AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ESTUDO E DESENVOLVIMENTO DE FONTE DE FÓSFORO-32 IMOBILIZADO EM MATRIZ POLIMÉRICA PARA TRATAMENTO DE CÂNCER PARAVERTEBRAL E INTRACRANIAL

MARCOS ANTONIO GIMENES BENEGA

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre em Ciência na Área de Tecnologia Nuclear – Aplicações

Orientadora: Dra. Maria Elisa Chuery Martins Rostelato

São Paulo

2015

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, de amor incondicional, fonte da minha determinação e inquietude na busca do novo.

Ao meu avô José Gimenes Arana *in memoriam*, exemplo de que devemos sempre buscar o conhecimento mesmo em meio às adversidades.

Se eu vi mais longe, foi por estar no ombro de gigantes.

Isaac Newton

ESTUDO E DESENVOLVIMENTO DE FONTE DE FÓSFORO-32 IMOBILIZADO EM MATRIZ POLIMÉRICA PARA TRATAMENTO DE CÂNCER PARAVERTEBRAL E INTRACRANIAL

Marcos Antonio Gimenes Benega

RESUMO

As últimas estimativas da Organização Mundial da Saúde mostram a ocorrência de 14,1 milhões de novos casos de câncer em 2012. Sendo que desses casos, 8,2 milhões virão a óbito. Os tumores paravertebrais e intracraniais, também chamados de cânceres do Sistema Nervoso Central, tem origem no cérebro, nervos cranianos e meninges. Uma nova modalidade de braquiterapia começou a ser usada nesta última década. Neste procedimento, placas poliméricas flexíveis, carregando fósforo-32, são colocadas próximas ou em contato ao tumor para o tratamento. Este tratamento apresenta vantagens em relação aos demais porque aplica uma alta taxa de dose no tumor poupando tecidos sadios. A produção destas placas ainda é pouco estudada, embora já existam resultados satisfatórios no seu uso para o tratamento dos cânceres do sistema nervoso central. Neste trabalho foram realizados estudos iniciais para a produção deste tipo de placas poliméricas para braquiterapia. Foram avaliadas as propriedades mecânicas e a capacidade de imobilização de material radioativo de duas resinas comercias, uma poliuretânica e outra epoxídica, com e sem presença de substrato de policarbonato. Os testes iniciais apontaram o uso da resina epoxídica como melhor alternativa e com o uso dela foram feitos os primeiros protótipos e testes. O uso do policarbonato como substrato não foi necessário em uma das metodologias, facilitando o procedimento, mas oferecendo uma barreira menor de segurança. Os ensaios de tração mostraram que a adição de solução ácida à resina epóxi alterou suas características mecânicas, mas houve uma pequena melhora em sua flexibilidade. Os testes de adesão evidenciaram uma melhor adesão da resina à face texturizada do policarbonato. A termogravimetria mostrou que a solução ácida adicionada a resina fica presa à estrutura mesmo com elevações de temperatura acima de 100°C. A resina epoxídica utilizada teve a capacidade de incorporar o material radioativo em forma de solução ácida e manter-se estanque após testes de esfregaço e imersão em líquido

quente. De acordo com os resultados obtidos, a produção destas placas com resina epoxídica é possível e atende às normas internacionais de segurança contra vazamento de material radioativo para fontes utilizadas em braquiterapia.

STUDY AND DEVELOPMENT OF PHOSPHORUS-32 SOURCE IMMOBILIZED IN POLYMER MATRIX FOR PARASPINAL AND INTRACRANIAL CANCER TREATMENT

Marcos Antonio Gimenes Benega

ABSTRACT

The latest estimates of the World Health Organization show the occurrence of 14.1 million new cases of cancer in 2012. From these cases, 8.2 million will come to death. The paraspinal and intracranial tumors, also called central nervous system cancers, are originated in the brain, cranial nerves and meninges. A new brachytherapy modality began to be used in the last decade. In this procedure, flexible, polymeric plaques carrying phosphorus-32 are placed in contact or close to the tumor for treatment. This treatment has advantages over others because it applies a high dose rate in the tumor sparing healthy tissues. The production of these plaques is not well known, although there are satisfactory results in its use for the treatment of central nervous system cancers. This work carried out initial studies for the production of this type of polymer plaques for brachytherapy. The mechanical properties and immobilization capacity of radioactive material, from two commercial resins, epoxy and polyurethane, with or without the presence of polycarbonate as substrate were evaluated. Initial tests showed the use epoxy resin as the best alternative and the first prototypes and tests with use of it were made. The use of polycarbonate as a substrate was not required on one of the methodologies, facilitating the procedure but offering a lower security barrier. The tensile tests showed that addition of acid to the epoxy resin solution changed its mechanical properties, but there was a small improvement in flexibility. Adhesion tests showed better adhesion of the resin to the textured surface of the polycarbonate. The thermogravimetric analysis showed that the acid solution added to the resin structure is sealed even with temperature rises above 100°C.

The epoxy resin used has the ability to incorporate the radioactive material in the form of acid solution and remain tight after wiping and immersion in hot liquid tests.

According to the results, the production of these plaques with epoxy resin is possible and meets international safety standards for leakage of radioactive material in radioactive sources used in brachytherapy.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Maria Elisa Chuery Martins Rostelato por confiar no meu trabalho, pelo desafio dado, pela orientação e amizade.

Aos meus pais pelo amor e apoio incondicionais.

Ao apoio excepcional do Msc. Hélio Rissei Nagatomi. Pelas conversas sempre produtivas e por tudo que me ensinou.

Ao Dr. Carlos Alberto Zeituni pelas valiosas discussões principalmente no início do trabalho e que propiciaram um excelente direcionamento do projeto.

À Dra. Maria da Conceição Costa Pereira pela forma doce de dar sua opinião, pela concessão de seu laboratório e pelos papos do café.

Ao Dr. Leonardo Gondim de Andrade e Silva e ao Dr. Dib Karam Junior pela participação na banca.

Ao Centro de Tecnologia das Radiações e ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares pela oportunidade.

Especial ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq pela concessão da bolsa de estudos imprescindível para a execução deste trabalho.

À Dra. Luci Diva Brocardo Machado pela concessão de seu laboratório e auxílio e orientação na execução das análises térmicas e nos testes de cura por radiação-UV.

Ao Msc. Djalma Batista Dias pela prontidão na ajuda com as análises térmicas e mecânicas.

Ao amigo Fernando dos Santos Peleias Junior pelo incentivo à realização do mestrado e posteriormente do doutorado.

Aos amigos do grupo pelas conversas e auxílio nas atividades, em especial ao Rodrigo Tiezzi, Carla Daruich de Souza, Bruna Teiga Rodrigues e Daiane Cristini Barbosa de Souza.

À amizade construída e às tardes e noite mergulhados em relatórios e listas de exercícios de Crislene Mateus, Fernanda Cavalvante e Alice Miranda Ribeiro Costa.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

Página

1 INTRODUÇÃO 14
1.1 Câncer no Brasil e no Mundo 14
1.2 Câncer Paravertebral e Intracranial 15
1.3 Radioatividade e Braquiterapia 18
2 OBJETIVOS 21
2.1 Gerais 21
2.2 Específicos 21
3 REVISÃO DA LITERATURA 22
3.1 Fontes de Fósforo-32 22
3.1.1 Policarbonato 25
3.1.2 Resinas poliuretânicas curadas por radiação ultravioleta (UV) 26
3.1.3 Resinas epóxi flexíveis 26
3.2 Levantamento de patentes 28
3.3 Grau de Intumescimento (GI) 30
3.4 Estanqueidade 30
4 MATERIAIS E MÉTODOS 33
4.1 Estudo das características de filmes de policarbonato 33
4.2 Estudo dos processos de cura por radiação UV 33
4.3 Estudo das características das resinas epóxi flexíveis como alternativa às resinas poliuretanicas UV 55
4.4 Estudo das propriedades do filme curado, sua estanqueidade e intumescimento 39
4.4.1 Ensaio de tração 39
4.4.2 Grau de intumescimento 62

4.4.3 Termogravimetria 63
4.4.4 Teste de adesão 64
4.5 Placas com fósforo-32 66
4.5.1 Estanqueidade 68
4.5.1.1 Teste de Esfregaço 43
4.5.1.2 Teste de imersão em líquido quente 69
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO 73
5.1 Estudo dos processos de cura por radiação UV. 73
5.2 Estudo das características das resinas epóxi flexíveis como alternativa às resinas poliuretânicas UV 76
5.3 Resultados do estudo das propriedades do filme curado 79
5.3.1 Ensaio de tração 79
5.3.2 Teste de adesão 82
5.3.3 Grau de Intumescimento 83
5.3.4 Termogravimetria 85
5.4 Placas com fósforo-32 91
5.4.1 Estanqueidade 92
5.4.1.1 Teste de esfregaço 92
5.4.1.2 Teste de imersão em líquido quente 94
6. CONCLUSÕES 96
7. TRABALHOS FUTUROS 99
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 100

LISTA DE TABELAS

Página

TABELA 1 - Estimativa dos dez tipos de câncer mais incidentes para 2014 e 2015 no Brasil, exceto câncer de pele não melanoma [2] 17
TABELA 2 - Seleção dos métodos de testes de vazamento. 31
TABELA 3 - Formulações de resina poliuretânica UV. 34
TABELA 4 - Formulações da resina epóxi flexível. 38
TABELA 5 - Parâmetros dos testes com resina UV. 73
TABELA 6 - Variação de massa das amostras submetidas a uma elevação de até 200ºC. . 87
TABELA 7 - Atividades obtidas das fontes de fósforo-32 medidas em três detectores diferentes. 56
TABELA 8 - Atividade das fontes utilizadas no teste de imersão. 94

LISTA DE FIGURAS

Página

FIGURA 1 - Taxa padronizada de incidência de todos os tipos de câncer excluindo os de pele não melanoma [5]. 15
FIGURA 2 - Regiões do corpo mais susceptíveis a formação de tumores relacionados ao SNC [6]..... 16
FIGURA 3 - Taxa de mortalidade padronizada por idade do câncer do SNC no mundo [5]. 17
FIGURA 4 - Placa de fósforo-32 [17]. 23
FIGURA 5 - Camada dura-madre onde é aplicada a placa contendo fósforo-32 [19]..... 24
FIGURA 6 - Placa flexível de fósforo-32 colocada na camada dura-madre [16]..... 24
FIGURA 7 - Polimerização do policarbonato [21]. 25
FIGURA 8 - Filme de policarbonato flexível texturizado. 25
FIGURA 9 - Rolo de borracha (1), área para homogeneização da amostra (2), furo dosador para uma gota (3), furo dosador para meia gota (4)..... 35
FIGURA 10 - Aplicador de resinas e tintas (RK Print-Coat Instruments – K Control Coater). 54
FIGURA 11 – Equipamento com lâmpada-UV para cura da resina..... 55
FIGURA 12 - Medidores de atividade modelos CRC-15W e CRC-15C respectivamente. 57
FIGURA 13 - Formas de borracha de silicone usadas na confecção de corpos de prova. .. 60
FIGURA 14 – Medidor de tração Instron 5567 com corpo de prova de resina epóxi flexível. 62
FIGURA 15 - Ampolas contendo amostras de resina das formulações Epoxi 0%, 5%, 10%, 15% e policarbonato em água destilada. 63
FIGURA 16 - Corpo de prova para a execução dos testes de adesão segundo norma ASTM D 1876-01 [45]. 65
FIGURA 17 - Forma de silicone usada na fabricação das fontes sem policarbonato. 67
FIGURA 18 - Teste de imersão em líquido quente. 71
FIGURA 19 - Resina poliuretânica aplicada à placa de policarbonato. Testes 3, 4 e 5 respectivamente. 75
FIGURA 20 - Placas confeccionadas com resina epóxi em substrato de policarbonato. 77

FIGURA 21 - Corpos de prova feitos com as formulações Epoxi 0%, Epoxi 5% e Epoxi 10% respectivamente. 78
FIGURA 22 - Resistência à tração em função da porcentagem de água (solução HCℓ) adicionada a formulação. 79
FIGURA 23 - Elongação dos corpos de prova em função do aumento da porcentagem de água (solução HCℓ). 49
FIGURA 24 - Corpos de prova após ensaio de tração. Amostras Epoxi0, Epoxi5 e Epoxi10 respectivamente. 82
FIGURA 25 - Força de adesão da resina epóxi flexível ao policarbonato. 83
FIGURA 26 - Grau de intumescimento em função da porcentagem de solução ácida. 52
FIGURA 27 - Variação de massa das amostras Epoxi 0%, 5%, 10% e 15% em função da temperatura. 86
FIGURA 28 - Curvas obtidas na primeira derivada das curvas da análise termogravimétrica. 88
FIGURA 29 - Comparação entre as resinas epóxi flexível e rígida na análise termogravimétrica. 90
FIGURA 30 - Resultado das medições de atividade da fonte confeccionada com iodo-125. 93

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um termo genérico usado para designar um grande grupo de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo. Outros termos também podem ser usados como tumores e neoplasias [1]. Trata-se de um conjunto de mais de 100 tipos de doenças diferentes que demonstram crescimento desordenado de células anormais e com potencial invasivo [1,2]. O câncer pode ser desenvolvido de várias formas e proveniente de vários fatores, que podem agir em conjunto ou em sequência, ao longo de muitos anos. Sendo assim, alguns tipos de câncer podem ser evitados pela não exposição a fatores de risco [2,3].

1.1 Câncer no Brasil e no Mundo

As estimativas da Globocan 2012, projeto da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (*International Agency for Research on Cancer - Iarc*), da Organização Mundial da Saúde (OMS), mostraram a ocorrência de 14,1 milhões de novos casos de câncer e um total de 8,2 milhões de mortes referentes ao câncer pelo mundo em 2012 [2,4]. Na FIG.1 é mostrada a taxa padronizada de incidência de todos os tipos de câncer no mundo excluindo os casos de câncer de pele não melanoma. Em 2030 a estimativa é que a incidência seja de 21,4 milhões de novos casos e 13,2 milhões de mortes, em decorrência do envelhecimento da população [2].

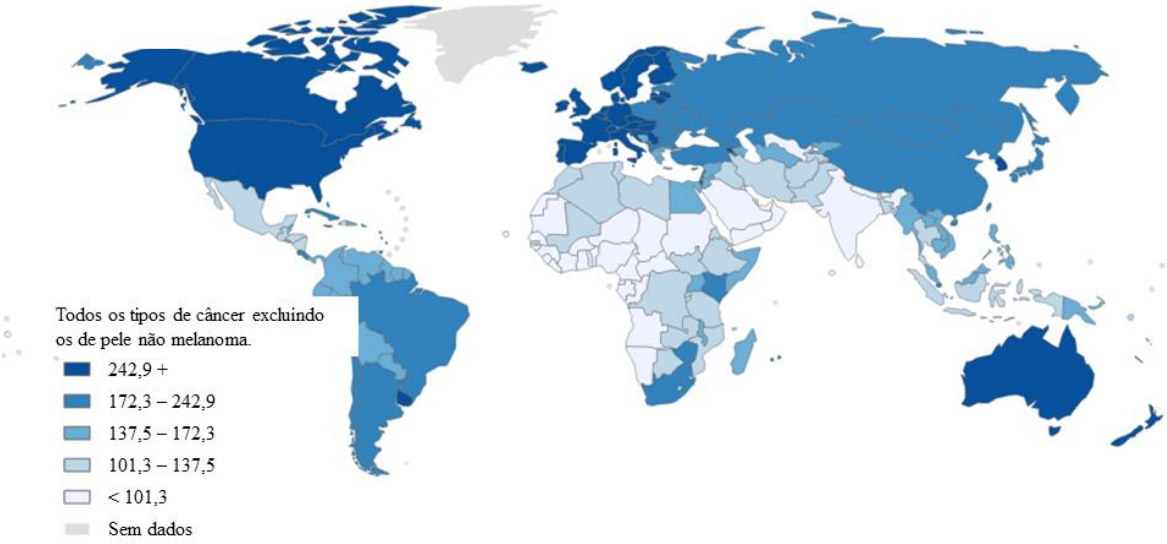

FIGURA 1 - Taxa padronizada de incidência de todos os tipos de câncer excluindo os de pele não melanoma [5].

O Brasil vem passando por um processo de "envelhecimento" de sua população, e juntamente com esse fenômeno, ocorre a mudança do perfil demográfico. São fatores como a urbanização populacional, a industrialização e os avanços da ciência e tecnologia. Consequentemente ocorre uma transformação nas relações entre as pessoas e o meio em que vivem. Como resultado, portanto, tem-se a diminuição nas ocorrências de doenças infectocontagiosas e traz-se a atenção para doenças como as crônico-degenerativas e seu potencial de morte da população [2].

O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), estimou que para os anos de 2014 e 2015 ocorram em torno de 576 mil casos de câncer, incluindo os casos de pele não melanoma. Os casos de câncer de pele não melanoma serão os de maior ocorrência, em torno de 182 mil novos casos. Seguido por próstata, mama feminina, cólon e reto, pulmão, estômago e colo do útero. Sem contar os casos de câncer de pele não melanoma a estimativa para os outros tipos de câncer é de 395 mil novos casos [2].

1.2 Câncer Paravertebral e Intracranial

A maioria dos tumores paravertebrais e intracraniais, também chamados de cânceres do Sistema Nervoso Central (SNC), se originam no cérebro, nervos cranianos e meninges cuja localização é mostrada na FIG.2 [2,6].

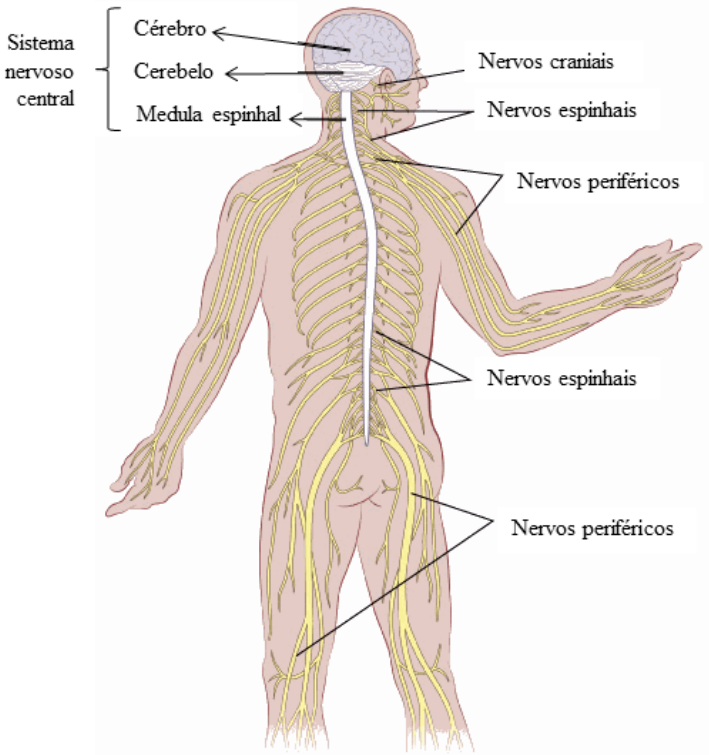

FIGURA 2 - Regiões do corpo mais susceptíveis a formação de tumores relacionados ao SNC [6].

Mesmo não sendo muito frequente, esse câncer contribui significativamente para a morbidade global. A distribuição etária da incidência é apresentada com um pico em crianças e outro em adultos acima dos 45 anos. A incidência dos tumores do SNC é ligeiramente mais alta no sexo masculino em relação ao feminino. Na maioria dos países desenvolvidos, a mortalidade por essa neoplasia ocupa a 12ª posição [2]. Na TAB.1 são apresentados os tipos mais comuns de câncer no Brasil e suas taxas de incidência.

TABELA 1 - Estimativa dos dez tipos de câncer mais incidentes para 2014 e 2015 no Brasil, exceto câncer de pele não melanoma [2]

Localização Primária	Homens		Localização Primária	Mulheres	
	Casos Novos	%		Casos Novos	%
Próstata	68.800	22,8	Mama	57.120	20,8
Traquéia, Brônquio e Pulmão	16.400	5,4	Cólon e Reto	17.530	6,4
Cólon e reto	15.070	5	Colo do Útero	15.590	5,7
Estômago	12.870	4,3	Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.930	4
Cavidade Oral	11.280	3,7	Glândula Tireoide	8.050	2,9
Esôfago	8.010	2,6	Estômago	7.520	2,7
Laringe	6.870	2,3	Corpo do Útero	5.900	2,2
Bexiga	6.750	2,2	Ovário	5.680	2,1
Leucemias	5.050	1,7	Linfoma não Hodgkin	4.850	1,8
Sistema Nervoso Central	4.960	1,6	Leucemias	4.320	1,6

Esperam-se 4.960 casos novos de câncer do SNC em homens e 4.130 em mulheres, para o Brasil, no ano de 2012. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,07 casos novos a cada 100 mil homens e 4,05 a cada 100 mil mulheres. O câncer do SNC representa, na população mundial, aproximadamente, 1,9% de todas as neoplasias malignas. As taxas de incidência não apresentam grandes variações geográficas [2]. Na FIG.3 é mostrada a última estimativa Globocan 2012 de mortes por câncer no SNC, padronizada por idade por 100.000 habitantes.

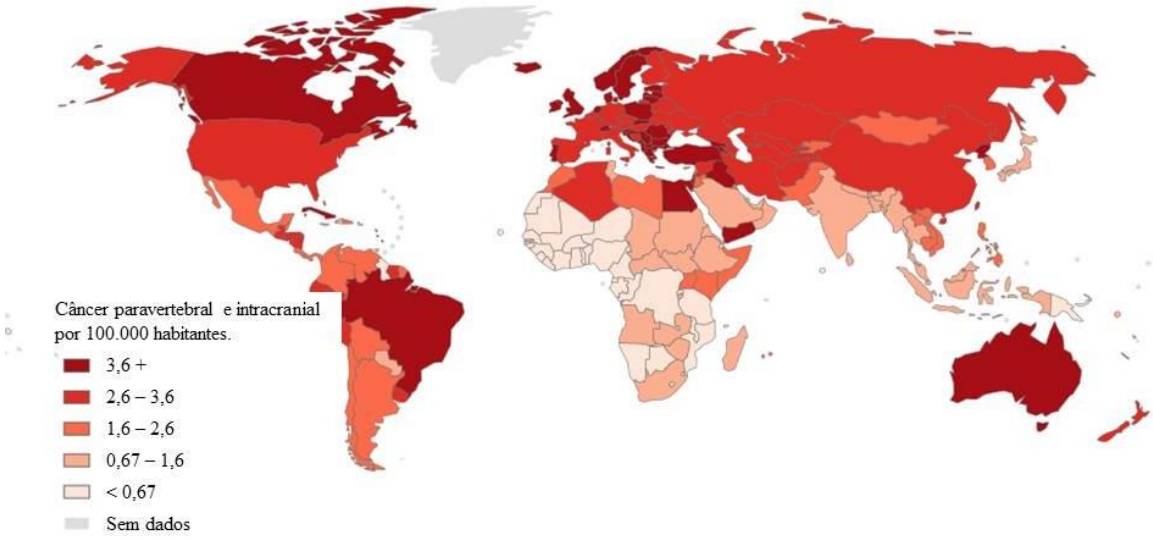

FIGURA 3 - Taxa de mortalidade padronizada por idade do câncer do SNC no mundo [5].

A causa do câncer do SNC ainda não é muito bem elucidada, entretanto, sabe-se que a exposição à radiação ionizante, principalmente advinda da radioterapia tem sido considerada uma das principais causas desse tipo de câncer,. Traumas acústicos em indivíduos que ficam expostos a altos níveis de som podem também estar relacionados ao câncer no SNC. Outro fator ainda em discussão é a exposição à radiação gerada por radiofrequência, como no caso do uso de telefones celulares. Mesmo não emitindo radiação ionizante, que danificam diretamente o DNA das células, os celulares utilizam radiofrequência com espectro de energia entre as ondas de frequência modulada (FM) de rádio e os fornos micro-ondas, radares e estações de satélite, fontes de radiações que tem sido objeto de estudo quanto aos danos à saúde [2,7].

1.3 Radioatividade e Braquiterapia

Em 1896 o químico francês Henri Becquerel (1852-1908) descobriu que um minério de urânio emitia raios capazes de escurecer uma placa fotográfica, mesmo que a placa estivesse coberta por papel preto para evitar sua exposição à luz [8]. Em 1898, Marie Curie e seus colaboradores isolaram o polônio e o rádio, que também emitiam o mesmo tipo de raios, e, em 1899, madame Curie sugeriu que os átomos de determinadas substâncias emitiam esses raios incomuns quando se desintegravam. Ela chamou esse fenômeno de radioatividade, e as substâncias que apresentam essa propriedade são ditas radioativas [8].

Rutherford (1871-1937), afirmou que haveria ao menos dois tipos de radiação: Alfa (α), que era prontamente absorvida, e Beta (β), de caráter mais penetrante. Subsequentemente, medidas da razão carga/massa mostraram que a radiação α é composta de núcleos de hélio (He^{2+}), e a β é composta de elétrons (e^-) [8]. Um terceiro tipo de radiação foi descoberto mais tarde por Paul Villard (1860-1934), denominada radiação Gama (γ), que diferentemente das radiações α e β, não era desviada por campos elétricos ou magnéticos. Trata-se de uma forma de radiação eletromagnética como os raios X, porém muito mais energética [8].

A radiação beta se origina do núcleo do átomo. Pode se apresentar sob a forma de feixe de pósitrons (β^+) ou elétrons (β^-), apresentam alcance maior que as partículas alfa, podendo ser barradas por 1,0 mm de acrílico, uma folha de plástico ou alumínio e penetrar alguns centímetros na pele [9].

Logo após a descoberta da radioatividade natural do urânio por Henri Becquerel, e a do rádio, pelo casal Curie, iniciaram-se os estudos e as atividades no sentido de empregá-los no tratamento de câncer [4]. A palavra braquiterapia tem origem grega (*brachys* = curto; terapia = tratamento) e define uma forma de tratamento que envolve a colocação de materiais radioativos junto ao tumor. Os materiais determinam a liberação de doses altas de radiação apenas nas proximidades da área de implantação, sem que um grande número de células normais saudáveis seja atingido [10, 11, 12].

Embora a intervenção cirurgica no tratamento de câncer ser a técnica mais utilizada, as taxas de recidiva são altas e este procedimento não é sempre possível de ser realizado. A radioterapia externa (teleterapia) também é bastante usada, porém também conta com suas desvantagens como os efeitos colaterais causados pela dose radioativa em tecidos sadios [13].

O rádio-226 foi bastante utilizado para controle local de tumores até a metade do século 20. Com o desenvolvimento dos reatores nucleares durante a segunda guerra mundial, tornou-se viável, em escala industrial, a produção de fontes radioativas artificiais, por exemplo: cobalto-60, tântalo-182, ouro-198, césio-137, irídio-192 e iodo-125, sendo estas as mais utilizadas em braquiterapia [10].

Os isótopos que emitem raios gama ou partículas β, principalmente, e que podem ser produzidos com atividade adequada, têm sido empregados em implantes de braquiterapia por décadas. As fontes radioativas de iodo-125, por exemplo, na forma de sementes, são muito usadas em braquiterapia para muitas formas de câncer e em uma variedade de sítios anatômicos [14]. Essa modalidade de tratamento de lesões é bem versátil. Pode-se aplicar a braquiterapia para tratar desde cavidades muito pequenas e órgãos oco-musculares, até interstícios com lesão presente ou mesmo com risco de reincidência, por meio de agulhas e cateteres plásticos. Todas essas facilidades de implantes, associadas ao sistema de planejamento computadorizado com transporte da carga por controle remoto, fizeram deste método o responsável pelo grande avanço da braquiterapia [10,14].

Quando comparada com a radioterapia externa, a braquiterapia possui a vantagem da liberação de dose localizada no volume alvo, poupando tecidos sadios. A dose pode ser administrada em um curto período de tempo ou até que o radioisótopo

utilizado na produção da fonte decaia por completo, como no caso de fontes permanentes. Porém, para se ter sucesso no tratamento, o alvo deve ser pequeno e bem definido [11].

2 OBJETIVOS

2.1 Gerais

Este trabalho tem como objetivo o estudo e desenvolvimento da imobilização de fósforo-32 em matriz polimérica de modo a criar uma fonte radioativa selada e flexível para o tratamento do câncer no Sistema Nervoso Central (paravertebral e intracranial).

2.2 Específicos

- Buscar substrato de policarbonato com espessura aceitável para e desenvolvimento da fonte, avaliando também sua flexibilidade e disponibilidade no mercado.
- Estudar materiais poliméricos para imobilização do fósforo-32 que tenham como característica final flexibilidade e alta resistência mecânica, levando assim a uma selagem segura do material radioativo, evitando vazamentos.
- Estudar as propriedades dos materiais poliméricos utilizados na imobilização do fósforo-32.
- Executar testes de estanqueidade ou vazamento a fim de validar a qualidade da selagem do fósforo-32 na matriz polimérica.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Fontes de Fósforo-32

Para suprir algumas das limitações ou dificuldades da teleterapia como o custo alto de unidades de tratamento e exposição da equipe médica à radiação, fontes seladas para braquiterapia produzidas com emissores de radiação β têm sido estudadas como alternativa [13].

O fósforo-32 apresenta vantagens no seu uso perante as fontes emissoras de radição gama por emitir radiação beta. A radiação beta tem menor penetração que a gama, pode ser barrada por uma folha de alumínio de poucos milímetros, ou mesmo plástico, madeira, água e as camadas superficiais da pele. Entretanto a exposição por longo período pode causar queimaduras na pele [15].

Inicialmente, lâminas de ítrio-90 (^{90}Y) encapsuladas em titânio eram utilizadas para o tratamento do câncer paravertebral e intracranial, entretanto o desenvolvimento de uma nova placa de base polimérica apresentou vantagens comparando-se com a de ítrio-90 e titânio [14].

A nova placa, proposta neste trabalho, feita a partir de um substrato de policarbonato contendo fósforo-32 imobilizado em resina, é mais simples de se fabricar e mais barata, além disso, as características do fósforo-32 (^{32}P), como maior tempo de meia-vida (^{32}P = 14,3 dias e ^{90}Y = 2,67 dias) e menor energia (^{32}P: β = 1,71 MeV e ^{90}Y: β = 2,28 MeV, γ = 2,18 MeV) tornando-o uma melhor opção para a braquiterapia e tem sido usado com sucesso por anos no tratamento local de outros tipos de tumor [13,16,17].

Pacientes que não respondem aos demais tratamentos existentes para o câncer podem ser tratados com esse tipo de braquiterapia, com placas de fósforo-32. Médicos temporariamente aplicam por tempo determinado, uma peça polimérica radioativa envolta em silicone, mostrada na FIG.4, com espessura total de 0,5 mm diretamente na área que

contém as células cancerosas. Esse filme radioativo polimérico é produzido com fósforo-32 [18].

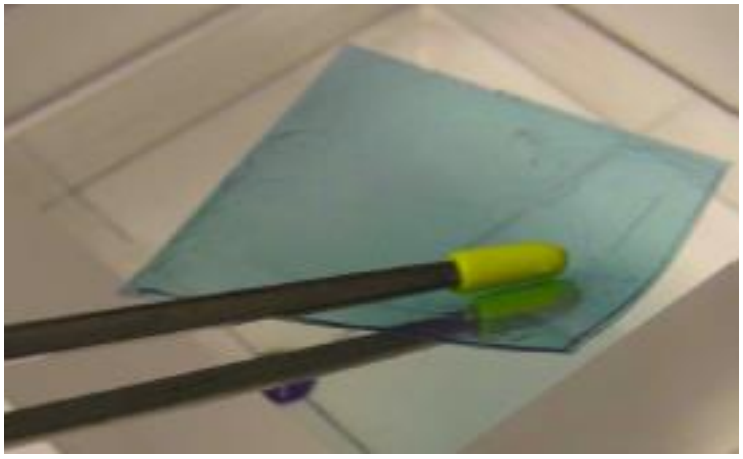

FIGURA 4 - Placa de fósforo-32 [17].

No procedimento, a placa é esterilizada e sua estanqueidade é verificada. A posição ideal da aplicação e o tempo de exposição são determinados pela equipe médica responsável. Após o tempo de exposição, a placa é retirada e o paciente é avaliado quanto à eficácia do tratamento. A dura-madre, camada mais externa e mais resistente das três membranas (meninges) que cobrem o cérebro e a medula espinhal são as regiões onde as placas de fósforo-32 são implantadas. Dura é a abreviação de dura-madre, do latim mãe dura / rígida, mostrada na FIG.5. [17]

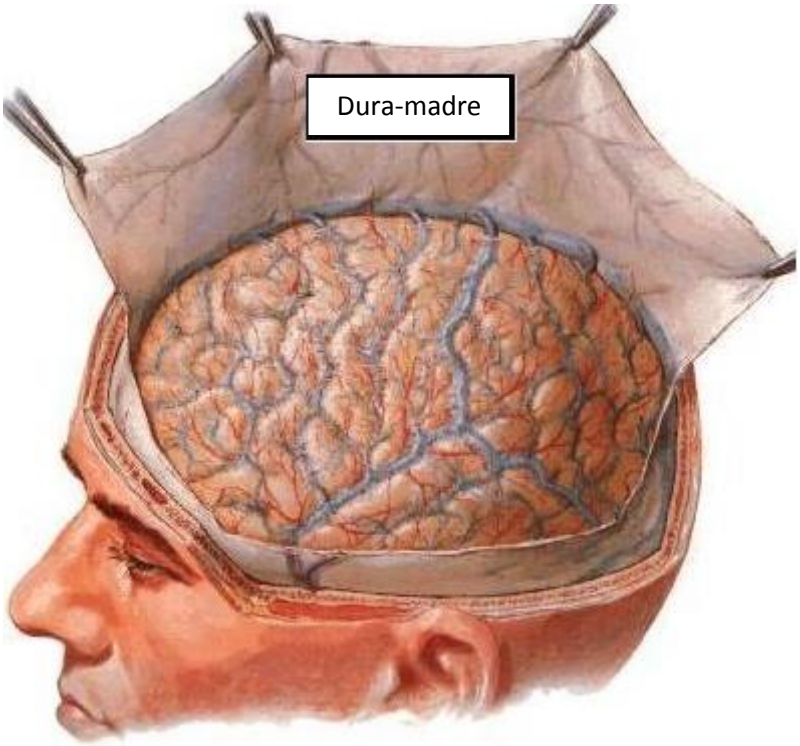

FIGURA 5 - Camada dura-madre onde é aplicada a placa contendo fósforo-32 [19].

Na FIG.6 é mostrada a aplicação de uma fonte flexível de fósforo-32 na Camada Dura.

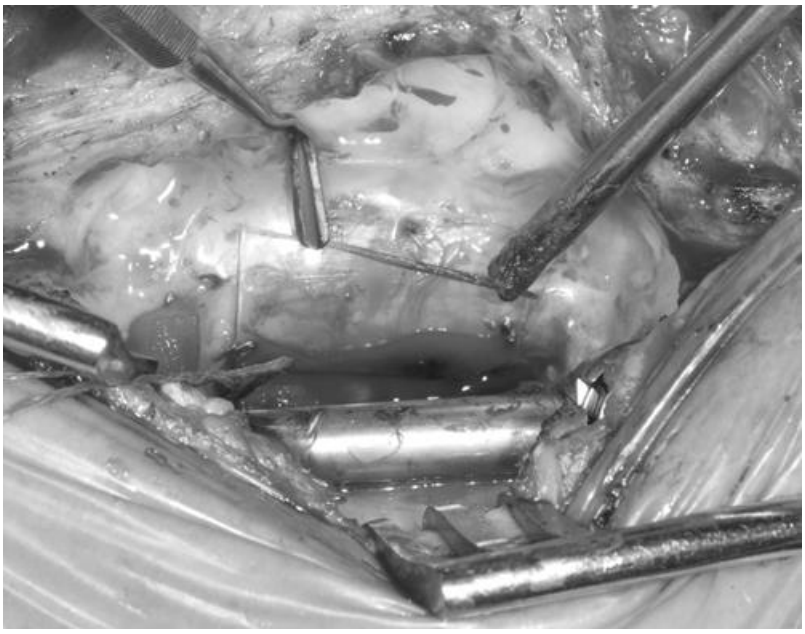

FIGURA 6 - Placa flexível de fósforo-32 colocada na camada dura-madre [16].

3.1.1 Policarbonato

Os poliésteres alifáticos estão entre os materiais degradáveis mais comumente usados na preparação de artigos clínicos. Neste campo, os policarbonatos são excelentes materiais por possuírem grupos funcionais (OH, NH_2, COOH, entre outros) que facilmente suprem as necessidades de funcionalização de bio-materiais. Além disso, possuem boa biocompatibilidade, toxicidade baixa. [20]

O policarbonato é resultado da reação de um fenol com um ácido carbônico derivado ($COCl_2$) resultando num composto chamado usualmente de bisfenol-A. Este composto por sua vez reage novamente com o ácido carbônico derivado formando o polímero, como mostrado na FIG.7, que combina transparência, leveza, força e certa flexibilidade (flexível porém quebrável) [21].

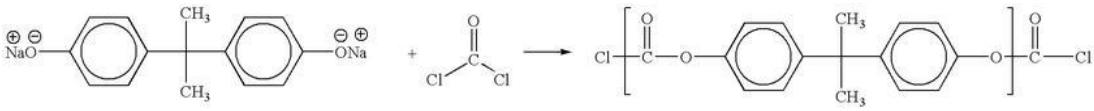

FIGURA 7 - Polimerização do policarbonato [21].

Na FIG.8 é mostrado um exemplo de filme de policarbonato flexível texturizado.

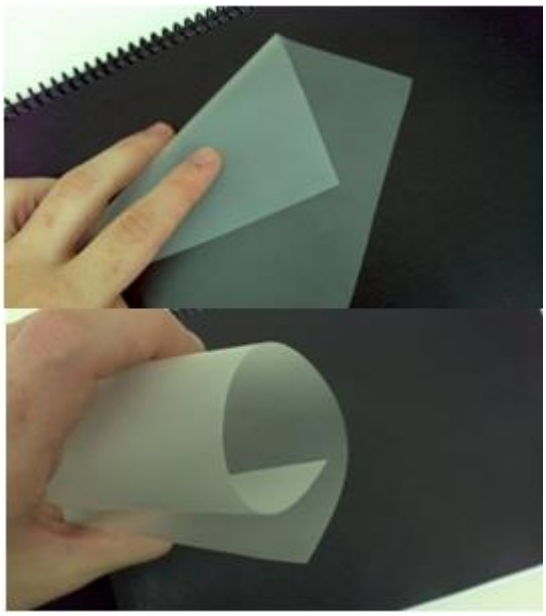

FIGURA 8 - Filme de policarbonato flexível texturizado.

3.1.2 Resinas poliuretânicas curadas por radiação ultravioleta (UV)

As resinas poliuretânicas são bastante usadas nos campos de adesivos e tintas para plástico, tecido, madeira e também outras aplicações graças a sua reatividade, flexibilidade em sua formulação e aplicação, propriedades mecânicas e adesivas [22,23]. As tintas base água (emulsões ou dispersões), que empregam água como solvente geralmente não são reticuladas, portanto possuem propriedades químicas e físicas não muito boas, entretanto, essas propriedades podem ser melhoradas adotando-se a cura UV para a reticulação de sua estrutura [24]. As resinas base água curadas por UV possuem um melhor balanço dureza-elasticidade, bem como melhor resistência a riscos (arranhões) e melhor resistência química do que as resinas não curadas por UV [23,24]. Entender a complexidade desses novos sistemas poliméricos aquosos, melhora-los e adaptá-los a vários usos inovadores e resolver problemas relacionados a compostos orgânicos voláteis é um desafio tecnológico e científico [23].

3.1.3 Resinas epóxi flexíveis

Os epóxidos são éteres com anéis de três membros. O método mais utilizado para sua síntese é a reação de um alceno com o ácido peróxido orgânico, processo chamado de epoxidação [25]. O processo pode ser iniciado simplesmente pela adição de um catalisador nucleofílico, como um alcóxido ou amina [21].

As matrizes de epóxi solidificadas em estado vítreo têm resistência alta à compressão (500-700kg/cm²) e força de adesão de 100kg/cm². As investigações sobre a resistência à radiação de compostos radioativos, mostraram que a matriz permanece inalterada com doses de radiação gama de até 10000Mrad, porém houve aumento da elasticidade e diminuição da fratura por tração com a dose de radiação. Nenhum vazamento de fontes produzidas com césio-137 foi observado durante um período de dois anos de testes [26].

A maior parte das resinas epóxi é obtida a partir da condensação de epicloridrina (1-cloro-2,3-epóxi propano) e bisfenol A [2,2-bis (4-hidroxifenil) propano], conhecidas como copolímeros do diglicil éter do bisfenol-A ou simplesmente DGEBA, e merecem grande interesse para serem empregadas na confecção de matrizes poliméricas de imobilização de material radioativo [26–30]:

- São das mais antigas resinas da classe epóxi oferecendo custos menores, facilidade de aquisição e disponibilidade no mercado.
- Têm baixa toxicidade e, consequentemente, possibilidade baixa de contaminação química durante sua manipulação.
- O processo de cura leva à obtenção de material polimérico de elevada resistência à compressão e força de adesão e com alta resistência à radiação, bem como elevada resistência à decomposição térmica, que os tornam um material com alta estabilidade química.
- O processo de cura origina também polímeros praticamente insolúveis em água, seja em meio ácido ou alcalino, que dificulta o vazamento ou difusão do componente radioativo mesmo quando imersos nestes citados meios.
- As resinas epóxi comerciais, em sua grande maioria, não contém quantidades significativas de impurezas radioativas, levando a exibir um *background* muito baixo, não comprometendo, portanto a atividade total e os procedimentos de calibração da fonte selada.

As resinas epóxi em forma de adesivos foram comercialmente introduzidas em 1946 e possuem vasta aplicação nos mercados industrial, automotivo e aeroespacial [29,30]. São provavelmente o grupo de adesivos mais versátil. Comercialmente estão disponíveis na forma líquida, pastosa, em filmes ou sólidos. São aplicadas na forma de dois componentes, a resina propriamente e o agente de cura ou endurecedor [29].

Neste trabalho é proposta a utilização de um substrato de policarbonato para a confecção das fontes radioativas. Neste substrato a matriz polimérica (resina) contendo o material radioativo é aplicada e tem sua cura realizada. Foram testadas dois tipos de resina para este fim, uma poliuretânica e outra epoxídica.

A resina epóxi tem sua força de adesão diminuída caso ocorram pequenas imperfeições como rachaduras, bolhas e espaços vazios na interface entre a resina e o substrato [29,30]. O preenchimento destes espaços está relacionado ao tempo de cura da resina. As resinas que curam em minutos geralmente não tem alto poder de adesão comparadas com resinas com menor tempo de cura. Isso ocorre porque o tempo de cura não permite que a resina preencha as cavidades do substrato [29]. Uma boa adesão leva a uma fonte mais segura com menor possibilidade de vazamentos, portanto mais estanque.

Resinas e adesivos com maior poder de elongação, portanto mais flexíveis, geralmente proporcionam maior força de adesão [29].

3.2 Levantamento de patentes

A pesquisa de anterioridade realizada neste trabalho constatou a inexistência de patentes diretamente relacionadas a placas poliméricas flexíveis confeccionadas com fósforo-32 para tratamento de câncer paravertebral e intracranial. Entretanto patentes descrevendo dispositivos e metodologias utilizadas mais recentemente foram avaliadas.

A patente *"Thin film radiation source",* obtida no ano de 2001, descreve uma fonte radioativa em formato de um filme fino [31]. Trata-se de uma fonte que tem no seu processo de produção a necessidade de que o filme fino utilizado forme um balão inflável, onde o substrato contendo material radioativo será colocado. O filme pode ser feito a partir de poliéster, poliamida (*nylon).* Posteriormente este balão inflável é colocado em outro filme fino em forma de tubo.

A patente *"A brachytherapy device and method of use"*, obtida no ano de 2002, descreve um dispositivo para braquiterapia e seu método de uso [32]. Trata-se de um substrato que compreende pelo menos uma camada radioativa formada sobre o mesmo. A patente reivindica que o dispositivo é confeccionado de forma que o substrato é uma agulha oca ou sólida. Ou também um fio, cabo ou haste. A matriz utilizada nesta patente é metálica e o material radioativo é uma fase dispersa nesta matriz. O dispositivo tem uma camada exterior constituída por um polímero que libera fármacos. Este polímero é um hidrogel e é carregado com fármacos antes de ser colocado no corpo do paciente.

A patente "Radioisotope dispersed in a matrix for brachytherapy", obtida no ano de 2003, descreve uma fonte radioativa para braquiterapia confeccionada com um radioisótopo disperso em matriz polimérica (33). Trata-se da descrição da metodologia de produção de uma fonte radioativa onde o radioisótopo é empregado na forma de pó com partículas de tamanho médio igual a 0,002 µm. A patente lista uma série de matrizes poliméricas que podem ser utilizadas na produção das fontes, entretendo não menciona a utilização de resinas epóxi. A utilização de material radioativo em pó é considerada menos segura do que em solução, seja aquosa, ácida ou básica.

A patente *"Brachytherapy method of treating skin tumors using a tailor-made radioactive source"*, obtida no ano de 2011, descreve um tratamento de câncer de pele utilizando um método de braquiterapia com uma fonte radioativa feita por demanda [(34)]. No processo de fabricação da fonte radioativa, os autores obtém fósforo-32 comercialmente na forma de fosfato de sódio. Posteriormente por processos químicos descritos na patente, obtém deste fosfato de sódio um precipitado de fosfato de bário que é lavado e seco. O precipitado é então disperso em resina acrílica sintética. Para fazer a aplicação os autores descrevem a aplicação de uma camada/filme de material protetor sobre o câncer de pele e posteriormente a aplicação da resina com material radioativo disperso sobre o filme protetor. O filme protetor é retirado após o tempo de dose levando o material radioativo junto.

A patente *"Method and compound for treatment of cancer using phosphorous-32 labeled DNA"*, obtida no de 2012, descreve a metodologia e os componentes para o tratamento de câncer utilizando DNA marcado com fósforo-32 [(35)]. A principal reivindicação desta patente é o a produção de um fragmento de DNA marcado com fósforo-32 capaz de penetrar e se ligar ao DNA de células tumorais previamente determinadas. Deste modo a radiação liberada pelo fósforo-32 atinge diretamente o DNA da célula tumoral.

A patente *"Radiation source useful for brachytherapy for cancer treatment comprises carrier material and activatable substance transferable by neutron activation in radioactive isotopes and embedded in carrier material without using chemical compound"*, obtida no ano de 2012, descreve a produção de uma fonte radioativa utilizável em braquiterapia que compreende uma substância que pode ser ativada por ativação neutrônica incorporada em um material veículo sem utilização de composto químico [(36)]. Neste processo de fabricação, os compostos ativáveis são dispersos em suspensão em uma solução polimérica com solvente orgânico. Posteriormente é feita a polimerização da solução onde ocorre a imobilização do material radioativo. Então o material ativável juntamente com a matriz polimérica é submetido à ativação neutrônica para produção de uma fonte radioativa com radioisótopo com meia-vida curta e que tenha no mínimo um decaimento gama. A patente também descreve que a fonte pode ser confeccionada em forma de tubo, filme ou fio, e que pode haver a necessidade de se fazer um encapsulamento da fonte para evitar vazamentos.

A patente *"Radioactive particle chain"*, obtida no ano de 2014, descreve um substrato com uma camada de encapsulamento carregando material radioativo [37]. Entretanto esta camada é composta de alginato de cálcio, bário, magnésio, estrôncio, ferro II, ferro III, alumínio e outros sais. Descreve também uma segunda camada de encapsulamento composta de polímero solúvel em água, em que o referido polímero é composto de amido e seus derivados, gelatina, pectina, agar, goma acácia, ácido hialurônico, quitosana, goma xantana, polietilenoglicol, ácido poliacrílico, polivilinopirrolidona, álcool polivinílico e mais.

3.3 Grau de Intumescimento (GI)

O grau de intumescimento (grau de expansão) é a relação entre a massa do polímero ou sistema polimérico intumescido após imersão num dado solvente até o equilíbrio e a massa do polímero seco antes da imersão [38,39]. Este teste também avalia a reticulação de maneira indireta. Quanto maior o grau de reticulação, menor será a expansão do filme [39].

Para a determinação do GI, parte-se da massa inicial do filme (m), este é então submerso em uma solução, onde permanece sem agitação por um tempo e temperatura determinados, o filme é então rapidamente seco com papel absorvente ou de filtro e determina-se sua massa (m_i), subsequentemente, coloca-se o filme para secar até massa (m_s) constante. Calcula-se o GI usando-se da EQ.1 [38,39,40].

$$GI = \frac{m_i - m_s}{m_s} \qquad (1)$$

3.4 Estanqueidade

Para garantir a conformidade com as exigências de proteção radiológica, critérios no desenvolvimento e fabricação das fontes seladas foram estabelecidos pelas normas "*Radiation protection – sealed radioactive sources – General requirements and classification*" ISO 2919 e "*Radiation protection – sealed radioactive sources – leakage test methods*" ISO 9978 [41,42].

De acordo com as normas, as fontes seladas devem ser avaliadas em vários critérios, devem ser classificadas analisando a toxicidade do radioisótopo. Posteriormente,

devem ser feitos testes para determinar o desempenho do produto expondo-o a temperatura, pressão externa, vibração e puncionamento específicos para cada fonte [41,42].

A aprovação em qualquer um dos ensaios será determinada pela capacidade da fonte selada em manter sua estanqueidade ao final do mesmo. Após cada ensaio, a fonte deverá ser examinada visualmente para constatar sua integridade e também deverá ser aprovada em teste de vazamento, realizado de acordo com a norma "*International Standard Organization Radiation protection – leakage test methods*" ISO 9978 [42].

No anexo A da norma ISO 9978, é apresentada uma tabela com recomendações para que o usuário possa tomar como guia na escolha do método mais conveniente ao tipo de fonte que irá produzir. As placas de fósforo-32 para braquiterapia pertencem a classificação "A3" mostrada na TAB.2 [42].

TABELA 2 - Seleção dos métodos de testes de vazamento.

Tipo de Fonte	**Testes para produção de fontes**		**Testes para caracterização de fontes**	
	Preferido	Segundo Método	Preferido	Segundo Método
A. Fontes seladas contendo material radioativo. A1. Janela única e fina (detectores de fumaça). A2. Fontes de referência de baixa atividade (encapsuladas em plástico).	Imersão (5.1)	Vazamento (5.3)	Imersão (5.1)	Vazamento (5.3)
A3. Fontes encapsuladas uma ou duas vezes (excluindo trítio e rádio) para medição, radiografia e braquiterapia.	Imersão (5.1) Hélio (6.1)	Bolhas (6.2)	Imersão (5.1) Hélio (6.1)	Bolhas (6.2)
A4. Fontes de rádio encapsuladas uma ou duas vezes e outras fontes gasosas.	Emanação gasosa (5.2)	Imersão (5.1)	Emanação gasosa (5.2)	Imersão (5.1)
A5. Fontes encapsuladas duas vezes para teleterapia e fontes de radioatividade alta.	Hélio (6.1)		Imersão (5.1) Hélio (6.1)	Bolhas (6.2)
B. Fontes simuladas seladas dos tipos A3, A4 e A5.			Imersão (5.1) Hélio (6.1)	Bolhas (6.2)
C. Fontes seladas do tipo "Dummy".			Imersão (5.1) Hélio (6.1)	Bolhas (6.2)

A norma denomina quatro tipos de testes de imersão [14,42]:

- Teste de imersão em líquido quente:

Imersão da fonte selada em um líquido que não ataque o material externo da fonte e que seja considerado efetivo para a remoção de qualquer material radioativo presente. O líquido é aquecido e a fonte fica em banho por tempo e temperatura determinados. A fonte é removida e é medida a atividade do líquido.

- Teste de imersão em líquido fervente:

A fonte é colocada em líquido fervente, que não ataque o material externo da fonte e que seja considerado efetivo para a remoção de qualquer material radioativo externo. A fonte é fervida três vezes por 10 minutos cada vez, sempre no mesmo líquido. A fonte não deve ser enxaguada com líquido frio. Retira-se a fonte e mede-se a atividade do líquido.

- Teste de imersão em líquido cintilador:

Colocar a fonte em uma solução cintiladora que não ataque o material externo da fonte em temperatura ambiente por 3 horas ao abrigo da luz. A atividade da solução cintiladora é medida utilizando a técnica de contagem com líquido cintilador.

- Teste de imersão a temperatura ambiente.

Imersão da fonte em líquido que não ataque o material externo da fonte e que seja considerado efetivo na remoção de qualquer material radioativo externo. A fonte é deixada nessa situação a temperatura ambiente por 24 horas. A fonte é removida e mede-se a atividade do líquido.

O teste de esfregaço também pode ser realizado esfregando-se um tecido, que pode estar umedecido em água ou etanol. Esse tecido tem posteriormente sua atividade analisada. Após a realização de qualquer um dos testes de imersão ou esfregaço, a fonte é considerada estanque se a atividade detectada não exceder 185Bq (5nCi) [14,42].

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo são apresentadas as metodologias utilizadas para alcançar os objetivos apresentados para este trabalho. A fonte mais próxima conhecida, e que inclusive foi a iniciativa para criarmos uma fonte com tecnologia brasileira, tem as seguintes especificações: placa de braquiterapia intraoperatória que usa um filme flexível de silicone incorporando fósforo-32, com o nome de RIC-100. A placa tem o fósforo-32 ligado quimicamente a um filme polimérico transparente e flexível e é coberta por silicone, com espessura total de 0,5mm. A fonte está disponível com atividade máxima de 4mCi/cm^2 e taxa de dose especificada pelo fabricante (I.I. Consultants, Hudson, New Hampshire) de 38cGy/min/mCi.cm^2 a 1mm da superfície da fonte [16,17].

4.1 Estudo das características de filmes de policarbonato

Como substrato, foi definido e comprado 5m^2 de policarbonato da empresa ADESPOINT® com espessura 0,13mm, este filme tem uma face lisa e outra texturizada, o que possibilita diferentes formas de aplicação. O policarbonato adquirido é mostrado na FIG.8.

A empresa Adespoint dispunha de outras amostras de policarbonato com diferentes espessuras. Considerando que o ponto de partida da pesquisa era a informação de que a placa deveria ter no máximo 0,5mm de espessura, optou-se pelo filme mais fino que a Adespoint possuía, o de 0,13mm, assim haveria ainda 0,37mm para os testes de adesão do fósforo-32 e futuramente a cobertura de silicone cirúrgico. Este filme adquirido possui ainda uma diferença entre suas duas faces, sendo uma lisa e outra texturizada.

4.2 Estudo dos processos de cura por radiação UV

O Laboratório de Cura por Radiação do Centro de Tecnologia das Radiações (CTR) do IPEN dispõe de equipamentos para aplicação e cura de resinas curadas por radiação ultravioleta. O interesse de se trabalhar com esta resina está no fato de ela, depois

de curada, ser bastante resistente. Os radioisótopos selados em resina-UV ficariam estanques em sua matriz e viabilizariam seu uso na confecção das fontes de fósforo-32.

Foram executados testes com materiais disponibilizados pela empresa CYTEC, resina poliuretânica Ucecoat 6569 e fotoiniciador Additol BCPK, em cinco formulações diferentes, mostradas na TAB.3.

TABELA 3 - Formulações de resina poliuretânica UV.

Fórmula	**Resina (g)**	**Água (g)**	
10%	10,177	10%	Sobre o peso da resina
20%	10,969	20%	
30%	10,836	30%	
40%	10,551	40%	
50%	10,315	50%	

A quantidade ideal de fotoiniciador necessário para a cura das formulações apresentadas na TAB.3 foi definida no momento dos testes de cura da resina.

Inicialmente foram preparadas cinco placas de policarbonato de 7cm por 15cm. Essas placas foram afixadas em placas de vidro com fita adesiva nas extremidades, para facilitar o manuseio. A resina foi preparada e aplicada em um rolo de borracha por meio de um aplicador com furos dosadores, como mostrado na FIG.9. Esse rolo foi então colocado num aplicador, onde há a possibilidade de controle da velocidade da aplicação na placa de policarbonato, mostrado na FIG.10. A resina foi aplicada no lado liso do policarbonato. As placas de policarbonato com a resina aplicada foram expostas à luz UV para a cura da resina, o equipamento contendo a lâmpada-UV é mostrado na FIG.11. Neste equipamento que comporta a lâmpada pode-se controlar a velocidade da esteira (FPM – *"feet per minute"* / pés por minuto = 0,00508m/s), ou seja, o tempo de exposição das placas à luz UV, e a potência da lâmpada (WPI – *"Watts per inch"* / Watts por polegada).

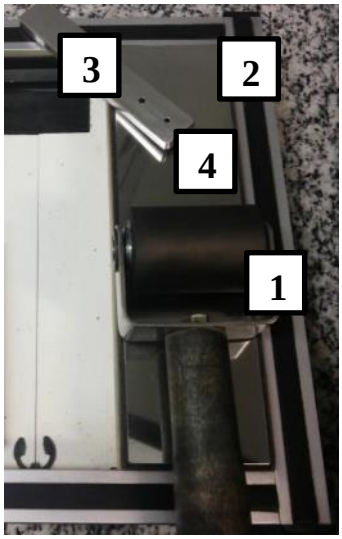

FIGURA 9 - Rolo de borracha (1), área para homogeneização da amostra (2), furo dosador para uma gota (3), furo dosador para meia gota (4).

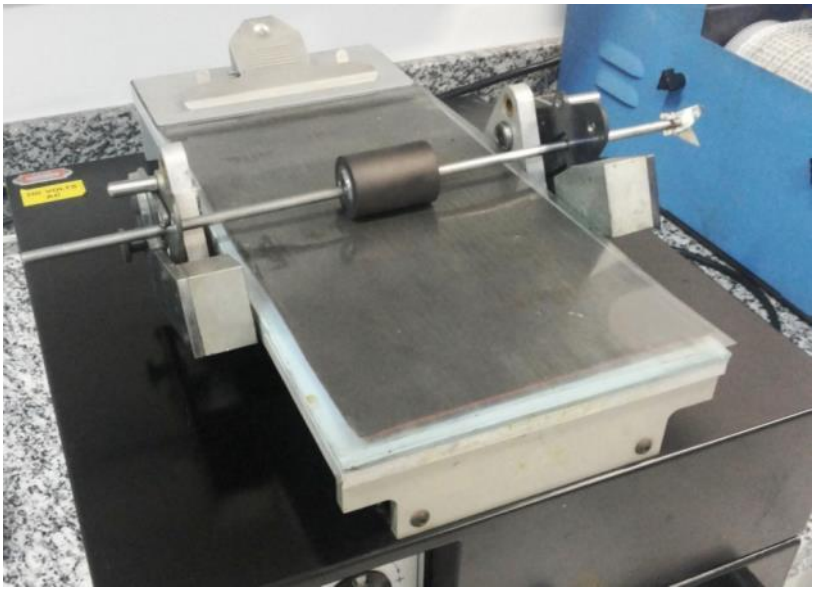

FIGURA 10 - Aplicador de resinas e tintas (RK Print-Coat Instruments – K Control Coater).

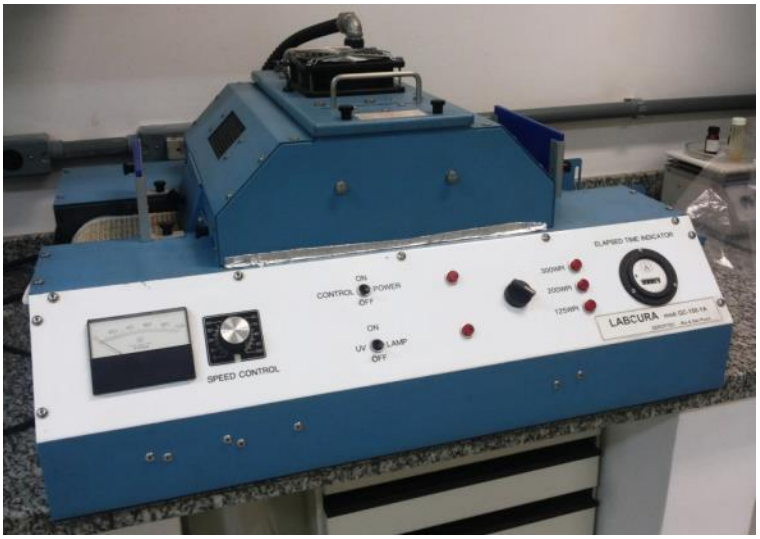

FIGURA 11 – Equipamento com lâmpada-UV para cura da resina.

4.3 Estudo das características das resinas epóxi flexíveis como alternativa às resinas poliuretanicas UV

Existem linhas de pesquisa que utilizam matrizes epoxídicas para a produção de fontes radioativas seladas. Essas fontes são utilizadas na aferição de medidores de atividade (curiômetros). Dois exemplos de medidores de atividades utilizados neste trabalho são mostrados na FIG.12. As matrizes utilizadas na confecção das fontes devem possuir densidade em torno de 1g/cm^3, similar à da água [43]. Os medidores de atividade aferem a atividade de soluções de radiofármacos, deste modo, a similaridade entre as densidades da resina utilizada e da solução aferida melhoram a reprodutibilidade das medições. As matrizes epóxi também já são utilizadas para selagem de rejeitos radioativos, possuem uma alta densidade de grupos aromáticos o que lhes dá grande resistência à radiação [26].

FIGURA 12 - Medidores de atividade modelos CRC-15W e CRC-15C respectivamente.

Desse modo foi procurada uma alternativa entre as matrizes epóxi e foi encontrado um fabricante que possui uma resina epóxi flexível, que pode ser utilizada na produção das fontes deste trabalho.

A resina SQ2220 (diglicil éter de bisfenol-a modificado) da empresa Silaex possui, segundo sua ficha técnica, densidade de 1,11 ± 0,02g/cm^3 a 25ºC, e utiliza-se o endurecedor SQ3154 (3-aminometil-3,5,5-trimetilcicloesilamina). Portanto, na execução de todos os testes realizados para a fixação do fósforo-32 no policarbonato para a produção das fontes radioativas em placas para braquiterapia foi utilizada esta resina.

Foram definidas quatro formulações para os testes realizados neste trabalho, mostradas na TAB.4. Para simular proporções diferentes da solução do radioisótopo na resina, foi preparada uma solução de ácido clorídrico 0,02N igual à solução veículo do fósforo-32 fornecida pelo Centro de Radiofarmácia (RF) do IPEN.

TABELA 4 - Formulações da resina epóxi flexível.

Fórmula	Resina SQ2220	Endurecedor SQ3154	Solução HCℓ 0,02 N	
Epoxi 0 Epoxi 5 Epoxi 10 Epoxi 15	40g	20g	0% 5% 10% 15%	Porcentagem sobre o peso total da resina (60g)

Foram preparadas também formas de silicone como molde para as peças feitas com a resina epóxi. Essas formas, mostradas na FIG.13, foram confeccionadas com borracha de silicone do mesmo fabricante da resina. A borracha de silicone SQ8320 (mistura de polímero de siloxana hidróxi-funcional) e catalisador de silicone 70 (catalisador para borracha de silicone RTV-2). São usados 3% de catalisador sobre o peso total da borracha de silicone para sua preparação. Foi dado um tempo de 24h para a cura total da borracha de silicone das formas.

FIGURA 13 - Formas de borracha de silicone usadas na confecção de corpos de prova.

Na preparação das resinas para confecção dos corpos de prova foi seguida a seguinte metodologia:

1. Pesagem do endurecedor num recipiente descartável;
2. Adição da quantidade de solução ácida respectiva à formulação ao endurecedor;
3. Mistura manual por um minuto;
4. Adição da resina à mistura de endurecedor e solução ácida;

5. Mistura manual por um minuto e
6. Deposição da mistura às formas de silicone.

É necessário que a preparação da resina seja feita dessa forma porque assim a água da solução ácida se liga nos grupos amina do endurecedor SQ3154 (3-aminometil-3,5,5-trimetilcicloesilamina), esse fenômeno aumenta a homogeneidade do sistema.

4.4 Estudo das propriedades do filme curado, sua estanqueidade e intumescimento

4.4.1 Ensaio de tração

Os ensaios de tração foram feitos segundo a norma ASTM D638-14 [44]. Foi usada uma carga de 5 kg e velocidade de separação de 50 mm/min até ruptura num medidor de tração Instron modelo 5567, mostrado na FIG.14.

FIGURA 14 – Medidor de tração Instron 5567 com corpo de prova de resina epóxi flexível.

4.4.2 Grau de intumescimento

As amostras de cada uma das formulações foram deixadas em ampolas contendo água destilada, escolhida como solvente fraco, como mostrado na FIG.15. As amostras foram ligeiramente secas com papel absorvente e pesadas a cada 30 minutos para

acompanhar o ganho ou perda de massa. Com os dados das massas obtidos foi feito o cálculo do grau de intumescimento segundo a Eq.1.

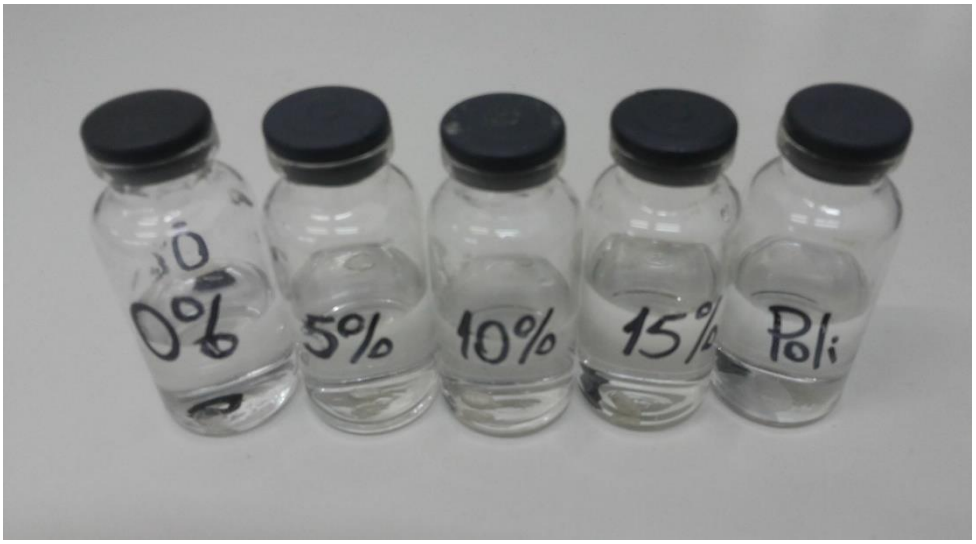

FIGURA 15 - Ampolas contendo amostras de resina das formulações Epoxi 0%, 5%, 10%, 15% e policarbonato em água destilada.

4.4.3 Termogravimetria

A termogravimetria (TG) foi realizada no equipamento SDT Q600 da TA *Instruments*. Optou-se por utilizar atmosfera de nitrogênio (N_2) para não haver oxidação da resina, com fluxo de 50 mL/min em cadinho de platina. O aumento de temperatura foi de 10ºC/min até 600ºC.

4.4.4 Teste de adesão

A placa de policarbonato adquirida para a confecção das fontes possui uma face texturizada e outra lisa. Para investigar a adesão da resina epóxi ao policarbonato e consequentemente buscar a melhor aplicação, foram executados testes de adesão do tipo *"T-peel"*. Embora existam outros tipos de teste de adesão, este teste é o mais popular usado e é bastante empregado quando as duas superfícies de aplicação do adesivo são flexíveis, como ocorre neste caso. Os testes foram realizados de acordo com a norma ASTM D 1876-01 [(45)]. Na FIG.16 são mostrados os parâmetros para a confecção dos corpos de prova.

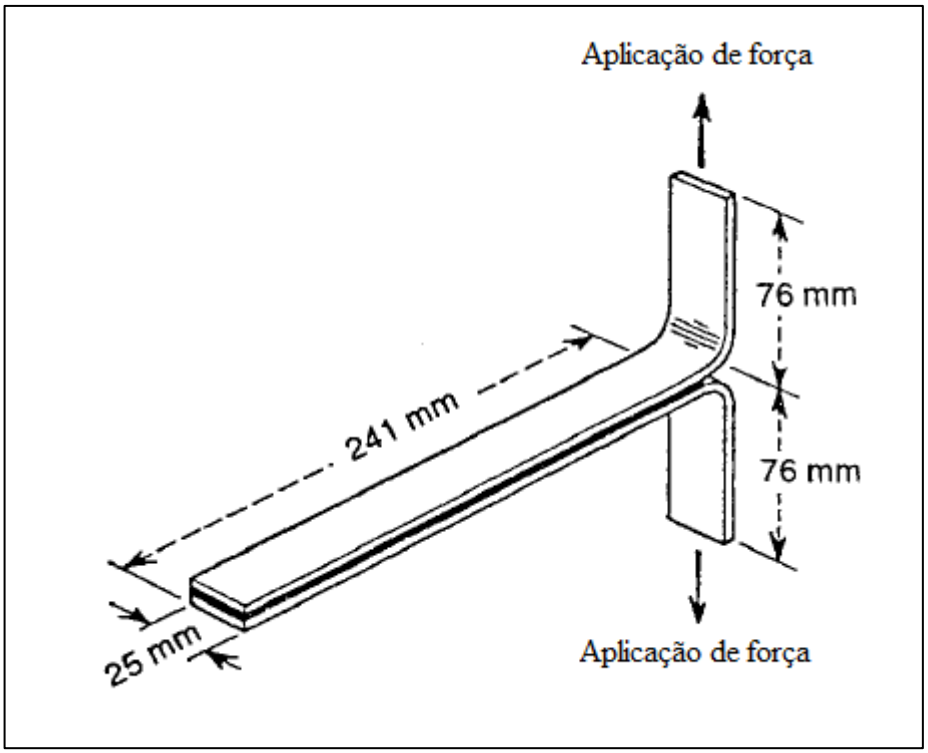

FIGURA 16 - Corpo de prova para a execução dos testes de adesão segundo norma ASTM D 1876-01 [45].

Foram feitos dois tipos de corpos de prova para este teste. Um possuía duas faces texturizadas unidas por resina epóxi flexível, e outras duas faces lisas também unidas pela mesma resina. Os testes foram realizados no equipamento Instron 5567 anteriormente mostrado na FIG.14.

4.5 Placas com fósforo-32

Foram preparadas cinco peças de 5cm x 5cm com fósforo-32. Para a confecção das placas, preparou-se 12mL de resina utilizando 6,5g de resina, 3,5g de endurecedor e 2mL de solução de fósforo-32 com atividade de 37MBq/mL. Cada placa de policarbonato de 5cm x 5cm recebeu 2mL desta resina. Essas peças ficaram em placas de Petri revestidas com filme PVC por 24h. Após este período foi feita a medida das placas com medidores de atividade em câmara de ionização. O fabricante dos medidores indica que, para a medida de fontes utilizando fósforo-32, deve-se usar um fator de correção. Este fator de correção é configurado nos medidores segundo as instruções do manual do equipamento. Portanto, as medidas destas fontes foram feitas em três detectores distintos da fabricante Capintec, modelos CRC-15B (mais utilizado para radiação β), CRC-15W (com detector de iodeto de

sódio com tálio - NaI(Tl) e câmara de ionização) e CRC-15C (contando somente com detector de câmara de ionização).

Uma segunda forma de preparação das fontes foi executada porém sem a utilização do policarbonato como substrato. Uma forma foi feita com a borracha de silicone SQ8335-RTV2 também do fabricante Silaex. À borracha foi adicionado 3% do catalisador SILICAT 70. A forma de silicone confeccionada é mostrada na FIG.17. Em cada espaço adicionou-se 1,5mL de resina já com material radioativo a 0,8% em quantidade e atividade igual a 91,76MBq. Estas fontes tiveram suas atividades aferidas.

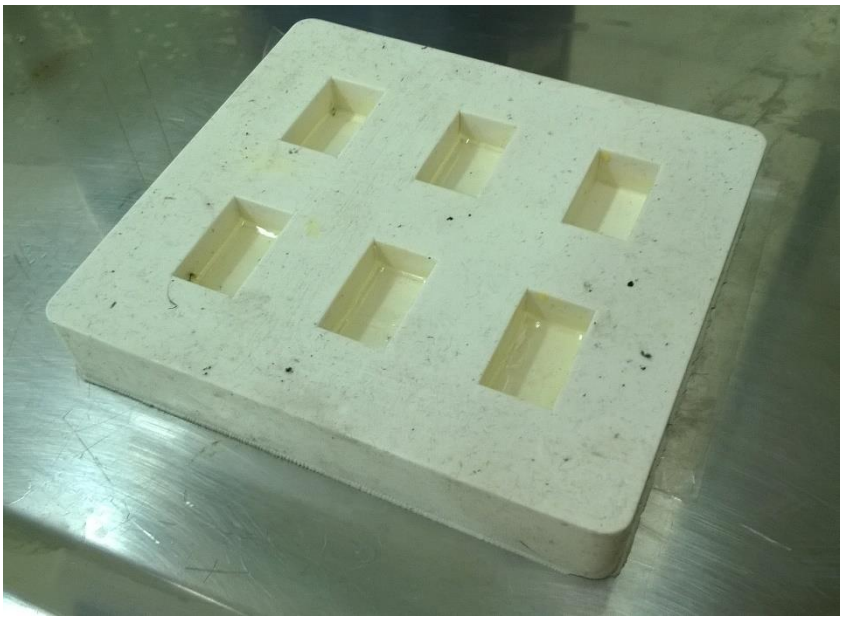

FIGURA 17 - Forma de silicone usada na fabricação das fontes sem policarbonato.

4.5.1 Estanqueidade

Segundo a norma ISO 9978 [(42)], as fontes de braquiterapia pertencem a categoria A3 (fontes encapsuladas uma ou duas vezes (excluindo trítio e rádio) para medição, radiografia e braquiterapia). A norma sugere testes de imersão em líquido quente, fervente, frio, à temperatura ambiente e cintilador. Também sugere teste de hélio, bolhas e esfregaço. No teste de esfregaço, mais comumente executado, a atividade do tecido utilizado no esfregaço não pode apresentar atividade maior que 185 Bq (5 nCi) [(42)].

4.5.1.1 Teste de Esfregaço

Para o teste de estanqueidade da fonte, foi preparada uma peça de 5cm x 5cm de policarbonato com resina agregada de 10% de solução de iodo-125 na formulação. O iodo-125 foi utilizado por estar disponível no laboratório e por ser volátil, o que o torna um contaminante mais forte. Entretanto testes de esfregaço também foram executados nas fontes feitas sem policarbonato.

A fonte foi deixada para curar numa placa de Petri revestida com filme PVC dentro de uma capela com fluxo laminar e filtro de ar Absolute HEPA com carvão ativado. Nesta fonte foi realizado o teste de esfregaço. O esfregaço foi feito com um pedaço de papel de filtro. Este papel foi esfregado na superfície da resina curada. O papel teve sua atividade medida.

Foi avaliada também na fonte a possibilidade de o iodo-125 se volatilizar e escapar da matriz epoxídica. Para este teste, foram feitas múltiplas medidas da atividade que foram comparadas com a atividade teórica que a fonte deveria apresentar no momento da medida considerando o decaimento do iodo-125. Para as medições de atividade da fonte e dos esfregaços foi utilizado um detector com câmara de ionização tipo poço Capintec CRC 15R.

4.5.1.2 Teste de imersão em líquido quente

As fontes confeccionadas na forma de silicone sem o policarbonato foram submetidas ao teste de imersão em líquido quente. Três fontes foram colocadas em um béquer contendo 100mL de água destilada a 50°C ± 5°C. O béquer com as fontes permaneceu em banho termostático por quatro horas. Parâmetros estes de acordo com a norma ISO 9978. Na FIG.18 é mostrado o esquema utilizado para o teste.

FIGURA 18 - Teste de imersão em líquido quente.

Após quatro horas, as fontes foram retiradas e secas com papel absorvente. Toda a água utilizada no teste foi colocada em ampolas de 20 mL e uma alíquota foi colocada em tubo de ensaio com rolha. O papel utilizado na secagem das fontes, as ampolas de 20 mL, o tubo de ensaio e amostras da água destilada retiradas antes do teste foram medidas no detector de radiação Capintec modelo CRC-15W, na câmara de ionização no detector de iodeto de sódio.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Estudo dos processos de cura por radiação UV.

Foram feitos ao todo 5 testes, os três primeiros para definir os melhores parâmetros para a cura e a quantidade de foto iniciador para o sistema, apresentados na TAB.5. Na ausência de equipamento que medisse a qualidade da cura, definiu-se como não totalmente curada a amostra que estava ainda pegajosa após a exposição à lâmpada-UV e que não resistia ao risco com a unha.

TABELA 5 - Parâmetros dos testes com resina UV.

Teste	Fórmula	Fotoiniciador sobre o peso da resina	Exposições	Velocidade da esteira (FPM)	Potência da lâmpada (WPI)	Toque
1	10%	1%	2	30	300	Não satisfatório
2	10%	1%	1	20	300	Não satisfatório
3	10%	2%	1	20	300	Satisfatório
4	20%	2%	1	20	300	Satisfatório
5	30%	2%	1	20	300	Satisfatório
6	40%	2%	1	20	300	Não satisfatório

As amostras 1 e 2 não tiveram cura satisfatória, possivelmente a quantidade de fotoiniciador não era suficiente para a cura. Quando a quantidade de fotoiniciador foi aumentada para 2% sobre o peso da resina, as amostras obtidas foram satisfatórias. Porém, com o aumento da quantidade de água do sistema, as amostras obtidas passaram a ser não satisfatórias, como mostrado na TAB.5. De qualquer forma, os testes propostos com 30 % e 40 % de adição de água sobre o peso da resina não eram necessários. A quantidade de solução radioativa que se necessita adicionar na produção das fontes não ultrapassa 10 %.

Os testes realizados com a resina-UV foram muito promissores. A resina é muito resistente e tem cura instantânea. A área de aplicação também é muito bem definida, como é mostrada na FIG.19.

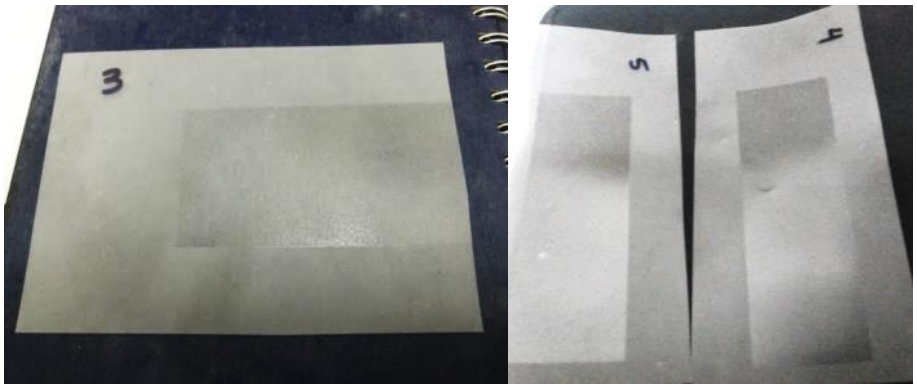

FIGURA 19 - Resina poliuretânica aplicada à placa de policarbonato. Testes 3, 4 e 5 respectivamente.

A sequência dos testes foi inviável utilizando essa tecnologia. O Laboratório de Produção de Fontes de Radioterapia não possui os equipamentos de aplicação e cura de resinas-UV. Desse modo, utilizar o Laboratório de Cura por Radiação com testes envolvendo radioisótopos não seria viável pelo risco de contaminação dos equipamentos.

5.2 Estudo das características das resinas epóxi flexíveis como alternativa às resinas poliuretânicas UV

Foram preparadas placas e corpos de prova de acordo com as formulações da TAB.4. O preparo das placas visava testar a aplicação da resina na superfície do policarbonato nas diferentes concentrações. O preparo dos corpos de prova era necessário para a realização dos testes de tração. Na FIG.20 são mostradas as placas confeccionadas e na FIG.21 os corpos de prova.

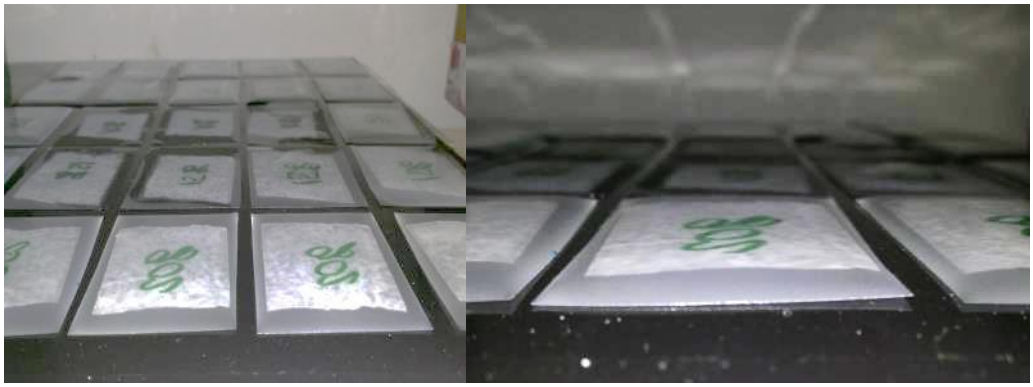

FIGURA 20 - Placas confeccionadas com resina epóxi em substrato de policarbonato.

Nota-se que a tensão superficial da resina não permite que ela transborde pelas extremidades da placa de policarbonato.

FIGURA 21 - Corpos de prova feitos com as formulações Epoxi 0%, Epoxi 5% e Epoxi 10% respectivamente.

5.3 Resultados do estudo das propriedades do filme curado

5.3.1 Ensaio de tração

Na FIG.22 é mostrado o gráfico da resistência à tração que os corpos de prova exerceram ao serem estirados no equipamento em função da porcentagem de água adicionada à formulação.

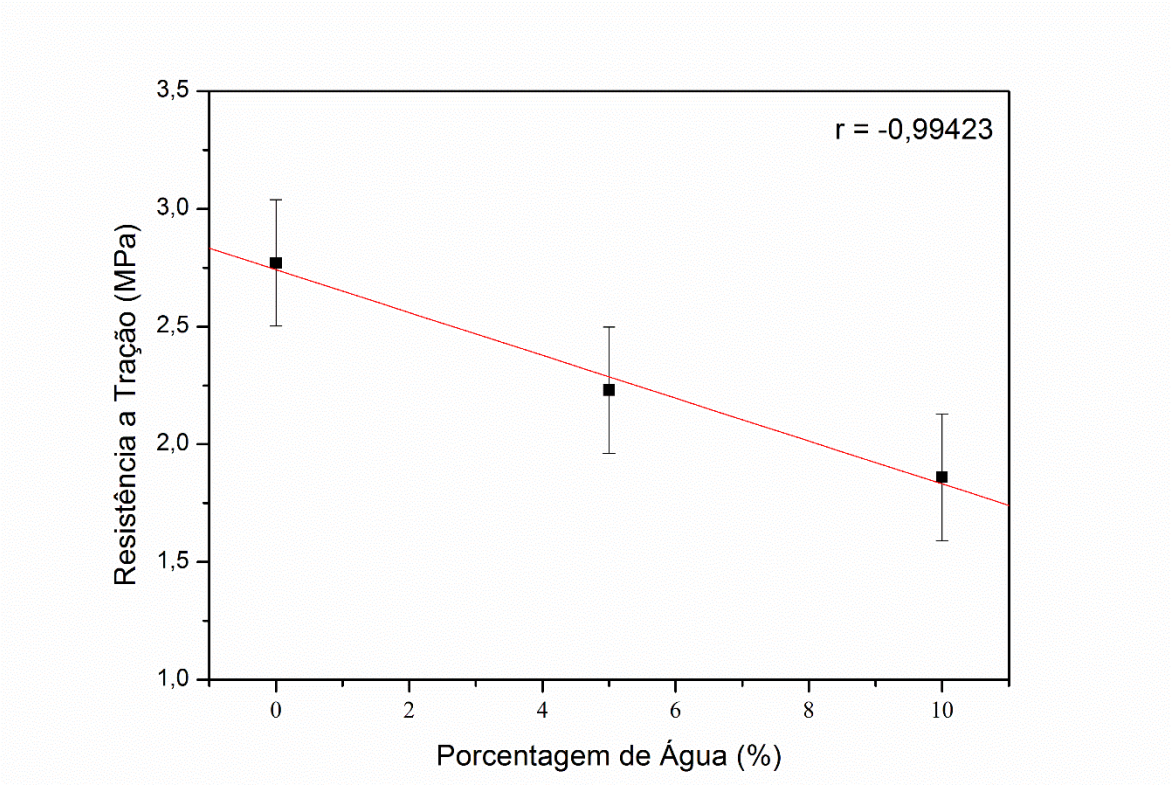

FIGURA 22 - Resistência à tração em função da porcentagem de água (solução HCℓ) adicionada a formulação.

Nota-se que com o aumento da concentração da solução de HCℓ 0,02N, a resistência à tração dos corpos de prova é diminuída. Assim a incorporação da solução ácida prejudica a resistência da resina epóxi.

Na FIG.23 é mostrado o gráfico de elongação dos corpos de prova, ou aumento de sua elasticidade e flexibilidade.

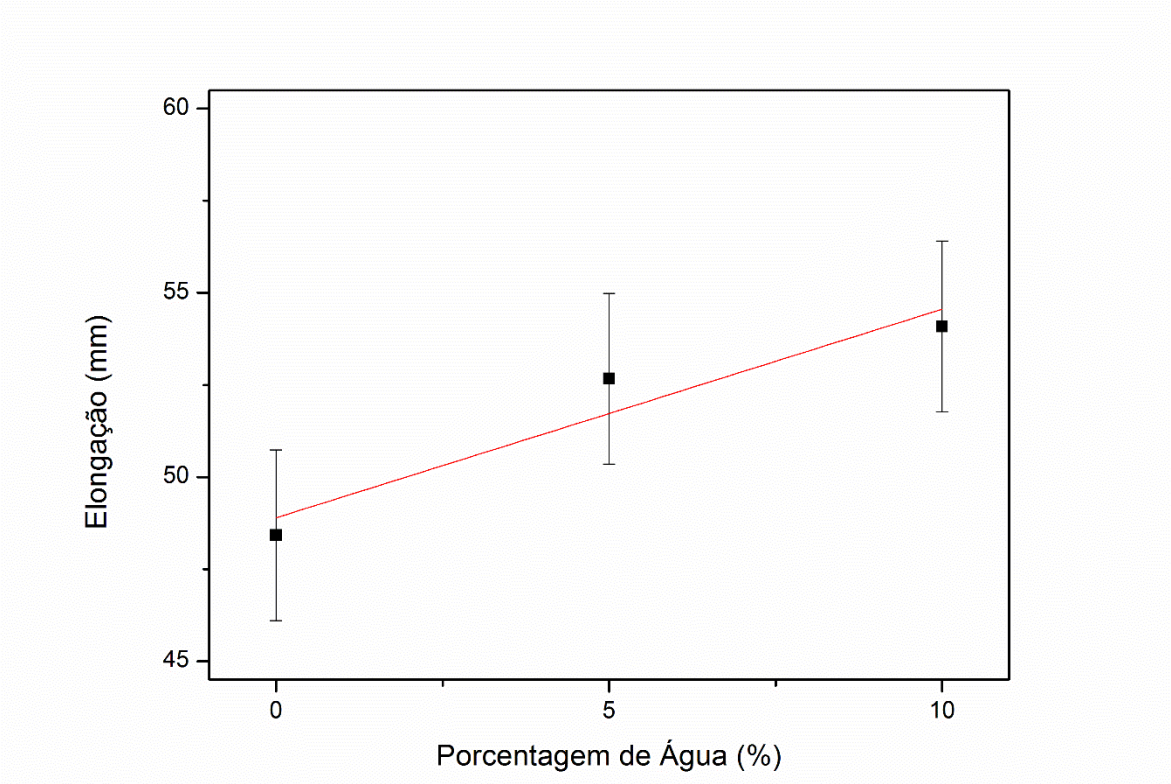

FIGURA 23 - Elongação dos corpos de prova em função do aumento da porcentagem de água (solução HCℓ).

A adição de solução ácida de HCℓ 0,02N à resina aumentou sua elasticidade. Entretanto este aumento também diminuiu sua resistência à tração. Se compararmos as FIG. 22 e 23 nota-se que a resina é mais resistente quando nenhuma quantidade de solução ácida é adicionada, porém, neste ponto, a resina também é menos flexível. Na FIG.24 são mostrados alguns corpos de prova após os ensaios de tração.

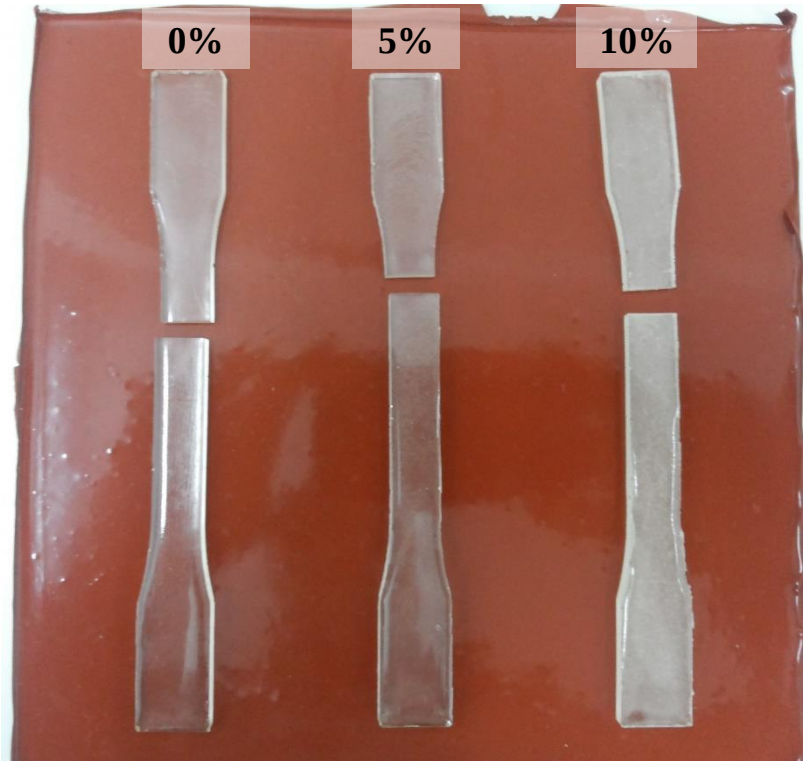

FIGURA 24 - Corpos de prova após ensaio de tração. Amostras Epoxi0, Epoxi5 e Epoxi10 respectivamente.

5.3.2 Teste de adesão

Na FIG.25 é mostrado o resultado do teste de adesão. Houve um aumento da força de adesão em 18,07% quando a colagem é feita pelas faces texturizadas. Esse comportamento está de acordo com o verificado na literatura.

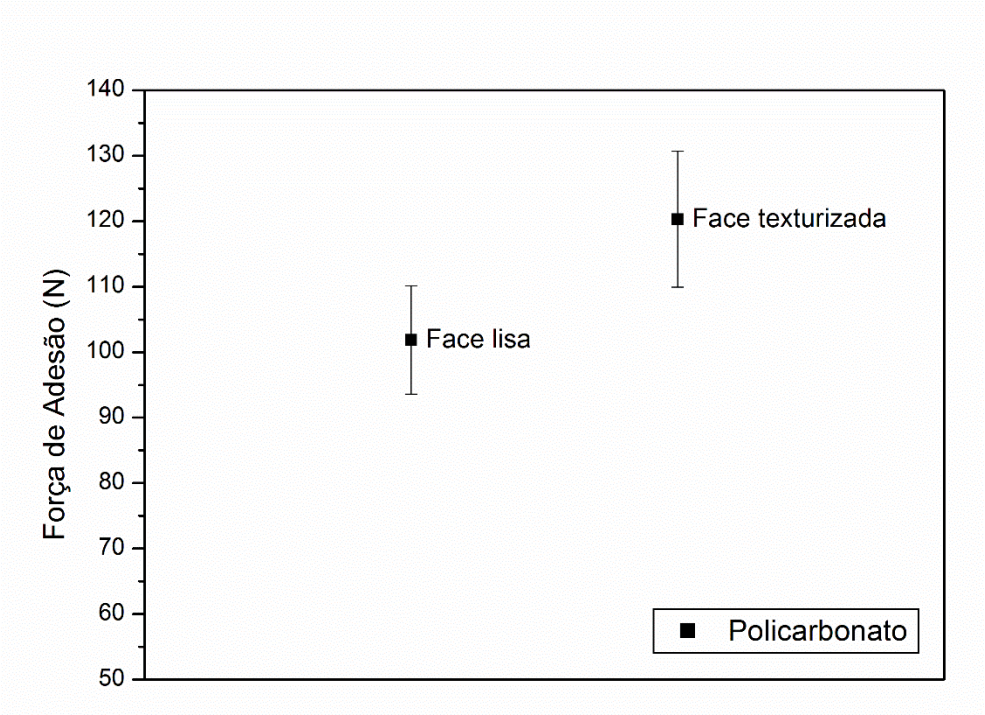

FIGURA 25 - Força de adesão da resina epóxi flexível ao policarbonato.

5.3.3 Grau de Intumescimento

Na FIG.26 é mostrado o gráfico do grau de intumescimento ao longo de quatro horas de análise em função da porcentagem de solução ácida na formulação.

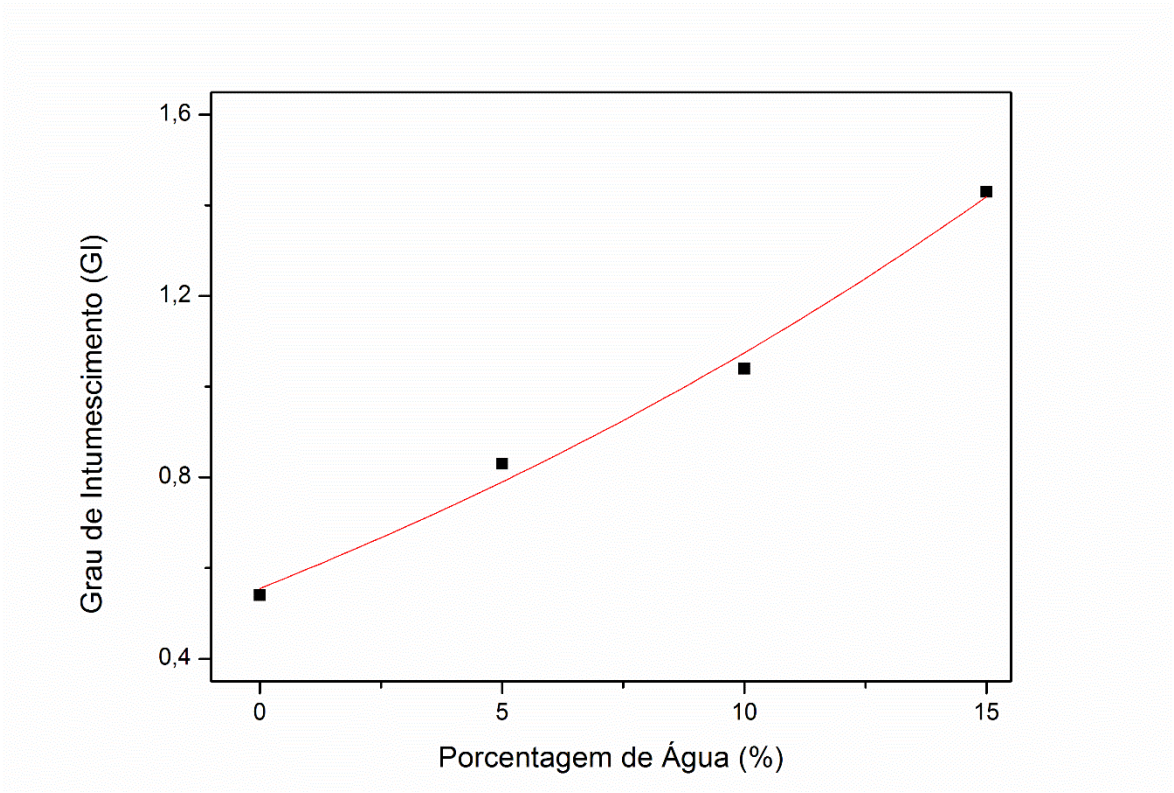

FIGURA 26 - Grau de intumescimento em função da porcentagem de solução ácida.

Nota-se que quanto mais água a formulação possuía, maior foi a quantidade de solvente absorvido ou adsorvido, mesmo sendo em pouca quantidade, somente 1,43% na formulação com 15% de solução ácida. Presume-se que a maior quantidade de água no sistema aumentou o caráter hidrofílico da resina.

5.3.4 Termogravimetria

O objetivo inicial da termogravimetria foi investigar a possível evaporação da água durante o aumento da temperatura realizado pela análise em si. Essa evaporação estaria relacionada a estanqueidade da fonte, caso algum volume de água evaporasse próximo a temperatura de ebulição da água, poderia arrastar material radioativo ou desestabilizar a matriz epoxídica e causar vazamento da fonte.

Investigou-se então a variação de massa de amostras feitas com as formulações apresentadas na TAB.4. Na FIG.27 são mostradas as curvas obtidas na termogravimetria.

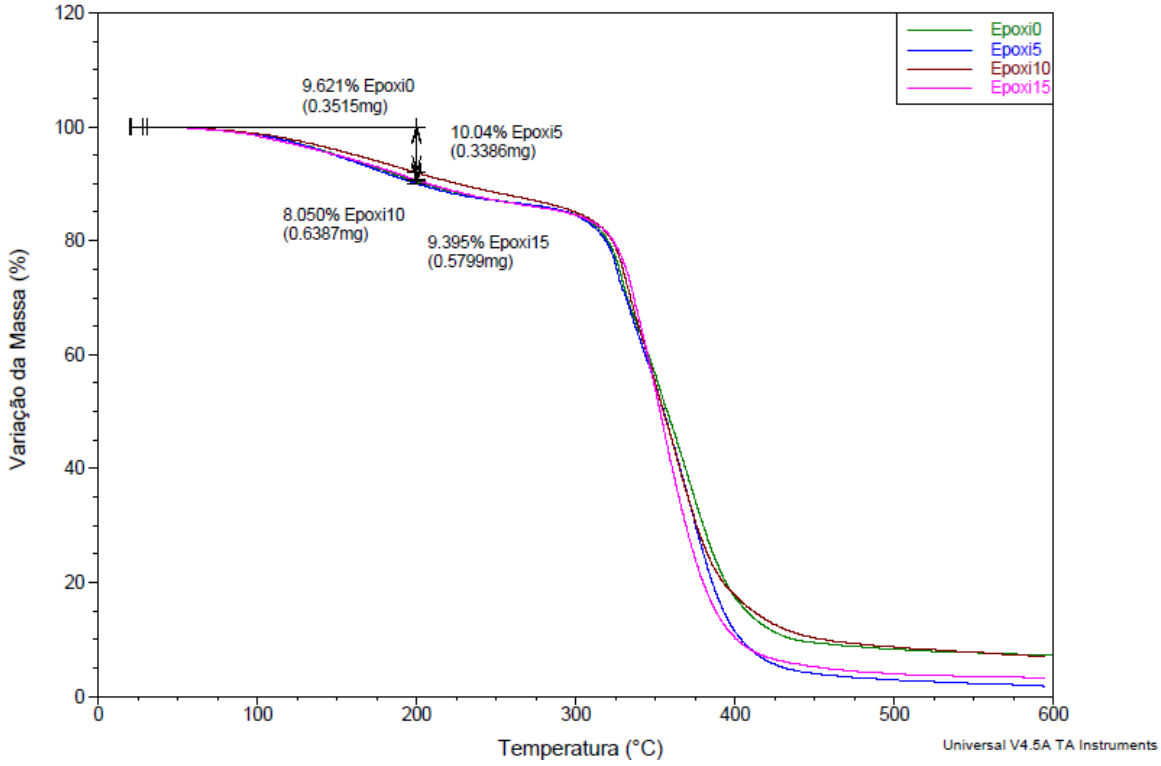

FIGURA 27 - Variação de massa das amostras Epoxi 0%, 5%, 10% e 15% em função da temperatura.

Não houve diferença proporcional às concentrações de solução ácida adicionada às formulações. A água adicionada está quimicamente ligada à matriz em todas as formulações e portanto se mostra estanque às elevações de temperatura até 200ºC. Na TAB.6 são mostrados os valores de variação de massa obtidos na termogravimetria.

TABELA 6 - Variação de massa das amostras submetidas a uma elevação de até 200ºC.

Formulação	**Variação de massa até 200ºC**
Epoxi0	9,621
Epoxi5	10,040
Epoxi10	8,050
Epoxi15	9,395

Durante a análise dos dados obtidos, verificamos que a curva da primeira derivada dos valores do gráfico de TG da amostra Epoxi15 tinha um comportamento diferente das outras curvas. Desse modo, decidiu-se por repetir a análise da amostra Epoxi15. Os dados obtidos são mostrados na FIG.28.

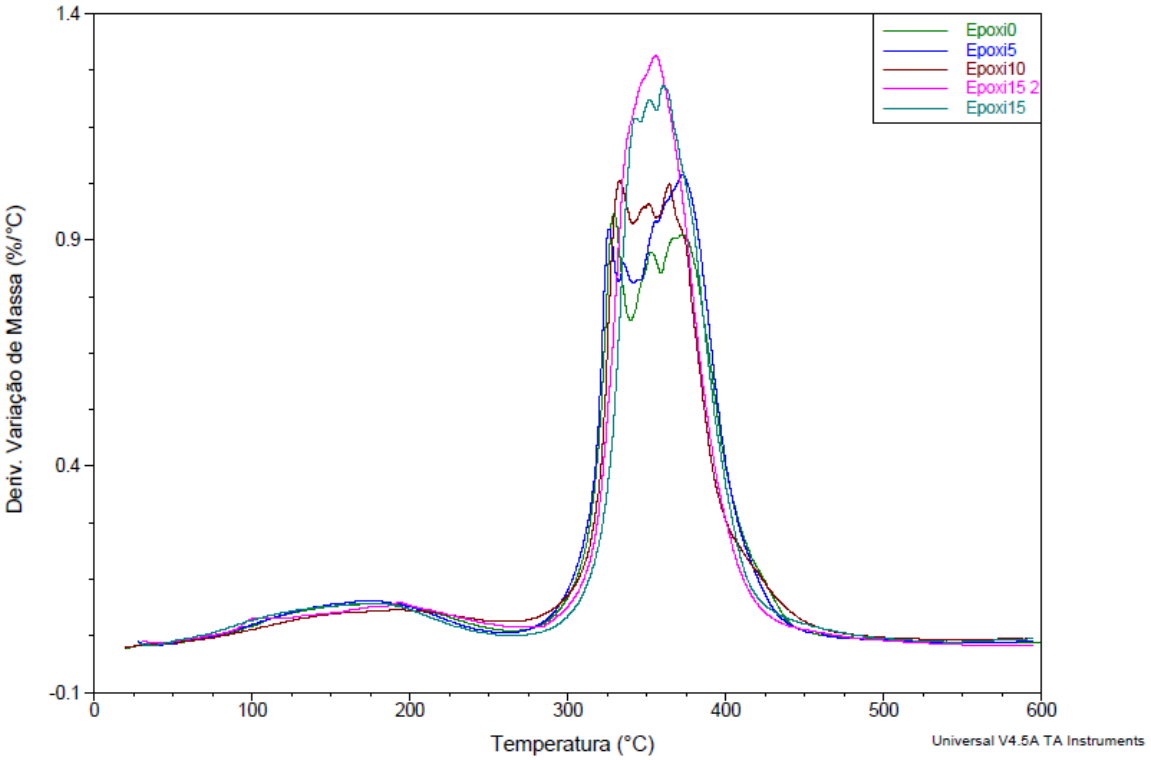

FIGURA 28 - Curvas obtidas na primeira derivada das curvas da análise termogravimétrica.

A repetição da análise da amostra Epoxi15 foi realizada um mês após a primeira análise, e mostra uma tendência de formação de um único pico. Ao contrário da primeira que tinha três pequenos picos menores e próximos. Já as outras amostras mostraram picos diferentes. Esse fato mostrou que a resina Epoxi15 pode não ter tido sua cura completa no momento da primeira análise. Mesmo transcorridas as 24 horas sugeridas pelo fabricante, o aumento da quantidade de solução ácida à formulação diminuiu o poder do endurecedor. Não se investigou esse fenômeno mais a fundo porque 15% de solução ácida na formulação é uma quantidade muita alta para aplicação proposta neste trabalho.

Foram comparadas também as curvas da termogravimetria da resina epóxi flexível e da resina epóxi rígida, já usada pelo grupo na produção de fontes radioativas seladas para aferição de medidores de radiação. Esses dados são mostrados na FIG.29.

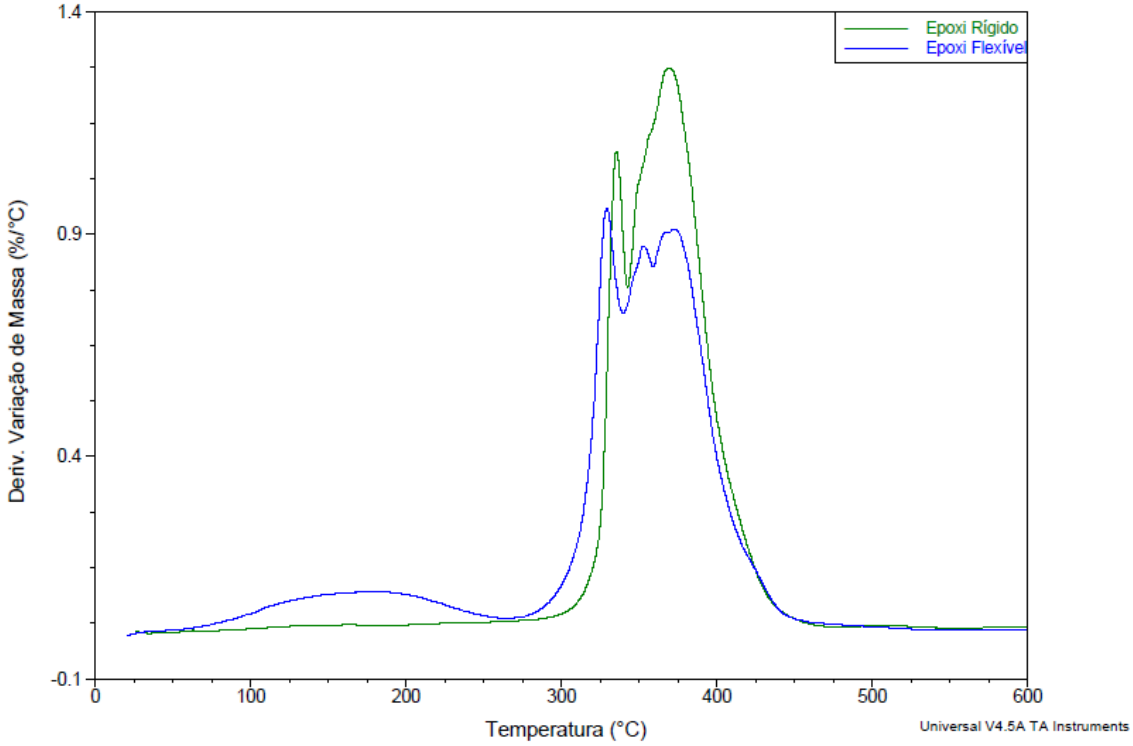

FIGURA 29 - Comparação entre as resinas epóxi flexível e rígida na análise termogravimétrica.

A resina epóxi rígida mostrou menos variações durante a análise. A resina flexível tem mais variações no pico principal e uma variação menor entre 100 e 250ºC, atestando a diferença entre as formulações. Diferenças essas que são necessárias para que a resina usada neste trabalho tenha comportamento flexível. Não era objetivo do trabalho formular uma resina epóxi desde o início pelo fato de serem largamente disponíveis no mercado. Uma resina epóxi pura não possui comportamento flexível e é inviável para esta aplicação.

5.4 Placas com fósforo-32

Os dados obtidos na medição das fontes confeccionadas com fósforo-32 são apresentados na TAB.7. A amostra 3 foi descartada porque a resina vazou da superfície do policarbonato.

TABELA 7 - Atividades obtidas das fontes de fósforo-32 medidas em três detectores diferentes.

Fonte	CRC-15R		CRC-15W		CRC-Beta	
	MBq	µCi	MBq	µCi	MBq	µCi
1	12,80	346,00	12,88	348,00	10,43	282,00
2	13,32	360,00	13,14	355,00	13,58	367,00
4	10,84	293,00	10,51	284,00	10,80	292,00
5	10,84	293,00	10,69	289,00	11,10	300,00
Média	11,95	323,00	11,80	319,00	10,95	310,25
Desvio Padrão	1,30	35,11	1,39	37,69	1,43	38,54

Os resultados obtidos nos três detectores, inclusive no CRC-Beta, mais apropriado, mostrou que as medidas são reprodutíveis.

5.4.1 Estanqueidade

5.4.1.1 Teste de esfregaço

Os resultados das medições da atividade da fonte produzida com iodo-125 são apresentados na FIG.30.

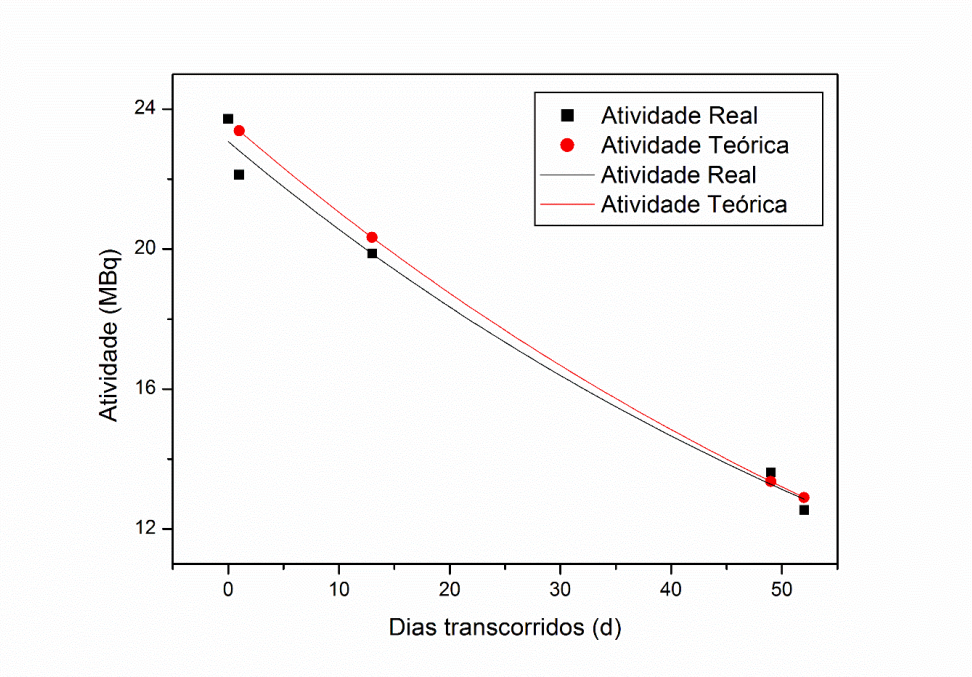

FIGURA 30 - Resultado das medições de atividade da fonte confeccionada com iodo-125.

Para os cálculos foi adotada a primeira medição da fonte já completamente curada. A maior variação entre a atividade teórica e a atividade medida foi de 5,67%. Contudo, todos os testes de esfregaço da fonte não apresentaram nenhuma atividade no medidor de atividade. Mostrando que a fonte é considerada estanque segundo a norma ISO 9978.

5.4.1.2 Teste de imersão em líquido quente

Na TAB.8 são mostradas as atividades iniciais das três fontes confeccionadas sem policarbonato utilizadas para o teste de imersão em líquido quente. Foram feitas duas medidas em cada fonte individualmente.

TABELA 8 - Atividade das fontes utilizadas no teste de imersão.

Fonte	Atividade (MBq)		Média das atividades (MBq)	Total (MBq)
1	0,32	0,34	0,33	
2	0,33	0,35	0,34	0,98
3	0,31	0,31	0,31	

Após o teste. As ampolas foram medidas na câmara de ionização e os tubos de ensaio no detector de iodeto de sódio. Ambos conectados ao medidor de atividade Capintec CRC-15W. A medida da atividade do papel absorvente utilizado na secagem da fonte foi feita na câmara de ionização do mesmo medidor. Em todas as medidas a atividade foi menor que 185 Bq, portanto dentro do limite da ISO 9978 que caracteriza a fonte estanque.

6. CONCLUSÕES

Apesar dos resultados obtidos com a resina UV terem sido satisfatórios, não foi possível continuar os testes. Seria necessária a aquisição dos equipamentos de aplicação e cura, sua instalação deveria ser estudada para uso com radioisótopos. Entretanto, trata-se de uma excelente alternativa para produções futuras caso haja a possibilidade de se criar um laboratório ou linha de produção específicos.

Os ensaios de tração mostraram que o aumento da concentração de solução ácida na resina diminuiu sua resistência à tração, mas aumenta sua elasticidade. Pelos resultados obtidos conclui-se que uma concentração de 5% é ideal para se obter a melhor resistência com a melhor elasticidade.

Os testes de adesão indicaram aumento de 18,07% da força de adesão quando a aplicação da resina epóxi é feita na face texturizada do policarbonato. Indicando que esta é a face a ser utilizada na produção das fontes com substrato de policarbonato.

Pelo grau de intumescimento conclui-se que quanto maior a quantidade de água presente na formulação, maior é o grau de intumescimento, provavelmente a água aumenta o caráter hidrofílico do sistema.

Conclui-se pela análise termogravimétrica que a água adicionada advinda da solução ácida está ligada quimicamente à estrutura e não é liberada com o aumento da temperatura. Nas condições de aplicação das fontes, a temperatura máxima que a fonte alcançará é a temperatura corpórea. Caso seja necessária uma esterilização por aquecimento, temperaturas até 100ºC não mostraram deterioração significativa do polímero, tampouco liberação de água.

O acompanhamento da possível evaporação do iodo-125 do sistema e os testes de esfregaço mostraram que a fonte é estanque, o que está conforme com as resinas epóxi rígidas já utilizadas em outros trabalhos para selagem de material radioativo.

Os resultados dos testes de estanqueidade, tanto de esfregaço como de imersão em líquido quente, estão de acordo com a norma ISO 9978. Mostraram que a resina epóxi flexível tem a capacidade de selar o fósforo-32, classificando a fonte radioativa produzida neste trabalho como uma fonte radioativa selada.

O processo de mistura manual no preparo da resina é eficiente segundo os resultados obtidos com as placas de fósforo-32. As medidas de atividade obtidas em três detectores diferentes tipo câmara de ionização tiveram variação muita baixa entre si.

De acordo os resultados até agora obtidos, as fontes de fósforo-32 imobilizado em matriz polimérica para o tratamento de câncer paravertebral e intracranial é perfeitamente possível, como proposto no plano de trabalho.

7. TRABALHOS FUTUROS

Os materiais e técnicas estudados mostraram-se satisfatórios para a confecção de fontes de fosforo-32, entretanto novos estudos são necessários para avaliar a distribuição da atividade na área da fonte. Considerando os resultados obtidos na confecção das fontes sem a utilização do substrato de policarbonato, o estudo a necessidade de usa-lo nas fontes futuras torna-se interessante. Um possível encapsulamento das fontes com silicone cirúrgico pode ser viável no futuro. O silicone teria a função de adicionar uma barreira a mais na selagem da fonte e aumentar a biocompatibilidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ONU. Organização das Nações Unidas. Media Centre – Cancer, 2015. Apresenta fatos e dados sobre câncer. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/. Acesso em: 10 mar. 2015.

2. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. ***Estimativa 2014: incidêcia de câncer no Brasil***. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2015.

3. ONU. Organização das Nações Unidas. Agência Internacional de Pesquisa em Câncer. Apresenta estimativas sobre a incidência de câncer. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx> Acesso em: 10 mar. 2015.

4. ONU. Organização das Nações Unidas. Agência Internacional de Pesquisa em Câncer. Apresenta gráficos e tabelas sobre a incidência de câncer. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx> Acesso em: 10 mar. 2015.

5. ONU. Organização das Nações Unidas. Agência Internacional de Pesquisa em Câncer. Apresenta mapas sobre a incidência de câncer. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx#>. Acesso em: 10 mar. 2015.

6. SOCIEDADE AMERICANA DO CÂNCER. Apresenta informações sobre os cânceres do sistema nervoso central. Disponível em: <http://www.cancer.org/cancer/braincnstumorsinadults/detailedguide/brain-and-spinal-cord-tumors-in-adults-what-are-brain-spinal-tumors>. Acesso em: 10 mar. 2015.

7. SOCIEDADE AMERICANA DO CÂNCER. Apresenta informações sobre causa, fatores de risco e prevenção dos cânceres no sistema nervoso central. Disponível em: <http://www.cancer.org/cancer/braincnstumorsinadults/detailedguide/brain-and-spinal-cord-tumors-in-adults-risk-factors>. Acesso em: 10 mar. 2015.

8. KOTZ, C. J.; TREICHEL Jr, P. M. ***Química Geral e Reações***. São Paulo, SP. Thomson, 2005.

9. ANTONIO, P. L. ***Estudo comparativo entre métodos de calibração de aplicadores clínicos de radiação beta***. 2009. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

10. ROSTELATO, M. E. C. M. ***Estudo e desenvolvimento de uma nova metodologia para confecção de sementes de iodo-125 para aplicação em braquiterapia.*** 2006. Tese (Doutorado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

11. SOUZA, C. D. ***Comparação entre métodos de fixação do iodo radioativo em substrato de prata para confecção de fontes utilizadas em braquiterapia***. 2012. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

12. IAEA. Agência Internacional de Energia Atômica. Sealed radioactive sources - information, resources and advice for key groups about preventing loss of control over sealed radioactive sources. Disponível em: <https://www.iaea.org/sites/default/files/sealedradsource1013.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2015.

13. SAXENA, S. K.; KUMAR, Y.; PANDLEY, U.; SHINDE, S. N.; MUTHE, K. P.; VENKATESH, M.; ASHUTOSH, D. A facile, viable approachtoward the preparation of ^{32}P patches for the treatment of skin cancer. ***Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals***. v. 26, n. 5, p. 665-670, 2011.

14. MATTOS, F. R. ***Estudo e desenvolvimento de uma semente de Irídio-192 para aplicação em câncer oftálmico.*** 2010. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

15. IAEA. Agência Internacional de Energia Atômica. Sealed Radioactive Sources - Information. Radiation, People and the Environment. Disponível em: <https://www.iaea.org/sites/default/files/radiation0204.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2015.

16. TONG, W. Y.; FOLKERT, M. R.; GREENFIELD, J. P.; YAMADA, Y.; WOLDEN, S. L. Intraoperative phosphorus-32 brachytherapy plaque for multiply recurrent high-risk epidural neuroblastoma. ***Journal of Neurosurg Pediatrics.*** v. 13, n. 4, p. 388-392, 2014.

17. FOLKERT, M. R.; BILSKY, M. H.; COHEN, G. N.; ZAIDER, M.; DAUER, L. T.; COX, B. W.; BOLAND, P. J.; LAUFER, I.; YAMADA, I. Intraoperative ^{32}P high-dose rate brachytherapy of the dura for recurrent primary and metastatic intracranial and spinal tumors. ***Neurosurgery.*** v. 71, n. 5, p. 1003-1010, 2012.

18. MEMORIAL SLOAM-KETTERING CANCER CENTER. Radiation Therapy. Disponível em: <http://www.mskcc.org/cancer-care/adult/spine-tumors/radiation-therapy>. Acesso em: 10 mar. 2015.

19. PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALPARAÍSO. Meninges y Líquido Cerebroespinal. Apresenta informações e figuras sobre o sistema nervoso central. Disponível em: <http://www.anatomiahumana.ucv.cl/morfo1/neuro3morfo.html>. Acesso em: 10 mar. 2015.

20. TIAN, H.; TANG, Z.; ZHUANG, X.; CHEN, X.; JING, X. Biodegradable synthetic polymers: preparation, functionalization and biomedical application. ***Progress in Polymer Science***. v. 37, n. 2, p. 237-280, 2012.

21. CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. ***Organic Chemistry***. Oxford, NY. Oxford University Press, 2001.

22. MALUCELLI, G.; PRIOLA, A.; FERRERO, F.; QUAGLIA, A.; FRIGIONE, M.; CARFAGNA, C. Polyurethane resin-based adhesives: curing reaction and properties of cured systems. ***International Journal of Adhesion and Adhesives***. v. 25, n. 1, p. 87-91, 2005.

23. MEQUANINT, K.; SANDERSON, R.Nano-structure phosphorus-containing polyurethane dispersions: synthesis and crosslinking with melamine formaldehyde resin. ***Polymer***. v. 44, n. 9, p. 2631-2639, 2003.

24. HWANG, H-D.; PARK, C-H.; MOON, J-I.; KIM, H-J.; MASUBUCHI, T. UV-curing behavior and physical properties of waterborne UV-curable polycarbonate-based polyurethane dispersion. ***Progress in Organic Coatings***. v. 72, n. 4, p. 663-675, 2011.

25. SOLOMONS, G.; FRYHLE, C. ***Organic Chemistry.*** New York, NY. Wiley, 1998.

26. SHTROMBAKH, Y.I.; PLATONOV, P. A.; LOBANOV, N.S.; CHUGUNOV, O.K.; ALEKSANDROV, V.P.; ZINOV'EV, O. A. Epoxy Compounds for Immobilizing Radioactive Wastes. ***Atomic Energy***. v. 98, n. 5, p. 331-333, 2005.

27. GUPTA, N.; VARMA, I. K. Curing of Diglicyl Ether of Bisphenol A by aromatic dianies and therma behavoiour of cured resins. ***Die Angewwandte Makromolekulare Chemie.*** v. 263, n. 1, p. 41-45, 1998.

28. GILFRICH, H. P.; WILSKIT, H. The radiation resistance of thermoset plastics v. epoxy plastics. ***International Journal of Radiation Applications and Instrumentation.*** v. 39, n. 5, p. 401-405, 1992

29. PETRIE, E.M. ***Epoxy Adhesive Formulations***. Mexico. The McGraw-Hill Companies, 2006.

30. MAY, C.A.; TANAKA, Y. ***Epoxy Resins***. New York, NY. Marcel Dekker, 1973.

31. RADIANCE MEDICAL SYSTEMS, INC. TAM. L.A.; TRAUTHEN, B. A. ***Thin film radiation source***. US 6287249 B1, 11 set. 2001.

32. RADIOVASCULAR INC. HAMPIKIAN, J.M.; SCOTT, N. A. ***A brachytherapy device and method for use***. WO 2002078785 A9, 27 dez. 2002.

33. INTERNATIONAL BRACHYTHERAPY S.A. CONIGLIONI, R.; RUSSEL, JR J. L. ***Radioisotope dispersed in a matrix for brachytherapy***. US 6589502 B1, 8 jul. 2003.

34. ITM ISOTOPEN TECHNOLOGIEN MUENCHEN AG. CIPRIANI, C.; DESANTIS, M. ***Brachytherapy method of treating skin tumors using a tailor-made radioactive source***. US 20110201866 A1, 18 ago. 2011.

35. YANPING, K. M. D.; LIU, J. ***Method and compound for treatment of cancer using phosphorous-32 labeled dna***. WO 2012039908 A2, 29 mar, 2012.

36. WALTER A. ***Radiation source useful for brachytherapy for cancer treatment comprises carrier material and activatable substance transferable by neutron activation in radioactive isotopes and embedded in carrier material without using chemical compound***. DE 102011101339 A1, 15 nov, 2012.

37. ATOMIC TRANSTECH SERVICES LIMITED. WENHUI, Z.; YONG, L.; HUI-BO, Z.; XIAOHAI, J. ***Radioactive particle chain***. CN 103736201 A, 23 abr. 2014.

38. BRANT, A. J. C. ***Preparação e caracterização de hidrogéis a partir de misturas de soluções de quitosana e poli(N-vinil-2-pirrolidona).*** 2008. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo, São Paulo.

39. BISPO, V. M. ***Estudo do efeito da reticulação por Genipin em suportes biocompatíveis de quitosana-PVA.*** 2009. Tese (Doutorado) Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais.

40. DZUNUZOVIC J, PERGAL M, JOVANOVIC S, VODNIK V. Synthesis and swelling behavior of polyurethane networks based on hyperbranched polymer. ***Hemijska industrija***. v. 65, n. 6, p. 637-344, 2011.

41. INTERNATIONAL STANDARD ORGANIZATION. ***Radiation Protection - sealed radioactive sources - general requirements and classification.*** 15 fev. 1992. (ISO 2919)

42. INTERNATIONAL STANDARD ORGANIZATION. ***Radiation Protection - sealed radioactive sources - leakage test methods.*** 15 fev. 1992. (ISO 9978)

43. GAUGLITZ, E. ***Estudo e levantamento de parâmetros para montagem de um laboratório de produção de fontes radioativas utilizadas na verificação de equipamentos.*** 2010. Dissertação (Mestrado). Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

44. AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. ***Standard test method for peel resistance of adhesives.*** Maio, 2008. (ASTM D 638-14)

45. AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. ***Standard test method for peel resistance of adhesives.*** Maio, 2008. (ASTM D 1876-01)