5 (que corresponde à 1995,3 Hz), o gel apresenta uma

pequena dispersão em $R_{1\rho}$ e, após esse valor, a dispersão aumenta novamente. Esse aumento deve-se aos ruídos, artefatos e inomogeneidades envolvidas durante a aquisição, pois à medida que os valores de $B1_\gamma$ aumentam, a dispersão em $R_{1\rho}$ devem diminuir. Como já mencionado no capítulo 2 desse trabalho, através desse tipo de sequência é possível ainda se obter outros parâmetros, como R1, R2, Concentração de soluto e Troca Química. Dessa forma, esses parâmetros foram calculados utilizando 5, 6 e 7 frequências, que correspondem ao cálculo utilizando até a frequência de 1995,3 Hz, 2551,9 Hz e 3162,3 Hz, visto que após esse valor, a dispersão aumenta novamente. Na figura 61 são apresentadas as comparações utilizando 5, 6 e 7 frequências para os cálculos de (a) R1, (b) Concentração de Solute e (c) taxa de troca química.

(a)

(b)

(c)

Figura 61: Comparações utilizando 5, 6 e 7 frequências para os cálculos de (a) R1, (b) concentração do soluto e (c) taxa de troca química.

Os valores de R1 são determinados utilizando a equação (24), para a máxima frequência de travamento do spin. Foram utilizados a aproximação de um ajuste linear do tipo $y = a + bx$ nos 3 casos. Na tabela 14 são mostrados os valores de a , b e do índice de correlação entre os pontos (R^2).

Tabela 14: Valores de a , b e do índice de correlação entre os pontos (R^2).

Nº de Frequências / Parâmetros	a	b	R^2
5 frequências	$0,331 \pm 1,183$	$0,238 \pm 0,102$	0,471
6 frequências	$1,613 \pm 0,318$	$0,451 \pm 0,027$	0,982
7 frequências	$2,446 \pm 0,205$	$0,496 \pm 0,018$	0,994

Quando o resultado de R_1 obtido é igual a 1, significa que o ajuste utilizado para aquela equação, não satisfaz às modelagens utilizadas no cálculo de dispersão em $R_{1\rho}$. Dessa forma, nota-se que, quando se utilizou 5 frequências cuja máxima foi de 1995,3 Hz para o cálculo dos valores, foi obtido 1 para as doses de 7,5 Gy e 10 Gy. Assim, essa frequência não foi alta o suficiente para o cálculo desse parâmetro. Na tabela 13 é possível verificar que, quanto maior o número de pontos para determinar os valores de R_1 , maior a pendente da reta e consequentemente maior o índice de correlação entre os pontos. Assim, nota-se que, quanto maior o número pontos (frequências) para ajustar a equação (24) em um gráfico de dispersão de $R_{1\rho}$, mais real será o valor de R_1 obtido.

Através dos resultados obtidos para a concentração do soluto e taxa de troca química, utilizando essas três quantidades de frequências para os cálculos, não possível verificar um padrão. Apenas é possível observar que, a concentração de soluto varia com a dose e que a troca química entre os compostos presentes no gel, a partir da irradiação, pode estar ocorrendo de forma muito rápida ou devagar. Caso essa hipótese seja confirmada, não seria possível detectar esses parâmetros com esse tipo de sequência para esse tipo de gel. Uma alternativa seria modificar o pH do gel para que, alterando quimicamente sua composição e consequentemente sua viscosidade, o grau de polimerização seja modificado também (ARNOLD, OVERBEEK, 1950). A seguir serão apresentadas as análises quando o pH do gel foi alterado.

Variação do pH

A fim de se verificar a hipótese se a troca química estar ocorrendo de forma muito rápida ou devagar, o pH do gel foi modificado após a sua manufatura. Quando a manufatura do gel MAGIC-*fm* foi finalizada o pH da solução original era de 3,10. Foram utilizadas soluções de HCl 11 M (Ácido Clorídrico) e KOH (Hidróxido de Potássio) 10 M para diminuir e aumentar o pH do gel, respectivamente. Os objetos simuladores foram

irradiados com doses de 0 à 20 Gy em um acelerador linear Novalis^{TX} com feixe de fótons 6 MV e taxa de dose de 600 UM/min, utilizando campos paralelos e opostos. Na figura 62 são mostrados os objetos simuladores irradiados com (a) pH 2,80, (b) pH 3,10 (original) e (c) pH 4,16.

Figura 62: Objetos simuladores irradiados com (a) pH 2,80, (b) pH 3,10 (original) e (c) pH 4,16.

As leituras foram realizadas 24 h após a irradiação no tomógrafo de 9,4 T, Varian DirectDriveTM. Foi lido um objeto simulador por vez, que foi posicionado no centro da bobina de uso animal com 38 mm de diâmetro interno. Foi obtido um corte na posição central de cada objeto simulador, na direção axial, para leituras de dispersão em $R_{1\rho}$, com tamanho de *pixel* de 0,40 mm x 0,40 mm, espessura do corte de 2 mm, tempo de repetição de 5000 ms e tempo ao eco de 27,06 ms, tempo de travamento do spin de 0,001, 0,05, 0,1, 0,15 e 0,2 s e a amplitude do pulso de travamento do spin variou de 0 à 3162,3 Hz. Com relação às frequências utilizadas no estudo anterior, os valores da frequência foram diminuídos nesse teste, para que não houvesse o aumento da dispersão novamente. Na

figura 63 são mostradas as curvas de dispersão de $R_{1\rho}$ para o gel MAGIC-*fm* com (a) pH 2,80, (b) pH 3,10 (original) e (c) pH 4,16.

(a)

(b)

(c)
 Figura 63: Curvas de dispersão de $R_{1\rho}$ para o gel MAGIC-*fm* com (a) pH 2,80, (b) pH 3,10 (original) e (c) pH 4,16.

Como já mencionado anteriormente, essa análise foi direcionada para menores valores de frequência de travamento do spin. Assim, na figura 63, os números de 1 à 8 são: 0 Hz, 100 Hz, 177,8 Hz, 316 Hz, 562 Hz, 1000 Hz, 1778,3 Hz e 3162,3 Hz, respectivamente. A fim de comparar, a influência da frequência de travamento do spin nas diferentes doses e diferentes pHs, as figuras 62 (a), (b) e (c), foram recombinaadas, sendo mostradas o comportamento dos valores de $R_{1\rho}$ em função das doses, para os pHs analisados. Para as frequências centrais, 177,8 Hz, 316 Hz e 562 Hz, foi utilizado uma aproximação de ajuste linear, para verificar a sensibilidade do gel nessas frequências.

Na figura 64 são mostradas as curvas de dispersão em $R_{1\rho}$ em função das doses para as frequências (a) 0 Hz, (b) 100 Hz, (c) 177,8 Hz, (d) 316 Hz, (e) 562 Hz, (f) 1000 Hz, (g) 1778,3 Hz e (h) 3162,3 Hz. Em (i) é apresentada a sensibilidade das frequências centrais em função dos pHs.

(a)

(b)

(c)

(d)

(i)

Figura 64: Dispersão em $R_{1\rho}$ em função das doses, para os pHs analisados, para as frequências de travamento do spin (a) 0 Hz, (b) 100 Hz, (c) 177,8 Hz, (d) 316 Hz, (e) 562 Hz, (f) 1000 Hz, (g) 1778,3 Hz e (h) 3162,3 Hz. Em (i) é apresentada a sensibilidade das frequências centrais em função dos pHs.

É possível verificar que existe um aumento na intensidade dos valores de $R_{1\rho}$, conforme o aumento da dose e, para a maioria das doses, as maiores intensidades foram obtidas com o pH original do gel. A partir dessas figuras, é possível notar que mudando o pH original do gel, realmente as propriedades do gel foram alteradas. Mas, mesmo assim, não foram obtidas curvas de dispersão típicas de $R_{1\rho}$ durante todas as frequências analisadas. Com relação às sensibilidades do gel MAGIC-*fm*, estas diminuem conforme o aumento do pH, indicando mais uma vez, que o processo de polimerização foi modificado. Porém, analisando cada pH, o valor médio de cada frequência está dentro das incertezas. Assim, embora o gel não apresente dispersão no parâmetro analisado, em particular para essa frequência, existe alteração nos valores de $R_{1\rho}$, mostrando que essas frequências podem ser utilizadas para calibrações desse gel.

Adicionalmente, foram determinados os valores de R1, concentração de soluto e taxa de troca química, utilizando toda a faixa de frequência de travamento do spin nos cálculos e R2, que é obtido quando a frequência de travamento do spin é zero. Na figura 65 são mostrados os valores de (a) R1, (b) R2, (c) Concentração de Solute e (d) taxa de troca química, para os três diferentes valores de pHs.

(a)

(b)

(c)

(d)

Figura 65: (a) R1, (b) R2, (c) Concentração de Solutos e (d) taxa de troca química, para os três diferentes valores de pHs.

Nos valores de R1, foi utilizado a aproximação de um ajuste linear entre os pontos, do tipo $y = a + bx$. Na tabela 15 são mostrados os valores de a , b e do índice de correlação entre os pontos (R^2), para os três conjuntos de pHs.

Tabela 15: Valores de a , b e do índice de correlação entre os pontos (R^2), para os três conjuntos de pHs.

Valores de pHs / Parâmetros	a	b	R^2
2,80	$0,181 \pm 0,768$	$0,587 \pm 0,066$	0,939
3,10	$0,644 \pm 0,737$	$0,633 \pm 0,063$	0,951
4,16	$1,583 \pm 0,277$	$0,415 \pm 0,023$	0,984

Ao contrário dos valores de $R1$ encontrados no estudo anterior, nesse não houve resultado igual à 1 em nenhuma condição, indicando que o ajuste da equação (24) obteve resultados favoráveis. Nota-se que, na condição do pH de referência, o gel apresentou maior sensibilidade, do que com relação aos outros dois pHs, indicando que a resposta do gel foi modificada, devido a alteração do pH original.

Os valores e $R2$, determinados quando a frequência de travamento do spin é igual a zero, aumentou conforme o aumento da dose. Para doses superiores à 10 Gy, o conjunto de dados com menor valor de pH, apresentou maior resposta, sendo seguido pelo pH original e por último com a menor resposta, o conjunto de dados com pH de 4,16.

Esse teste foi realizado com valores menores de frequência de travamento de spin, no intuito de verificar se as trocas químicas ocorriam em valores de frequências menores. Quando foram determinados os valores de concentração do soluto, apenas para o maior valor de pH, os dados mantiveram-se constantes, indicando que a concentração de soluto no gel polimérico permaneceu a mesma, conforme o aumento da dose. Porém, para os outros dois valores de pHs, os valores foram aleatórios, não possuindo um padrão entre os resultados.

Na determinação das taxas de troca química, ocorreu algo similar à concentração de soluto. Os valores apresentaram resultados aleatórios, sendo indiferente para maiores ou menores doses. Com isso, mais uma vez, a hipótese de que essas trocas químicas ocorrem à uma frequência muito pequena, começa a ser confirmada. Porém, mesmo o gel não apresentando dispersão em $R_{1\rho}$, foi possível determinar ainda valores de $R1$ e $R2$ indiretamente.

No intuito de continuar verificando a hipótese dessas trocas químicas ocorrerem em uma frequência menor, e consequentemente poder ser observado a dispersão em $R_{1\rho}$, foi sugerido o uso de tomógrafos com campo magnético de menor intensidade. A seguir, serão apresentadas as análises realizadas no tomógrafo de 7T.

Análises no tomógrafo de 7T

Os estudos apresentados nessa seção, foram realizados em um tomógrafo de 7T, dedicado à pequenos animais.

Devido às mudanças de *software* dessa máquina, e consequentemente sendo alterada a forma de aquisição dos dados da sequência de obtenção de dispersão em $R_{1\rho}$, foi necessário verificar se a sequência adaptada a esse novo *software*, funcionava de forma satisfatória. Para isso, foi obtida a curva de dispersão em $R_{1\rho}$ da Glicose, que é um composto já vastamente estudado na literatura, que apresenta esse tipo de dispersão (SCHUENKE *et al*, 2017). A Glicose foi colocada em solução pbs (do inglês, *Phosphate Buffered Saline*), para conservar o pH analisado. Foi obtida a curva de dispersão em $R_{1\rho}$ de duas soluções de Glicose 200 mM, uma com pH 4,95 e outra com pH 7,00, contidas em um objeto simulador de 50 ml. Na figura 66 são mostrados os dois objetos simuladores contendo as soluções de Glicose de 200 mM, com pHs 4,95 e 7,00.

Figura 66: Objetos simuladores contendo as soluções de Glicose de 200 mM, com pHs 4,95 e 7,00.

Para leitura foi utilizada uma sequência com 11 frequências de travamento de spin, de 0 à 5623 Hz, tempo de travamento de spin 0,001, 0,05, 0,1, 0,15 e 0,2 s, tempo de repetição de 5000 ms e tempo ao eco de 12 ms. Durante a leitura, o objeto simulador foi posicionado no centro da bobina, de modo que o centro do objeto simulador coincidissem com o centro da bobina. Foi obtido um corte na posição central do objeto simulador, na

direção axial. Na figura 67 é apresentada a curva de $R_{1\rho}$ em função das frequências de travamento de spin, para as soluções de Glicose.

Figura 67: Curva de $R_{1\rho}$ em função das frequências de travamento de spin, para as soluções de Glicose.

Na figura 67, os números de 1 à 11 são, respectivamente: 0 Hz, 100 Hz, 177,8 Hz, 316 Hz, 562 Hz, 1000 Hz, 1258,9 Hz, 1584,9 Hz, 2511,9 Hz, 3162 Hz e 5623 Hz.

Através da figura 67 é possível verificar que ambas as soluções apresentam comportamento similar à da literatura, evidenciando que a sequência para a obtenção desse tipo de dispersão, operava de forma satisfatória. Sabendo disso, foram irradiados objetos simuladores de 4 ml com doses de 0 à 20 Gy, preenchido com gel MAGIC-*fm*, para leitura no tomógrafo de 7T. Eles foram irradiados com feixe de fótons de 6 MV, utilizando campos paralelos e opostos. Os parâmetros de leitura, utilizados para o gel MAGIC-*fm*, foram os mesmos para a obtenção dos resultados apresentados na figura 67.

Na figura 68 são mostradas as curvas de dispersão em $R_{1\rho}$, obtidas para o gel MAGIC-*fm*, utilizando o tomógrafo de 7T.

Figura 68: Curvas de dispersão em $R_{1\rho}$, obtidas para o gel MAGIC-*fm*, utilizando o tomógrafo de 7T.

Através dessa figura é possível verificar que, as intensidades dos valores de $R_{1\rho}$ aumentam, à medida que a dose aumenta. Porém, mais uma vez, o gel não apresenta dispersão nesse parâmetro de leitura, não apresentando similaridade à curva obtida na figura 67. Mesmo não apresentando dispersão em $R_{1\rho}$, foi possível determinar os parâmetros de R1, R2, concentração de soluto e taxa de troca química, da mesma forma como foram determinados para o tomógrafo de 9,4T. Na figura 69 são apresentados os valores de (a) R1, (b) R2, (c) concentração de soluto e (d) taxa de troca química, em função da dose.

(a)

(b)

(c)

(d)

Figura 69: Valores de (a) R1, (b) R2, (c) concentração de soluto e (d) taxa de troca química, em função da dose.

Como é possível verificar, os valores de R1 e R2 possuem comportamento semelhante aos já determinados nesse trabalho, por outros métodos e outros tomógrafos. Porém, novamente, os valores de concentração de soluto e taxa de troca química, apresentam valores aleatórios, não possuindo um padrão. Esse resultado reforça a hipótese de essas trocas ocorrerem à uma frequência menor que, com esse tipo de tomógrafo e sequência, não será possível detectar.

Como o Institute of Imaging Science também possuía tomógrafo de 3T com uma sequência de dispersão em $T_{1\rho}$ bem estabelecida, foi realizada a leitura desse parâmetro de dispersão, nesse campo magnético. A seguir, serão apresentadas as análises de dispersão em $T_{1\rho}$ utilizando o tomógrafo de 3T.

Análises no tomógrafo de 3T

Como tratava-se de uma sequência já bem estabelecida pelo grupo de pesquisa, não foram realizados testes prévios com outras substâncias. Nessas análises, foram utilizados objetos simuladores de 4 ml, preenchidos com gel MAGIC-*fm*. Esses objetos simuladores foram irradiados nas mesmas condições, como descritas na seção anterior. Para esse tomógrafo, foi utilizada uma sequência com 6 frequências de travamento de spin, de 0 à 500 Hz, tempo de travamento de spin 2, 12, 22, 32 e 42 s, tempo de repetição de 3000 ms e tempo ao eco de 10 ms.

Foi utilizada a bobina de cabeça com 32 canais durante a leitura, sendo possível inserir todos os objetos simuladores de uma só vez para leitura simultânea. Foi obtido um plano na direção axial, no centro do objeto simulador, com espessura do corte em 2 mm e tamanho do *pixel* de 0,40 mm x 0,40 mm. Na figura 70 são mostradas as curvas de dispersão em $R_{1\rho}$ para os objetos simuladores irradiados, em função das frequências de travamento de spin, quando se utilizou o tomógrafo de 3 T.

Figura 70: Curvas de dispersão em $R_{1\rho}$ para os objetos simuladores irradiados, em função das frequências de travamento de spin, quando se utilizou o tomógrafo de 3 T.

Com essa figura é possível verificar que, mais uma vez, a curva obtida possui comportamento sem um padrão definido. O objeto simulador que não foi irradiado, teoricamente deveria apresentar a curva com menor intensidade, o que não foi observado. O objeto simulador com 20 Gy deveria apresentar a curva com maior intensidade, assim como nos outros gráficos vistos. Então, de acordo com o comportamento dos dados obtidos na figura 70, não serão apresentados os valores de R1, R2, concentração de soluto e taxa de troca química, pois não seriam valores realísticos.

A partir dos resultados obtidos com os tomógrafos de 7T e 9,4T, foi verificado que, para os valores de $B1_\gamma$ monitorados, o gel não apresentava dispersão em $R_{1\rho}$, não sendo possível quantificar a variação de concentração de soluto e taxa de troca química, pois os resultados apresentaram comportamento aleatório. Se o gel polimérico MAGIC-*fm* viesse a apresentar essa dispersão, seria necessário monitorá-lo em frequências menores. Dessa forma, foram utilizadas frequências menores no intervalo de 0 à 500 Hz, através do tomógrafo de 3T. A partir dos dados obtidos com esse tomógrafo, foi concluído que o gel MAGIC-*fm* não apresenta dispersão nesse parâmetro, pelo menos não em toda a gama de frequências analisadas. Isso se deve ao fato de as trocas químicas ocorridas após o início da polimerização, esta induzida pela irradiação, ocorrem em uma frequência pequena, não sendo possível quantificá-las com esses tomógrafos analisados. Porém, mesmo não apresentando dispersão em $R_{1\rho}$, foi possível determinar os valores de R1 e R2, através dos gráficos de dispersão em $R_{1\rho}$, que podem ser utilizados nas construções de curvas de calibração.

Na próxima seção, é apresentada a comparação entre os valores de R2 obtidos utilizando a sequência típica de obtenção de dispersão em $T_{1\rho}$ com os valores de R2 obtidos através de uma sequência própria para obtenção desse sinal dosimétrico.

5.4 Comparação entre $T_{1\rho}$ e Relaxometria

Nessa seção é apresentada uma comparação entre os dados de R2 obtidos de duas formas independentes. A primeira maneira, é a obtenção de valores de R2 através de uma sequência típica para obtenção de dispersão em $T_{1\rho}$. Esse valor é obtido quando a

frequência de travamento do spin é igual à zero. A segunda forma, é a obtenção de valores de R2 através de uma sequência multi spin echo, tipicamente utilizada para a obtenção direta desses valores. Ambas as obtenções dos dados, foram realizadas em um tomógrafo de 9,4T, Varian DirectDriveTM, utilizando uma bobina para pequenos animais com 38 mm de diâmetro interno.

Foram irradiados objetos simuladores com 0 à 20 Gy, contendo o gel polimérico MAGIC-*fm*, em um acelerador linear com fótons de 6 MeV, taxa de dose de 600 UM/min, com dois campos paralelos e opostos. Para evitar qualquer interferência de uma leitura para outra no gel polimérico, foram utilizados objetos simuladores separados, um conjunto deles para aquisição utilizando dispersão em $T_{1\rho}$ e outro conjunto para aquisição utilizando a sequência multi spin-echo. Porém, ambos os conjuntos de objetos simuladores, pertencem ao mesmo lote, de forma que os dois conjuntos possuíssem a mesma sensibilidade.

Na sequência para a obtenção de R2, através de dispersão em $T_{1\rho}$, foi utilizada uma amplitude do pulso de travamento do spin de 0 à 3162,3 Hz, tempo de travamento do spin de 0,001, 0,05, 0,1, 0,15 e 0,2 s, tamanho de *pixel* de 0,40 mm x 0,40 mm, espessura do corte de 2 mm que foi obtido na posição central do objeto simulador, tempo de repetição de 5000 ms e tempo ao eco de 27,06 ms.

Para a determinação dos valores de R2, foi utilizado uma sequência multi spin echo, com múltiplos ecos, com tempos de 30 ms, 60 ms, 180 ms, 250 ms e 400 ms, e tempo de repetição de 4000 ms. Foi obtido um corte na posição central do objeto simulador, que estava no centro da bobina. A espessura de corte foi de 2 mm e o tamanho do pixel foi de 0,40 mm x 0,40 mm. Na figura 71 é mostrado a comparação entre os valores de R2 obtidos, através da dispersão de $T_{1\rho}$ e de uma sequência multi spin echo.

Figura 71: Comparação entre os valores de R2 obtidos, através da dispersão de $T_{1\rho}$ e de uma sequência multi spin echo.

Através da figura 71, é possível verificar que, para a amostra que não foi irradiada e para as doses cima de 10 Gy, os valores de R2 obtidos em ambas as sequências, são muito próximos. Isso mostra que, embora o gel MAGIC-*fm* não apresente dispersão em $T_{1\rho}$, essa sequência pode ser utilizada para obtenção de outros fatores, como R2 e estes são próximos aos obtidos utilizando uma sequência típica para obtenção desse R2. Assim, nota-se que a sequência de $T_{1\rho}$ pode ser utilizada para a determinação de informações dosimétricas em géis poliméricos, como a determinação de R2, e este ser utilizado para construções de curvas de calibração. Entretanto, a linearidade de resposta em função da dose é maior para a sequência de relaxometria, o que pode permitir procedimentos dosimétricos com mais precisão.

Capítulo 6: Composição elementar *versus* Dose

Nesse capítulo são mostradas as análises realizadas no gel polimérico MAGIC-*fm*, com relação à composição elementar do mesmo em função das doses com que foram irradiados, para verificar a contribuição de cada elemento do gel no processo de polimerização, na construção do sinal dosimétrico do gel MAGIC-*fm*.

São mostradas análises com relação à Transferência de Saturação por Troca Química (CEST, do inglês *Chemical Exchange Saturation Transfer*) e Efeito Overhauser Nuclear (NOE, do inglês *Nuclear Overhauser Enhancement*) espectroscopia (PRESS) e coeficiente de difusão aparente (ADC).

6.1 PRESS

Para verificar a estrutura das moléculas dos materiais presentes no gel, foi obtido um espectro de alta resolução utilizando Espectroscopia de próton por Ressonância Magnética. Em especial, sabendo-se da polimerização do Ácido Metacrílico após a irradiação, uma solução desse monômero foi analisada separadamente.

Os espectros foram obtidos em um tomógrafo de 9,4T, Varian DirectDriveTM, utilizando uma bobina de 38 mm de diâmetro interno. Foi utilizada uma sequência de espectroscopia resolvida no tempo (do inglês *point-resolved spectroscopy* - PRESS) com supressão do sinal da água (TKAC *et al*, 1999). Foi utilizado um comprimento espectral de 4 kHz, com 4096 pontos, TE1 = 8 ms, TE2 = 7 ms e TR = 3 s.

Para a obtenção do espectro do Ácido Metacrílico foi preparada uma solução desse monômero na mesma concentração em que é utilizado no gel MAGIC-*fm*. Na figura 72 é mostrado o espectro de próton do sinal normalizado em função da frequência da água para esse monômero (MAA).

Figura 72: Espectro de próton do sinal normalizado em função da frequência da água para esse monômero.

Na figura 72 é possível verificar três picos: em -3 ppm, +0,8 ppm e em 1,2 ppm da água, que são originados dos grupos CH₃ e dois prótons de CH, respectivamente (https://www.chemicalbook.com/SpectrumEN_79-41-4_1HNMR.htm). O próton COOH

do Ácido Metacrílico ressoa em +11,3 ppm, fora da janela espectral, por isso não é possível localizá-lo.

Para verificar o comportamento das intensidades desses picos após a irradiação, um objeto simulador do tipo VacutainerTM, de 4 ml, contendo o gel polimérico MAGIC-*fm*, foi irradiado com 7,5 Gy. Foi obtido o espectro de prótons, utilizando os mesmos parâmetros descritos no início dessa seção. Na figura 73 é apresentado o espectro de próton do sinal normalizado em função da frequência da água, para o gel MAGIC-*fm* (a) sem irradiar (0 Gy) e (b) irradiado com 7,5 Gy.

Figura 73: Espectro de próton do sinal normalizado em função da frequência da água, para o gel MAGIC-*fm* (a) sem irradiar (0 Gy) e (b) irradiado com 7,5 Gy.

Como é possível notar a partir da figura 73, existe uma diminuição da intensidade dos picos, oriundos do Ácido Metacrílico, após a irradiação.

Foi analisado o comportamento da intensidade do sinal do Ácido Metacrílico, após a irradiação, utilizando espectros de prótons. Nesse estudo, foram irradiados objetos simuladores de 4 ml, contendo o gel MAGIC-*fm*, com doses de 0 à 20 Gy. Os parâmetros de leitura foram os mesmos descritos no início dessa seção. Na figura 74 são mostradas as intensidades dos sinais do pico de CH₃ em função da dose.

Figura 74: Intensidades dos sinais do pico de CH₃ em função da dose.

Na figura 74 foi utilizada uma aproximação de decaimento exponencial de primeira ordem, cuja relação obtida está mostrada na equação (28):

$$I = e^{(-0,27)*D} \quad , \quad (28)$$

onde I é a intensidade do sinal e D é a dose dada em Gy.

As análises realizadas com o Ácido Metacrílico mostram que, para esse tipo de monômero, estes diminuem de forma exponencial conforme o aumento da dose, na região onde a resposta do gel MAGIC-*fm* é aproximada por um ajuste linear. Dessa forma, a partir da dose em que o gel apresentar saturação, a quantidade de monômeros disponíveis para polimerização na amostra se extinguiu, onde na figura 74, a intensidade tende a zero.

6.2 CEST e NOE

Nessa seção serão apresentados os resultados dosimétricos obtidos utilizando uma sequência por imagem de ressonância magnética na detecção do Efeito Overhauser Nuclear mediado pelos efeitos de transferência de saturação. Através desse tipo de sequência, foi possível relacionar a dose com que o gel MAGIC-*fm* foi irradiado ao sinal dessas imagens.

A sequência que foi utilizada nesse trabalho, foi desenvolvida *pelo Institute of Imaging Science*, para ser aplicada ao tomógrafo de 9,4 T. Trata-se de uma sequência do tipo *single-shot Echo Planar Imaging* (EPI). Para a detecção dos efeitos CEST e NOE, foram irradiados objetos simuladores do tipo Vacutainer™, de 4 ml. Inicialmente, esses efeitos foram medidos para cada componente do gel MAGIC-*fm*, de forma separada. Nessas análises, foram utilizadas as mesmas concentrações de cada composto, presente no gel MAGIC-*fm*, como já mencionado, de forma separada.

Adicionalmente, esses objetos simuladores foram preenchidos com o gel MAGIC-*fm*, e irradiados em um acelerador linear Varian, com energia de feixe de 6 MV e taxa de dose de 600 UM/min, com doses de 0 à 20 Gy. As leituras das amostras que foram irradiadas foram realizadas 24 h após a irradiação.

Da mesma forma como foram realizadas em outras leituras nesse tomógrafo, o objeto simulador foi posicionado no centro da bobina de 38 mm de diâmetro interno. Foi obtido um corte em cada objetos simulador com espessura de 2 mm, na posição central do mesmo, utilizando uma matriz de 64x64 elementos, cuja região analisada foi de 30 x 30 mm² em sua região central e tamanho de *voxel* de 0,47 x 0,47 mm².

Foi utilizada a mesma sequência para a detecção de ambos os efeitos, assim como descrita por Quevedo e colaboradores (QUEVEDO *et al*, 2018). Na figura 75 é mostrada o diagrama da sequência utilizada para detecção de CEST e NOE no gel MAGIC-*fm*.

Figura 75: Diagrama da sequência utilizada para detecção de CEST e NOE no gel MAGIC-*fm*.

Primeiramente, os prótons do soluto foram saturados por um pulso de radiofrequência seletiva com longa duração, interagindo magneticamente com os prótons da água, fazendo com que esses efeitos cumulativos reduzam o sinal da água, em seguida adquirindo os dados. Através dessa mudança de sinal da água, foi possível quantificar a concentração de prótons de soluto.

O espectro Z é um gráfico do sinal da água, em função dos pulsos de radiofrequências, variando a frequência do pulso de saturação (GEADES *et al*, 2017) e os picos específicos que aparecem nesse espectro tratam-se de deslocamentos químicos de diferentes prótons que interagem com a água. Nesse estudo, foi aplicada um pulso de radiofrequência (B_1) com potências de 0,5 μ T, 1,0 μ T e 1,5 μ T, duração de 5 s e tempo de atraso de 2 s, que foi utilizado para “irradiar” os prótons do soluto.

O espectro Z foi adquirido com frequências no intervalo de -2000 Hz à 2000 Hz, em intervalos de 50 Hz. Esse intervalo de frequência para o tomógrafo de 9,4 T utilizado, corresponde de -5 ppm à +5 ppm, com intervalos de 0,125 ppm. O sinal de referência, denominado S_0 , cuja frequência do pulso utilizada foi de 100.000 Hz, o que corresponde à 250 ppm em 9,4 T.

Na figura 76 são mostrados os espectros-Z que foram adquiridos com (a) 0,5 μ T, (b) 1,0 μ T e (c) 1,5 μ T.

(b)

(c)

Figura 76: Espectros-Z que foram adquiridos com (a) 0,5 μ T, (b) 1,0 μ T e (c) 1,5 μ T.

Como é possível verificar em menores campos magnéticos, 0,5 μ T e 1,0 μ T, à medida que a dose aumenta, nota-se o aparecimento mais intenso de sinais de NOE em -3 ppm 0,8 ppm e 1,2 ppm e menos intenso em outras posições, sendo melhor observado em 0,5 μ T. Na amostra que não foi irradiada, não foi observado efeito NOE em -3 ppm. Para o maior campo magnético, 1,5 μ T, mostra que existe transferência de magnetização, porém os picos não definidos, porém aumentam com o aumento da dose. Esses efeitos NOE da transferência de saturação da água, correspondem às frequências dos prótons “não trocáveis” do Ácido Metacrílico.

Através das figuras 76 e utilizando as equações (22) e (23), foi possível determinar os gráficos de MTR_{ASSIM} e MTR_{REX} , como detalhados na seção 2.3 desse trabalho. Na figura 77 são mostrados os gráficos de MTR_{ASSIM} em função das frequências, quando foi utilizado (a) 0,5 μ T, (b) 1,0 μ T e (c) 1,5 μ T.

(a)

(b)

(c)

Figura 77: MTR_{ASSIM} em função das frequências, quando foi utilizado (a) 0,5 μ T, (b) 1,0 μ T e (c) 1,5 μ T.

Na figura 78 são mostrados os gráficos de MTR_{REX} em função das frequências, quando foi utilizado (a) 0,5 μ T, (b) 1,0 μ T e (c) 1,5 μ T.

(a)

(b)

(c)

Figura 78: MTR_{REX} em função das frequências, quando foi utilizado (a) $0,5 \mu T$, (b) $1,0 \mu T$ e (c) $1,5 \mu T$.

Nas figuras 77 e 78, os valores negativos próximos à linha da água são devido aos efeitos de NOE que surgiram em $+0,8$ ppm e $1,2$ ppm e estes apareceram em apenas um dos lados do espectra. Como já mencionado, para a amostra que não foi irradiada não foi quantificado efeito NOE, porém existem influências residuais de efeitos de transferência

de saturação de baixa profundidade que não podem ser removidos pela análise assimétrica.

Para verificar a contribuição de cada elemento presente do gel, foi realizada essa mesma análise para cada composto. Na figura 79 são mostrados os espectros-Z de cada composto do gel MAGIC-*fm*.

Figura 79: Espectros-Z de cada composto do gel MAGIC-*fm*.

Os espectros mostrados na figura 79, foram adquiridos sem irradiação. O único composto que apresenta pico discernível é a gelatina, em entre -2 e -3 ppm. Mas, como mostrado na figura 76 (a), (b) e (c), após a irradiação aparecem os picos, principalmente nas principais ressonâncias do Ácido Metacrílico.

Através dessas análises, foi possível verificar que efeitos de NOE também podem ser utilizados como método para detecção de dose em géis poliméricos, com potencialidade de aplicação clínica em radioterapia, sendo uma alternativa às sequências já reportadas na literatura (QUEVEDO *et al*, 2018).

6.3 PSR

Os efeitos de transferência de magnetização são descritos utilizando um modelo de dois poços de prótons, como já mencionado. A razão entre essas populações de prótons

imóveis e móveis no gel é denominada razão entre os tamanhos dos poços (OU *et al*, 2009; SAMSONOV *et al*, 2012).

Nesse trabalho foi verificada essa razão conforme a variação da dose. Objetos simuladores com volume de 4 ml foram irradiados com doses de 0 à 20 Gy, utilizando um acelerador linear com fótons de 6 MV e taxa de dose de 600 UM/min. Essas análises por imagem de ressonância magnética foram realizadas 24 h após a leitura no tomógrafo de 9,4 T, utilizando uma bobina para uso de pequenos animais, de 38 mm de diâmetro interno. Medidas quantitativas de transferência de magnetização, utilizando uma sequência de recuperação de inversão seletiva (SIR, do inglês *selective inversion recovery*), com tempo de inversão variando de 4 à 6000 ms (GOCHBERG, GORE, 2007). Foi obtido um corte na região central do objeto simulador, com espessura de 2 mm, com tamanho de *pixel* de 0,47 x 0,47 mm². Para a determinação dos valores de PSR, foi utilizado um programa desenvolvido pelo *Institute of Imaging Science*, que leva em consideração um ajuste entre os dados utilizando o modelo de dois poços, descrito por Henkelman e colaboradores (HENKELMAN, 1993). Na figura 80 são apresentados os valores de PSR em função da dose.

Figura 80: PSR em função da dose.

Na figura 80 utilizou-se uma aproximação de ajuste linear, com coeficiente angular de 0,22 %Gy⁻¹ e índice de correlação entre os pontos de 0,95. A partir do

momento da irradiação, os monômeros vão se ligando e formando os polímeros, fazendo com que o número de polímeros aumente cada vez mais, até atingir o seu máximo. Da mesma forma, à medida que o número de polímeros aumenta, a fração de prótons imóveis na amostra que estão disponíveis para transferência de magnetização, reflete no aumento dos valores de PSR. Em 20 Gy, o valor de PSR aumentou em aproximadamente 4,4%. Na formulação inicial, a concentração de monômeros é de aproximadamente 0,825 M, o que corresponde à 4,95 M prótons monoméricos. Considerando apenas a água, esta possui aproximadamente 110 M em prótons, de maneira que o valor máximo de PSR deveria ser de 4,5 %. De forma que, em 20 Gy, praticamente todos os prótons no polímero estão praticamente imóveis e contribuem para os efeitos de transferência de magnetização.

Dessa forma, foi possível verificar como se dá o processo de transferência de magnetização, através da relação entre o prótons imóveis e móveis no gel, sendo mais um tipo de análise para o entendimento da construção da resposta dosimétrica do gel.

Capítulo 7: Dosimetria em Braquiterapia

Nesse capítulo é mostrado o desenvolvimento de uma aplicação do gel MAGIC-*fm* em controle da qualidade em uma fonte de Braquiterapia. Essa fonte foi escolhida justamente por apresentar regiões de alto gradiente de dose, em que a resposta do gel poderia ser avaliada em condições extremas como essa.

Para essas verificações, são apresentadas a influência do tamanho de objetos simuladores na construção de curvas de calibração e comparações de distribuições de dose típicas de um tratamento de braquiterapia, comparando os resultados obtidos com o gel ao sistema de planejamento em diferentes perfis ao de dose ao longo da distribuição de dose analisada.

7.1 Influência do tamanho do objeto simulador na determinação da curva de calibração

Nessa seção serão apresentados os resultados da influência que o tamanho do objeto simulador, irradiado em uma fonte de braquiterapia, acarreta nas informações dosimétricas. Foram analisados dois casos: o primeiro, onde a curva de calibração foi adquirida utilizando objetos simuladores do tipo VacutainerTM de 4 ml, com 1,1 cm de diâmetro interno e o segundo caso, onde a curva de calibração foi adquirida utilizando um objeto simulador de 200 ml e 6 cm de diâmetro. Na figura 81 são mostrados os objetos simuladores utilizados (a) do tipo VacutainerTM, com 1,1 cm de diâmetro e 4 ml e (b) cilíndrico, com 6 cm de diâmetro e 250 ml.

Figura 81: Objetos simuladores utilizados (a) do tipo VacutainerTM, com 1,1 cm de diâmetro e 4 ml e (b) cilíndrico, com 6 cm de diâmetro e 250 ml.

No primeiro caso, foi construída uma curva de calibração com doses entre 0 e 30 Gy. Foram irradiados, simultaneamente, 3 objetos, preenchidos com o gel MAGIC-*fm*, para cada dose analisada. Essas irradiações foram realizadas utilizando uma fonte clínica de braquiterapia de alta taxa de dose, Varian, modelo GammaMed Plus. Essas irradiações foram realizadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). Nas irradiações, foi utilizado um aplicador de aço inoxidável AISI 316L, 0,165 de cm de diâmetro e altura de 20 cm, que foi posicionado no centro dos três objetos simuladores. A dose foi prescrita no centro de cada objeto simulador, o que corresponde à uma distância de 0,9 cm do centro do aplicador. Na figura 82 é mostrada a disposição dos objetos simuladores e do aplicador e distância entre eles, durante a irradiação.

Figura 82: Disposição dos objetos simuladores e do aplicador e distância entre eles, durante a irradiação.

O conjunto (objeto simuladores e aplicador) foi posicionado dentro de um objeto simulador cúbico de acrílico de 30 cm de lado, preenchido com água, para garantir a condição de retroespalhamento.

Na segunda análise, a curva de calibração foi obtida em um objeto simulador com dimensões de 6 cm de diâmetro e 7 cm de altura. Para que o aplicador fosse inserido verticalmente, sem inclinação, foi utilizado um guia de acrílico, assim como mostrado na figura 41.

O guia foi posicionado nesse objeto simulador apenas durante a irradiação. Foi prescrita uma dose de 7,5 Gy para ser entregue à 0,9 cm do centro do aplicador, em uma

única irradiação. Quando essa foi finalizada, o guia foi removido, o objeto simulador foi tampado novamente e estocado no refrigerador novamente até o momento da leitura.

Todos os objetos simuladores foram lidos 24 h após a irradiação, no tomógrafo de 3T Philips Achieva, pertencente ao HCFMRP-USP. Foi utilizada a sequência de leitura número 3, com tempo de repetição de 6000 ms, tempo ao eco de 15 ms com 16 ecos, tamanho de *pixel* de 0,40 mm x 0,40 mm e espessura de 2 mm. Em todos os objetos simuladores, independentemente do tamanho de cada um, foram obtidos cortes na direção axial, passando pelo centro da fonte.

Objeto simulador de 4 ml do tipo Vacutainer™

Como já mencionado, foram irradiados três objetos simuladores, para cada dose de 0 à 30 Gy. Na figura 83 é apresentado o mapa de R2 referente ao objeto simulador de 4 ml do tipo Vacutainer™.

Figura 83: Mapa de R2 referente ao objeto simulador de 4 ml do tipo Vacutainer™.

Para a construção da curva de calibração, foi analisada uma região de 4 x 4 elementos na região de prescrição da dose, o que corresponde a uma região de 1,6 mm x 1,6 mm. Foram calculados os valores médios de R2 para cada dose e seu respectivo desvio padrão. Na figura 84 é apresentada a média dos valores de R2 em função da dose.

Figura 84: R2 em função da dose para objetos simuladores Vacutainer™ de 4 ml.

Na figura 84 nota-se que a saturação da resposta do gel é iniciada em aproximadamente 25 Gy, que será discutida posteriormente. No intervalo de 0 à 15 Gy, o gel possui uma resposta que pode ser aproximada por um ajuste linear, com índice de correlação entre os pontos de 0,997, que é apresentada no adendo.

Objeto simulador de 200 ml

Na figura 85 é apresentado o mapa de R2, referente ao objeto simulador de 200 ml utilizado para a construção da curva de calibração.

Figura 85: Mapa de R2 referente ao objeto simulador de 200 ml utilizado para a construção da curva de calibração.

Para a construção da curva de calibração desse objeto simulador, foi calculado a média dos valores de R2, passando pelo centro da imagem, em intervalos de 2°. Na figura 86 é apresentada a média dos valores de R2 em função da distância.

Figura 86: Média dos valores de R2 em função das distâncias.

Através da figura 86 foi possível relacioná-la com os valores de dose do sistema de planejamento, para a construção da curva de calibração. Foram obtidos os valores de dose junto ao sistema de planejamento BrachyVision, pertencente ao HCFMRP-USP. Na figura 87 são mostrados os valores de dose do sistema de planejamento e a resposta do gel (R2), em função da distância.

Figura 87: Valores de dose do sistema de planejamento e a resposta do gel (R2), em função da distância.

Dessa forma, foi possível obter a curva de calibração do gel. Na figura 88 é mostrada a curva de calibração do gel MAGIC-*fm* obtida, utilizando um objeto simulador de 200 ml.

Figura 88: Curva de calibração do gel MAGIC-*fm* obtida, utilizando um objeto simulador de 200 ml.

Na figura 88 foi subtraído o sinal da amostra que não foi irradiada e foi realizado um ajuste exponencial de primeira ordem, que melhor correlacionava os dados obtidos nesse trabalho. Ainda na figura 87, nota-se que a resposta do gel tende a uma saturação em doses maiores que, aproximadamente, 70 Gy. Na figura 89 é mostrada a comparação entre a curva de dose-resposta do gel nos objetos simuladores de 4 ml e 200 ml.

Figura 89: Comparação entre a curva de dose-resposta do gel nos objetos simuladores de 4 ml e 200 ml.

Como foi possível verificar nessas análises, foram encontradas diferenças significativas na resposta de R2, quando comparadas em diferentes tamanhos de objetos simuladores. A maior diferença encontrada foi de 58% para a dose de 15 Gy.

Dumas e colaboradores, avaliaram o efeito que a variação do tamanho dos objetos simuladores possui na resposta do gel, irradiados em um acelerador linear (DUMAS, LECLERC, LEPAGE, 2006). Foram analisados objetos simuladores de acrílico, com raio de 0,51 cm à 1,70 cm de forma que a seção circular variou de 0,81 à 9 cm². Os objetos simuladores foram preenchidos com gelatina, metil-bis-acrilamida, tetrakis e THPC. Estes foram posicionados em um objeto simulador com dimensões de 21 cm x 21 cm x 41 cm, preenchido com água, no momento da irradiação. As irradiações foram feitas em um acelerador de 6 MV, com feixe de fótons, campo de irradiação de 25 cm x 25 cm, com doses de 4 e 15 Gy. As leituras foram realizadas em um tomógrafo de 1,5 T, em uma sequência multi spin echo com 24 ecos, tempo de repetição de 6780 ms e tempo ao eco de 40 ms. De acordo com a literatura, a reação de polimerização é exotérmica, ou seja, existe a liberação de energia no meio em que é realizada. O calor é aprisionado no recipiente, propagando-se de locais mais quentes, regiões próximas onde as doses são maiores, à lugares mais frios, ao longo do recipiente em locais com doses menores. Dumas e colaboradores verificaram que, à medida que o diâmetro do objeto simulador aumenta, a propagação da energia térmica é menos restrita, diminuindo a temperatura em regiões de alta dose. Porém, à medida que a profundidade aumenta, ou seja, em locais onde a polimerização é menor, o diâmetro do objeto simulador não tem grande influência. Isso acontece pois, em grandes profundidades, como a reação de polimerização é menor, esta tende a ser muito semelhante em qualquer diâmetro. Dessa forma, a variação de R2 tende a ser mínima, quando comparado em grandes profundidades, em ambos os tamanhos de objetos simuladores e para o tipo de fonte de irradiação utilizado.

Quando a dose é planejada no sistema de planejamento, são considerados: a profundidade na qual a dose será depositada (em ambos os casos à 0,9 cm), o material de que é feito o objeto simulador, o material que está contido no objeto simulador e as dimensões deste. Foram inseridas todas essas informações necessárias e, como o gel MAGIC-*fm* é equivalente à água, no sistema de planejamento o objeto simulador foi preenchido com água. Adicionalmente, o conjunto objeto simulador e o material contido neste, são inseridos dentro de um objeto simulador preenchido com água. Como a dose em uma fonte de braquiterapia decai rapidamente com a distância, qualquer material que

exista próximo ao aplicador, fará com que os fótons sejam atenuados, não existindo a contribuição total desses na deposição da dose planejada. Dessa forma, como o aplicador é colocado fora do objeto simulador de 4 ml, fótons são atenuados nessa barreira plástica, não existindo a contribuição total desses fótons, o que pode contribuir para um menor sinal em relação ao objeto simulador de 250 ml.

Com relação à saturação da resposta do gel foi notado que, para os objetos simuladores menores, a saturação inicia em aproximadamente 20 Gy, enquanto que para o objeto simulador maior, a saturação iniciou em aproximadamente 70 Gy. Em ambos os casos existe a contribuição pontual do acréscimo da temperatura em toda a região do objeto simulador, devido a reação de polimerização ser exotérmica. Porém, no caso dos objetos simuladores de 4 ml, o tamanho da área é menor, sendo limitada pelo acrílico, cuja espessura é de aproximadamente 1 mm. Já a área do objeto simulador de 200 ml é maior, não contendo nenhuma “barreira”. Possivelmente, a contribuição total do acréscimo de temperatura do objeto simulador de 4 ml é menor, uma vez que ao redor da parede de acrílico, não continha mais gel, e sim água. Isso não acontece no objeto simulador de 200 ml, uma vez que a área do mesmo é maior, fazendo com que a contribuição total do acréscimo da temperatura seja maior, possivelmente assim, aumentando a polimerização e consequentemente a resposta do gel.

Para verificar o limite de reposta do gel, ou seja, encontrar até para qual valor de dose os valores de resposta do gel são distinguíveis (detectáveis), foi necessário encontrar o Limite de Detecção (LOD, do inglês *Limit of Detection*) (SHRIVASTAVA, GUPTA, 2011). Essa análise foi realizada para o objeto simulador de 200 ml. Esse menor valor é determinado dentro de um limite de confiança estabelecido. Nesse trabalho, adotou-se o intervalo de confiança de 95%. O Limite de Detecção foi determinado utilizando a equação (29):

$$LOD = 3,3 \times \frac{SD}{coef\ ang}, \quad (29)$$

onde *SD* e *coef ang* são o desvio padrão da interseção e o coeficiente angular do ajuste linear que será apresentado na figura 92. Para realizar o ajuste linear, necessário para a equação 25, a região de linearidade selecionada foi até aproximadamente 14,5 Gy. Na figura 90 é mostrada a região selecionada e o ajuste linear realizado.

Figura 90: Curva de calibração para a região de resposta linear.

O desvio padrão encontrado nesse estudo foi de $0,029 \text{ s}^{-1}$ e o coeficiente angular foi de $0,459 \text{ s}^{-1}\text{Gy}^{-1}$. Portanto, o valor de LOD encontrado foi de $0,208 \text{ Gy}$, o que significa que o menor valor de dose que o gel consegue detectar em sua resposta é de aproximadamente $0,208 \text{ Gy}$, no intervalo de confiança assumido e nas condições experimentais descritas anteriormente.

Através dessas análises, foi possível verificar que o tamanho do objeto simulador utilizado para a construção da curva de calibração das distribuições de doses de uma fonte de irradiação influencia nos resultados, podendo resultar em uma dosimetria menos exata. Dessa forma, para a avaliação de uma distribuição de dose clínica, deve-se utilizar um objeto simulador de dimensões proporcionais à dimensão de interesse, para a construção de uma curva de calibração

7.2 Controle da Qualidade de um Tratamento

Nessa seção é apresentada uma aplicação clínica de controle da qualidade de uma fonte de braquiterapia, utilizando o gel MAGIC-*fm*, que foi desenvolvido nesse trabalho.

Distribuição de Dose e Sistema de Planejamento

Nessa seção serão apresentadas as análises de uma aplicação clínica de braquiterapia. As irradiações foram realizadas no setor de Radioterapia da *University of*

Arkansas for Medical Sciences, em Little Rock (EUA). Foi utilizada uma fonte de ^{192}Ir , de alta taxa de dose, modelo Microselectron V2. As dimensões da fonte de ^{192}Ir , Microselectron V2, obtidas junto ao certificado da fonte, são mostradas na figura 91.

Figura 91: Dimensões da fonte de ^{192}Ir , modelo Microselectron V2.

A parte ativa dessa fonte, de formato cilíndrico, possui diâmetro de 0,06 cm e comprimento de 0,35 cm. O encapsulamento, de aço inoxidável AISI 316 L, também de formato cilíndrico, possui 0,09 cm de diâmetro e 0,45 cm de comprimento. O aplicador utilizado nas irradiações com essa fonte, era de aço inoxidável AISI 316 L, com diâmetro de 0,19 cm e 20 cm de comprimento.

Assim como em outros estudos apresentados neste trabalho, para a análise das distribuições de dose dessa seção, também foi obtida uma curva de calibração. Para isso, foi utilizado o mesmo objeto simulador de 200 ml, discutido na seção anterior. O aplicador foi inserido no centro desse objeto simulador, utilizando o guia de acrílico, para que o mesmo foi inserido verticalmente, sem nenhuma inclinação.

A dose prescrita foi de 7,5 Gy, entregue em uma única irradiação, à 0,9 cm do centro do aplicador. A distribuição de dose analisada, constitui uma composição de irradiação. Primeiramente, foi realizada uma tomografia computadorizada do aplicador utilizado nessas irradiações, em suas respectivas posições. Na figura 92 são apresentadas (a) a distância entre os aplicadores e (b) disposição dos aplicadores, quando foi realizada a tomografia computadorizada.

(a)

(b)

Figura 92: (a) a distância entre os aplicadores e (b) disposição dos aplicadores, quando foi realizada a tomografia computadorizada.

Como é possível observar através da figura 92, a distância entre cada aplicador foi de 1 cm. As imagens da tomografia computadorizada foram transferidas para o sistema de planejamento Oncentra, para elaboração do planejamento das irradiações. O objeto simulador utilizado para a obtenção da distribuição de dose analisada, possuía 20 cm de comprimento e 10 cm de altura, como mostrado na figura 93.

Figura 93: Objeto simulador utilizado nas análises.

Foi prescrita uma dose de 7,5 Gy, distante 4 mm do centro do aplicador. Foi inserido um aplicador por vez, sendo repetido esse processo por três vezes. Em todas elas, foi utilizado o guia de acrílico para que o aplicador fosse inserido sem inclinação.

Leitura por Imagem de Ressonância Magnética

As leituras por imagem de ressonância magnética, apresentadas nessa seção, foram realizadas em um tomógrafo de 3T Philips Achieva, pertencente ao *Institute of Imaging Science*, da Vanderbilt University em Nashville (EUA). As imagens foram adquiridas 24 h após a irradiação, utilizando os mesmos parâmetros de leitura descritos na seção anterior. Para a obtenção dos mapas de R2, foi utilizado o programa desenvolvido em plataforma MATLAB®, que leva em consideração todos os tempos ao eco, para a obtenção desses mapas.

Foi obtido um corte no plano central do objeto simulador, passando pelo centro da fonte, destinado à construção da curva de calibração. Na figura 94 é mostrado o mapa de R2 utilizado para a determinação da curva de calibração.

Figura 94: Mapa de R2 utilizado para a determinação da curva de calibração.

Foi determinada a resposta do gel (valores de R2) em função da distância do centro da fonte em perfis radiais de dose tomados em intervalos de 2°. Na figura 95 é apresentada a média dos valores de R2 em função da distância.

Figura 95: Média dos valores de R_2 em função da distância.

As informações contidas na figura 95 são para os pontos a partir de 3,2 mm do centro da fonte de irradiação. Foi determinado o coeficiente de calibração que, se trata de uma correção nos valores obtidos com o gel, baseado nas informações dosimétricas do sistema de planejamento. Para a determinação desse coeficiente, foi obtido o perfil de dose junto ao sistema de planejamento, nessas mesmas condições. Porém, a resolução do sistema de planejamento era de 1 mm, enquanto que a resolução das informações obtidas com o gel era de 0,40 mm/*pixel*. Para que ambos os conjuntos de dados possuísem a mesma resolução, foi utilizado a função *spline*, na plataforma MATLAB®. Na figura 96 são apresentados os valores de dose original e interpolados em função das distâncias, referentes ao sistema de planejamento.

Figura 96: Valores de dose original e interpolados em função das distâncias, referentes ao sistema de planejamento.

Obtendo-se as informações dosimétricas do gel e do sistema de planejamento, foi possível relacionar a resposta do gel MAGIC-*fm* com as doses do sistema de planejamento, determinando-se a curva de calibração para essas irradiações. Na figura 97 é apresentado a curva de calibração do gel MAGIC-*fm*.

Figura 97: Curva de calibração do gel MAGIC-*fm*.

Nessa curva de calibração apresentada na figura 97, nota-se uma saturação do gel a partir de aproximadamente 45 Gy, para essas condições descritas anteriormente. Na figura 98 é mostrado o coeficiente de calibração em função da distância.

Figura 98: Coeficiente de calibração em função da distância.

Foram analisados pontos até 25,2 mm do centro da fonte, devido à proximidade da borda do objeto simulador. O objeto simulador com a composição das três irradiações também foi lido 24 h após a irradiação, no mesmo tomógrafo, utilizando a mesma sequência de leitura e os mesmos parâmetros. Foram obtidos 27 cortes na direção axial do objeto simulador, percorrendo-o inteiramente na vertical. Foram comparados os dados do gel polimérico MAGIC-*fm* com o sistema de planejamento, para o corte no centro do objeto simulador, passando pelo centro da fonte de irradiação. Os valores obtidos por ressonância magnética foram corrigidos através do coeficiente de calibração, levando em consideração a contribuição de cada fonte, no ponto específico analisado. As comparações foram realizadas comparando perfis de dose relativa, em diferentes posições do corte.

A primeira comparação foi realizada no eixo central de uma das fontes de irradiação, na direção axial. Na figura 99 é apresentado o local em que será obtido o perfil de dose (a) no sistema de planejamento e (b) na imagem por ressonância magnética.

(a)

(b)

Figura 99: Local em que será obtido o perfil de dose (a) no sistema de planejamento e (b) na imagem por ressonância magnética.

Como mencionado anteriormente, os perfis obtidos junto a imagem por ressonância magnética (valores de R_2), foram corrigidos pelo fator de calibração. Na figura 100 são mostrados os perfis dos valores relativos de R_2 sem corrigir, coeficiente de calibração, valores de R_2 corrigidos pelo coeficiente de calibração, sistema de planejamento e diferença absoluta em função da distância.

Figura 100: Perfis dos valores relativos de R2 sem corrigir, coeficiente de calibração, valores de R2 corrigidos pelo coeficiente de calibração, sistema de planejamento e diferença absoluta em função da distância.

Na figura 101, os perfis de dose foram normalizados no primeiro *pixel* fora da fonte, no mesmo ponto em que foram obtidas as informações dosimétricas na curva de calibração. É possível verificar que a maior diferença entre os dados obtidos junto ao sistema de planejamento e dados do gel corrigidos pelo coeficiente de calibração, foi de 7,4 pontos percentuais, à 5,3 mm do centro da fonte de irradiação.

A segunda região analisada foi no mesmo plano central de duas fontes da distribuição. Na figura 101 é apresentado o local em que será obtido o perfil de dose (a) no sistema de planejamento e (b) na imagem por ressonância magnética.

(a)

(b)

Figura 101: Local em que será obtido o perfil de dose (a) no sistema de planejamento e (b) na imagem por ressonância magnética.

Como mencionado anteriormente, os perfis obtidos junto a imagem por ressonância magnética (valores de R2), foram corrigidos pelo coeficiente de calibração. Na figura 102 são mostrados os perfis dos valores relativos de R2 sem corrigir, valores de R2 corrigidos pelo coeficiente de calibração, sistema de planejamento e diferença absoluta em função da distância.

Figura 102: Perfis dos valores relativos de R2 sem corrigir, valores de R2 corrigidos pelo coeficiente de calibração, sistema de planejamento e diferença absoluta em função da distância.

Da mesma forma como foi procedido anteriormente, os perfis de dose relativa foram normalizados no primeiro *pixel* fora da fonte. Devido à amplitude da escala dos valores normalizados ser muito ampla e os valores dos coeficientes de calibração serem pequenos, estes não foram apresentados na figura 102. Como é possível observar, os dados da resposta do dosímetro gel MAGIC-*fm* corrigidos pelo coeficiente de calibração apresentam grande concordância com os dados do sistema de planejamento. A maior diferença absoluta encontrada foi de 1,5 pontos percentuais, à 6 mm do centro de referência (ponto entre as duas posições das fontes).

Outra região analisada nessa distribuição de dose, foi no baricentro do triângulo equilátero, formado pelos aplicadores. Foram obtidos os perfis de informações dosimétricas no gel e no sistema de planejamento na direção radial e foram comparados entre si. Na figura 103 é apresentado o local em que será obtido o perfil de dose (a) no sistema de planejamento e (b) na imagem por ressonância magnética.

(a)

(b)

Figura 103: Local em que será obtido o perfil de dose (a) no sistema de planejamento e (b) na imagem por ressonância magnética.

Da mesma forma como foi realizada nas outras análises, foi determinada a contribuição total de cada fonte de irradiação para o cálculo do coeficiente de calibração nessa região estudada. Na figura 104 são mostrados os perfis dos valores relativos de R2 sem corrigir, valores de R2 corrigidos pelo coeficiente de calibração, sistema de planejamento e diferença absoluta em função da distância.

Figura 104: Perfis dos valores relativos de R2 sem corrigir, valores de R2 corrigidos pelo coeficiente de calibração, sistema de planejamento e diferença absoluta em função da distância.

Nota-se a partir da figura 104 que os resultados obtidos com o gel MAGIC-*fm*, embora corrigidos pelo coeficiente de calibração, não apresentam boa concordância com o sistema de planejamento para pontos até 4,5 mm distantes no baricentro. Nessa região, a maior diferença encontrada foi de 27,6 pontos percentuais em 0,7 mm. A explicação disso está contida na figura 97, que relaciona a resposta do gel às doses do sistema de planejamento. Como a região comparada na figura 104 é o local onde existe maior contribuição de dose de todas as fontes, principalmente em menores distâncias, o valor da dose total nos primeiros pontos é alta. Isso significa que, naqueles pontos, houve uma saturação na resposta do gel. Relacionando-os com a figura 97, esse gel apresentou saturação em aproximadamente 45 Gy.

O gel MAGIC-*fm* desenvolvido nesse trabalho foi utilizado para o controle da qualidade de uma fonte clínica de Braquiterapia, que se trata de uma fonte que apresenta regiões de alto gradiente de dose. Como é possível verificar a partir dessas análises, o gel MAGIC-*fm*, apresentou concordância em mais de 95% dos pontos das regiões analisadas, incluindo regiões de alta dose, apenas não apresentando concordância nas regiões em que o gel apresentou saturação em sua resposta. Dessa forma, o gel MAGIC-*fm* apresenta-se como promissor no controle de qualidade de fontes de radioterapia.

Capítulo 8: Conclusões

Nesse trabalho foi desenvolvido uma nova formulação de um dosímetro gel polimérico, MAGIC-*fm*, a partir da formulação original do gel MAGIC-*f*, visando a aplicação clínica. Essa nova formulação apresentou sensibilidade aproximadamente 40% maior que formulação convencional e saturação acima de 50 Gy.

O entendimento da construção da resposta desse novo dosímetro gel foi realizado através de imagem por ressonância magnética com intensidades de campo magnético de 3T, 7T e 9,4T, utilizando sequências de dispersão em $T_{1\rho}$, Espectroscopia Resolvida no Tempo (PRESS), *Pulse Size Ratio*, Relaxometria em T2 e Efeito Overhauser Nuclear, onde esta última nunca havia sido analisada nesse tipo de dosímetro. O gel não apresentou dispersão em $T_{1\rho}$, porém essa sequência pode ser utilizada na determinação de valores de R1 e R2, que também podem ser utilizadas em dosimetria. Os resultados obtidos através da técnica de espectroscopia, mostraram a contribuição de cada elemento na intensidade da resposta e como esta varia conforme o gel é irradiado. Mostrou ainda que a quantidade dos monômeros do Ácido Metacrílico diminui de maneira exponencial até se extinguir, conforme o aumento da dose. Através das análises de *pulse size ratio* foi possível verificar os efeitos de transferência de magnetização entre poços e, à medida que a dose aumenta, a razão entre esses poços aumenta, devido à quantidade de polímeros formados. Através dos resultados de Relaxometria em T2, foi verificado que o gel apresentou dependência energética e com a taxa de dose para feixes analisados, que podem ser minimizadas através da construção de uma curva de calibração com objetos simuladores com tamanhos proporcionais ao utilizado para analisar as distribuições de dose. A sequência utilizada para obtenção dos efeitos de NOE, mostrou-se promissora para detecção de dose em gel dosimétrico. Através de todas essas técnicas, foi possível entender o processo da construção das respostas dosimétricas do gel, permitindo o avanço do uso desse tipo de dosímetro.

O gel MAGIC-*fm* foi utilizado para o controle da qualidade de uma fonte de braquiterapia de alta taxa de dose. Quando comparados com dados do sistema de planejamento através de perfis de dose relativa, este apresentou concordância em mais de 95% dos pontos das regiões analisadas, incluindo regiões de alta dose. Dessa forma, o gel MAGIC-*fm* apresenta-se como promissor no controle da qualidade de fontes de radioterapia.

Referências Bibliográficas

ABBAZA, A. Quality Control and Quality assurance of Radiation Oncology. **Arab Journal of Nuclear Sciences and Application**, 49(4), p. 264-278, 2016.

ABTAHI, S.M.; KHALILABADI, R.J.; AFTABI, S. An investigation into the effect of magnetic resonance imaging (MRI) echo time spacing and number of echoes on the sensitivity and dose resolution on PAGATUS polymer-gel dosimeter. **Int J Radiat Res**, 15(2), p. 185-196, 2017.

ADINEHVAND, K.; SARDARI, D.; HOSNTALAB, M., *et al.* Comparison of the effectiveness of polymer gel dosimeters (Magic and Pagatug) for organ dose calculation in brachytherapy, nuclear medicine and teletherapy. **Trop J Pharm Res**, 16(11), p. 2735-2740, 2017.

ADINEHVAND, K.; ZAHMATKESH, M.H.; AGHAMIRI, M.R., *et al.* Verification of dose rate and energy dependence of MAGICA polymer gel dosimeter with electron beams. **Iran J Radiat Res**, 6(1), p.31-6, 2008.

ALDELAIJAN, S.; PAPACONSTADOPOULOS, P.; BEKERAT, H., *et al.* A Novel Source Tracking Method for Accurate and Comprehensive HDR Brachytherapy Quality Assurance Using Radiochromic Film Dosimetry. **Med Phys**, 45(6), p. E572-E572, 2018.

ALEXANDER, P.; CHARLESBY, A.; ROSS, M. The Degradation of Solid Polymethylmethacrylate by Ionizing Radiations. **Proc. R. Soc. A**, 34, p. 223-392, 1954.

ALHARTHI, T.; POGSON, E.M.; ARUMUGAM, S.; HOLLOWAY, L.; THWAITES, D. Pre-treatment verification of lung SBRT VMAT plans with delivery errors: Toward a better understanding of gamma index analysis. **Physica Medica: European Journal of Medical Physics**, 49, p. 119-128, 2018.

ALQATHAMI, M.; LEE, H.; CHOI, G.W., *et al.* Development of Novel Radiochromic Films for Radiotherapy Dosimetry. **Med Phys**, 43(6), p. 3664-3664, 2016.

ALVA SÁNCHEZ, M. S. Verificação 3D da distribuição da dose em radiocirurgia Estereotáxica através de simulação Monte Carlo e dosimetria por ressonância magnética

nuclear. 2012. 184f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – USP. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

ANDERSON, W.A.; FREEMAN, R. Influence of a Second Radiofrequency Field on High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectra. **J Chem Phys**, 37(1), p. 85-103, 1962.

APPELT, A.L.; SEBAG-MONTEFIORE, D. Technological advances in radiotherapy of rectal cancer: opportunities and challenges. **Curr Opin Oncol**, 28(4), p. 353-358, 2016.

ARNOLD, R.; OVERBEEK, J.T.H.G. The dissociation and specific viscosity of polymethacrylic acid. **Recueil**, 69, p. 192-206, 1950.

ASL, R.G.; NEDAIE, H.A.; BANAEI, N. Evaluation of the accuracy of polymer gels for determining electron dose distribution in the presence of small heterogeneities. **Health Phys**, 113(6), p. 444-51, 2017.

BALCOM, B.J.; LEES, T.J.; SHARP, A.R., *et al.* Diffusion in Fe (II/III) Radiation Dosimetry Gels Measured by Magnetic Resonance Imaging. **Phys Med Biol**, 40, p. 1665-1676, 1995.

BALDOCK, C.; DE DEENE, Y.; DORAN, S., *et al.* Polymer Gel Dosimetry. **Phys Med Biol**, 55(5), p. R1-R63, 2010.

BALTAS, D.; GIANNOULI, S.; GARBI, A., *et al.* Application of the Monte Carlo integration (MCI) method for calculation of the anisotropy of ¹⁹²Ir brachytherapy sources. **Phys. Med. Biol**, 43(6), p. 1783-1801, 1998.

BOCK, M.; SAMMET, S.; BANKAMP, A., *et al.* Fast $T_{1\rho}$ Measurements for MR Gel Dosimetry. **Proc Intl Soc Mag Reson Med**, 8, p. 1979, 2000.

BOUCHARD, H.; SEUNTJENS, J. Ionization chamber-based reference dosimetry of intensity modulated radiation beams. **Med Phys**, 31(9), p. 2454-2465, 2004.

BUCK, F.M.; BAE, W.C.; DIAZ, E., *et al.* Comparison of $T_{1\rho}$ Measurements in Agarose Phantom and Human Patellar Cartilage Using 2D Multislice Spiral and 3D Magnetization Prepared Partitioned k-Space Spoiled Gradient-Echo Snapshot Techniques at 3T. **AJR AM J Roentgenol**, 196(2), p. W174-W179, 2011.

BUSHONG, S. C. Radiologic Science for Technologists. 5ª edição. Houston: Editora Mosby, 1993, 713p.

BUSSCHE, EV.; DE DEENE, Y.; DUBRUEL, O., *et al.* The use of static light scattering for the structure analysis of radiosensitive polymer gels: a literature survey. **J Phys Conf Ser** **3**, p. 180-183, 2004.

CASTELNAU-MARCHAND, P.; ESCANDE, A.; MAZERON, R., *et al.* Brachytherapy as part of the conservative treatment for primary and recurrent vulvar carcinoma. **Brachytherapy**, 16(3), p. 518-525, 2017.

CEBERG, S.; ADLIENE, D.; MATTSSON, S. 3D Polymer gel dosimetry for quality assurance in radiation therapy. Medical Physics in the Baltic States. In: Medical Physics in the Baltic States. Ed: Adliene, D, p. 30-35, 2017.

CHARAGUNDLA, S.R.; BORTHAKUR A.; LEIGH, J.S., *et al.* Artifacts in $T_{1\rho}$ -weighted imaging: correction with a self-compensating spin-locking pulse. **J Magn Reson**, 162, p. 113-121, 2003.

CHO, S.J.; SHIM, S.J.; KIM, C.Y., *et al.* Analysis of the Dosimetric Characteristics of Normoxic Polymer Gel by Magnetic Resonance Images. **J Korean Phys Soc**, 56(3), p. 874-879, 2010.

CHOPRA, S.; McCLUNG, R.E.; JORDAN, R.B. Rotating-frame relaxation rates of solvent molecules in solutions of paramagnetic ions undergoing solvent exchange. **J Magn Reson**, 59(3), p. 361-372, 1984.

CITRIN, D.E. Recent Developments in Radiotherapy. **N Engl J Med**, 377(11), p. 1065-1075, 2017.

COBB, J.G., XIE, J.P.; GORE, J.C. Contributions of chemical and diffusive exchange to $T_{1\rho}$ dispersion. **Magn Reson Med**, 69(5), p. 1357-1366, 2013.

COBB, J.G.; XIE, J.; GORE, J.C. Contributions of chemical exchange to $T_{1\rho}$ dispersion in a tissue model. **Magn Reson Med**, 66(6), p. 1563-1571, 2011.

DAVIS, C.; SIKES, J.; NAMARANIAN, P., *et al.* Neutron Beam Radiation Therapy: An Overview of Treatment and Oral Complications When Treating Salivary Gland Malignancies. **J Oral Maxillofac Surg**, 74(4), p. 830-835, 2016.

DAY, M.J. Radiation Dosimetry Using Nuclear Magnetic Resonance: an Introductory Review. **Phys Med Biol**, 35, p. 1605-1609, 1990.

DAY, M.J.; STEIN, G. Chemical Effects of Ionising Radiation in Some Gels. **Nature**, 166, p.141-147, 1950.

DEMPSEY, C. Methodology for Commissioning a Brachytherapy Treatment Planning System in the era of 3D Planning. *Australas. Phys Eng Sci Med*, 330, p. 341-349, 2010.

DeWERD, L.A.; LINAG, Q.; REED, J.L., *et al.* The use of TLDs for brachytherapy sources. **Radiat Meas**, 71(SI), p. 276-281, 2014.

DING, X.; OLSEN, J.; BEST, R., *et al.* High resolution polymer gel dosimetry for small beam irradiation using a 7T micro-MRI scanner. **J Phys Conf Ser**, 250, 012094, 2010.

DONOVAN, E.; TIMOTIN, E.; FARREL, T., *et al.* Endobronchial brachytherapy for metastasis from extrapulmonary malignancies as an effective treatment for palliation of symptoms. **Brachytherapy**; 16(3), p.630-638, 2017.

DUMAS, E.M.; LECLERC, G.; LEPAGE, M. Effect of container size on the accuracy of polymer gel dosimetry. **J Phys Conf Ser** 56, p. 239-241, 2006.

EHLERS, A.; MAKANJEE, C.R. Exploration of gynaecological cancer high dose-rate brachytherapy treatment: a pilot study. **Pan Afr Med J**, 30(27), p. 1-10, 2018.

FERNANDES, J.P.; PASTORELLO, B.F.; ARAUJO, D.B., *et al.* Formaldehyde Increases MAGIC Gel Dosimeter Melting Point and Sensitivity. **Phys Med Biol**, 53, p. N53-N58, 2008.

FONG, P.M.; KEIL, D.C.; DOES, M.D., *et al.* Polymer Gels for Magnetic Resonance Imaging of Radiation Dose Distributions at Normal Room Atmosphere. **Phys Med Biol**, 46, 3105-3113, 2001.

FULKERSON, R.K.; MICKA, J.A.; DeWERD, L.A. Dosimetric characterization and output verification for conical brachytherapy surface applicators. Part II. High dose rate ¹⁹²Ir sources. **Med Phys**, 41(2):022104, 2014.

GEADES, N.; HUNT, B.A.E.; SHAH, S.M., *et al.* Quantitative analysis of the z-spectrum using a numerically simulated look-up table: Application to the healthy human brain at 7T. **Magn Reson Med**, 78, p. 645-655, 2017.

GERBI, B.J. Clinical Applications of High-Energy Electrons. In: Levitt S. H., Purdy, J.A. Technical Basis of Radiation Therapy. Medical Radiology (Radiation Oncology) Springer, Berlin, Heidelberg, 2006.

GIGLIOTTI, M.J.; HASAN, S.; LIANG, Y., *et al.* A 10-year experience of linear accelerator-based stereotactic radiosurgery/radiotherapy (SRS/SRT) for paraganglioma: A single institution experience and review of the literature. **J Radiosurg SBRT**, 5(3), p. 183-190, 2018.

GOCHBERG, D.F.; GORE, J.C. Quantitative magnetization transfer imaging via selective inversion recovery with short repetition times. **Magn Reson Med**, 57, p. 437-441, 2007.

GOCHBERG, D.G.; FONG, P.M.; GORE, J.C. Studies of magnetization transfer and relaxation in irradiated polymer gels – interpretation of MRI-based dosimetry. **Phys Med Biol**, 46, p. 799-811, 2001.

HACKETT, S.L.; DAVIS, B.; NIXON, A., *et al.* Constancy checks of well-type ionization chambers with external-beam radiation units. **J Appl Clin Med Phys**, 16(6), p. 508-514, 2015.

HAMER, C.G.; ROSEN, B.S.; FAGERSTROM, J.M., *et al.* Experimental investigation of GafChromic (R) EBT3 intrinsic energy dependence with kilovoltage x rays, Cs-137, and Co-60. **Med Phys**, 45(1), p. 448-459, 2018.

HASSANI, H.; NEDAIE, H.A.; ZAHMATKESH, M.H., *et al.* A dosimetric study of small photon fields using polymer gel and Gachromic EBT films. **Medical Dosimetry**, 39, p. 102-107, 2014.

HAURI, P.; SCHNEIDER, U. Whole-body dose and energy measurements in radiotherapy by a combination of LiF:Mg, Cu, P and LiF:Mg, Ti. **Med Phys**, 28(2), p. 96-109, 2018.

HE, Y.N.; LI, L, LIU, J.H. Iodine-125 seed brachytherapy inhibits non-small cell lung cancer by suppressing epithelial-mesenchymal transition. **Brachytherapy**, 17(4), p. 696-701, 2018.

HENKELMAN, R.M.; HUANG, X.; XIANG, Q.S., *et al.* Quantitative interpretation of magnetization transfer. **Magn Reson Med**, 29(6), p. 759-766, 1993.

HENKELMAN, R.M.; STANISZ, G.J.; GRAHAN, S.J. Magnetization transfer in MRI: a review. **NMR Biomed**, 14(2), p. 57-64, 2001.

HERSKIND, C.; MA, L.; LIU, Q., *et al.* Biology of high single doses of IORT: RBE, 5R's, and other biological aspects. **Radiation Oncology**, 12:24, 2017.

HOECKER, F.E.; WATKINS, I.W. Radiation Polymerization Dosimetry. **J Appl Radiat Iso**, 3, p. 31-35, 1958.

HOERNER-RIEBER, J.; ABBASSI-SENGER, N.; ADEBAHR, S., *et al.* Influence of Technological Advances and Institutional Experience on Outcome of Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Metastases. **J Thorac Oncol**, 12(1), p. S1058-S1059, 2017.

KAMRAN, S.C.- MANUEL, M.M.- CHO, L.P., *et al.* Comparison of outcomes for MR-guided versus CT-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy in women with locally advanced carcinoma of the cervix. **Gynecol Oncol**, 145(2), p. 284-290, 2017.

KIRASEK, A.; HILTS, M. Dose Calibration Optimization and Error Propagation in Polymer Gel Dosimetry. **Phys. Med Biol**, 59, p. 597-614, 2014.

KOGAN, F.; HARIHARAN, H.; REDDY, R. Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) Imaging: Description of Technique and Potencial Clinical Application. **Curr Radiol Rep**, 1(2), p. 102-114, 2013.

KOZICKI, M.; JASZCZAK, M.; MARAS, P., *et al.* On the development of a VIPAR(nd) radiotherapy 3D polymer gel dosimetry. **Phys Med Biol**, 62(3), p. 986-1008, 2017.

KUMAR, S.; SRINIVASAN, P.; SHARMA, S.D., *et al.* A simplified analytical approach to estimate the parameters required for strength determination of HDR Ir-192 brachytherapy sources using a Farmer-type ionization chamber. **Appl Radiat Isot**, 70(1), p. 282-289, 2012.

LE BIHAN, D. Apparent Diffusion Coefficient and Beyond: What Diffusion MR Imaging Can Tell Us about Tissue Structure. **Radiology**, 268, p. 318-322, 2013.

LIANG, L.; BEKERAT, H.; TOMIC, N., *et al.* Impact of the Radiochromic Film Energy Response On Dose Measurements of Low Energy Electronic Brachtherapy Sources. **Med Phys**, 42(6), p. 3440-3441, 2015.

LLOYD, S.; ALEKTIAR, K.M.; NAGA, S., *et al.* Intraoperative high-dose-rate brachytherapy: An American Brachytherapy Society consensus report. **Brachytherapy**, 16(3), p. 446-465, 2017.

LOW, D. A.; HARMS, W. B.; MUTIC, S. *et al.* A Technique for the Quantitative Evaluation of Dose Distributions. **Med. Phys.**, 25(5), p. 656- 661, 1998.

LUCAS, P.A.; AUBINEAU-LANIÈCE, I.; LOURENÇO, V., *et al.* Using LiF:Mg, Cu, p TLDs to estimate the absorbed dose to water in liquid water around an 192Ir brachytherapy source. **Med Phys**, 41(1), 011711, 2014.

LUCI, J. J.; WHITNEY, H. M.; GORE, J. C. Optimization of MAGIC Gel Formulation for Three-Dimensional Radiation Therapy Dosimetry. **Phys Med. Biol.**, 52, p. 241-248, 2007.

MARYANSKI, M.J.; GORE, J.C.; KENNAN, R.P., *et al.* NMR Relaxation Enhancement in Gels Polymerized and Cross-Linked by Ionizing Radiation: a New Approach to 3D Dosimetry by MRI. **Magn Reson Imaging**, 11, p.253-258, 1993.

MARYANSKI, M.J.; SCHULZ, R.J.; IBBOTT, G.S., *et al.* Magnetic-Resonance-Imaging of Radiation-Dose Distributions Using a Polymer-Gel Dosimeter. **Phys Med Biol**, 39(9), p. 1437-1455, 1994.

- MASOUMI, H.; MOKHTARI-DIZAJI, M.; ARBABI, A., *et al.* Determine the Dose Distribution Using Ultrasound Parameters in MAGIC-f Polymer Gels. **Dose-Response**, 14(1), p. 1-7, 2016.
- MATZENAUER, M.; VRANA, D.; VLACHOVA, Z. *et al.* Radiotherapy Management of Brain Metastases Using Conventional Linear Accelerator. **Biomed Pap Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub**, 160(3), p. 412-416, 2016.
- MAYNARD, E.; HEATH, E.; HILTS, M. Introduction of a deformable s-ray CT polymer gel dosimetry system. **Phys Med Biol**, 63(7), 075014-1:075014-14, 2018.
- MAYNARD, E.; HILTS, M.; HEATH, E., *et al.* Evaluation of accuracy and precision in polymer gel dosimetry. **Med Phys**, 44(2), p. 736-746, 2017b.
- MAYNARD, E.; HILTS, M.; HEATH, E., *et al.* Accuracy and reproducibility in x-ray computed tomography polymer gel dosimetry. **J Phys Conf Ser**, 847, 012047, 2017a.
- MCJURY, M.; OLDHAM, M; COSGROVE, V. P. *et al.* Radiation Dosimetry Using Polymer Gels: Methods and Applications. **The British Journal of Radiology**, 73, p. 919-929, 2000.
- MENDEZ, L. C.; MORTON, G.C. High dose-rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. **Transl Androl Urol**, 7(3), p. 357-370, 2018.
- MERNA, C.; RWIGEMA, J.C.; CAO, M. *et al.* A Treatment Planning Comparison Between Modulated Tri-Cobalt-60 Teletherapy and Linear Accelerator-Based Stereotactic Body Radiotherapy for Central Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. **Med Dosim**, 41(1), p. 87-91, 2016.
- MISHRA, M.V.; AGGARWAL, S. BENTZEN, S.M., *et al.* Establishing Evidence-Based Indications for Proton Therapy: An Overview of Current Clinical Trials. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, 97(2), p. 228-235, 2017.
- NOVOTNY, J.; DVORAK, P.; SPACEK, V., *et al.* Quality control of the stereotactic radiosurgery procedure with the polymer-gel dosimetry. **Radiotherapy and Oncology**, 63(2), p. 223-230, 2002.

O'BRIEN, D.J.; DOLAN, J.; PENCEA, S., *et al.* Relative dosimetry with an MR-linac: Response of ion chambers, diamond, and diode detectors for off-axis, depth dose, and output factor measurements. **Med Phys**, 45(2), p. 884-897, 2018.

OU, X.; SUN, S-W.; LIANG, H-F., *et al.* The MT pool size ratio and the DTI radial diffusivity may reflect the myelination in shiverer and control mice. **NMR Biomed**, 22(5), p. 480-487, 2009.

PALMER, A.; BRADLEY, D.; NISBET, A. Physics-aspects of dose accuracy in high dose rate (HDR) brachytherapy: source dosimetry, treatment planning, equipment performance and in vivo verification techniques. **J Contemp Brachytherapy**, 4(2): 81-91, 2012.

PAVONI, J.F.; PIJE, T.J., SNOW, J. *et al.* Dosimetria Tridimensional Usando Gel MAGIC com Formaldeído. **Rev Bras Fis Med**, 4(1), p. 15-18, 2010.

PAUKSTYTE, S.; URBONAVICIUS, B.G. TLD dose response to different radiotherapy beam qualities. Medical Physics in the Baltic States. In: Medical Physics in the Baltic States. Ed: Adliene, D, p. 82-92, 2017.

PIANOSCHI, T.A.; ALVA, M.; SANTANNA, M., *et al.* MAGIC-f dosimetry for clinical electron beam. **J Phys Conf Ser**, 250, 012037, 2010.

PODGORSK, E. B. Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. Viena: Ed: II International Atomic Energy Agency (IAEA), 2005. ISBN 92-0-107304-6.

QUEVEDO, A.; FEDERICHE, L.F.; NICOLUCCI, P. Avaliação de parâmetros dosimétricos de uma fonte de Braquiterapia em regiões próximas à fonte. **Scientia Plena**, 14(4), p. 046001-1:046001-12, 2018.

QUEVEDO, A.; LUO, G.; GALHARDO, E., *et al.* Polymer gel dosimetry by nuclear Overhauser enhancement (NOE) magnetic resonance imaging. **Phys Med Biol**, 63(15), p. 15NT03-1: 15NT03-10, 2018.

RAMM, D. A fast dual wavelength laser beam fluid-less optical CT scanner for radiotherapy 3D gel dosimetry II: dosimetric performance. **Phys Med Biol**, 63, p.:045020-15, 2018.

REDDY, GG.; NAGABHUSHANAM, T.; SANTAPPA, M.; RAO, KV. Oxygen-ascorbic acid-Cooper (ii) initiating system. A kinetic study of the polymerization of methacrylate in aqueous medium. **Macromolecular Chemistry and Physics** 183(4), p. 905-913, 1962.

RIVARD, M.J.; BALLESTER, F.; BUTLER W.M.; DEWERD L.A. *et al.* Supplement 2 for 2004 update of the AAPM Task Group No. 43: Joint Recommendations by the AAPM and GEC-ESTRO. **Med Phys**, 44(9), p. e297-e337, 2017.

ROED, Y.; PINSKY, I.; IBBOTT, G. The Potential of Polymer Gel for 3D Dosimetry in Magnetic Resonance-Image Guided Radiotherapy. **Med Phys**, 45(6), p. E608-E608, 2018.

SALVAJOLI, J. V.; SOUHAMI, L.; FARIA, S. L. Radioterapia em Oncologia. 2ª Edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. ISBN 978-85-388-0381-2.

SAMINATHAN, S.; GODSON, H.F.; PONMALAR, R., *et al.* Dosimetric evaluation of newly developed well-type ionization chamber for use in the calibration of brachytherapy sources. **J Med Phys**, 41(4), p. 234-239, 2016.

SAMSONOV, A.; ALEXANDER, A.L.; MOSSAHEBI, P., *et al.* Quantitative MR imaging of two-pool magnetization transfer model parameters in myelin mutant *shaking* pup. **NeuroImage**, 62, p. 1390-1398, 2012.

SANCHE, L. Interaction of Low Energy Electrons with DNA: Applications to Cancer Radiation Therapy. **Radiat Phys Chem**, 128, p. 36-43, 2016.

SATHIYARAJ, P.; SAMUEL, J.J. Dose rate and energy dependence study of methacrylic acid gelatin tetrakis (hidroxymethyl) phosphonium chloride gel with flattened and unflattened photon beams. **J Cancer Res Ther**, 14(2), p. 287-291, 2018.

SCALCHI, P.; CICCOTELLI, A.; FELICI, G., *et al.* Use of parallel-plate ionization chambers in reference dosimetry of NOVAC and LIAC (R) mobile electron linear

accelerators for intraoperative radiotherapy: a multi-center survey. **Med Phys**, 44(1), p. 321-332, 2017.

SCHUENKE, P.; PAECH, D.; KOEHLER, C.; WINDSHUH, J., *et al.* Fast and Quantitative T1 ρ -weighted Dynamic Glucose Enhanced MRI. **Sci Rep**, 7, p. 42093-1:42093-10, 2017.

SENKESEN, O.; TEZCANLI, E.; BUYUKSARAC, B., *et al.* Comparison of 3D dose distributions for HDR Ir-192 brachytherapy sources with normoxic polymer gel dosimetry and treatment planning system. **Medical Dosimetry**, 39(3), p. 266-271, 2014.

SEPPONEN, R.E.; POHJONEN, J.A.; SIPPONEN, J.T., *et al.* A Method for T1 rho imaging. **J Comput Assist Tomogr**, 9, p. 1007-1011, 1985.

SHRIVASTAVA, A.; GUPTA, V.B. Methods for the determination of limit of detection and limit of quantitation of the analytical methods. **Chron Young Sci**, 2(1), p. 21-25, 2011.

SINGH, N.; SHARMA, N. D.; OAINULY, N. K., *et al.* Underdosing of the maxillary for small fields used in newer radiotherapy techniques: Comparison of thermoluminescent dosimeter and Monte Carlo data. **J Cancer Res Ther**, 14(2), p. 351-356, 2018.

SMITH, C.R. Osmosis and swelling of gelatin. **J Am Chem Soc**, 43(6), p. 1350-1366, 1921.

SMITH, S.A.; BULTE, J.W.M.; VAN ZIJL, P.C.M. Direct Saturation MRI: Theory and Application to Imaging Brain Iron. **Magn Reson Med**, 62(2), p. 384-393, 2009.

SOLIMAN, Y.S.; GOHARY, M.I., ABDEL GAWARD, M.H., *et al.* Fricke gel dosimeter as a tool in quality assurance of radiotherapy treatment plans. **Appl Radiat Isot**, 120, p. 126-132, 2017.

STISH, B. J.; DAVIS, B.J.; MYNDERSE, L.A., *et al.* Low dose rate prostate brachytherapy. **Transl Androl Urol**, 7(3), p. 341-356, 2018.

STROUTHOS, I.; TSELIS, N.; CHATZIKONSTANTINOOU, G. *et al.* High dose rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer. **Radiother Oncol**, 126(2), p. 270-277, 2018.

SYMONDS, R. P.; DEEHAN, C.; MEREDITH, C. *et al.* Textbook of Radiotherapy: Radiation Physics, Therapy and Oncology. Seventh Edition, Churchill Livingstone, 2012. ISBN: 978-0443074868.

TAYLOR, M.L.; FRANICH, R.D.; TRAPP, J.V., *et al.* Electron interaction with gel dosimeters: effective atomic numbers for collisional, radiative and total interaction processes. **Radiat Res**, 171(1), p. 123-6, 2009.

TRAPP, J.V.; PARTRIDGE, M.; HANSEN, V.N., *et al.* The use of gel dosimetry for verification of electron and photon treatment plans in carcinoma of the scalp. **Phys Med Biol**, 49(9), p. 1625-35, 2004.

VAN ZIJL, P.C.M.; SEHGAL, A.A. Proton Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) MRS and MRI. **eMagRes**, 5(1), p. 1-26, 2016.

VAN ZIJL, P.C.M.; ZHOU, J.; MORI, N., *et al.* Mechanism of magnetization transfer during on-resonance water saturation. A new approach to detect mobile proteins, peptides, and lipids. **Magn Reson Med**, 49(3), p. 440-449, 2003.

VANDECASTEELE, J.; DE DEENE, Y. On the validity of 3D polymer gel dosimetry: III. MRI-related error sources. **Phys Med Biol**, 58 (1), p. 63-85, 2013.

VANDECASTEELE, J.; DE DEENE, Y. Polymer gel dosimetry of an electron beam in the presence of a magnetic field. **J Physics Conf Series**, 444, 012104, 2013.

WACHOWICZ, K. Evaluation of active and passive shimming in magnetic resonance imaging. **Research and Reports in Nuclear Medicine**, 4, p. 1-12, 2014.

WANG, P.; BLOCK, J.; GORE, J.C. Chemical exchange in knee cartilage assessed by $R_{1\rho}$ ($1/T_{1\rho}$) dispersion at 3T. **Magn Reson Imag**, 33, p. 38-42, 2015.

WÁNG, Y.J.; ZHANG, Q.; LI, X., *et al.* T1 ρ magnetic resonance: basic physics principles and Applications in knee and intervertebral disc imaging. **Quant Imaging Med Surg**, 5(6), p. 858-885, 2015.

WARMINGTON, L.L., GOPISHANKAR, N.; BROADHURST, J.J., *et al.* Polymer gel dosimetry for measuring the dose near high-Z materials irradiated with high energy photon beams. **Med Phys**, 43(12), p. 6525-6535, 2016.

WATANABE, T.; WARMINGTON, L.; GOPISHANKAR, N. Three-dimensional radiation dosimetry using polymer gel and solid radiochromic polymer: From basics to clinical applications. **World J Radiol**, 9(3), p. 112-125, 2017.

WATANABE, Y.; WARMINGTON, L.; GOPISHANKAR, N. Response Calibration Using Electron Depth-Dose Data for MRI-Based 3D Polymer Gel Dosimetry. **Med Phys**, 42(6), p. 3492-3492, 2015.

WEN, N.; KIM, J.; DOEMER, A. *et al.* Evaluation of a magnetic resonance guided linear accelerator for stereotactic radiosurgery treatment. **Radiother Oncol**, 127(3), p. 460-466, 2018.

WILSON, L.; NEWHAUSER, W. A Generalization of Gamma-Index-Analysis Methods to Evaluate the Agreement of Radiation Dose Distributions Varying by Three or More Orders of Magnitude. **Med Phys**, 45(6), p. E178-E178, 2018.

WONG, J.T.; SCHULTHEISS, T.E.; RADANY, E.H. Advances in Radiation Oncology. City of Hope, Duarte, CA, USA. Primeira Edição: Editora Springer, 2017.

WU, B.; WARNOCK, G.; ZAISS, M., *et al.* An Overview of CEST MRI for non-MR physicist. **EJNMMI Physics**, p.: 3-19, 2016.

YAHYA, S.; HEYES, G.; NIGHTINGALE, P., *et al.* Linear Accelerator Radiosurgery for Arteriovenous Malformations: Updated Literature Review. **J Clin Neurosci**, 38, p. 91-95, 2017.

ZAISS, M.; XU, J.; GOERKE, S., *et al.* Inverse Z-spectrum Analysis for Spillover-, MT, and T1-Corrected Steady-State Pulsed CEST-MRI – Application to pH-Weighted MRI of Acute Stroke. **NMR Biomed**, 27(3), p. 240-252, 2014.

ZAORSKY, N.G.; DAVIS, B.J.; NGUYEN, P.L., *et al.* The evolution of brachytherapy for prostate cancer. **Nat Rev Urol**, 14(7) p. 415-439, 2017.

ZILIO, V.L.; JONEJA, O.P.; POPOWSKI, Y., *et al.* Dosimetric characterization of radioactive sources employed in prostate cancer therapy. **Brachytherapy**, 3(4), p. 201-14, 2004.

ZIMM, B.H. Apparatus and methods for measurement and interpretation of the angular variation of light scattering: preliminary results on Polystyrene Solutions. **J. Chem. Phys** 16, p. 1099-1116, 1948.