INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**ESTUDO E DESENVOLVIMENTO DE UMA SEMENTE DE IRÍDIO-192 PARA
APLICAÇÃO EM CÂNCER OFTÁLMICO**

FABIO RODRIGUES DE MATTOS

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

**Orientador(a): Dra. Maria Elisa Chuery
Martins Rostelato**

SÃO PAULO

2013

À minha paciência e virtude.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Maria Elisa Chuery Martins Rostelato pela oportunidade oferecida, orientação, aconselhamento, valiosos comentários, confiança, paciência e amizade.

Ao Dr. Carlos Zeituni, pelos valiosos comentários, criatividade e amizade. Ao MSc. Eduardo Moura, pelos conselhos, participação e ajuda no amadurecimento de idéias e conceitos.

Ao MSc. Anselmo Feher, MSc. João Moura e Msc. Osvaldo Costa, por me ajudarem e participarem diretamente no desenvolvimento das metodologias e conselhos de amadurecimento perante o grupo, segundo os quais este trabalho não seria realizado.

Ao Centro de Ciência e Tecnologia de Materiais (CCTM-IPEN), Oficina Geral do IPEN e pelo Centro de Lasers e Aplicações (CLA-IPEN), em especial ao Dr. Marcos Scapin, por participar das análises envolvidas na presente dissertação, e pelo conhecimento passado das técnicas aplicadas. Aos profissionais do Centro de Tecnologia das Radiações pela amizade e colaboração durante a execução do trabalho.

Aos amigos do CTR, Carla Souza, Fernando Peleias, João Trencher, Diego Vergaças, Robinson Alves, que me ajudaram em criatividade e desenvolvimento de idéias, que me fizeram amadurecer como pesquisador, escritor e curioso.

À minha amiga e companheira Larissa Marcato, que tanto me auxiliou, aconselhou. Pela paciência comigo no desenvolvimento da dissertação, esse trabalho também leva seu nome.

A todos os amigos do CTR que não foram citados, mas que não deixam de ser importantes.

Ao Dr. Wilson A. P. Calvo, coordenador do Centro de Tecnologia das Radiações, pela infra-estrutura necessária à realização deste trabalho.

À minha família, que me forneceu toda a estrutura necessária para meu amadurecimento, educação e formação em caráter, e que me ajudou a trilhar este caminho que hoje percorro. Vocês têm toda minha admiração e respeito.

“De que vale as palavras jogadas ao ar, sem a sabedoria para combiná-las.”

Fabio Rodrigues de Mattos

ESTUDO E DESENVOLVIMENTO DE UMA SEMENTE DE IRÍDIO-192 PARA APLICAÇÃO EM CÂNCER OFTÁLMICO

FABIO RODRIGUES DE MATTOS

RESUMO

Mesmo não estando entre os casos de câncer com maior incidência, os tumores oculares têm acometido a população brasileira. O Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN-CNEN/SP), juntamente à Escola Paulista de Medicina (UNIFESP), criou um projeto que visa o desenvolvimento e implementação de um tratamento de câncer oftálmico alternativo que consiste na utilização de sementes de irídio-192 em braquiterapia. O Projeto surgiu pelo motivo da Escola Paulista tratar muitos casos oncológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e pela experiência em pesquisas de fontes radioativas seladas do grupo de braquiterapia do IPEN. A metodologia foi desenvolvida a partir da infraestrutura disponível e pela experiência dos pesquisadores. O protótipo desenvolvido da semente se apresenta com um núcleo (irídio em liga de irídio-platina) de 3,0mm de comprimento selado por uma cápsula de titânio de 0,8mm de diâmetro externo, 0,05mm de espessura de parede e 4,5mm de comprimento. Nenhum estudo sobre a confecção destas sementes foi encontrado em literatura disponível. Criou-se uma metodologia que envolveu: caracterização do fio, criação do dispositivo para ativação neutrônica dos núcleos e testes de estanqueidade da fonte produzida. A análise dos resultados comprovaram a viabilidade do método. Como sugestão para trabalhos futuros, estudos quanto à metrologia e dosimetria destas fontes e aprimoramento da metodologia devem ser realizados, para uma futura implementação em caráter nacional.

STUDY AND DEVELOPMENT OF AN IRIIDIUM-192 SEED FOR USE IN OPHTHALMIC CANCER

FABIO RODRIGUES DE MATTOS

ABSTRACT

Even ocular tumors are not among the cases with a higher incidence, they affect the population, especially children. The Institute of Energy and Nuclear Research (IPEN-CNEN/SP) in partnership with Escola Paulista de Medicina (UNIFESP), created a project to develop and implement an alternative treatment for ophthalmic cancer that uses brachytherapy iridium-192 seeds. The project arose by reason of the Escola Paulista treating many cancer cases within the Unified Health System (SUS) and the research experience of the sealed radioactive sources group at IPEN. The methodology was developed from the available infrastructure and the experience of researchers. The prototype seed presents with a core (192-iridium alloy of iridium-platinum) of 3.0 mm long sealed by a capsule of titanium of 0.8 mm outside diameter, 0.05 mm wall thickness and 4.5 mm long. This work aims to study and develop a seed of iridium-192 from a platinum-iridium alloy. No study on the fabrication of these seeds was found in available literature. It was created a methodology that involved: characterization of the material used in the core, creation of device for neutron activation irradiation and seed sealing tests. As a result, proved the feasibility of the method. As a suggestion for future work, studies regarding metrology and dosimetry of these sources and improvement of the methodology should be carried out, for future implementation in national scope.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Radioisótopos do Irídio.

Tabela 2 – Resultados da análise de WDRFX obtida da amostra de Ir-Pt.

Tabela 3: Resultados semiquantitativos. Análise M.E.V.

Tabela 4: Determinação da homogeneidade de ativação dos núcleos obtida pelo dispositivo 1.

Tabela 5: Determinação da homogeneidade de ativação dos núcleos obtida pelo Dispositivo 2.

Tabela 6: Determinação da homogeneidade de ativação dos núcleos obtida pelo Dispositivo 3.

Tabela 7: Atividades dos núcleos em 16/07/12.

Tabela 8: Atividades das sementes em 13/03/2013 – medida teórica.

Tabela 9: Atividades das sementes em 13/03/2013 – medida prática.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2012 por sexo, exceto pele não melanoma

Figura 2: Anatomia do olho humano.

Figura 3: Placas oftálmicas confeccionadas em ouro, com ranhuras internas para depósito das sementes de radioisótopos.

Figura 4: Desenho esquemático da semente de Ir-192.

Figura 5: Esquema do dispositivo de irradiação TEI-01.

Figura 6: Sistema esquemático do dispositivo 1 utilizado para suporte dos núcleos. A- Peça de teflon utilizada como suporte dos núcleos; B- Alça de alumínio, utilizada para a manipulação do sistema; C- Tampa de teflon, utilizada para evitar o deslocamento dos núcleos; D - Coelho.

Figura 7: Sistema esquemático do dispositivo 2 utilizado para suporte dos núcleos. Da esquerda para direita: Cilindro de teflon; corte sagital do cilindro; cavidades dispostas em “matriz” (linhas e colunas) para acomodação dos núcleos.

Figura 8: Imagem do Dispositivo 3 feito de alumínio.

Figura 9: A: Fonte Laser; B: Aparato de soldagem; C: Instrumentos usados no processo.

Figura 10: Cápsulas de titânio; imagem da região da soldagem.

Figura 11: suporte de madeira acoplado no aparelho de ultrassom com blindagens de chumbo

Figura 12: Capela para manipulação da material radioativo

Figura 13: Espectros de WDXRF da amostra de Iridio-Platina

Figura 14: Micrografia do fio de Irídio-platina após ruptura de sua capsula de Platina em nitrogênio líquido.

Figura 15: Determinação da homogeneidade de ativação dos núcleos obtida pelo dispositivo 1.

Figura 16: Determinação da homogeneidade de ativação dos núcleos obtida pelo dispositivo 2.

Figura 17: Determinação da homogeneidade de ativação dos núcleos obtida pelo dispositivo 3.

Figura 18: Determinação da homogeneidade de ativação dos núcleos obtida pelo dispositivo 2.

Figura 19: Determinação da homogeneidade de ativação dos núcleos obtida pelo dispositivo 3.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1 Câncer no Brasil e no Mundo.....	10
1.2 O Olho humano	12
1.3 Tumores oculares	13
1.4 Braquiterapia e braquiterapia oftálmica	14
1.5 Motivação.....	16
2. OBJETIVOS	17
2.1 Gerais	17
2.2 Específicos	17
3. TEORIA	18
3.1 Radionuclídeos utilizados em Braquiterapia.....	18
3.2 O Irídio	18
3.3 Trabalhos realizados com braquiterapia oftálmica	21
3.4 Selagem e Testes de estanqueidade.....	21
4. MATERIAIS E MÉTODOS	23
4.1 Aquisição do fio de irídio-191 no mercado internacional.....	23
4.2 Esquema da semente de Irídio-192	23
4.3 Caracterização do material por M.E.V e WDFRX	24
4.4 Ativação do irídio no reator IEA-R1	25
4.5 Medida da atividade do núcleo do Irídio-192	32
4.6 Encapsulamento do núcleo em titânio por soldagem a laser.....	33
4.7 Testes de estanqueidade segundo a norma ISO-9978	35
4.8 Medida da atividade da fonte.	37
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
6. CONCLUSÃO.....	51
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

1. INTRODUÇÃO

1.1 Câncer no Brasil e no Mundo

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de cem doenças que têm em comum o crescimento desordenado e invasivo de células, em várias partes do organismo[1]. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 57 milhões de pessoas morrem todo o ano pela doença, sendo que em torno de 15 % deste total correspondem às crianças com menos de 5 anos [2].

Ao se observar os dados dos últimos 20 anos, os custos associados a essa enfermidade não está somente nas milhões de vidas perdidas, mas também no que diz respeito à economia e vida familiar. Diz-se economia, pois afeta todas as faixas etárias, e mesmo apresentando maior incidência entre o público da terceira idade, muitos se acometem da enfermidade quando ainda fazem parte da população economicamente ativa. Nota-se uma redução na produtividade de trabalho quando o indivíduo, mesmo retornando à atividade econômica durante ou pós-tratamento, apresenta baixa produtividade em função de interrupções para o tratamento, ou de sequelas que não permitem recuperar plenamente sua capacidade laboral.

Em 2008, a doença foi responsável por um prejuízo econômico de quase US\$ 3 milhões com a morte prematura e a incapacidade, de acordo com dados da OMS. O prejuízo econômico é quase 20% maior do que a doença cardíaca, a segunda causa de perda econômica (US\$ 895 bilhões e US\$ 753 bilhões, respectivamente)[3][4][5].

Olhando para o lado familiar, certa situação de renda pode se tornar alarmante quando o chefe da família adoece sendo ele o provedor da única fonte de renda; bem como quando um dos pais é acometido pela doença e os filhos passam a exercer atividades de cuidado da família, deixando de levar suas vidas dentro do padrão esperado para a idade[4].

O envelhecimento contínuo e o crescimento desordenado da população afeta significativamente o impacto desta enfermidade no mundo todo. Em relatório divulgado em 2008 pela OMS, os tipos de câncer com maior mortalidade foram: pulmão, estômago,

fígado, cólon, mama e próstata, e, ao que tudo indica, devem continuar como os tipos com mais frequências de mortes [6][5][7].

No Brasil observa-se um processo de transição que tem produzido importantes mudanças no perfil das enfermidades que acometem a população, na qual doenças infecciosas e parasitárias deixaram de ser as principais causas de morte, perdendo lugar para as neoplasias, que representam 16,7% de todos os óbitos do país. As estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o ano de 2012 e válidas para 2013, apontam que ocorrerão cerca de 520 mil novos casos de câncer. Os tipos mais incidentes, a exemplo do que ocorre no resto do mundo (exceto o câncer de pele do tipo não melanoma) foram: no sexo masculino, os cânceres de próstata (cerca de 60 mil casos) e de pulmão e os cânceres de mama e de colo do útero, no sexo feminino [4][8][9][10]. Na figura 1 estão representados os 10 tipos de câncer mais frequentes em ambos os sexos.

Localização primária	casos novos	percentual	Homens	Mulheres	Localização primária	casos novos	percentual
Próstata	60.180	30,8%			Mama feminina	52.680	27,9%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.210	8,8%			Colo do Útero	17.540	9,3%
Cólon e Reto	14.180	7,3%			Cólon e Reto	15.960	8,4%
Estômago	12.670	6,5%			Glândula Tireoide	10.590	5,6%
Cavidade Oral	9.990	5,1%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.110	5,3%
Esôfago	7.770	4,0%			Estômago	7.420	3,9%
Bexiga	6.210	3,2%			Ovário	6.190	3,3%
Laringe	6.110	3,1%			Corpo do Útero	4.520	2,4%
Linfoma não Hodgkin	5.190	2,7%			Linfoma não Hodgkin	4.450	2,4%
Sistema Nervoso Central	4.820	2,5%			Sistema Nervoso Central	4.450	2,4%

*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10
Fonte: Divisão de Informação/ INCA/MS

Figura 1: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2012 por sexo, exceto pele não melanoma. [10].

Medidas preventivas devem ser implementadas para reduzir a carga do câncer, como, por exemplo, o controle do tabagismo, contra os cânceres tabaco-relacionados[2], e a vacinação para hepatite, contra o câncer do fígado [4].

A prevenção e o controle do câncer precisam adquirir o mesmo foco e a mesma atenção que a área de serviços assistenciais, pois, quando o número de casos novos aumentarem de forma rápida, não haverá recursos suficientes para suprir as necessidades

de diagnóstico, tratamento e acompanhamento. Então mais e mais pessoas terão câncer e correrão o risco de morrer prematuramente por causa da doença [4].

1.2 O Olho humano

Com o objetivo de captar as imagens que nos cercam, possuem forma quase esférica com aproximadamente 25 mm de diâmetro, em adultos. Em sua estrutura (figura 2), o olho é revestido por um invólucro branco, a esclerótica, que funciona como proteção. Em sua parte anterior se encontra a córnea, a qual é transparente e convexa com uma espessura aproximada de 0,5 mm; atrás da córnea apresenta-se a câmara anterior e posterior do olho separadas por uma lente, o cristalino. À frente do cristalino encontra-se a íris, dotada de um orifício que limita os feixes luminosos que penetram no olho[11][12].

Internamente à esclerótica, encontra-se a coróide, estrutura constituída por vasos sanguíneos que irrigam o órgão, sendo sua superfície exterior revestida por uma membrana fotossensível, a retina, responsável pela percepção visual. Todo o órgão é revestido pela conjuntiva ou túnica conjuntiva, que é uma membrana mucosa que reveste a parte interna da pálpebra e a superfície exposta da córnea, revestindo igualmente a parte posterior da pálpebra que se prolonga para trás para recobrir a esclera [11][12].

Figura 2: Anatomia do olho humano[11].

1.3 Tumores oculares

Mesmo não estando entre os casos de câncer com maior incidência entre os brasileiros, os tumores oculares se apresentam de forma diversificada, sendo frequentes principalmente em crianças[4][13].

Dentre as formas de tratamento para os tipos de tumores oftálmicos podemos citar a enucleação (remoção completa do globo ocular), teleterapia (EBRT, do inglês *External Beam Radiotherapy*), crioterapia, quimioterapia e braquiterapia. Essas formas de terapia são válidas, mas possuem limitações. A EBRT, por exemplo, preserva a visão, mas pode induzir reações adversas devido à radiação, como a catarata. Já a crioterapia é usada como terapia em tumores pequenos (≤ 3 mm) desde a década de 60, mas não se mostra eficaz para tumores maiores. A braquiterapia se mostra como uma forma de tratamento cada vez mais eficaz por ser uma terapia acessível às neoplasias oculares [14].

Os tumores oculares encontrados com maior frequência na clínica oftalmológica convencional são: o carcinoma de conjuntiva, o melanoma de coroide e o retinoblastoma. O primeiro é de fácil detecção e tratamento tanto que alguns autores[15] comentam que, se alguém está destinado a padecer de um carcinoma, então, estará com sorte se tratar-se de um carcinoma conjuntival, porque o tumor será notado em uma fase em que, certamente, deixaria de ser percebido se surgisse em um epitélio diferente. O tratamento se mostra eficaz com a crioterapia[15][16].

O melanoma de coroide não se apresenta como fácil detecção e tratamento quando comparado ao carcinoma da conjuntiva, pois sua fase inicial é de tempo longa e assintomática, e quando a detecção é possível, pode já ter suas células circulando pela corrente sanguínea, sendo detidas pelo fígado. A segunda fase dessa doença se dá por uma mancha no campo visual, descolando e desorganizando a retina[16][15]. O tratamento apresenta divergência quanto à eficácia de variadas terapias. Trabalhos clínicos da década de 70 já apresentavam discussões mostrando que a sobrevida de um paciente que se submetia à enucleação do globo ocular era a mesma daqueles que se recusavam a se submetê-la. Outras publicações diziam a respeito das metástases advindas possivelmente da cirurgia, pela movimentação do globo ocular no momento da enucleação. As complicações de tratamento do melanoma de coroide se estendem à radioterapia

(braquiterapia) e a quimioterapia antineoplásica devido, entre outros, pelo ato cirúrgico. Apresenta-se com uma mortalidade dos enfermos de 50% no prazo de 5 anos [16][17].

Diferentemente dos outros dois tumores citados, que são adquiridos, o retinoblastoma se apresenta como um tumor congênito altamente maligno que surge na retina de um globo ocular bem formado. Apresenta bilateralidade em 20% dos casos e possui tendência hereditária notada em 40% dos casos. Seu diagnóstico, na maioria dos casos se dá por um brilho claro presente na pupila (leucocoria), podendo aparecer também na forma de estrabismo súbito, ou sob a forma de baixa visão, inflamação ocular ou orbitária, midríase, hifema. O tumor se prolonga através do órgão em 4 estágios a se mencionar, nesta ordem: retina, estruturas intraoculares, globo ocular, até finalmente liberar metástases à distância por via linfática e sanguínea[16][18]. O tratamento por braquiterapia tem mostrado bons resultados devido ao tumor ser bastante sensível a esta forma de terapia. A enucleação é aconselhável apenas em último caso, quando o tumor se encontra bem desenvolvido. Como complemento de tratamento pode-se usar a crioterapia e quimioterapia. Nos últimos 30 anos têm aumentado consideravelmente sua incidência sem muito entendimento do motivo; ocorre em média em 20.000 bebês que nascem nos Estados Unidos, e, no Brasil, apresentou entre os anos de 1969 e 1998 coeficientes médios de incidência de 8,7/milhões de meninos e 8,1/ milhões de meninas [16][19].

1.4 Braquiterapia e braquiterapia oftálmica

A braquiterapia é uma especialidade da radioterapia onde a fonte radioativa é colocada no interior ou muito próximo aos tumores. Pode ser diferenciada pela taxa de dose e pelo local de aplicação, determinando, deste modo, o tempo de permanência do material radioativo no interior do volume a ser tratado [20].

A braquiterapia oftálmica foi inicialmente introduzida por Moore em 1930, que usou sementes de radônio para tratar melanoma de coróide. Em 1960, Stallard introduziu uma placa oftálmica com sementes de cobalto-60 para tratamento de melanoma de coróide, porém, ainda se questionava a necessidade de algum radioisótopo numa faixa de menor energia, mais adequada ao uso clínico. Com o passar dos anos foi se introduzindo radionuclídeos que se apresentavam com uma faixa de energia mais compatível para uso terapêutico [21][22].

Isótopos que emitem raios-gama ou partículas beta de baixa energia e que podem ser produzidos com atividade adequada ao uso clínico têm sido empregados em implantes de braquiterapia nas últimas décadas [9].

A braquiterapia oftálmica é a terapia que utiliza radionuclídeos para tratamentos de tumores oculares. Estes radionuclídeos são dispostos em placas projetadas anatomicamente para o uso oftálmico, que são alojadas cirurgicamente logo acima da base do tumor. Essas placas (figura 3) são confeccionadas em platina ou ouro e podem ser preenchidas por sementes de radioisótopos tais como rutênio-106, iodo-125, paládio-103, ouro-198, cobalto-60 e irídio-192 [23][24].

Figura 3: Placas oftálmicas confeccionadas em ouro, com ranhuras internas para depósitos das sementes de radioisótopos [23].

A escolha da placa mais adequada para o tratamento depende do tamanho, profundidade e tipo de tumor apresentado pelo paciente e, principalmente, da distribuição de dose desejada pelo médico.

As placas que são utilizadas para o tratamento de tumores oftálmicos, são importadas e de custo muito elevado. Essas placas vêm acompanhadas de um planejamento

de dose prescrita pelo fabricante ou de um “software” específico que faz todo o planejamento baseado no tipo de placa, tamanho e localização do tumor [25][26].

Todo esse processo é regulado pelo órgão fiscalizador, que, no caso do Brasil, é a CNEN (Comissão Nacional de Energia Nuclear). Os hospitais que recebem essas placas têm a necessidade de calcular a distribuição de dose esperada, antes da utilização para tratamento [27].

1.5 Motivação

Este projeto foi fruto de uma parceria entre a Escola Paulista de Medicina-UNIFESP e o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN, motivado pela necessidade de desenvolvimento nacional de uma alternativa de tratamento para câncer oftálmico, podendo disponibilizá-lo a um maior número de pacientes, tendo em vista que a Escola Paulista de Medicina trata muitos casos oncológicos no âmbito do SUS.

2. OBJETIVOS

2.1 Gerais

O objetivo deste trabalho é o estudo e o desenvolvimento de uma semente de Irídio-192 para utilização em braquiterapia oftálmica.

2.2 Específicos

- Caracterização do material por Dispersão e Fluorescência de Raios-X (WDFRX) e Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV);
- Ativação do Irídio no reator IEA-R1;
- Medida de atividade do núcleo de Ir-192;
- Testes de estanqueidade da fonte selada de Ir-192 segundo a norma *ISO-9978-Radiation protection – Sealed Radioactive Sources – Leakage Test Methods*;
- Medida de atividade da fonte.

3. TEORIA

3.1 Radionuclídeos utilizados em Braquiterapia

Isótopos radioativos são caracterizados pela sua meia-vida, tipo de energia da radiação emitida e forma de apresentação. O primeiro radioisótopo utilizado foi o Radio-226, descoberto no início do século passado pelo casal Curie. Atualmente está em desuso, tendo em vista que libera gás radônio, extremamente nocivo à saúde.

Para criação de fontes para braquiterapia, é desejável um radioisótopo que apresente as seguintes propriedades:

- a meia-vida deve ser tal que a correção por decaimento durante o tratamento seja mínima;
- não deve produzir elementos gasosos em sua desintegração;
- apresentar alta atividade específica;
- estar disponível em forma insolúvel e não tóxica;
- o material não deve ser na forma de pó;
- é desejável que o material possa assumir várias formas e tamanhos, incluindo tubos rígidos, agulhas, esferas e fios flexíveis; e
- não apresentar dano durante a esterilização[28].

Ao longo dos anos elementos como Cobalto-60, Iridio-192, ouro-198 e Iodo-125 foram sendo estudados e utilizados em braquiterapia por possuírem faixa de energias e meia-vidas adequadas ao uso terapêutico, podendo assim tratar dos mais diferentes casos. Atualmente, radionuclídeos com energia baixa como, amerício-241, ytérbio-169 e samário-145, estão sendo estudados para possíveis aplicações futuras [29].

3.2 O Iridio

O irídio se apresenta na natureza como metal em combinação com a platina, ósmio, ouro e também, em minério de ferro. O irídio metálico é de coloração prateada e brilhante, seu ponto de liquefação é de 2454° C e sua densidade é 22,65g/cm³. Reage com

o hidrogênio apenas quando carregado eletricamente; não pode ser atacado por nenhum ácido[24]. Apresenta-se como irídio-191 (37,3%) e irídio-193 (62,7%) em estabilidade, e seus radioisótopos instáveis, bem como suas respectivas meia-vida, estão apresentados na tabela 1. O irídio -191 possui alta secção de choque para nêutrons (910 barns).

Tabela 1: Radioisótopos do Irídio [24].

Radioisótopo	Meia-vida
Ir^{187}	11.8 <i>h</i>
Ir^{188}	45.1 <i>h</i>
Ir^{190}	3,2 <i>h</i>
$\text{Ir}^{192\text{m}}$	1.42 <i>m</i>
Ir^{192}	74.37 <i>d</i>
$\text{Ir}^{193\text{m}}$	$5.7 \times 10^{-9} \text{s}$
Ir^{194}	19 <i>h</i>
Ir^{195}	140 <i>m</i>
Ir^{196}	9 <i>d</i>
Ir^{197}	7 <i>m</i>
Ir^{198}	45 <i>s</i>

O irídio-191 é um isótopo que possui alta secção de choque para absorção de nêutrons, sua ativação neutrônica no reator nuclear origina seu radioisótopo irídio-192, pela reação reação (n,γ):

O irídio-192 decai por emissão beta e gama (meia-vida 74,2 dias) para o isótopo estável Platina-192. A energia máxima da emissão beta é de 670 KeV, e a energia média de emissão gama é de 370 KeV [30][31][32].

Nas últimas décadas o Irídio-192 tem se mostrado como um radionuclídeo de grande importância nos tratamentos de braquiterapia por possuir um intervalo de energia de fótons favorável ao uso terapêutico, flexibilidade mecânica e alta atividade específica, ou seja, alta atividade por unidade de massa [8][33].

As fontes de irídio para braquiterapia apresentam-se na forma de fios flexíveis entre 0,2mm e 0,5mm de diâmetro (dependendo do fabricante) e podem ser cortadas no comprimento requerido para cada tipo de aplicação. Estes fios possuem um núcleo de uma liga de irídio-platina (20-30/70-80), encapsulado em um tubo de platina ou aço inox para blindagem dos raios beta provenientes do decaimento do irídio-192.

A platina é um metal de coloração cinza, brilhante, de baixa dureza e grande ductilidade com densidade de 21,45 g/cm³ [34].

O irídio-192 é usado em implantes mamários, cabeça e pescoço (na forma de fios), implantes de língua (na forma de pinos), em sementes para tratamentos oftálmicos, e vários tratamentos intracavitários e intersticiais (na forma de *pellets*) [30].

O irídio-192 é bastante utilizado na técnica chamada braquiterapia com alta taxa de dose (HDR – *high dose rate*), assim considerada se as taxas de dose são superiores a 12 Gy/h. Fontes desse radionuclídeo, com pequenas dimensões (~2mm), mas alta atividade (normalmente 10 Ci), são empregadas em um sistema controlado por computador e planejado *a priori*, de forma que a fonte é introduzida em cateteres ou aplicadores especiais e chega muito próximo de várias partes do tumor. No Brasil, a principal aplicação dessa técnica é no tratamento de colo de útero [30].

O protótipo da semente de irídio que está sendo apresentada neste projeto, foi baseado no trabalho de doutorado da Dra. Maria Elisa Chuery Martins Rostelato, “Estudo e Desenvolvimento de uma nova metodologia de confecção de sementes de Iodo-125 para aplicação em braquiterapia”[35], no qual se utilizava um núcleo de prata com

3mm de comprimento com iodo adsorvido, encapsulado com titânio com 4.5 – 5,0 mm de comprimento total (núcleo + encapsulamento). A proposta do protótipo apresentado no presente trabalho foi alterar o núcleo da semente desenvolvida no trabalho citado [35] pelo fio de liga irídio-platina com 3mm de comprimento e analisar as modificações e viabilidade do projeto para posterior estudo de sua utilização em tratamento de tumores oculares.

3.3 Trabalhos realizados com braquiterapia oftálmica

O uso da terapia com placas radioativas removíveis como uma alternativa a enucleação, foi desenvolvida por Stallard[36][37][38], que construiu um jogo de placas que poderiam ser colocadas diretamente em contato com os olhos. Na literatura, encontram-se artigos sobre tratamentos de tumores oculares com o uso de braquiterapia utilizando radioisótopos como Rutenio-106, Iodo-125, Paládio-103, Ouro-198, Cobalto-60[21][39][29][40], e a relação de dosimetria destas fontes, baseadas no protocolo para cálculo de doses em fontes de braquiterapia TG-43[41]. Lommatzsch[42][43] foi pioneiro ao usar fontes beta de Rutenio-106 para melanomas menores que 5 mm de altura. Chenery, Japp e Fitzpatrick[44] introduziram implantes de grãos de Ouro-198. Luxton e colaboradores[23] descreveram o uso de placas removíveis de sementes de Iridio-192. Porém, O isótopo mais usado atualmente é o Iodo-125, estudado pela primeira vez por Packer e Rotman[45].

Foi reportado na literatura o uso de sementes e fios de Irídio-192 no tratamento de tumores oftálmicos, como retinoblastoma[14] e melanoma de coróide[46][47], com resultados que demonstram eficácia quanto ao seu uso, quando em comparação com outros radionuclídeos utilizados.

3.4 Selagem e Testes de estanqueidade

Para o encapsulamento do núcleo da semente foi utilizado o titânio medicinal por ser completamente inerte e imune à corrosão para todos os fluidos e tecidos do corpo, tornando-se assim biocompatível [48].

Para a soldagem, foi utilizada a técnica de soldagem a laser (LBW: Laser Beam Welding) que é um processo de união baseado da fusão localizada da junta através

de seu bombardeamento por um feixe de luz concentrada, coerente e monocromática de alta intensidade [48].

Esse feixe possui intensidade suficiente para fundir e vaporizar parte do material da junta no ponto de entrada do feixe no material, causando um furo no formato de buraco fechadura (que penetra profundamente no metal de base)[48]. É um processo rápido, possui um equipamento de custo elevado, porém, apesar de ser bastante sofisticado, é projetado para ser manipulado sem a necessidade de soldadores altamente treinados [49].

Por ser uma fonte selada, foi submetida ao rigor da norma que é utilizada como base para os requerimentos necessários para confecção de protótipos de fontes radioativas seladas *ISO-2919 Radiation Protection – Sealed Radioactive Sources – General Requirements and Classification*[50]. Nesta norma as fontes seladas devem ser submetidas a testes mecânicos e ensaios térmicos de diferentes níveis de severidade, de acordo com a aplicação final de cada ensaio.

Para os testes de estanqueidade, a norma *ISO-2919* recorre à norma *ISO-9978 Radiation Protection – Sealed radioactive sources – Leakage test methods*[51], esta norma trata de ensaios de estanqueidade e se aplica na validação dos ensaios de classificação de protótipos de fontes radioativas seladas, controle de produção das fontes e inspeções periódicas, realizadas em intervalos regulares durante sua vida útil (quando aplicável). Diferentes métodos são recomendados e sua utilização irá depender do ensaio utilizado.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

No desenvolvimento do trabalho, as atividades foram focalizadas para viabilização de um produto com a emissão de radiação ionizante para utilização na área da saúde, requerendo desempenho compatível com o rigor da sua aplicação.

4.1 Aquisição do fio de irídio no mercado internacional

Foi obtido pela empresa multinacional Goodfellow, o qual forneceu, segundo dados do fabricante, o irídio na forma de uma liga de irídio-platina de 50 cm, constituído de 25% de irídio e 75% de platina, encapsulado com platina 100%.

4.2 Semente de Irídio-192

A semente de Irídio-192 (Figura 4) que será desenvolvida neste projeto é apresentada da seguinte forma: O núcleo (liga de irídio-platina) de 3,0mm de comprimento é selado por uma cápsula de titânio de 0,8mm de diâmetro externo, 0,05mm de espessura de parede e 4,5mm de comprimento.

Figura 4: Desenho esquemático da semente de Ir-192 (dimensões em mm).

4.3 Caracterização do material por M.E.V e WDFRX

A análise da liga de irídio-platina (Ir-Pt) foi realizada utilizando a técnica de Microscopia Eletrônica de Varredura (M.E.V) para determinar impurezas na composição do núcleo. A técnica consiste em se utilizar um feixe de elétrons para explorar a superfície da amostra, ponto a ponto, e um detector e software para detecção e interpretação do sinal captado. Este sinal, resultante da interação do feixe de elétrons com a superfície da amostra, é recolhido pelo detector e utilizado para modular o brilho do monitor, permitindo a observação da amostra [52].

A análise foi realizada pela equipe do Centro de Ciência e Tecnologia de Materiais – CCTM/IPEN.

Utilizou-se a técnica de Dispersão e fluorescência de raios-X (WDFRX) para analisar a presença de contaminantes no revestimento e no núcleo do fio. A técnica consiste em incidir um feixe de raios-X em uma amostra e produzir radiações fluorescentes (transições eletrônicas dos elétrons das camadas mais internas dos átomos), que são características para cada elemento químico. Estas radiações são difratadas por um cristal analisador e captadas por um detector[53].

O método de análise utilizado para determinação dos maiores e menores constituintes foi dividido em três etapas:

- **1º Etapa:** A amostra (liga de irídio-platina (25-75) encapsulada com Platina 100%) foi suportada sobre um substrato de acrílico e submetida às condições instrumentais estabelecidas para o espectrômetro de fluorescência de raios X por dispersão de comprimento de onda (WDXRF), modelo RIX 3000.
- **2º Etapa:** Uma massa de 0,76 g de amostra foi solubilizada em solução de água régia na proporção 3 HCl:1 HNO₃, sob aquecimento (200-250 °C). Decorrido três dias de digestão, uma alíquota de 100 µL foi depositada sobre um substrato de polipropileno (*thin film for XRF*, 5µ-SPEX). Após a secagem, a amostra foi suportada em um porta-amostra específico para esse tipo de ensaio (*micro X-cell* - SPEX) e submetida às condições instrumentais estabelecidas para o WDXRF. Essa etapa foi necessária para a

remoção do encapsulamento da amostra e, desse modo, poder analisar os constituintes do núcleo da liga em questão.

- **3º Etapa:** A amostra não solubilizada, ou seja, o resíduo não dissolvido pela solução de água régia foi lavado com água MilliQ, seco e pesado. Posteriormente a amostra foi suportada sobre substrato de acrílico e submetida às condições instrumentais estabelecidas para o WDXRF.

A determinação quantitativa foi realizada por meio do método dos Parâmetros Fundamentais (PF), utilizando-se o modo *2 theta Scan*, disponível no *software* acoplado ao espectrômetro.

Nesse método são utilizados algoritmos matemáticos que permitem corrigir os efeitos espectrais (absorção/intensificação) a partir da medida da intensidade da linha de emissão do elemento e dos valores tabelados dos principais parâmetros fundamentais, como distribuição espectral primária (fonte), coeficiente de absorção (fotoelétrico e de massa), rendimento de fluorescência e outros. Nele se assume que a amostra é homogênea, apresenta espessura infinita e tem uma superfície razoavelmente plana [14].

4.4 Ativação do irídio no reator IEA-R1

O processo de ativação do irídio foi realizado no reator IEA-R1, que é um reator de pesquisa tipo piscina, moderado e refrigerado a água leve e que utiliza elementos de berílio e de grafite como refletores. Atualmente é operado a uma potência máxima de 4,5 MW[54].

Para alcançar a ativação das sementes de irídio, a equação 2 foi utilizada com os seguintes termos [15]:

$$A = \frac{M \cdot N \cdot \theta \cdot \sigma \cdot \phi}{p} \cdot (1 - e^{-\lambda t}) \quad (2)$$

Sendo:

A = atividade;

p = peso atômico;

M = massa;

N = Número de Avogadro;

θ = Abundância Isotópica;

σ = Secção de choque de nêutrons térmicos;

ϕ = Fluxo de nêutrons térmicos;

λ = Constante de decaimento;

t = Tempo de irradiação.

Todos os núcleos utilizados no presente trabalho foram irradiados no reator IEA-R1 do IPEN sob as seguintes condições:

- Posição no núcleo: 58;
- Fluxo de Nêutrons: $6,0 \times 10^{13} \text{ n.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$;
- Tempo de irradiação: 4 horas.

Com relação aos núcleos irradiados (fios de Ir-Pt), os isótopos ativados são:

- Iridio-192, meia vida 74,2 dias, secção de choque de 910 barns, energia de emissão gama média de 370 KeV e 37,3% de abundância isotópica do Ir-191.
- Irídio-194, meia vida de 19 horas, secção de choque de 112 barns, principais energia gama 294 KeV, 328 KeV e 62,7 % de abundância isotópica Ir-193.
- Platina-197, meia vida de 18,3 horas, secção de choque de 0,7 barns, principais energias gama de 77,7 KeV, 191,4 KeV e 25,3% de abundância isotópica da Pt-196.
- Platina-199, meia-vida de 30,8 minutos, secção de choque de 3,7 barns, principais energias gama 186 KeV, 246 KeV, 317 KeV, 493 KeV, 543 KeV, 714 KeV e 7,2% de abundância isotópica da Pt-198 [8].

Para a ativação dos núcleos de irídio no reator IEA-R1, nas condições exigidas, foi necessário, primeiramente, cortar o fio da liga irídio-platina (material de composição do núcleo) em espaçamentos de 3 mm, para assim, podermos irradiá-los.

Utilizando um fio de irídio obtido pela Goodfellow, este foi se cortado em pequenas tomos de 3 mm e medido o comprimento (em mm) e o peso (em gramas) de cada tomo. O comprimento destes núcleos foi medido pelo paquímetro digital marca Mitutoyo e seus pesos medidos pela balança de precisão AB304-S do fabricante Mettler Toledo (figura 5).

Figura 5: Paquímetro digital; Balança de precisão.

Pela imprecisão durante o corte dos núcleos (figura 6), feita manualmente, e através das medições realizadas do peso, foram escolhidas as tomos que estavam com valores de peso e tamanho mais próximos, estas então foram separadas sem critério e encaminhadas para cada dispositivo. Obteve-se variação de comprimento entre valores de 2,82 mm a 3,22 mm. Os pesos desses núcleos apresentaram uma variação no intervalo de 4,3 mg a 5,3 mg.

Figura 6: Imprecisão do corte dos núcleos (medição em mm).

Para ativação dos núcleos no reator IEA-R1, foi necessário irradiá-los em um dispositivo especial de irradiação, o TEI-01, desenvolvido em dissertação de mestrado da Dra. Maria Elisa Chuery Martins Rostelato[8], e o desenvolvimento de um dispositivo de suporte dos núcleos de irídio, que por possuírem alta seção de choque para nêutrons, comprometem a homogeneidade de ativação do lote se ficarem sobrepostos uns aos outros durante a ativação.

O dispositivo TEI-01(figura 7) possui três partes distintas. A primeira parte (Parte 1) consiste de um cilindro de alumínio de 450mm de comprimento, 50,8mm de diâmetro externo e 3,3mm de espessura, vedado em sua extremidade inferior, onde existem dois “plugs” de conexão à placa matriz. O cilindro é dotado de uma tampa com alça na extremidade superior, e nele é colocado o recipiente de irradiação e o conjunto é inserido na segunda parte (Parte 2).

A segunda parte se resume em um tubo redondo com medidas de diâmetro externo, comprimento e espessura sendo correspondentes a 110,35 mm, 1750 mm e 3,17

mm respectivamente. Sua extremidade inferior possui um mecanismo de acoplamento para encaixe da Parte 1. Em sua extremidade superior existe uma tampa que é acoplada à terceira parte (Parte 3) para realizar o movimento rotatório.

A terceira parte consiste em um tubo de diâmetro externo de 25,4 mm, comprimento de 9000 mm, e espessura de 2,3 mm, em alumínio. Uma de suas extremidades é soldada na parte superior da peça 2 e a outra é conectada a um motor na superfície, que possibilita o movimento rotatório das Partes 1 e 2.

Figura 7: Esquema do dispositivo de irradiação TEI-01[8].

Para o desenvolvimento dos dispositivos de suporte dos núcleos, foram cogitados dois materiais, o teflon (politetrafluoretileno – C₂F₄) e o alumínio. O Teflon

(politetrafluoretileno – C_2F_4) quando ativado, gera dois radionuclídeos, o carbono-14 com meia vida de 5700 anos, porém com uma atividade muito baixa (0,0007 Bq) e o flúor-20 com meia vida de 11,07 segundos. O alumínio, na interação com nêutrons produz sódio-24 por decaimento α , e este se tornará magnésio-24 (estável) por decaimento β^- com meia vida de 15 horas, e alumínio-28 que decai por β^- para o silício-28 (estável) com meia vida de 2,3 minutos[55][56].

- **Dispositivo 1**

Foi desenvolvido a partir de um cilindro de material Teflon (tetrafluoretileno), de diâmetro aproximado de 1,8 cm, no qual foram feitos, com auxílio de uma furadeira pneumática, 18 orifícios de 0,5mm de diâmetro e profundidade de 1,5mm, para que se possa depositar cada núcleo (Figura 8). O sistema também possuía uma tampa (de material teflon) para evitar o deslocamento dos núcleos durante a irradiação, e uma alça de alumínio para manipulação do sistema dentro do coelho (recipiente de alumínio utilizado para irradiação no reator). Os orifícios foram feitos de tal forma que os núcleos não se desloquem no interior do dispositivo durante a irradiação no reator e evitando dificuldades na manipulação pós irradiação, já que os núcleos estavam ativados.

Figura 8: Sistema esquemático do Dispositivo 1 utilizado para suporte dos núcleos. A- Peça de Teflon utilizada como suporte dos núcleos; B- Alça de alumínio utilizada para a manipulação do sistema; C- Tampa de Teflon utilizada para evitar o deslocamento dos núcleos; D - Coelho.

- **Dispositivo 2.**

Foi desenvolvido a partir de um cilindro de material teflon, de diâmetro aproximado de 1,8 cm. Ao centro deste cilindro fez-se um corte sagital obtendo dois arcos de medidas iguais. Usando a superfície plana destes arcos formados foram feitas cavidades dispostas em quatro colunas e cinco linhas para depósito dos núcleos (Figura 9), posteriormente os dois semicilindros foram aderidos um ao outro de tal forma que cada núcleo permanecesse em uma cavidade e não houvesse deslocamento dos mesmos durante a irradiação no reator.

Figura 9: Sistema esquemático do dispositivo 2 utilizado para suporte dos núcleos. Da esquerda para direita: Cilindro de Teflon; corte sagital do cilindro; cavidades dispostas em “matriz” (linhas e colunas) para acomodação dos núcleos.

- **Dispositivo 3**

Foi desenvolvido a partir de um cilindro de material alumínio, de diâmetro aproximado de 1,8 cm. Ao centro deste cilindro fez-se um corte sagital obtendo dois arcos de medidas iguais. Usando a superfície plana de um destes arcos formados, foram feitas cavidades para deposição dos núcleos (figura 10). Para garantir a posição fixa dos núcleos dentro do suporte, o mesmo foi selado com uma folha fina (0,5 mm) de alumínio.

Figura 10: Imagem do dispositivo 3 feito de alumínio.

4.5 Medida da atividade do núcleo do Irídio-192

A atividade dos núcleos foi medida utilizando-se uma câmara de ionização a gás, tipo poço, do fabricante Capintec, modelo CRC-15R. Foram feitas 3 medidas de atividade para cada núcleo e realizado uma média de atividade.

4.6 Encapsulamento do núcleo em titânio por soldagem a laser

O núcleo radioativo (liga de irídio-platina) deve ser inserido no encapsulamento de titânio e selado em ambas as extremidades. O processo foi realizado em laboratório para manipulação de fonte radioativa localizado no CTR (Centro de Tecnologia das Radiações), o qual possui uma capela com exaustão, para que se possa trabalhar com o material irradiado (figura 14). O procedimento, consistia em se inserir, com a ajuda de uma pinça, a liga de irídio-platina de 3 mm de comprimento dentro de um cilindro de titânio com 0,5 mm de diâmetro e comprimento de 5,0 mm, já selado em uma das extremidades (figura 12).

Pensando na organização de todo o processo, as cápsulas de titânio, seladas em um dos lados, foram colocadas em um suporte de acrílico, para facilitar a acomodação dos núcleos na cápsula de titânio. O equipamento para soldagem utiliza uma fonte laser da empresa Unitek Miyachi Laser Company, modelo LW 15A - 2T, que opera a 15 W de potência. Essa fonte transmite de 1 a 30 pulsos/segundo, porém, para selagem, foi utilizado 1 pulso/segundo; o comprimento de onda do laser está na faixa de 1064 nm. O aparato possui um microscópio focado na região de soldagem, onde se possa visualizar a solda em questão (figura 11).

Pelo fato de o titânio reagir muito rapidamente com o oxigênio quando submetido a altas temperaturas, foi necessário, na região da solda, inserir um gás que consuma oxigênio, para que este não reaja com o titânio e cause imperfeições na soldagem. Para tanto, foi utilizado um cilindro de gás argônio (Ar) com 3L/min de vazão.

Tanto a técnica de selagem quanto o equipamento operacional utilizado foram desenvolvidos pelo MSc. Anselmo Feher. Foi escolhido selar os núcleos provenientes da irradiação pelo dispositivo 1 por estarem com menor atividade, e assim, resultando menor dose aos pesquisadores. Foram selados 8 núcleos. Os núcleos restantes, obtidos da irradiação pelos outros dispositivos e também pelo dispositivo 1, foram armazenados em blindagens para posterior descarte.

Figura 11: A: Fonte Laser; B: Aparato de soldagem; C: Instrumentos usados no processo.

Figura 12: Cápsulas de titânio; imagem da região da soldagem.

4.7 Testes de estanqueidade segundo a norma *ISO-9978*

Antes da realização dos testes de estanqueidade foi necessária uma descontaminação superficial das sementes, feita com imersão em ultrassom por 30 minutos, pois durante a soldagem o núcleo radioativo pode entrar em contato com o revestimento, contaminando o mesmo.

Os testes de estanqueidade recomendados pela norma *ISO-9978*[51] foram realizados em dissertação de mestrado do MSc. João Augusto Moura e seus resultados, que foram utilizados para realização dos testes de estanqueidade, são para uma semente com as mesmas características de encapsulamento que a semente de irídio-192 utilizada neste trabalho, porém com seu núcleo formado em prata com iodo-131 adsorvido[1][51].

Segundo os resultados apresentados por MOURA (2009)[1], o melhor método para ser realizado para teste de estanqueidade seria o ensaio com água destilada a temperatura ambiente ($20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$) com imersão por 24 horas e, excedendo a norma, aplicação simultânea de ultrassom por 10 minutos.

Tanto o teste da lavagem quanto o teste da estanqueidade foram realizados da seguinte forma:

Cada semente foi separada em um tubo de ensaio de acrílico e colocada em um suporte de madeira acoplado ao aparelho de ultrassom. Em cada tubo de ensaio, foi inserido 2 ml de água destilada, e então foi usado o ultrassom pelo tempo correspondente a cada teste. Depois de realizado e esperado o tempo individual requerido, foi feita a medição da água destilada de cada tubo de ensaio por dois detectores distintos, detector de NaI(Tl), ambos da marca Capintec modelo CRC-15W, para a verificação de vazamento de material radioativo. Todo o processo, desde a inserção de água destilada nos tubos de ensaios até a medição de suas atividades, foi realizado três vezes.

Figura 13: Suporte de madeira acoplado no aparelho de ultrassom com blindagens de chumbo

Figura 14: Capela para manipulação da material radioativo

4.8 Medida da atividade da fonte

Realizado todo o processo de confecção da semente, é necessário medir a atividade desta fonte produzida. A medida foi realizada pela câmara de ionização pressurizada marca Capintec, modelo CRC-15R.

A relação entre a medida de atividade teórica e a medida empírica da semente produzida segue a Lei do Decaimento Radioativo:

$$A = A_0 e^{-\lambda t} \quad (2)$$

Onde:

A = Atividade final após um intervalo de tempo;

A_0 = Atividade inicial presente;

λ = constante de decaimento $\frac{\ln(2)}{T_{1/2}}$, onde $T_{1/2}$ é a meia-vida de cada isótopo;

t = intervalo de tempo [57].

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O fio fornecido pela empresa Goodfellow, possui 0,25 mm de diâmetro e consiste de um núcleo de Ir- Pt (25/75) e de um revestimento de platina 100%.

Pela técnica de difração e fluorescência de raios-X (WDFRX), os resultados interpretados por meio das intensidades (kcps) dos espectros obtidos evidenciam que a amostra é constituída por uma capa de platina (AM-1) de alta pureza (99,9%) e um núcleo, composto por Irídio-Platina (AM-2), no qual a Platina é o elemento majoritário. Além disso, foi notado que a solução de água-régia não dissolveu o núcleo (a liga de Ir-Pt), uma vez que, no espectro da amostra solubilizada (AM-3) são identificadas apenas linhas características de Platina, como o resultado obtido por AM-1.

A diferença nas intensidades entre as amostras AM-1, AM-2 e AM-3 se devem ao espalhamento e absorção dos raios X primário, causados pelo substrato e quantidade de amostra. Na amostra AM-1, utilizou-se 0,76 g e na AM-2, 0,08 g, ambas sobre substrato de acrílico. Na AM-3, 100 µL de solução sobre substrato de polipropileno. Na Figura 15, se pode verificar que a presença de Irídio ocorre apenas na AM-2.

Figura 15: Espectros de WDXRF da amostra de Irídio-Platina

Na tabela 2, estão apresentados resultados obtidos pela análise, e que estão representados na Figura 15.

Tabela 2 – Resultados da análise de WDREX obtida da amostra de Ir-Pt.

Amostra/Elemento	AM-1(%)	AM-2 (%)	AM-3 (%)
Pt	99,9±0,1	99,9±0,1	76,7±0,1
Ir	***	23,3±0,1	***

*** = Não detectado

A análise obtida por M.E.V foi efetuada no núcleo do fio (aparelho – M.E.V. Phillips XL-30), para tanto, foi necessário imergir o fio em nitrogênio líquido para que se pudesse romper o encapsulamento de platina de alta pureza sem danificar o núcleo, permitindo a análise do mesmo. Abaixo segue a imagem (Figura 16) obtida do fio após ruptura em nitrogênio. Esta imagem nos mostra a topografia da amostra, O ícone vermelho se refere ao encapsulamento, e o ícone azul se refere ao núcleo (liga Ir-Pt).

Figura 16: Micrografia do fio de Irídio-platina após ruptura de sua capsula de Platina em nitrogênio líquido.

Esta análise nos mostrou, além da composição elementar da amostra, o percentual do peso de cada elemento constituinte da amostra e o percentual atômico de cada elemento (que nos fornece o percentual de um tipo de átomo com relação ao total número de átomos da amostra). Os dados são relativos à parte interna do fio, que corresponde à liga irídio-platina e não ao encapsulamento de platina. Os resultados obtidos estão representados na tabela 3.

Tabela 3: Resultados semiquantitativos. Análise M.E.V.

Elemento	Porcentagem Mássica (%)	Porcentagem Atômica (%)
Irídio	25,35	25,64
Platina	74,65	74,36

Os três dispositivos foram confeccionados pela oficina mecânica do IPEN e os núcleos foram irradiados. As tabelas 4, 5 e 6 as figuras 17, 18 e 19 referem-se, respectivamente, às atividades medidas de cada núcleo e a representação destas atividades de acordo com o dispositivo proposto.

- **Dispositivo 1**

Abaixo seguem os resultados obtidos das atividades dos núcleos que foram irradiados a partir do dispositivo 1.

Tabela 4: Determinação da homogeneidade de ativação dos núcleos obtida pelo dispositivo 1.

Núcleos	Medida 1 (μCi)	Medida 2 (μCi)	Medida 3 (μCi)	Média (μCi)	Desvio padrão
1	284	283	284	284	0,577
2	214	213	215	214	1,000
3	277	276	277	277	0,577
4	217	218	218	218	0,577
5	250	252	250	250	1,155
6	300	300	299	300	0,577
7	219	219	220	219	0,577
8	252	252	251	252	0,577
9	215	216	215	215	0,577
10	227	227	227	227	0,000
11	204	205	204	204	0,577
12	266	266	266	266	0,000
13	194	193	194	194	0,577
14	224	224	224	224	0,000
15	215	216	216	216	0,577
16	229	229	228	229	0,577
17	220	221	220	220	0,577
18	214	213	214	214	0,577

Figura 17: Determinação da homogeneidade de ativação dos núcleos obtida pelo dispositivo 1.

Pelo Dispositivo 1, obtivemos as medidas de atividades com variação máxima de atividade de 35,1% em relação a média das atividades obtidas.

- **Dispositivo 2**

Abaixo seguem os resultados obtidos das atividades dos núcleos que foram irradiados a partir do dispositivo 2.

Tabela 5: Determinação da homogeneidade de ativação dos núcleos obtida pelo Dispositivo 2.

Núcleos	Medida 1 (μCi)	Medida 2 (μCi)	Medida 3 (μCi)	Média (μCi)	Desvio padrão
1	221	221	220	221	0,577
2	271	270	269	270	1,000
3	248	246	245	246	1,528
4	244	245	245	245	0,577
5	261	258	255	258	3,000
6	241	242	242	242	0,577
7	241	241	239	241	1,155
8	243	245	247	245	2,000
9	264	265	265	265	0,577
10	264	265	265	265	0,577
11	217	217	222	217	2,887
12	214	213	213	213	0,577
13	227	222	223	223	2,646
14	243	243	241	243	1,155
15	246	249	247	247	1,528
16	240	241	240	240	0,577
17	244	243	243	243	0,577
18	226	227	227	227	0,577
19	219	218	220	219	1,000
20	258	258	258	258	0,000

Figura 18: Determinação da homogeneidade de ativação dos núcleos obtida pelo Dispositivo 2.

Para o dispositivo 2 obtivemos as medidas das atividades com variância máxima de 12,3% em relação a média das atividades.

- **Dispositivo 3**

Abaixo seguem os resultados obtidos das atividades dos núcleos que foram irradiados a partir do dispositivo 3.

Tabela 6: Determinação da homogeneidade de ativação dos núcleos obtida pelo Dispositivo 3.

Núcleos	Medida 1 (μCi)	Medida 2 (μCi)	Medida 3 (μCi)	Média (μCi)	Desvio padrão
1	723	722	721	722	1,000
2	728	729	727	728	1,000
3	787	787	788	787	0,577
4	668	668	667	668	0,577
5	664	663	665	664	1,000
6	724	722	723	723	1,000
7	800	797	799	799	58,043
8	710	708	710	710	1,155
9	593	593	594	593	0,577
10	625	626	625	625	0,577
11	773	774	773	773	0,577
12	676	676	675	676	0,577
13	617	619	617	617	1,155
14	696	696	696	696	0,000
15	684	682	684	684	1,155
16	712	710	712	712	1,155
17	732	730	731	731	1,000
18	709	710	708	709	1,000
19	640	641	640	640	0,577
20	704	705	705	705	0,577
21	647	648	649	648	1,000
22	750	751	750	750	0,577
23	731	729	730	730	1,000
24	777	776	777	777	0,577
25	703	704	703	703	0,577

Figura 19: Determinação da homogeneidade de ativação dos núcleos obtida pelo dispositivo 3.

Pelo Dispositivo 3, obtivemos as medidas de atividades com variância máxima de atividade de 11,4% em relação a média das atividades.

Nos dispositivos 1 e 2 foi utilizado o material Teflon como composição do mesmo. Notou-se que os núcleos não mantiveram suas posições iniciais pelo fato de o teflon não suportar a influência de radiação, comprometendo sua estrutura. Porém, foi observado uma relativa melhora no que se diz respeito à dispersão das medidas das atividades obtidas no lote de núcleos do dispositivo 2 em comparação com o dispositivo 1. Esse resultado mostra que, mesmo o teflon não suportando a influência de radiação nos dois casos, a posição em que foram dispostos os núcleos durante a irradiação no dispositivo 2, forneceu melhores resultados do que a posição em que foram dispostos no dispositivo 1.

O alumínio foi utilizado para confecção do dispositivo 3. Como ele não altera sua estrutura quando submetido à radiação, foi notado bons resultados quanto à homogeneidade e ativação do lote dos núcleos irradiados, pois, dessa maneira, conseguiu-se manter uma posição fixa dos núcleos durante a irradiação.

A leitura das atividades obtidas a partir do processo de lavagem superficial não apresentou nenhuma atividade presente na água em qual foi lavada as sementes, mostrando a não contaminação superficial do encapsulamento, durante o processo de soldagem.

O teste de estanqueidade realizado apresentou atividade cerca de 1000 vezes menor do que a exigida pela norma *ISO-9978*[51], na qual o valor máximo de atividade permitida na água após lavagem não exceda 185 Bq (5 nCi), mostrando que não há vazamento de material radioativo.

Os núcleos que foram selados e submetidos aos testes de estanqueidade tiveram suas atividades medidas pela câmara de ionização marca Capintec, modelo CRC-15.

Suas atividades medidas em 13/03/2013, data de medição das sementes, foram comparadas ao valor teórico das atividades, obtido pela equação 3. Para tanto, foi utilizado o tempo de 239 dias, correspondente ao intervalo de tempo entre a medição dos núcleos em 16/07/2012 até a medição destes núcleos encapsulados (sementes) em 13/03/2013.

Em 16 de julho de 2012, os núcleos apresentavam as seguintes atividades:

Tabela 7: Atividades dos núcleos em 16/07/12

Núcleos	Medida (μCi)
1	215
2	204
3	214
4	217
5	220
6	214
7	229
8	219

Tabela 8: Atividades das sementes em 13/03/13- medida teórica

Sementes	Medida (μCi)
1	22,9
2	22,9
3	23,5
4	23,6
5	23,3
6	24,6
7	21,9
8	23

Tabela 9: Atividades das sementes em 13/03/2013 – medida prática

Sementes	Medida 1 (μCi)	Medida 2 (μCi)	Medida 3 (μCi)	Média (μCi)	Desvio padrão
1	22,7	20,3	21,4	21,5	1,2014
2	23	21,1	21,1	21,7	1,0970
3	23,4	21,7	22	22,4	0,9074
4	23,2	21,7	23,3	22,7	0,8963
5	22,8	21,2	21	21,7	0,9866
6	24,2	22,5	22,4	23,0	1,0116
7	21,5	20,1	19,7	20,4	0,9452
8	24	22,6	22,1	22,9	0,9849

Como esperado, após a selagem da semente, a cápsula de titânio não atuou como blindagem de atividade. Comparando as atividades teóricas e práticas medidas, pode se considerar válida a semente produzida.

6 CONCLUSÃO

Observando os resultados obtidos pelas de análise WDFRX e M.E.V, nota-se que o fio obtido pela empresa GoodFellow não apresentou impurezas que possam comprometer o seu uso em braquiterapia. Apenas foram encontrados os elementos desejados, irídio e platina. As porcentagens encontradas de cada constituinte do fio foram muito próximas dos dados fornecidos pela empresa, com variação menor que 5%.

As análises de ativação dos núcleos feitas pelos dispositivos 1, 2 e 3 mostraram que ativação é aprimorada em função da posição dos núcleos durante a irradiação, posição que é dependente da conservação de estrutura do material quando submetido à radiação.

Há de se ressaltar a existência de várias incertezas neste processo, não quantificadas, que podem colaborar para uma dispersão elevada dos valores, como incertezas da câmara de ionização, no fluxo de nêutrons, períodos de irradiação, incertezas nas massas dos núcleos e comprimento dos mesmos, considerando que o material é ativado pelo número de átomos presentes, e uma pequena diferença (ordem de mm) entre essas medidas, fornecerão diferentes atividades.

A soldagem realizada para selagem do material radioativo se mostrou, segundo a norma de estanqueidade *ISO-9978*, satisfatória, apresentando resultados de atividade quase nulos, com valores inferiores ao que a norma se refere (185 Bq)[51].

Por ser um trabalho inédito, como trabalhos futuros, deve-se desenvolver ou adaptar um processo de corte do fio de irídio com massa e formato o mais homogêneo possível; realização dos testes mecânicos e térmicos requeridos pela norma *ISO-2919* para classificação de fontes seladas utilizadas em braquiterapia; análise espectral das energias que emanam das sementes de irídio-192; levantamento de parâmetros dosimétricos, questões que não foram encontradas em literatura e de suma importância para metrologia e dosimetria destas fontes.

Na parte clínica, deve ser estudada a mensuração acurada das atividades, para que estes valores possam se adequar aos de planejamentos utilizados para os implantes, e, para futuras comercializações, as sementes de irídio-192 podem ser agrupadas em lotes menores por faixa de atividade aparente, com boa homogeneidade, se adequando ao tratamento a que se destina.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] MOURA, J.A. **Estudo e desenvolvimento de metodologia para controle e qualidade em processo de produção de fontes seladas de iodo-125 para aplicação em braquiterapia.** 2009. Dissertação (Mestrado)- Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo
- [2] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer. Disponível em: www.who.int/cancer Acesso em: 13 ago. 2013.
- [3] SIEGEL, R.; WARD, E.; BRAWLEY, O.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *A cancer journal for clinicians*, vol. 61, no. 4, p. 212–236, 2011.
- [4] INSTITUTO NACIONAL DO CANCER .Estimativa 2012. Incidência de Câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro, 2011.
- [5] WORLD CANCER REPORT 2008. Disponível em: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf Acesso em 05 fev. 2012.
- [6] INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER .Globocan 2008 . Fast Stats - World. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp#INCIDENCE1> Acesso em 09 nov. 2012.
- [7] WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Cancer. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/%3E>, Acesso em 09 nov. 2012.
- [8] ROSTELATO, M. E. C. M. **Preparação de fontes de irídio-192 para uso em braquiterapia.** 1997. Dissertação (Mestrado)- Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.
- [9] ZEITUNI, C.A. **Dosimetria de fontes de iodo-125 aplicadas em braquiterapia.** 2008. Tese (Doutorado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.
- [10] TOMÉ, C. Linfoma não -Hodgkin aparece pela primeira vez nas estimativas de câncer. Disponível em: <http://www.estadao.com.br/noticias/impreso,cancer-afetara-1-milhao-de-brasileiros-nos-proximos-2-anos-aponta-inca-,802632,0.htm> Acesso em 26 fev. 2013.
- [11] PASTERNAK, J.J. **O Sistema Visual humano.** 1999, p. 308 – 310. Genética Molecular Humana.
- [12] PEDROSA, I. **A Estrutura do Olho Humano.** 2009, pp. 39 – 40. Da cor à cor inexistente.
- [13] Instituto Nacional do Câncer. **TNM: Classificação de tumores malignos.** Rio de Janeiro. 6º ed p. 254 - 258. 2004.

- [14] AMENDOLA, B.; ET AL. Analysis of treatment results in 36 children with retinoblastoma treated by scleral plaque irradiation. **Journal of Radiation**. vol. 17, p. 63–70, Jan. 1989.
- [15] CRAWFORD, J. B. Conjunctival tumors. **Duane's Clinical ophthalmology**. p 1–10. 1995.
- [16] COSTA, L. **Oncologia ocular**. Medicina. Ribeirão Preto, pp. 74–75, 1997.
- [17] SHIELDS, J. A. Tumors of the uveal tract. **Duane's Clinical ophthalmology**. p.1–15. 1995.
- [18] ELLSWORTH, C. A.; BOXRUD, R.M. ; Retinoblastoma. **Duane's Clinical ophthalmology**. p. 1–19. 1995.
- [19] RODRIGUES, K. E. S.; LATORRE, M. D. R. D. O.; CAMARGO, B. Delayed diagnosis in retinoblastoma. **Jornal de pediatria**. vol. 80, no. 6, pp. 511–6, 2004.
- [20] SOUZA, C. D.; ROSTELATO, M. E. C. M. ; ZEITUNI, C.A. ; MOURA, J.A. ; MOURA, E.S. ; FONSECA, K.; FEHER, A. Analysis of the necessary radioprotection procedures in manufacture of iodine-125 sources used in brachytherapy: A preliminary study. **Progress in Nuclear Energy**. vol. 53, no. 1, pp. 66–72, Jan. 2011.
- [21] ABOUZEID, H.; MOECKLI, R.; GAILLARD, M.C.; BECK-POPOVIC, M. ; PICA, A.; ZOGRAFOS, L.; BALMER, A.; PAMPALLONA, S.; MUNIER, F.M.(106)Ruthenium brachytherapy for retinoblastoma. **International journal of radiation oncology, biology, physics**. vol. 71, no. 3, p. 821–8, Jul. 2008.
- [22] GIORDANI, R. S. D. A. J. Ruthenium -106 brachytherapy for uveal melanomas- Preliminary results: A single institutional experiences. **Radiol. Bras**. pp. 105–111, 2007.
- [23] G. LUXTON, M. A. ASTRAHAN, P. E. LIGGETT, D. L. NEBLETT, D. M. COHEN, and Z. PETROVICH. Dosimetric calculations and measurements of gold plaque ophtalmic irradiators using iridium-192 and iodine-125 seeds. vol. 15, no. February, p. 167–176, 1997.
- [24] LEDDICOTTE, G. W. The Radiochemistry of iridium. **Nuclear Science Series, NAS-NS 3045**. 1961.
- [25] CASEBOW, M. The Calculation and Measurement of Exposure Distributions from Co-60 Ophthalmic Applicators. **British Journal of Radiology**. vol. 44, p. 618–624, 1971.
- [26] CHAN, G.; ROTMAN, B.; RANDALL, M. Computerized Dosimetry of Co-60 Ophthalmic Applicators. **Journal of Radiology**. vol. 103, p. 705–707, 1972.
- [27] A. SANCHEZ. **Projeto e confecção de simuladores oftálmicos**. 2006. Tese (Doutorado)- Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

- [28] GODDEN, T. J. **Physical Aspects of Brachytherapy**. Medical Physics Handbooks 19, 1981.
- [29] NATH, R. New Directions in Radionuclide Sources for Brachytherapy. **Seminars in radiation oncology**, vol. 3, no. 4, p. 278–289, Oct. 1993.
- [30] ROSTELATO, M. E. C. M. R.; Rela, P.; ZEITUNI, C.A.; Feher, A. Development and production of radioactive sources used for cancer treatment in Brazil. **Nukleonika**, vol. 53, no. October 2008, 2008.
- [31] NORMAN, S. Iridium-192 as a Radium Substitute. **Am. J. Roentgenol. Radium Ther.**, vol. 93, pp. 170–178, 1965.
- [32] OLIVEIRA, F. M. A. T. V.C .; SOARES. W.E.; SALVAJOLI, V.V.; PERES, O.; Morales, F.C.; FUSIJAWA, S. Iridium, terapia versátil, táticas e técnicas. **Radiol. Bras.**, vol. 15, pp. 44–48, 1982.
- [33] VERHAGEN, J.; DIJIK, F.; THIEREN, E.; AALBERS, H.; SEUNTJENS, A. Calibration of Low Activity Ir-192 Brachytherapy Sources in Terms of Reference Air Kerma Rate with Large Volume Spherical Ionization Chambers. **Phys. Med. and Biol.**, p. 2071–2082, 1992.
- [34] LEDDICOTTE, G.W. The Radiochemistry of Platinum. **Nuclear Science Series, NAS-NS 3045**, 1961.
- [35] ROSTELATO, M. E. C. M. **Estudo e desenvolvimento de um nova metodologia para confecção de sementes de iodo-125 para aplicação em braquiterapia**. 2005. Tese (Doutorado)- Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.
- [36] STALLARD, H. Malignant melanoma of the choroid treated with radioactive applicators. **Ann Royal Coll .Surg. Engl**, vol. 29, pp. 170–182, 1961.
- [37] G. J. Chan, B; Rotman, M.; Randall, “Computerized Dosimetry of co-60 Ophthalmic Applicators,” *journal of radiology*, vol. 103, pp. 705–707, 1972.
- [38] STALLARD, H. Radiotherapy for malignant melanoma of the choroid. **British Journal of Ophthalmol.**, vol. 50, p. 147–155, 1966.
- [39] SCHLINGER, P.; BRUNIN, F. External radiotherapy for carcinoma of the eyelid: report of 850 cases treated. **International journal of radiation oncology, biology and physics**, vol. 34, no. 7, 1996.
- [40] RIVARD, M. J.; MELHUS, C. S.; SIOSHANSI, S.; Morr, J. The impact of prescription depth, dose rate, plaque size, and source loading on the central axis using 103Pd, 125I, and 131Cs. **Brachytherapy**, vol. 7, no. 4, pp. 327–35, 2008.
- [41] RIVARD, J. F.; COURSEY, M. J.; DEWERD, B. M.; HANSON, L. A.; HUQ, W. F.; IBBOTT, M. S.; MITCH, G. S.; NATH, M. G.; WILLIAMSOM, R. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. **Medical Physics** 31, p. 633–674, 2004.

- [42] P. F. LOMMATZCH, Results after-irradiation of choroidal melanomas:20 years`experience. *Brit. J. Ophthalmol.*, vol. 101, pp. 713–717, 1983.
- [43] DIAS, R.S.; GIORDANI, A.J.; ERWENNE, C.M.; COMODO, H.R.; TEIXEIRA, L.F.;SEGRETO,R.A. **Braquiterapia com rutênio-106 em malenomas uveais**. vol. 40, no. 2, pp. 105–111, 2007.
- [44] CHENERY, P. J.; JAAP, S.G.A.; FITZPATRICK, B. Dosimetry of radioactive gold grains for the treatment of choroidal melanoma. **British Journal of Radiology**, vol. 56, pp. 415–420, 1983.
- [45] PACKER, M.; ROTMAN, S. Radiotherapy of choroidal melanoma with iodine-125. p. 582–590, 1980.
- [46] VALCÁRCEL,F.; VALVERDE, S.; CÁRDENES, H.; CAJIGAL, C.; Magallón, R.; REGUEIRO, C.; ENCINAS, J. L.; ARAGÓN,G. Episcleral iridium-192 wire therapy for choroidal melanomas. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, vol. 30, no. 5. pp. 1091–7, 01-Dec-1994.
- [47] BRADY, L. W.; HERNANDEZ, J. C. Brachytherapy of choroidal melanomas. **Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]**, vol. 168, no. 2. pp. 61–5, Feb-1992.
- [48] FEHER,A. **Desenvolvimento de Procedimento Utilizando Processo de Soldagem Plasma Para Confeção de Sementes de Iodo-125**. 2006. Dissertação (Mestrado)- Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, são Paulo.
- [49] MODENEI, P.;MARQUES,P. Introdução aos processos de soldagem. **Material didático do Curso de Soldagem I**, 2000.
- [50] INTERNATIONAL STANDARD ORGANIZATION.(**ISO 2919**) **Radiation protection – sealed radioactive sources – General requirements and classification**. 1992.
- [51] INTERNATIONAL STANDARD ORGANIZATION. (**ISO 9978**) **Radiation protection – sealed radioactive sources – leakage test methods**.1992.
- [52] DEDAVID, B.A. **Microcopia eletrônica e varredura. Aplicações e preparação de amostras**. Porto Alegre , 2007.
- [53] SCAPIN, M.A. **Aplicação da difração e fluorescência de raios -X(WDFRX): Ensaios em argilominerais**. 2003. Dissertação (Doutorado)- Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.
- [54] REATOR IEA-R1.INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES. Disponível em: <www.ipen.br/sitio> acesso em mar.2013.
- [55] NUDAT 2.6.Chart of Nuclides. disponível em: <<http://www.nndc.bnl.gov/nudat2/chartNuc.jsp>> acesso em mar. 2013.

- [56] SEEMAN-EGGEBERT,H.; PFENNIG,W.; MUNZEL, G.; KLEWE-NEBENIUS,H.Chart of Nuclides. **Karlsruhe** , 1981.
- [57] E. OKUNO,E. **Física para ciências biológicas e biomédicas**.p 42-44. São Paulo. 1982.