



**INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES**  
Autarquia Associada à Universidade de São Paulo

**Padronização do dosímetro Fricke gel aplicado em dosimetria 3D em  
radioterapia utilizando um CT óptico**

**PAULO VICTOR DOS SANTOS TAVARES**

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

**Orientadora:  
Profa. Dra. Leticia Lucente Campos Rodrigues**

**São Paulo  
2021**

**INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES**  
**Autarquia Associada à Universidade de São Paulo**

**Padronização do dosímetro Fricke gel aplicado em dosimetria 3D em  
radioterapia utilizando um CT óptico**

**Versão Corrigida**

**Versão Original disponível no IPEN**

**PAULO VICTOR DOS SANTOS TAVARES**

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

**Orientadora:  
Profa. Dra. Leticia Lucente Campos  
Rodrigues**

**São Paulo  
2021**

Fonte de Financiamento: Bolsa de estudos CNEN 01342.002186/2019-41; Projeto Temático FAPESP. 2018/05982-0; Projeto Universal CNPq: 426513/2018-5.

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Como citar:

DOS SANTOS TAVARES, P. V. ***Padronização do dosímetro Fricke gel aplicado em dosimetria 3D em radioterapia utilizando um CT óptico***. 2021. 103 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Nuclear), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN, São Paulo. Disponível em: <<http://repositorio.ipen.br/>> (data de consulta no formato: dd/mm/aaaa)

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de geração automática da Biblioteca IPEN, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

<p>dos Santos Tavares, Paulo Victor      Padronização do dosímetro Fricke gel aplicado em dosimetria 3D em radioterapia utilizando um CT óptico / Paulo Victor dos Santos Tavares; orientadora Leticia Lucente Campos Rodrigues. -- São Paulo, 2021. 103 f.</p> <p>Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Nuclear (Aplicações) -- Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2021.</p> <p>1. Fricke gel. 2. Dosimetria 3D. 3. Radioterapia. 4. CT óptico. I. Campos Rodrigues, Leticia Lucente, orient. II. Título.</p>
---

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra. Profa. Letícia L.C Rodrigues, pela orientação, apoio e confiança. Agradeço imensamente a oportunidade de crescimento pessoal e profissional que obtive nesses anos de mestrado.

Ao Dr. Prof. Orlando Rodrigues Jr. pela coorientação, amizade e confiança. Serei grato por todo o apoio e ensinamentos que me permitiram a realização do projeto.

Ao IPEN, na pessoa do Sr. Superintendente Dr. Wilson A. Parejo Calvo, pela oportunidade de execução desse trabalho.

À Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), pela bolsa de estudos que me permitiu dedicação exclusiva à pesquisa.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo suporte financeiro.

À Dra. Profa. Linda Viola Caldas pelo suporte e ajuda com as compras relacionadas aos reagentes utilizados nas experiências do projeto.

À Sra. Eng<sup>a</sup> Elizabeth S. R. Somessari, do Centro de Tecnologia das Radiações (CTR) do IPEN, pelas irradiações das amostras, pela ajuda e esclarecimento de dúvidas.

Ao Dr. Alberto Saburo Todo, professor e vizinho de sala, agradeço pela amizade, conselhos e as ótimas conversas durante o café em que compartilhava suas experiências.

Ao MSc Mateus Savi, pela ajuda e ensinamentos sobre as impressões 3D, apoio e amizade.

Ao MSc. Daniel Villani, pelo apoio, ajuda, sugestões e amizade durante o projeto.

À Skarlet, por mesmo distante estar presente, por poder conversar e nos mais simples dos assuntos demonstrar apoio, me sinto grato e é um imenso prazer de tê-la conhecido.

Aos amigos das aulas: Marcela, Aline e Jânio, pela amizade, pelas conversas, ajuda, apoio e as ótimas companhias durante os almoços no Bandeirão.

Aos meus pais João e Adja, por me dá suporte, apoio e sempre me incentivar em vários momentos da minha vida.

Ao meu irmão João, quem me apresentou a área da Física Médica.

Ao meu amigo e irmão Wagner, por me apoiar e ajudar sempre, também por me hospedar sempre que ia a Sergipe.

À minha Tia Aida, por me recepcionar quando cheguei em São Paulo, pelo carinho de sempre e por me acolher como um filho.

À amiga Gabrielly, amiga desde a graduação sou extremamente grato pelo suporte no início de minha transferência para São Paulo e ao IPEN.

Ao amigo Leonardo, que conheci quando morava na república e se tornou um grande amigo aqui em São Paulo, agradeço bastante pela amizade.

À Paola, pessoa incrível, que veio de outro país para realizar o sonho aqui, imenso prazer tê-la conhecido, agradeço pela amizade e por ser uma excelente companhia com quem divido apartamento.

Ao Felipe, excelente amigo conhecido na república e que agora dividimos apartamento, obrigado pela amizade.

À Paula, uma grande amiga e companheira em que divido moradia, obrigado pela amizade, conversas e a companhia.

A todos do GMR/IPEN, que de maneira direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho.

*“A ciência é muito mais que um corpo de conhecimento. É uma maneira de pensar.” Carl Sagan*

# **PADRONIZAÇÃO DO DOSÍMETRO FRICKE GEL APLICADO EM DOSIMETRIA 3D EM RADIOTERAPIA UTILIZANDO UM CT ÓPTICO**

**Paulo Victor dos Santos Tavares**

## **RESUMO**

A tomografia computadorizada óptica surgiu como alternativa para avaliação de soluções em gel para dosimetria tridimensional. A avaliação por tomografia computadorizada óptica funciona realizando uma medida da solução antes da irradiação e outra após irradiação, e, a partir daí é realizada a reconstrução das imagens. Com as imagens reconstruídas é possível avaliar a variação de atenuação entre as duas medidas e relacionar com a dose depositada no material. Um dos modos iniciais da dosimetria tridimensional foi a avaliação dos dosímetros em gel com técnicas de ressonância magnética, devido às propriedades magnéticas da solução serem alteradas quando expostas à radiação ionizante. Porém, nem todos os setores de radioterapia conseguem ter disponível um equipamento de ressonância magnética unicamente para esta aplicação. A solução Fricke gel foi modificada para ser uma solução radiocrômica, isto é, sofre alterações em sua densidade óptica em função da dose depositada. O alaranjado de xilenol adicionado na solução Fricke gel se torna um indicador de íons férricos ( $\text{Fe}^{3+}$ ), que são originados pela oxidação resultante da irradiação da solução. Na avaliação da solução empregando a técnica de espectrofotometria é possível identificar dois comprimentos de onda correspondentes aos íons ferrosos de origem da solução e dos íons férricos originados pela radiação. Este trabalho tem como objetivo padronizar a solução Fricke gel para avaliação em tomografia computadorizada óptica como meio para dosimetria tridimensional. Para que fosse realizada a padronização foi necessário estabelecer três parâmetros: uma densidade óptica inicial e final ideal para evitar a presença de artefatos por refração da luz; parâmetros ideais para o método de reconstrução das imagens da solução; o tempo de medida após irradiação para que a oxidação induzida pela radiação ocorra em todo o volume. Para a padronização as soluções Fricke gel foram irradiadas com radiação gama do  $^{60}\text{Co}$  por um equipamento Gammacell com capacidade de irradiação isotrópica. Assim, foi realizada a alteração na concentração de alaranjado de xilenol, sendo encontrada a concentração de 0,01 mM, a qual não apresentou artefatos por refração nas imagens e nos valores de atenuação no medidos no centro da solução. Foi utilizado o método de reconstrução OSC-TV por apresentar em trabalhos na literatura resultados com menos ruídos e incertezas reduzidas, resultado replicado neste trabalho. Determinou-se que para a medida posterior à irradiação dessa solução o intervalo entre 1 e 2 h apresenta estabilidade nos valores de atenuação.

Palavras-chaves: Fricke gel, dosimetria tridimensional, radioterapia, CT óptico

# **STANDARDIZATION OF THE MODIFIED FRICKE GEL DOSIMETRY APPLIED FOR 3D DOSIMETRY IN RADIOTHERAPY USING AN OPTICAL CT**

**Paulo Victor dos Santos Tavares**

## **ABSTRACT**

Optical computed tomography was developed as an alternative method for evaluating gel solutions for three-dimensional dosimetry. The evaluation by optical computed tomography is carried out by measuring the solution before and after irradiation and performing the image reconstruction. With the reconstructed images, it is possible to evaluate the attenuation variation between the two measurements and relate it to the dose deposited on the material. One of the initial modes of three-dimensional dosimetry was the evaluation of gel dosimeters using magnetic resonance techniques, due to the solution's magnetic properties being altered when exposed to ionizing radiation. However, not all radiotherapy sectors are able to have a magnetic resonance equipment available solely for this application. The Fricke gel solution was modified to be a radiochromic solution, i.e., it undergoes changes in its optical density as a function of the deposited dose. The xylenol orange in the Fricke gel solution becomes an indicator of ferric ions ( $\text{Fe}^{3+}$ ), which are produced by oxidation resulting from irradiation of the solution. In the spectrophotometric evaluation of the solution, it is possible to identify two wavelengths corresponding to the ferrous ions of origin in the solution and the ferric ions originated by radiation. This work aims to standardize the Fricke gel solution for evaluation in optical computed tomography as a method for three-dimensional dosimetry. To carry out the standardization, it was necessary to establish three parameters: an ideal initial and final optical density to avoid the presence of artifacts due to light refraction; ideal parameters for the method of reconstruction of the solution images; the measurement time after irradiation for the oxidation induced by irradiation to occur in the entire volume. The Fricke gel solutions were irradiated with gamma radiation of  $^{60}\text{Co}$  by a Gammacell equipment with isotropic irradiation capacity. The change in the concentration of xylenol orange was performed, finding a concentration of 0.01 mM that did not present artifacts by refraction in the images and in the attenuation, values measured in the center of the solution. The OSC-TV reconstruction method was used to present results with less noise and reduced uncertainties in studies in the literature, a result replicated in this work. It was determined that for the subsequent measurement of the irradiation of this solution, the interval between 1 and 2 h presents stability in the attenuation values.

Keywords: Fricke gel, three-dimensional dosimetry, radiotherapy, optical CT



## Sumário

1. INTRODUÇÃO .....	16
2. OBJETIVOS.....	20
2.1. Objetivos Gerais .....	20
2.2. Objetivos Específicos .....	20
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	21
3.1. Radiobiologia.....	21
3.1.1. Reações Teciduais causadas pela radiação.....	22
3.1.2. Efeitos Estocásticos.....	23
3.1.3. Mecanismo de ação da radiação ionizante .....	24
3.1.3.1. Mecanismo de ação direta da radiação ionizante .....	25
3.1.3.2. Mecanismo de ação indireta da radiação ionizante .....	25
3.2. Câncer e Radioterapia .....	26
3.2.1. Planejamento na radioterapia .....	28
3.2.2. Definição dos volumes .....	29
3.2.3. Objetos simuladores .....	30
3.2.4. Distribuição de Dose em função da profundidade .....	31
3.2.4.1. Porcentagem de dose por profundidade (“ <i>Percentage depth dose</i> ”).....	31
3.2.4.2. Qualidade do feixe e profundidade.....	33
3.2.4.2.1. Dose inicial (“ <i>Buildup</i> ”).....	33
3.2.5. Curvas de Isodose.....	35
3.2.6. Histograma dose-volume (“ <i>dose-volume histogram</i> ”).....	37
3.2.7. Avanço dos sistemas computadorizados de planejamento em radioterapia. 38	
3.2.7.1. Radioterapia conformada 3D.....	39
3.2.7.2. IMRT .....	41
3.2.7.3. Tomoterapia e VMAT .....	42

3.3.	Dosimetria.....	45
3.3.1.	Grandezas dosimétricas.....	45
3.3.1.1.	Exposição .....	46
3.3.1.2.	Dose Absorvida .....	46
3.3.1.3.	Kerma .....	46
3.4.	Dosímetros .....	47
3.4.1.	Classificação dos dosímetros .....	48
3.6.	Dosímetros na forma de gel.....	51
3.6.1.	Solução Fricke Gel.....	52
3.6.2.	Espectrofotometria .....	54
3.6.3.	Tomografia computadorizada óptica.....	55
4.	Material e métodos .....	59
4.1.	Reagentes para preparação das soluções Fricke Gel .....	59
4.2.	Sistema de irradiação .....	59
4.3.	Equipamentos de medição .....	59
4.4.	Preparação das soluções Fricke Gel.....	60
4.5.	Irradiação das amostras.....	61
4.6.	Medições de absorção óptica (AO).....	62
4.7.	Imageamento por tomografia computadorizada óptica.....	62
4.7.1.	Medições realizadas pelo software VistaScan 2.1.12 .....	66
4.7.2.	Reconstrução das imagens pelo software VistaScan 2.1.12.....	67
4.8.	Apresentação dos resultados da tomografia computadorizada óptica .....	68
4.9.	Análise estatística dos resultados.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
5.	Resultados e Discussões.....	72
5.1.	Coloração .....	72
5.2.	Avaliação por absorção óptica.....	75

5.3. Avaliação da presença de artefatos nas soluções analisadas por tomografia computacional óptica .....	81
5.3.1. Avaliação bidimensional .....	81
5.3.2. Comparação da resposta da solução Fricke Gel com concentrações de 0,02 mM e 0,01 mM de alaranjado de xilenol .....	84
5.4. Padronização do método de reconstrução de imagem de tomografia computadorizada óptica para solução Fricke gel com concentração de 0,01 mM de alaranjado de xilenol .....	88
5.5. Estabilidade da resposta da solução Fricke gel com concentração de 0,01 mM de alaranjado de xilenol .....	89
5.6. Padronização da solução Fricke gel com 0,01 mM de alaranjado de xilenol para medidas em tomografia computadorizada óptica.....	92
5.6.1. Reprodutibilidade das soluções e uniformidade da dose .....	92
5.6.2. Resposta de atenuação em função da dose.....	94
5.6.3. Avaliação tridimensional da dose .....	95
6. Conclusões .....	97
7. Referências .....	98

## Lista de Figuras

Figura 1: (Curva a) Modelo linear entre efeito e dose, neste caso não há considerações de efeitos pelo aumento da probabilidade de ocorrência na região de baixas doses. (Curva b) Modelo exponencial considerando aumento da probabilidade de efeitos em baixas doses. (Curva c). Curva que considera limiar de dose para que haja ocorrência de efeitos. ....	22
Figura 2: Ilustração da probabilidade de surgimento de efeitos biológicos estocásticos em função da dose absorvida.....	24
Figura 3: Interação direta de um fóton de radiação X com uma fita de DNA.....	25
Figura 4: Interação de modo indireto de um fóton de radiação X com uma fita de DNA. ....	26
Figura 5: Ilustração sobre a origem de células cancerígenas.....	27
Figura 6: Divisão dos volumes que devem fazer parte do plano de planejamento na radioterapia. ....	29
Figura 7: Pontos de referência que precisam ser definidos para cálculo de porcentagem de dose. ....	32
Figura 8: Comportamento da porcentagem de dose por profundidade a partir da distribuição de dose para diferentes qualidades de feixe de radiação. ....	33
Figura 9: Gráfico comparativo da dose absorvida e o kerma em função da profundidade. ....	35
Figura 10: Exemplos de curvas de isodose. (A) Feixe de $^{60}\text{Co}$ com distância da fonte à superfície (SSD) de 80 cm e tamanho do campo de 10 x 10 cm <sup>2</sup> . (B) Feixe de $^{60}\text{Co}$ com distância da fonte para o eixo (SAD) de 100 cm e profundidade do isocentro de 10 x 10 cm <sup>2</sup> .....	36
Figura 11: Distribuição de isodose em um plano perpendicular para o eixo central do feixe. O valor de isodose está normalizado para 100% no centro do campo. ....	37
Figura 12: Exemplo de histograma dose-volume (DVH) na radioterapia.....	38
Figura 13: Imagens da segmentação da próstata para um planejamento. A próstata, a bexiga e o reto são segmentados de cores diferentes. (A) Corte de imagem lateral. (B) Corte de imagem coronal. (C) Corte de imagem plano. ....	40
Figura 14: BEV da região da próstata a ser tratada. ....	40
Figura 15: Folhas de multicolimação. ....	41

Figura 16: Ajustes das folhas do multicolimador para o tratamento de radioterapia a partir da técnica de IMRT.....	42
Figura 17: Esquema de um equipamento e funcionamento da tomoterapia.....	43
Figura 18: Ajustes realizados no planejamento de VMAT. São apresentados a conformação da dose devido à movimentação das folhas do multicolimador. ....	44
Figura 19: Exemplos de distribuição de dose para 3DCRT, IMRT e VMAT. A região vermelha representa a máxima dose, a região amarela uma dose intermediária e a região azul escura baixas doses. ....	44
Figura 20: Variação da coloração apresentada pela solução de Fricke Gel contendo alaranjado de xilenol, irradiada no intervalo de dose entre 0,5 e 100 Gy. ....	53
Figura 21: (a) Cálculo da distribuição de dose em uma caixa irradiada em quatro campos. (b) Tomografia computadorizada ótica de um Fricke Gel. (c) Comparação de linhas de perfil ao longo das linhas indicadas nas imagens (a) e (b).....	54
Figura 22: (a) Resposta ótica para espectro de absorção de solução Fricke Gel com alaranjado de Xilenol não irradiada e irradiada. (b) Curva de dose-resposta da solução Fricke Gel. ....	55
Figura 23: (a) Representação da lei de Beer. (b) Diagrama de laser de CT ótico. (c) Rotação da amostra durante a análise.....	56
Figura 24: Diferentes tipos de scanners de tomografia ótica computadorizado. (a) e (b) Scanner CT de lasers com movimento de espelhos. (c) e (c) Scanner CT de feixe cônico com fonte de luz difusa e câmara com dispositivo de carga acoplado (CCD). (e) e (f) Scanner CT com lentes telecêntricas. ....	58
Figura 25: Preparação da solução Fricke gel com alaranjado de xilenol. (a) 75% do volume de água misturado com gelatina bovina de 270 BLOOM. (b) Solução de 25% do volume de água com sal de Mohr (sulfato ferrosos), ácido sulfúrico e cloreto de sódio. (c) União entre os volumes de água e solução.....	61
Figura 26: Solução Fricke Gel com alaranjado de xilenol acondicionadas em frascos PETE para medida de referência da tomografia computadorizada ótica.....	62
Figura 27: Aquário de uniformização do índice de refração do equipamento CT ótico Vista 16.....	63
Figura 28: Suporte impresso em 3D para encaixe do frasco com 7,5 cm de diâmetro. (a) suporte (b) suporte acoplado a tampa do equipamento Vista 16. ....	64
Figura 29: Marcação realizada no frasco para alinhamento das medidas. ....	65

Figura 30: Aparelho de CT óptico VISTA16. (a) Equipamento instalado no Laboratório de Altas Doses. (b) Representação esquemática do interior do equipamento VISTA16	66
Figura 31: Imagem da tela durante o processo de aquisição das projeções de referência para exemplificar como ocorre as medições por CT óptico. ....	67
Figura 32: Linha de perfil selecionada (em vermelho) para avaliação do valor de atenuação do tracejado. No gráfico abaixo, típico gráfico originado pelo método de avaliação que representa a atenuação ( $\text{cm}^{-1}$ ) no eixo das abcissas e a distância da linha (mm). ....	69
Figura 33: Região de interesse selecionada em azul com dimensão de (10 mm x 10 mm x 10 mm) para avaliação de uniformidade da dose e homogeneização da solução.....	70
Figura 34: Posição das regiões de interesse (1 mm x 1 mm x 1 mm) em azul para avaliação na homogeneidade do gel e uniformidade da dose.....	71
Figura 35: Alteração de cor apresentada pela solução Fricke Gel com a concentração de 0,1 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradiada com radiação gama do $^{60}\text{Co}$ entre 3 Gy e 25 Gy.....	73
Figura 36: Alteração de cor apresentada pela solução Fricke Gel com concentração de 0,05 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradia com radiação gama do $^{60}\text{Co}$ entre 3 Gy e 25 Gy.....	73
Figura 37: Alteração de cor apresentada pela solução Fricke Gel com a concentração de 0,04 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradia com radiação gama do $^{60}\text{Co}$ entre 3 Gy e 25 Gy.....	74
Figura 38: Alteração de cor apresentada pela solução Fricke Gel com a concentração de 0,03 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradia com radiação gama do $^{60}\text{Co}$ entre 3 Gy e 25 Gy.....	74
Figura 39: Alteração de cor apresentada pela solução Fricke Gel com concentração de 0,02 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradia com radiação gama do $^{60}\text{Co}$ entre 3 Gy e 25 Gy.....	75
Figura 40: Alteração de cor apresentada pela solução Fricke Gel com concentração de 0,01 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradia com radiação gama do $^{60}\text{Co}$ entre 3 Gy e 25 Gy.....	75
Figura 41: Espectros de absorção óptica da solução Fricke Gel com a concentração de 0,1 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradia com radiação gama do $^{60}\text{Co}$ entre 3 Gy e 25 Gy.....	76

Figura 42: Espectros de absorção óptica da solução Fricke Gel, com a concentração de 0,05 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradiada com radiação gama do $^{60}\text{Co}$ entre 3 Gy e 25Gy.....	77
Figura 43: Espectros de absorção óptica da solução Fricke Gel, com a concentração de 0,04 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradiada com radiação gama do $^{60}\text{Co}$ entre 3 Gy e 25Gy.....	77
Figura 44: Espectros de absorção óptica da solução Fricke Gel, com a concentração de 0,03 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradiada com radiação gama do $^{60}\text{Co}$ entre 3 Gy e 25Gy.....	78
Figura 45: Espectros de absorção óptica da solução Fricke Gel com a concentração de 0,02 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradiada com radiação gama do $^{60}\text{Co}$ entre 3 Gy e 25Gy.....	78
Figura 46: Espectros de absorção óptica da solução Fricke Gel com a concentração de 0,01 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradiada com radiação gama do $^{60}\text{Co}$ entre 3 Gy e 25Gy.....	79
Figura 47: Regressões lineares e valores de R2 das respostas espectrofotométricas das soluções Fricke Gel preparadas com diferentes concentrações de alaranjado de xilenol em função da dose. ....	80
Figura 48: Cortes transversais do centro das soluções Fricke gel irradiadas em $^{60}\text{Co}$ com dose de 10 Gy. A escala de cores à esquerda das imagens é a normalização para intensidade de pixels da solução com 0,1 mM de alaranjado de xilenol.....	82
Figura 49: Valores de atenuação nos cortes transversais do centro do frasco das soluções Fricke gel irradiadas com $^{60}\text{Co}$ com dose de 10 Gy. ....	83
Figura 50: Valores de atenuação do corte transversal no centro do frasco das soluções Fricke gel com 0,02 mM de alaranjado de xilenol não irradiada e irradiadas em $^{60}\text{Co}$ com dose de 3 Gy até 40 Gy.....	84
Figura 51: Valores de atenuação do corte transversal no centro do frasco das soluções Fricke gel com 0,01 mM de alaranjado de xilenol não irradiada e irradiadas em $^{60}\text{Co}$ com dose de 3 Gy até 40 Gy.....	85
Figura 52: Imagens tridimensionais que apresentam um corte coronal do frasco das soluções Fricke gel com 0,02 mM de alaranjado de xilenol irradiadas em $^{60}\text{Co}$ com dose de 3 Gy até 40 Gy.....	86

Figura 53: Imagens de tridimensionais que apresentam um corte coronal do frasco das soluções Fricke gel com 0,01 mM de alaranjado de xilenol irradiadas em $^{60}\text{Co}$ com doses de 3 Gy até 40 Gy. ....	87
Figura 54: Valores de coeficiente de atenuação do centro da solução Fricke gel irradiada com $^{60}\text{Co}$ com dose de 15 Gy, apresentando no eixo das abscissas os respectivos modos de reconstrução com indicação das incertezas nas barras. ....	88
Figura 55: Cortes transversais do centro (superiores) e coronais (inferiores) da solução Fricke gel irradiada em $^{60}\text{Co}$ com dose de 15 Gy com as reconstruções FDK-Hamming, OSC-TV, $c = 0,02$ e OSC-TV, $c = 0,5$ . ....	89
Figura 56: Coeficiente de atenuação central da solução Fricke gel com 0,01 mM em função da dose de acordo com o tempo de medida. ....	90
Figura 57: Coeficiente de atenuação da solução Fricke gel com 0,01 mM de alaranjado de xilenol não irradiada e irradiada com doses entre 3 Gy e 40 Gy. ....	945
Figura 58: Cortes transversais do centro da solução Fricke gel com concentração de 0,01 mM de alaranjado de xilenol irradiada com doses entre 3 Gy e 40 Gy. ....	96
Figura 59: Cortes coronais da solução Fricke gel com concentração de 0,01 mM de alaranjado de xilenol irradiada com doses entre 3 Gy e 40 Gy. ....	96



## **Lista de Tabelas**

Tabela 1: Propriedades físicas de materiais usados na confecção de objetos simuladores. .....	31
Tabela 2: Média aritmética dos coeficientes de atenuação da solução Fricke gel com 0,01 mM de alaranjado de xilenol e incertezas. ....	95
Tabela 3: Média ponderada dos coeficientes de atenuação da solução Fricke gel com 0,01 mM de alaranjado de xilenol e incertezas. ....	96

## 1. INTRODUÇÃO

Pesquisa realizada pelo Instituto Nacional de Câncer do Brasil revelou que ocorreram 18 milhões de casos de câncer no mundo em 2018 (INCA,2021). Para o Brasil é estimado para o triênio 2020-2022 que ocorram aproximadamente 625 mil novos casos de câncer (INCA, 2021). Para o tratamento de câncer ou de alguns tumores benignos são realizados procedimentos de radioterapia, isolados ou em conjunto com cirurgias, hormônio terapia e quimioterapia. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, mais da metade dos pacientes com câncer realizam o tratamento por radioterapia (WHO, 2021).

Na América, a utilização da técnica de radioterapia começou com Emil H. Grubbé, que gerenciava uma fábrica de ampolas de Crookes. Ele observou em suas mãos e nas dos funcionários da fábrica uma deterioração na pele. Relacionando a causa e efeito da deterioração aos raios X emitidos pelas ampolas, decidiu estudar o efeito da radiação em tecidos não saudáveis, como os tumores, tendo sido construído um equipamento mais robusto para irradiar tumores na mama (GRUBBÉ, 1933).

A radioterapia utiliza a radiação ionizante para danificar as moléculas de DNA do tumor, para isto, é realizado um rigoroso planejamento que propõe fornecer a máxima dose possível na região tumoral, procurando não causar danos às células saudáveis (TERINI; MACHADO, 2017). A exposição à radiação ionizante provoca mutações nas células do DNA dos tumores, a partir das quebras de ligações químicas ou a produção de íons e radicais livres que alteram o seu funcionamento, ocasionando a morte celular.

Para as técnicas de radioterapia são utilizadas radiações ionizantes eletromagnéticas (raios X e radiação gama) e corpusculares (elétrons, prótons e nêutrons) (KHAN; GIBBONS, 2014). Os procedimentos de radioterapia são divididos em teleterapia e braquiterapia. Nos tratamentos por braquiterapia, a fonte radioativa é colocada em contato direto ou muito próxima da região a ser tratada. Na teleterapia são utilizados equipamentos onde uma fonte radioativa é armazenada internamente, ou a radiação é gerada artificialmente e o feixe de radiação é direcionado para região a ser tratada a uma distância do paciente.

Com o início dos reatores nucleares na década de 1950, houve a produção de fontes de  $^{60}\text{Co}$  para os equipamentos de teleterapia. Com o radioisótopo  $^{60}\text{Co}$  foi possível

a construção de equipamentos de telecobalto, que tinham a capacidade de tratar tumores mais profundos. A partir da década de 1960 começou o desenvolvimento de aceleradores lineares de elétrons, esses equipamentos são capazes de produzir feixes de fótons de alta energia. Os equipamentos giram o cabeçote (*gantry*) em torno de um centro (isocentro) com uma taxa de dose maior que o telecobalto, diminuindo o tempo de tratamento.

No início das aplicações da radioterapia, para o planejamento do tratamento do paciente eram utilizadas técnicas de imagens bidimensionais (TERINI; MACHADO, 2017). O planejamento consiste em identificar os volumes alvos e regiões ao redor a partir de imagens radiográficas. A avaliação das regiões era limitada, por não considerar o comportamento da radiação nas distintas espessuras do paciente. Não havia informação suficiente para colimação de regiões da vizinhança do alvo (órgãos adjacentes), ocorrendo irradiação nessas áreas (DEVITA JR. et al., 2001).

Em 1975, com o desenvolvimento do equipamento de tomografia computadorizada para imageamento do corpo inteiro, por Godfrey N. Hounsfield e Allan Cormanck, foi possível a utilização das imagens para o planejamento em radioterapia (AMARO JÚNIOR; YAMASHITA, 2001). A radioterapia conformacional tridimensional se utiliza dos recursos das imagens reconstruídas geradas a partir da densidade eletrônica dos tecidos (KHAN; GIBBONS, 2014). Com as imagens obtidas por tomografia foi possível delimitar o volume alvo e as estruturas de risco com melhor precisão. Desse modo, o cálculo da dose passou a ser tridimensional, empregando softwares como sistemas de planejamento computadorizado.

A Comissão Internacional de Unidades e Medidas de Radiação (ICRU) propõe a definição de conceitos e recomendações para aplicação da radiação ionizante no que se refere aos efeitos biológicos. Algumas de suas publicações definem as regiões de volume alvo no planejamento da radioterapia, também definem limites de dose e valores específicos para cada estrutura, pois eles representam o limite de ocorrência, ou não, de efeitos causados pela radiação ionizante. Devido ao fato de alguns desses efeitos comprometerem a qualidade de vida do paciente, como inflamações ou dores, os limites são importantes para que não haja interrupção do tratamento.

O progresso tecnológico na radioterapia empenha-se em melhorar a conformidade de distribuição de dose. Atualmente, com a aplicação de conformação da dose, destacam-se as técnicas de radioterapia guiada por imagem (IGRT) (XING et al, 2006), radioterapia

de intensidade modulada (IMRT) (GOFFMAN et al, 2002), radiocirurgia estereotáxica (SRS) (TSAI et al, 1991) e radioterapia em arco modulado volumétrico (VMAT) (VERBAKEL et al, 2009). As novas técnicas de radioterapia conformacional conseguem diminuir os efeitos colaterais e a toxicidade do tratamento.

Como parte do planejamento é necessária a avaliação da dose que será aplicada ao paciente para fins confirmatórios e de segurança, esse processo faz parte do controle de qualidade dos equipamentos e do tratamento. As técnicas de dosimetria são os métodos utilizados para medição da dose absorvida, ou taxa de dose, resultado da interação da radiação ionizante com a matéria. Para que um objeto seja classificado como dosímetro, o material deve ter uma propriedade física que varie em função da grandeza dosimétrica medida (OKUNO E YOSHIMURA, 2010).

Em 1984 Gore et al. alterou a formulação da solução Fricke, adicionando um componente gelatinoso capaz de diminuir a difusão de íons dentro da solução (GORE et al., 1984). A solução Fricke gel é constituída por sulfato ferroso em uma solução ácida. A irradiação provoca a oxidação da solução, fazendo com que os íons ferrosos ( $Fe^{2+}$ ) passem para íons férricos ( $Fe^{3+}$ ) (SCHREINER, 2004). A proposta inicial era realizar as análises empregando espectrofotometria e/ou imageamento por ressonância magnética. Algumas alterações foram introduzidas na solução Fricke Gel desde a sua primeira proposta, essas alterações envolvem, por exemplo, a adição de um ligante aos íons férricos (PENEV; MEQUANINT, 2015). Um desses ligantes é o alaranjado de Xilenol, um reagente orgânico comumente utilizado para titulação de metais, o efeito resultante é que com o aumento da concentração de íons férricos na solução, provocado pela oxidação dos íons ferrosos induzida pela radiação, a solução apresenta uma coloração mais escura.

O Fricke Gel adicionado de alaranjado de xilenol pode ser analisado em um equipamento de espectrofotometria (OLDING et al., 2010). O espectro obtido apresenta duas bandas de absorbância, correspondente aos íons ferrosos e aos íons férricos respectivamente.

Após ser irradiada a solução tem sua coloração alterada, assim a curva obtida por espectrofotometria indicará a dose a partir do crescimento da banda de absorbância correspondente aos íons férricos. Desse modo, se torna possível correlacionar diretamente o aumento na concentração dos íons férricos com a dose aplicada.

A proposta da análise do Fricke Gel para aplicação na dosimetria tridimensional foi a partir da análise realizada por imageamento por ressonância magnética (IRM). O equipamento de IRM provoca um campo magnético que realiza o alinhamento dos spins nucleares dos átomos de hidrogênio presentes na amostra. Após cessar o campo magnético acontece o desalinhamento dos spins, havendo uma emissão de energia. O princípio da ressonância magnética é a obtenção de dados sendo possível a formação de uma imagem, a partir da energia emitida pelos átomos de hidrogênio expostos à variação do campo magnético. Os íons férricos da solução Fricke Gel criam um campo magnético interno na solução, que modifica os tempos de relaxação longitudinal e transversal nas imagens. A imagem apresentará uma diferenciação entre as regiões de maior concentração de íons férricos, relacionado à dose aplicada naquela região da solução (GORE et al., 1984)

Uma outra proposta para análise tridimensional da dosimetria Fricke Gel é realizar a análise em um equipamento de tomografia computacional óptica. A técnica de tomografia computacional óptica (OCT) foi sugerida na década de 90, como uma forma de baixo custo do método de avaliação (DEKKER, K H et al., 2015). Uma grande quantidade de equipamentos de scanners foi desenvolvida com o objetivo de improvisar a rotação para detecção de esquemas de área baseado no esquema de raio cônico. A rotação permite obter uma imagem das regiões irradiadas em determinado volume do gel. As imagens por OCT são formadas a partir da detecção de ondas eletromagnéticas atenuadas pelo material. Assim, são realizadas análises antes e após a irradiação, como forma de obter o resultado a partir da alteração na solução induzida pela radiação. (OLDHAM et al., 2001)

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1.Objetivos Gerais**

Realizar a padronização e a caracterização da solução Fricke Gel modificada, produzida no Laboratório de Doses Altas do IPEN, para ser utilizada em dosimetria tridimensional com avaliação no equipamento de tomografia computacional óptico Vista 16.

### **2.2.Objetivos Específicos**

- Caracterizar a resposta da solução Fricke Gel para radiação gama do  $^{60}\text{Co}$  empregando a técnica de Tomografia Computadorizada Óptica (OCT);
- Validar a qualidade da solução Fricke Gel com a caracterização da resposta da solução irradiada com radiação gama do  $^{60}\text{Co}$  avaliada em técnica tradicional de absorção óptica (AO); e,
- Comparar os resultados obtidos empregando tomografia computadorizada óptica com os resultados obtidos empregando a técnica tradicional de absorção óptica (AO).

### 3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1. Radiobiologia

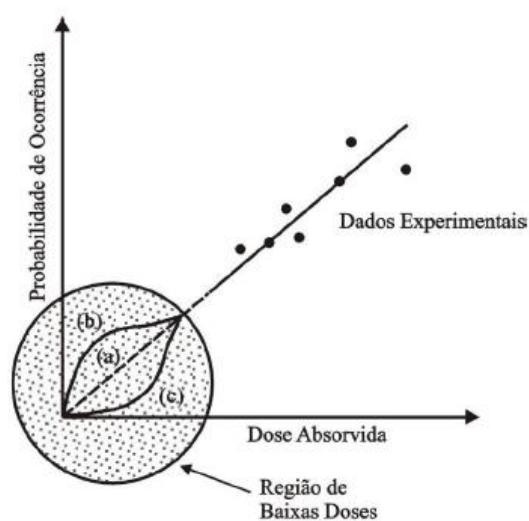
Após Roentgen apresentar a radiografia da mão de sua esposa para a comunidade acadêmica, os profissionais de medicina começaram a utilizar a técnica não invasiva para situações em que era necessário verificar fraturas e até objetos dentro do corpo de um paciente. O caso da primeira aplicação em ambiente hospitalar aconteceu bem rapidamente, em fevereiro de 1896. Tolson Cuning precisou realizar uma radiografia na perna para a retirada de um projétil. O professor de física John Cox da Universidade de Michigan soube do trabalho de Roentgen e decidiu de acordo com o Dr. Kirkpatrick, médico do hospital, também realizarem o procedimento (HINTON, 2007).

Na área da medicina, a radiografia se tornou prática comum. Alguns médicos por curiosidade, realizaram radiografias para visualização dos seus crânios. Porém, alguns problemas fisiológicos começaram a aparecer nos indivíduos que realizaram essas aplicações sem controle, como queda de cabelo e queimaduras na pele (OKUNO; YOSHIMURA, 2010). Devido à alta exposição à radiação dos elementos que trabalhou, Marie Curie teve algumas complicações na pele das mãos e posteriormente foi diagnosticada com anemia, causada pelos efeitos da exposição. O médico Emil H. Grubbe observou que as mãos dos trabalhadores que construía máquinas de raios X apresentavam queimaduras, decidiu então, testar os efeitos que a radiação ionizante causava em tecidos tumorais, para o tratamento de câncer. Grubbe utilizou os raios X para o tratamento de um tumor na mama, registrando assim, o primeiro procedimento de radioterapia. (SIDDHARTHA MUKHERJEE, 2012)

O geneticista Hermann Joseph Muller realizou pesquisas com a incidência de raios X em moscas de fruta (*Drosophila*) e descobriu que os raios X provocavam mutações genéticas (OKUNO; YOSHIMURA, 2010). Em 1946 Muller recebeu o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia pelo seu trabalho. Para que houvesse melhor detalhamento para correlação entre os efeitos e a exposição à radiação ionizante, foi necessário adotar modelos de exposição de hipóteses por extrapolação. As hipóteses foram realizadas a partir da observação da proporcionalidade direta entre o efeito e a dose, a forma e o tempo de exposição.

De modo conservador, e com o objetivo de proteção radiológica, é considerada uma correlação linear entre o efeito e a dose. O modelo ainda é utilizado e é baseado numa extrapolação para doses muito baixas a partir do ajuste da curva obtida para dose e efeitos biológicos de valores maiores. Há questionamentos sobre a extrapolação, por não considerar algum limiar de dose e efeito. A Figura 1 apresenta o modelo do gráfico e as curvas ajustada com as hipóteses consideradas para doses menores.

Figura 1: (Curva a) Modelo linear entre efeito e dose, neste caso não há considerações de efeitos pelo aumento da probabilidade de ocorrência na região de baixas doses. (Curva b) Modelo exponencial considerando aumento da probabilidade de efeitos em baixas doses. (Curva c). Curva que considera limiar de dose para que haja ocorrência de efeitos.



Fonte: (OKUNO, 2013).

### 3.1.1. Reações Teciduais causadas pela radiação

A Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP, sigla em inglês) foi criada em 1928 com o objetivo de assegurar segurança para as práticas com radiação ionizante. Os danos gerados pela radiação ionizante que causam a morte celular de um grande número de células são denominados de reação tecidual, publicado pelo ICRP-2007 (OKUNO; YOSHIMURA, 2010).

A exposição a uma alta dose de radiação pode causar morte de várias células da região exposta, e, quando em órgãos, pode causar seu mau funcionamento. São mais observadas reações teciduais em um indivíduo se ele foi exposto a altas doses de radiação. Normalmente, as ocorrências de exposições a altas doses são em situações de algum



acidente ou nos casos de irradiação de tecidos saudáveis devido à radioterapia. Assim, é necessário muito cuidado nas aplicações de altas doses nos tratamentos de radioterapia.

Uma característica das radiações ionizantes é a sua Transferência Linear de Energia (LET, sigla em inglês). O LET é definido como a quantidade de energia transferida para um material por uma unidade de distância. É considerado como limite de dose pela ICRP os valores entre as doses de 0, 15 e 0,5 Gy para radiações de baixo LET, que são os raios X, radiação gama e de elétrons, para o surgimento de reações teciduais em alguns órgãos. As reações para radiação de alto LET são iguais, porém a frequência e gravidade da reação são maiores (OKUNO; YOSHIMURA, 2010).

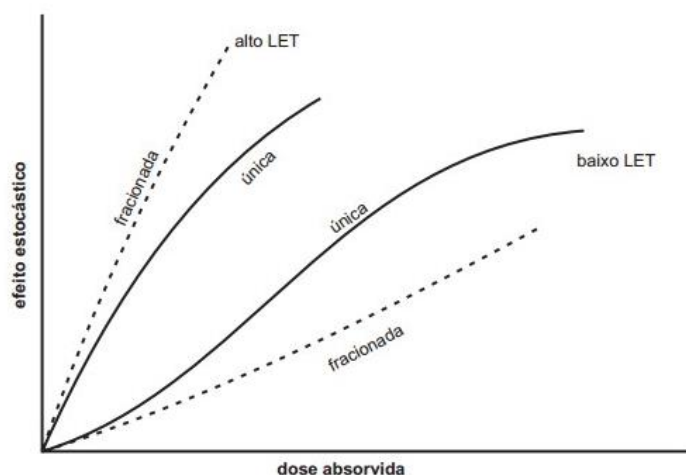
### **3.1.2. Efeitos Estocásticos**

Os efeitos estocásticos são cumulativos, isto é, a exposição à radiação acontece em espaços de tempo em que não houve tempo de regeneração das células locais. As consequências dos efeitos estocásticos podem ser o surgimento de câncer ou mutações hereditárias. A deposição da energia no corpo humano acontece de forma aleatória. Com a probabilidade de maior deposição proporcional à energia de emissão. Essa aleatoriedade dos efeitos acontece porque a energia precisa ser transmitida a um ponto estratégico do corpo humano que são as moléculas de DNA.

O efeito cancerígeno pode ser causado caso a radiação ionizante seja incidente em células somáticas, que realizam mitose como divisão celular, onde uma célula se divide em duas. Alguma mutação durante esse processo de divisão celular poderá ser passada para outras células, havendo desequilíbrio na divisão, causando um aparecimento do tumor. Em células germinativas que realizam divisão por meiose, a mutação acontece no material genético e será repassada para os descendentes.

A Figura 2 apresenta o gráfico e as curvas com o comportamento dos efeitos estocásticos a partir do tipo de radiação A estratégia dos efeitos estocásticos é utilizada nas sessões de radioterapia para evitar um maior tempo de exposição do paciente e impedirá a replicação das células cancerígenas ao longo dos dias de tratamento.

Figura 2: Ilustração da probabilidade de surgimento de efeitos biológicos estocásticos em função da dose absorvida.



HALL, E.J. Radiobiology for the Radiologist. 4 ed. Philadelphia. P: J.Lippincott, 1994 (adaptado).

Fonte: (ERIC et al., 1994).

### 3.1.3. Mecanismo de ação da radiação ionizante

Quando a radiação ionizante incide em alguma região do corpo acontece uma sequência de eventos. Esses eventos ou estágios acontecem tanto nas moléculas de DNA quanto nas moléculas de água, abundante no corpo humano (ATTIX, 1986).

Estágio físico: o instante de tempo em que ocorrem as excitações e ionizações dos átomos.

1. Estágio físico-químico: devido à ionização causada no estágio físico ocorrem as quebras das ligações químicas das moléculas.
2. Estágio químico: quando as moléculas resultantes após a quebra das ligações procuram estabilidade e começam a se ligarem a outras moléculas, como proteínas e enzimas.
3. Estágio biológico: há o surgimento dos efeitos bioquímicos e fisiológicos que alteram funções de órgãos.

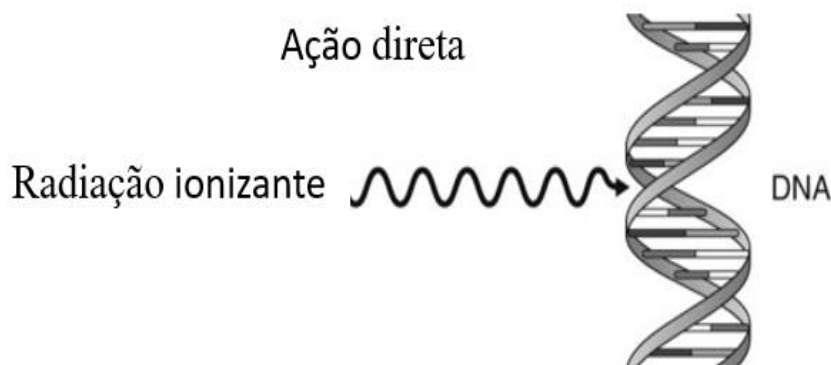
O mecanismo de ação da radiação ionizante no corpo humano pode ocorrer de duas maneiras: direta ou indireta.

### 3.1.3.1.Mecanismo de ação direta da radiação ionizante

No DNA há as instruções genéticas para construção de proteínas importantes para o desenvolvimento e funcionamento de seres vivos. O DNA é apresentado como uma molécula de duas fitas antiparalelas, conhecido como modelo de dupla hélice. As fitas são formadas por sequências de açúcares (desoxirribose) e fosfato. As hélices são ligadas por grupos de bases nitrogenadas, que são ligadas por pontes de hidrogênio. (OKUNO; YOSHIMURA, 2010)

A Figura 3 apresenta uma imagem que indica a ação da radiação ionizante; quando a radiação ionizante interage com a molécula de DNA é considerado um mecanismo de ação direta. A molécula de DNA danificada pode gerar uma série de mutações no indivíduo e algumas que passam a ser hereditárias. Os danos da radiação podem ser: a mudança em uma das bases de nitrogênio, quebra das pontes de hidrogênio, quebra das fitas.

Figura 3: Interação direta de um fóton de radiação X com uma fita de DNA.

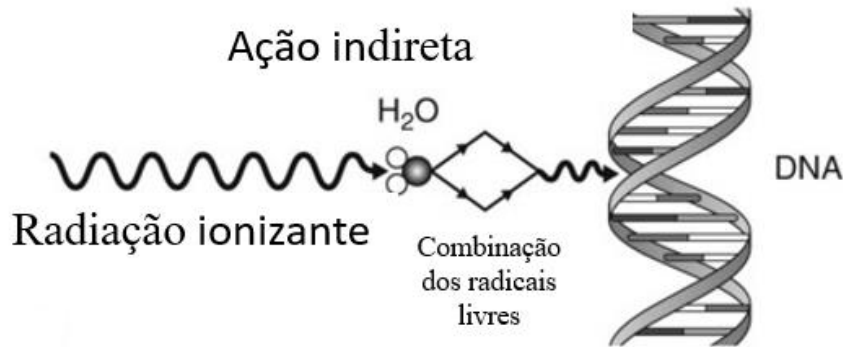


Fonte: (WHAITES; DRAGE, 2013).

### 3.1.3.2.Mecanismo de ação indireta da radiação ionizante

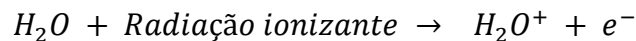
A ação indireta da radiação também prejudica o DNA das células, porém ao invés de atingir diretamente alguma cadeia na molécula de DNA, afeta as moléculas de água, como mostrado na Figura 4. A radiação ionizante provoca na água uma reação química de hidrólise.

Figura 4: Interação de modo indireto de um fóton de radiação X com uma fita de DNA.

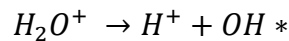


Fonte: (WHAITES; DRAGE, 2013).

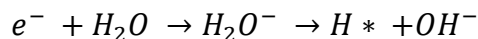
A hidrólise ocorre quando a molécula de água perde um elétron, e se torna instável. Os efeitos da instabilidade da molécula de água são tóxicos e nocivos às células humanas e acabam provocando mutações. As etapas da radiólise são:



O íon positivo  $H_2O^+$  se dissocia e forma o radical hidroxil.



O íon negativo  $e^-$  une-se a uma molécula de água neutra da água. A dissociação da água forma radicais de hidrogênio:



Outras reações que podem ocorrer é a polarização das moléculas de água devido aos elétrons livres. Os produtos  $OH^*$  e  $H^*$  dessa sequência de eventos são radicais livres que irão reagir com outras moléculas. O peróxido de hidrogênio, ou água oxigenada é produto da recombinação de  $OH^* + OH^* \rightarrow H_2O_2$ . A água oxigenada no corpo humano é uma agente oxidante e pode atacar moléculas importantes das células como o DNA, assim ocorrendo uma mutação indireta.

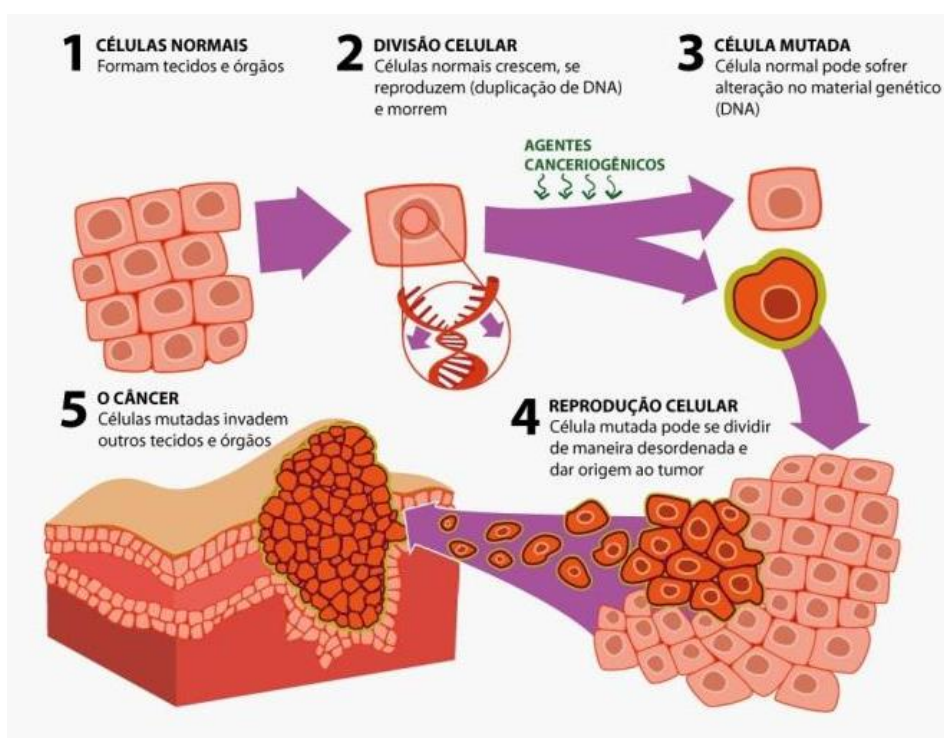
### 3.2. Câncer e Radioterapia

As pesquisas realizadas pelo INCA indicam que em 2020 no Brasil foi estimada a ocorrência de aproximadamente 626 mil casos de câncer. Os cânceres mais incidentes em homens foram: próstata (65 mil), cólon e reto (20 mil), traqueia, brônquios e pulmão

(17 mil). Em mulheres os mais incidentes foram: mama (66 mil), cólon e reto (20 mil) e colo do útero (16 mil). (INCA, 2021)

A palavra é derivada do grego *karkínos* que significa caranguejo. A denominação foi usada primeiramente por Hipócrates para descrever a semelhança dos vasos sanguíneos ao redor do tumor com patas de caranguejo (SIDDHARTHA MUKHERJEE, 2012). Atualmente, câncer é a definição de um conjunto de mais de 100 doenças com a característica em comum do crescimento desordenado (maligno) de células nos tecidos e órgãos. O espalhamento destas células para outras regiões do corpo é chamado de metástase. O câncer surge quando há a divisão desordenada e rápida destas células, a Figura 5 apresenta uma ilustração do desenvolvimento de tumores malignos.

Figura 5: Ilustração sobre a origem de células cancerígenas.



Fonte: (HOSPITAL HÉLIO ANGOTTI, 2021)

Como meios de tratamento de câncer são realizados procedimentos cirúrgicos, radioterapia, quimioterapia e transplante de medula óssea. Em algumas situações é necessária a combinação dos tratamentos, os principais meios são:

**Quimioterapia:** um tratamento sistêmico a base de medicamentos. Na maioria dos casos os medicamentos são administrados de modo endovenoso, porém podem ser por via oral, intramuscular e subcutânea. Os quimioterápicos são medicamentos tóxicos

para as células, através da corrente sanguínea os medicamentos são transportados por todo corpo até chegarem às células tumorais, atrapalhando seus sistemas de reprodução ou matando a célula. As células tumorais são bastante consumidoras de energia, então a maior parte dos quimioterápicos possuem açúcares que serão atraídos até as células. (SIDDHARTHA MUKHERJEE, 2012)

**Transplante de medula óssea:** é o tipo de tratamento mais indicado para os tipos de câncer que ocorrem em células sanguíneas. O tratamento consiste na aplicação de medula óssea sadia no paciente para que ocorra uma substituição nas células tumorais, ou seja, o procedimento é uma realização de reconstituir uma nova medula. (SIDDHARTHA MUKHERJEE, 2012)

**Radioterapia:** o tratamento é realizado utilizando radiação ionizante para matar as células tumorais ou impedir a reprodução. Em uma parte dos pacientes oncológicos a radioterapia é muito eficaz, seja para o controle da doença ou diminuição do tumor, facilitando a cura com a realização de um procedimento cirúrgico. Outro meio de cura é realizar o procedimento em conjunto com a quimioterapia. Em alguma situação que não haja reversão do câncer, o procedimento por radioterapia garante a diminuição do tumor, aliviando a pressão da região, impedindo hemorragias, dores e alguns outros sintomas, garantindo um alívio e melhoramento de vida aos pacientes. (TERINI; MACHADO, 2017)

As novas tecnologias aplicadas aos procedimentos radioterapêuticos visam aperfeiçoar na precisão e acurácia da aplicação da dose na região do tumor. O aperfeiçoamento garante menos efeitos colaterais com a possibilidade de aplicar maior dose, aumentando a probabilidade de cura.

### **3.2.1. Planejamento na radioterapia**

Na realização do planejamento na radioterapia é necessário que a presença de uma equipe multiprofissional especializada: Médico Radioterapeuta, Físico Médico, Dosimetrista, Enfermeiros e Operador de Radioterapia. Para que haja eficiência das técnicas aplicadas devem ser seguidas algumas etapas para início do tratamento (KHAN; GIBBONS, 2014):

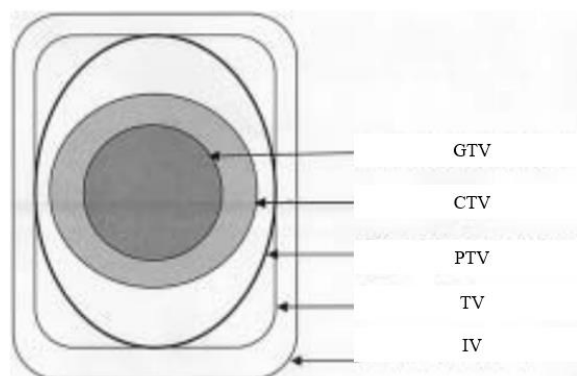
1. Confecção de um sistema de imobilização para o paciente: são utilizados moldes feitos a partir das medidas do paciente ou utilizados apoios;

2. Obtenção de imagens de tomografia do paciente;
3. Definição do volume alvo: a partir das imagens tomográficas o médico define o volume alvo e a região de risco;
4. Definição da técnica que será realizada: radioterapia conformada, IMRT, ou VMAT, para então o Físico Médico efetuar o planejamento;
5. Realização do controle de qualidade da técnica escolhida;
6. Posicionamento do paciente no equipamento: como o tratamento é realizado em seções, é necessário que haja reprodutibilidade desta etapa;
7. Início do tratamento.

### 3.2.2. Definição dos volumes

A definição dos alvos é importante para que sejam respeitados os limites de dose, que são valores específicos para cada estrutura, pois elas representam o limite de ocorrência, ou não, de efeitos causados pela radiação ionizante. Devido ao fato de alguns desses efeitos serem comprometedores à qualidade de vida do paciente, como inflamações ou dores, eles são importantes para que não haja interrupção do tratamento. A Figura 6 ilustra a configuração de como são selecionados os volumes.

Figura 6: Divisão dos volumes que devem fazer parte do plano de planejamento na radioterapia.



Fonte: (THORSON; PROSSER, 2006)

Para definição do alvo e dos órgãos ao redor a International Commission Radiation Units and Measurements (ICRU), apresenta no documento n<sup>o</sup>. 83 as seguintes definições (MENZEL, 2010):

- GTV (Gross tumor Volume) - A parte visível ou macroscópica do local do tumor.
- CTV (Clinical Target Volume) – O volume contendo GTV e outras doenças subclínicas, que também devem ser tratadas.
- PTV (Planning Target Volume) – Engloba a CTV mais uma área para considerar erros de posicionamento e movimentação do paciente.
- TV (Treated Volume) – O volume que é englobado pela isodose de prescrição.
- CI (Conformaty Index) – Quociente do TV e PTV.
- OAR (Organ at Risk) – Tecidos normais sensíveis à radiação.
- PRV (Planning Organ at Risk Volume) – É o volume de OAR com as margens de incerteza e movimentação dos órgãos.

### 3.2.3. Objetos simuladores

Entre as várias etapas do controle de qualidade do tratamento de radioterapia é necessária a medida da distribuição de dose que o paciente receberá em um tratamento, para isso são utilizados objetos simuladores. Rara é a situação que é possível realizar uma medida de dose diretamente em um paciente. Com o objetivo de facilitar essas medidas são utilizados objetos simuladores que possuem as propriedades de absorção e espalhamento de radiação próximas ao tecido humano (KHAN; GIBBONS, 2014), esses objetos simuladores são também denominados *phantoms*, palavra inglês para fantasmas.

O objeto simulador mais comum utilizado nas medidas de distribuição de dose é o de água. O corpo humano é constituído por 70% de água, assim o objeto simulador simula os efeitos de absorção e espalhamento da radiação nos músculos e outros tecidos moles. Porém, um dos problemas do objeto simulador de água é a dificuldade de utilizar em conjunto com câmaras de ionização e outros detectores que não são a prova de água. Normalmente é necessário encobrir o detector com plástico fino, que seja equivalente as propriedades da água (KHAN; GIBBONS, 2014).

Como meio de contornar algumas dificuldades dos objetos simuladores de água vem sendo realizadas pesquisas na busca do desenvolvimento de novos objetos simuladores mais adequados às exigências atuais. De modo ideal, o material precisa ser equivalente ao tecido humano ou à água, possuindo mesmos número atômico, número de elétrons por massa e densidade de massa (KHAN; GIBBONS, 2014).

Na Tabela 1 (KHAN; GIBBONS, 2014) são apresentados os matérias e as propriedades físicas de materiais utilizados como objetos simuladores. A tabela é um



destaque para os objetos simuladores mais usados na dosimetria da radiação, é necessário destacar que alguns objetos simuladores são construídos em formato antropomórfico.

Tabela 1 - Propriedades físicas de materiais usados na confecção de objetos simuladores

Material	Composição Química	Densidade de massa (g/cm <sup>3</sup> )	Número de elétrons/g (x 10 <sup>23</sup> )	Z <sub>eff</sub>
Água	H <sub>2</sub> O	1	3,34	7,42
Poliestireno	(C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> ) <sub>n</sub>	1,03 – 1,05	3,24	5,69
Plexiglas (Perspex, Lucite)	(C <sub>5</sub> O <sub>2</sub> H <sub>8</sub> ) <sub>n</sub>	1,16 – 1,20	3,24	6,48
Polietileno	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	0,92	3,44	6,16
Parafina	C <sub>n</sub> H <sub>2n</sub> + 2	0,87 – 0,91	3,44	5,42
Mix D	Parafina: 60,8 Polietileno: 30,4 MgO: 6,4 TiO <sub>2</sub> : 2,4	0,99	3,41	7,05
M 3	Parafina: 100 MgO: 29,06 CaCO <sub>3</sub> : 0,94	1,06	3,34	7,35
Água Solidada	Mistura a base de resina epóxi	1,06	3,34	

Fonte: (KHAN; GIBBONS, 2014).

### 3.2.4. Distribuição de Dose em função da profundidade

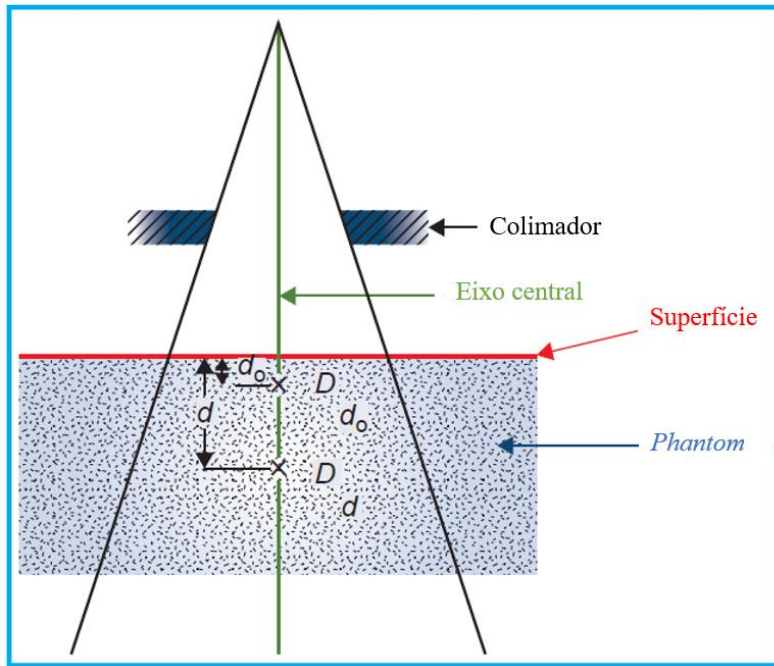
Na realização do tratamento radioterapêutico, quando um feixe de radiação incide no paciente, ou um objeto simulador, a dose absorvida irá variar a partir da profundidade. A variação depende das condições: de energia do feixe, profundidade, tamanho do campo, distância da fonte (foco) e o sistema de colimação do feixe. Assim, para que seja realizado o cálculo da dose no paciente é necessário considerar esses parâmetros e outros. É importante que seja estabelecido no sistema de cálculo da dose e a variação da dose em função da profundidade ao longo do eixo central do feixe (KHAN; GIBBONS, 2014). Com o objetivo de avaliar a dose, os dosímetros mais utilizados são TLDs, diodos, filmes, Fricke Gel e câmaras de ionização.

#### 3.2.4.1. Porcentagem de dose por profundidade (“Percentage depth dose”)

A porcentagem de dose em função da profundidade é definida como o quociente, referido como uma porcentagem da dose absorvida para qualquer profundidade  $d$  em razão para qualquer dose absorvida em uma profundidade de referência  $d_0$  (KHAN; GIBBONS, 2014). Na Equação 1 é apresentado o valor  $P$  que corresponde à porcentagem da dose em profundidade. Para que seja realizada a caracterização da dose distribuída no eixo central é preciso normalizar a dose a uma profundidade em relação a outra dose e profundidade de referência, mostrado na Figura 7, onde os pontos selecionados correspondem ao esquema utilizado para medida da porcentagem. (1)

$$PDP = \left( \frac{D_d}{D_0} \right) \cdot 100$$

Figura 7: Pontos de referência que precisam ser definidos para cálculo de porcentagem de dose.



Fonte: (KHAN; GIBBONS, 2014)

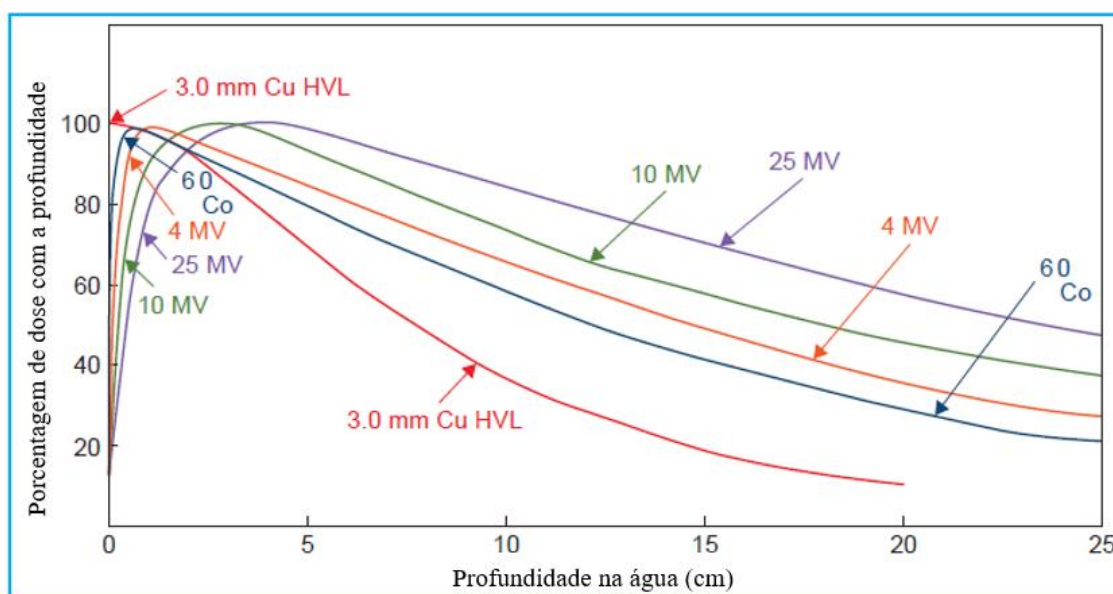
Em feixes de ortovoltagem (até 400 kVp) e raios X de baixa energia é utilizado como  $d_0$  a dose na superfície ( $d_0 = 0$ ). Para feixes de energias mais altas a profundidade de referência é onde há o pico de dose absorvida ( $d_0 = d_m$ ). Em ambiente clínico o pico de dose absorvida no eixo central é a dose máxima, representado na equação 2 como  $D_{max}$ .

$$D_{max} = \left( \frac{D_d}{PDP} \right) \cdot 100 \quad (2)$$

### 3.2.4.2. Natureza do feixe de radiação e profundidade

O valor da porcentagem de dose em função da profundidade é afetado pela energia do feixe emitido pela fonte. Os feixes de maiores energias distribuem mais facilmente a dose em determinadas profundidades. De acordo com lei do inverso do quadrado da distância, a radiação eletromagnética perde intensidade em função da distância da fonte. Se fosse desconsiderada a lei do inverso do quadrado e os efeitos de espalhamento, só seria aplicada à dose absorvida por profundidade os efeitos de atenuação em exponencial. A Figura 8 apresenta o comportamento de diferentes feixes ao adentrar em um simulador de água. Assim, a natureza e energia do feixe afeta de modo exponencial a dose absorvida na profundidade. (KHAN; GIBBONS, 2014)

Figura 8: Comportamento da porcentagem de dose por profundidade a partir da distribuição de dose para diferentes energias de feixe de radiação.



Fonte: (KHAN; GIBBONS, 2014)

#### 3.2.4.2.1. Dose inicial (“Buildup”)

Na incidência do feixe no corpo humano ou em um objeto simulador há um crescimento rápido da deposição de dose alguns centímetros próximos das superfícies. Esse efeito é denominado de “*buildup*”, palavra em inglês para acúmulo. A distância onde haverá o acúmulo de dose (máximo) é dependente da energia do feixe. Em casos de feixes

de baixas energias como raios X e feixes de ortovoltagem, a região da dose de *buildup* possui valor máximo muito próxima a superfície. Em feixes de altas energias o valor de dose máximo é em uma distância mais profunda.

A física da região *buildup* é explicada a partir dos seguintes acontecimentos (KHAN; GIBBONS, 2014):

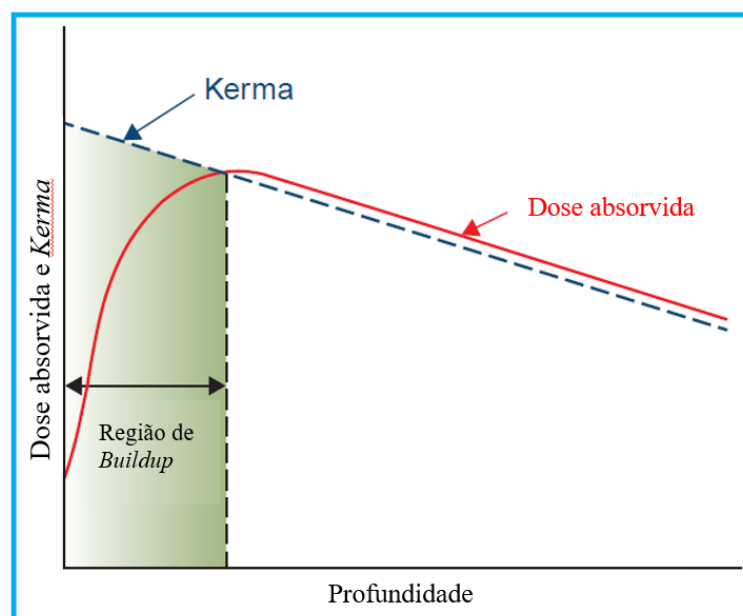
- (a) Há a ejeção de elétrons em alta velocidade da superfície e camadas subsequentes quando um feixe de alta energia incide sobre a o paciente ou objeto simulador.
- (b) Os elétrons ejetados conseguem depositar mais energia próximos das regiões onde foram originados.
- (c) A partir dos acontecimentos de (a) e (b) a fluência dos elétrons e a dose absorvida crescem com a profundidade até atingirem um máximo. Porém, ao aumentar a profundidade a fluência dos elétrons decai, assim diminuindo a produção de outros elétrons.

A grandeza física que explica a região de *buildup* é o *kerma*. A palavra é um acrônimo inglês de *Kinect Energy Released in the Medium*, em português é “energia cinética liberada no meio”. A grandeza *kerma* é definida como mostra a equação 3, como a razão entre a soma das energias cinéticas iniciais de partículas liberadas, no caso elétrons, por ionização dos fótons ( $dE_{tr}$ ) e a massa do material ( $dm$ ).

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm} \quad (3)$$

De acordo com a definição de *kerma*, é explícito que o valor é máximo na superfície e diminuirá com a profundidade, devido à baixa fluência da energia dos fótons. Assim, nesta região há um aumento de dose absorvida com a profundidade originando a região de *buildup*. A Figura 9 ilustra a relação entre *kerma*, dose absorvida e a profundidade.

Figura 9: Gráfico comparativo da dose absorvida e o *kerma* em função da profundidade.



Fonte: (KHAN; GIBBONS, 2014)

### 3.2.5. Curvas de Isodose

Apenas as medições de distribuição de dose por profundidade não são suficientes para a caracterização de um feixe de radiação que distribui a dose de maneira volumétrica. As cartas de isodose são uma forma de mapear a distribuição de dose da região do tratamento, são usadas como um auxílio visual da distribuição da dose no volume alvo específico e tecidos adjacentes ao tumor. As cartas apresentam a dose de acordo com a variação planar ou volumétrica, assim mostram o comportamento do feixe ou feixes combinados na presença de diferentes blindagens. (KHAN; GIBBONS, 2014)

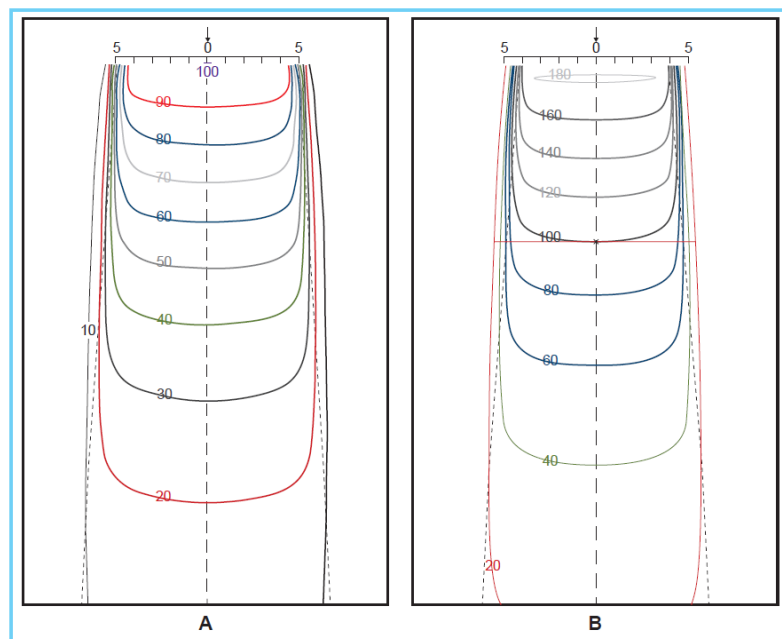
Do mesmo modo que os valores de porcentagem de dose por profundidade, as cartas de isodose se comportam em função da forma e área do campo de irradiação, distância foco-superfície e qualidade do feixe de radiação, são realizadas em feixes incidentes perpendicularmente a uma superfície plana em um meio com densidade igual à água ( $1 \text{ g/cm}^3$ ). Os dois resultados, porcentagem de dose por profundidade e isodoses, são valores relativos à dose máxima.

As medidas para criação de uma curva de isodose podem ser feitas na água, realizando medições da dose para vários pontos e profundidades ou apenas calculadas de modo teórico. Para realização das medições podem ser usadas: câmaras de ionização,

dosímetros termoluminescentes - DTL, semicondutores ou filmes. O modo manual de medição das doses é um pouco trabalhoso, sendo atualmente possível em alguns casos, utilizar sistemas dosimétricos que transferem os dados para um planejamento computadorizado.

As curvas de isodose são apresentadas em Gy, porém é mais comum realizar uma normalização em 100% em um ponto fixo. Uma forma comum de normalizar é fixar o valor de 100% na profundidade de dose máxima do eixo central, outra forma é normalizar no isocentro. A Figura 10 apresenta dois exemplos de cartas de isodose para o feixe de radiação gama do  $^{60}\text{Co}$ .

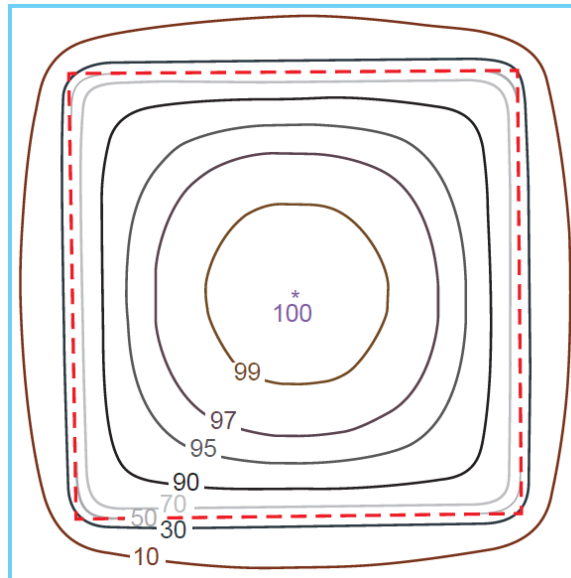
Figura 10: Exemplos de curvas de isodose. (A) Feixe de  $^{60}\text{Co}$  com distância da fonte à superfície (SSD) de 80 cm e tamanho do campo de 10 x 10 cm<sup>2</sup>. (B) Feixe de  $^{60}\text{Co}$  com distancia da fonte para o eixo (SAD) de 100 cm e profundidade do isocentro de 10 x 10 cm<sup>2</sup>.



Fonte: (KHAN; GIBBONS, 2014)

Outra maneira de representar a carta de isodose é em um plano perpendicular ao eixo central como apresentado na Figura 11. Esta representação é útil para que sejam feitos planejamentos em que os tamanhos dos campos são a partir de curvas de isodose que cobrem o volume do alvo.

Figura 11: Distribuição de isodose em um plano perpendicular para o eixo central do feixe. O valor de isodose está normalizado para 100% no centro do campo.

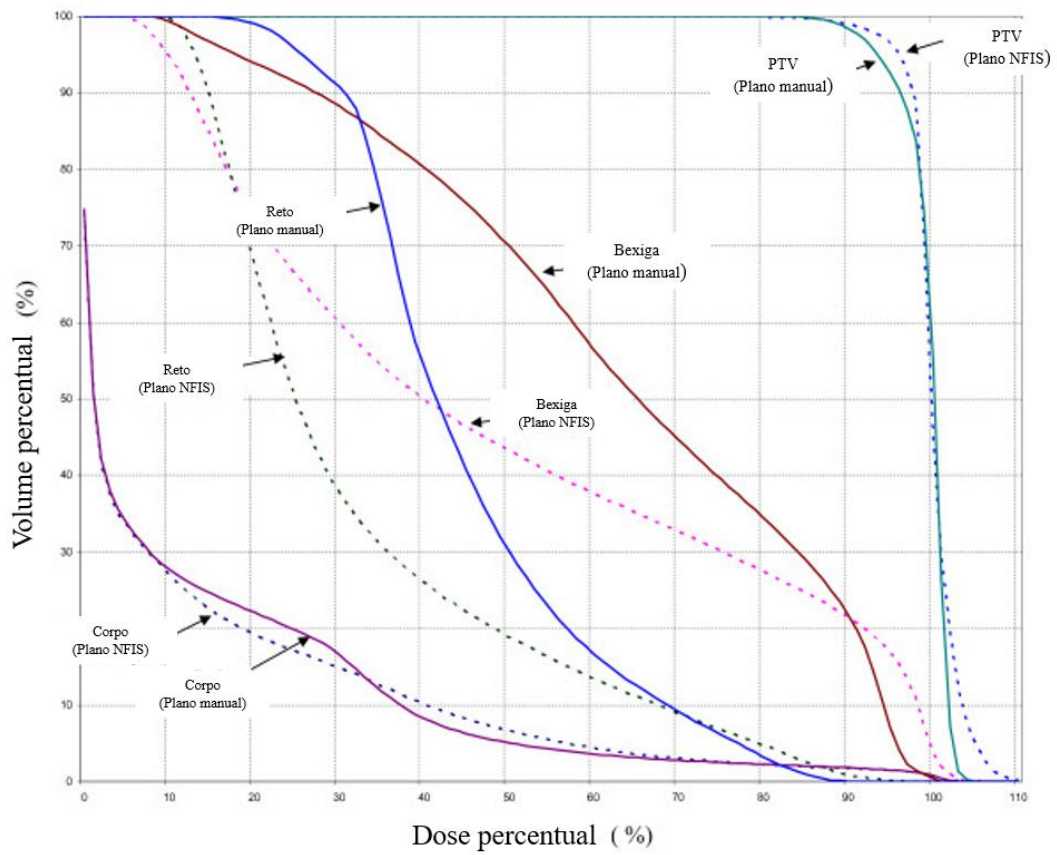


Fonte: (KHAN; GIBBONS, 2014)

### 3.2.6. Histograma dose-volume (“dose-volume histogram”)

Nos planejamentos pode também serem utilizados os gráficos de histogramas dose-volume (*dose-volume histogram* - DVH). Esses gráficos permitem realizar uma comparação das distribuições de doses, assim fornecem detalhadamente um sumário da matriz de dose tridimensional, com isto é possível verificar o quanto de dose absorvida está em determinados volumes (DRZYMALA et al., 1991). Uma importante verificação com os histogramas é identificar os volumes-alvo e estruturas adjacentes que talvez estejam recebendo doses maiores que os especificados anteriormente no plano de tratamento. A Figura 12 apresenta um exemplo de DVH para os tratamentos. Porém, os histogramas não apresentam informação espacial que possam substituir outros meios do usados no controle de qualidade.

Figura 12: Exemplo de histograma dose-volume (DVH) na radioterapia



Fonte: (KHAN; GIBBONS, 2014)

### 3.2.7. Avanço dos sistemas computadorizados de planejamento em radioterapia

O sistema computadorizado de planejamento de radioterapia é um conjunto de mecanismos e programas de finalidades específicas que varia de acordo com o tratamento. O objetivo do planejamento computadorizado é que seja possível reduzir o tempo de ajustes, maior segurança e qualidade dos procedimentos.

Anteriormente os planejamentos eram feitos em duas dimensões, isto é, os sistemas eram de planejamento bidimensional (2D). Os computadores executavam os o planejamento com limites de ajustes e manipulação pois os dados que eram importados foram realizados à mão. Uma das evoluções foi a possibilidade de utilizar imagens captadas de tomografia. O sistema ainda permanecia em 2D, porém era mais fácil identificar os contornos do paciente. (MIJNHEER et al., 2018)



Com a evolução tanto dos modos de reconstrução de imagens tomográficas e dos computadores se tornou possível a criação de um sistema de planejamento tridimensional (3D). Com o planejamento 3D também é possível a realização de simulações e o delineamento dos volumes alvos em três dimensões.

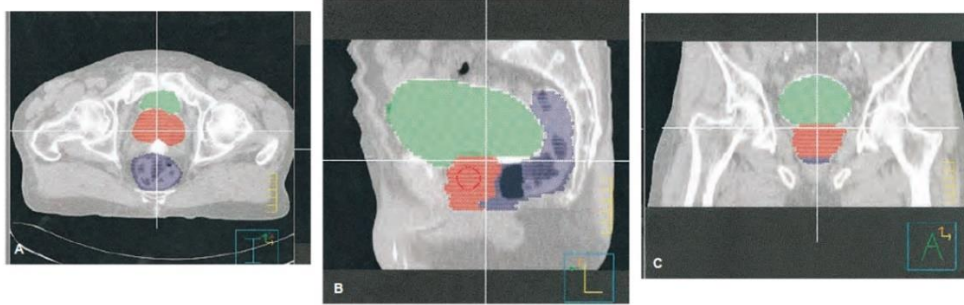
### **3.2.7.1. Radioterapia conformada 3D**

A radioterapia conformada 3D é um método de tratamento de radioterapia em que as informações anatômicas usadas são dadas de modo tridimensional. Os dois conceitos clínicos que foram atualizados como objetivos para o tratamento tridimensional são de maximizar a probabilidade de controle do tumor (TCP sigla em inglês para “*tumor control probability*”) e a minimização da probabilidade de complicações em tecidos normais (NTCP sigla em inglês para “*normal tissue complication probability*”). (KHAN; GIBBONS, 2014)

Para haver melhor acurácia do planejamento são utilizados os métodos mais atuais de obtenção de imagens anatômicas. Os métodos modernos são úteis para melhor delineamento do volume alvo e estruturas ao redor, os métodos mais comuns são tomografia computadorizadas (CT e, imageamento por ressonância magnética (MRI).

A ação de delinear os volumes alvos e estruturas anatômicas relevantes é conhecida como processo de segmentação. O processo depende da modalidade das imagens, a visibilidade do tumor e as estruturas críticas ao redor. É trabalho da oncologia radioterapêutica desenhar os volumes alvos nos cortes, é necessário também incluir margens de incerteza do tumor, se houver crescimento do tumor ou movimentação do paciente. A Figura 13 apresenta as três posições anatômicas do processo de segmentação para um tratamento de câncer de próstata: plano transversal, lateral e coronal.

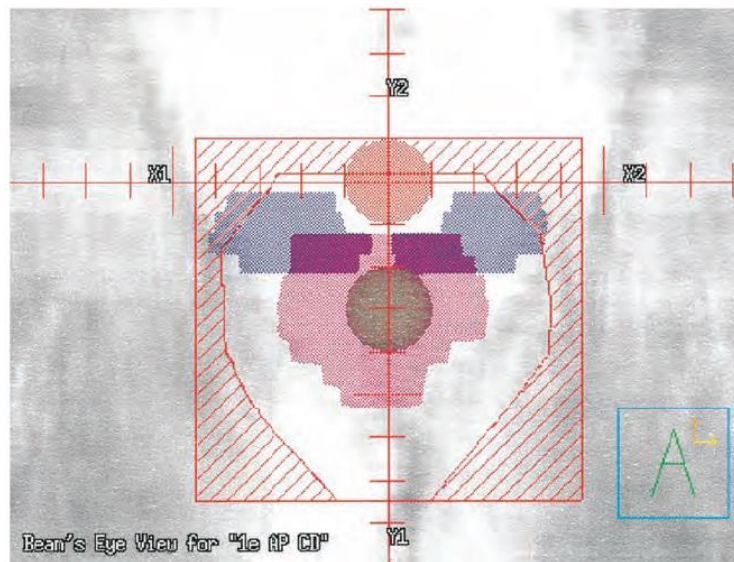
Figura 13: Imagens da segmentação da próstata para um planejamento. A próstata, a bexiga e o reto são segmentados de cores diferentes. (A) Corte de imagem lateral. (B) Corte de imagem coronal. (C) Corte de imagem plano.



Fonte: (KHAN; GIBBONS, 2014)

Após a segmentação dos alvos, o próximo passo é determinar por meio de software os campos e arranjos dos feixes. A apresentação das imagens com a anatomia do paciente, do modo como seria visualizado a partir da posição da fonte de radiação é denominada com a abreviatura BEV, do inglês para “*beam`s-eye view*”. Uma imagem da posição de visão do BEV para um tratamento de próstata é mostrada na Figura 14. O BEV é utilizado pelos profissionais Físicos Médicos e Dosimetristas para auxiliar na escolha do melhor ângulo do *gantry*, do colimador e da mesa.

Figura 14: BEV da região da próstata a ser tratada.

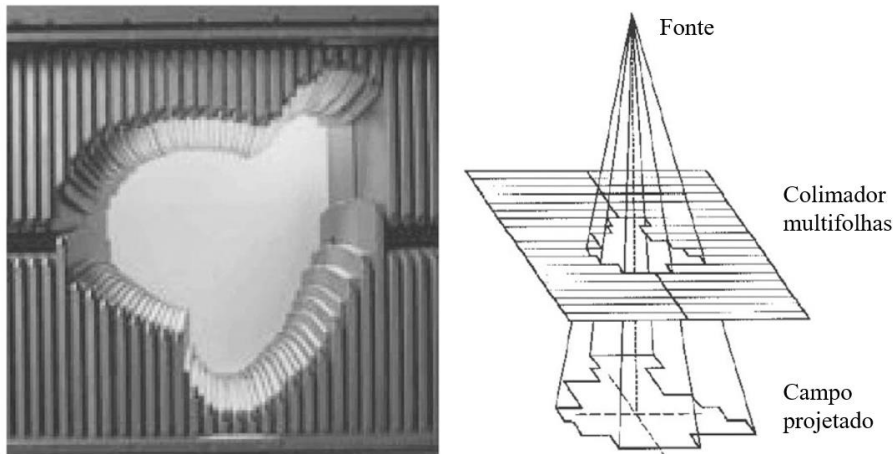


Fonte: (KHAN; GIBBONS, 2014)

Uma dificuldade que aparece na radioterapia conformada é causada pelo uso de muitos campos, pois se torna necessário a utilização de muitos blocos de atenuação de conformação do feixe. O uso de muitos blocos atrapalha a logística dos tratamentos, sendo necessária manutenção em várias vezes. Uma alternativa proposta é a utilização de

colimadores de multifolhas (MLC, sigla em inglês para *multileaf collimator*). Os colimadores de multifolhas são usados facilmente para moldar o campo de radiação de forma eletrônica, como mostrado na Figura 15. A incorporação dos dados do BEV dos planejamentos pode ser exportada para ajustar a MLC, assim múltiplos campos de radiação podem ser aplicados de modo eficiente e reprodutível.

Figura 15: Folhas de multicolimação.



Fonte: (HOON KIM, 2008)

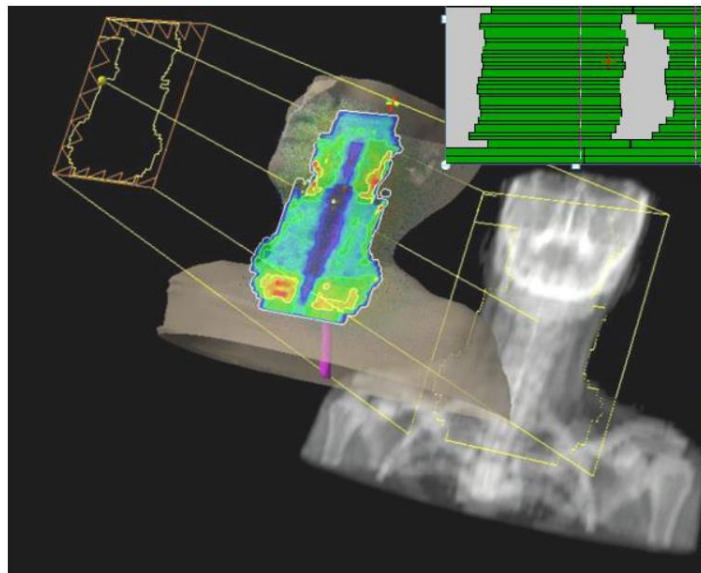
### 3.2.7.2. IMRT

A radioterapia de intensidade modulada (IMRT sigla em inglês para *intensity-modulated radiation therapy*) é a técnica que aplica uma distribuição de dose não uniforme em diversas posições de emissão do feixe. Com a distribuição de dose não uniforme do tratamento é possível uma aplicação da dose mais precisa da região, evitando maiores riscos ao tratamento do paciente. Este modo de distribuição é dado pelo mecanismo de adição de MLC a região da fonte do acelerador linear. (GRÉGOIRE; MACKIE, 2011)

No processo de planejamento da técnica de IMRT são escolhidos os ângulos de entrada e o número de feixes do tratamento. Assim, é definido o objetivo do plano de acordo com os valores de dose, volume do alvo e estruturas críticas. É realizada a otimização das fluências utilizando um software adequado que também realiza o molde da distribuição da dose. Assim, é calculada a dose final a partir das limitações das lâminas do colimador.

Unido ao conjunto de campos de radiação, no equipamento para IMRT são utilizadas folhas de colimação de material com alta densidade para atenuação do feixe, mas, a radiação não é totalmente atenuada, então, por isso, pode haver uma transmissão de 2%, que varia de acordo com o fabricante (KHAN; GIBBONS, 2014). Normalmente como folhas de colimação é utilizado o elemento tungstênio. Os feixes emitidos do equipamento são compostos de múltiplos *beamleats*, semelhantes a minicampos de diferentes intensidades de fluência. As lâminas são movimentadas por motores mecânicos que permite reconstruir a fluência no equipamento durante o procedimento, sendo uma reprodução do cálculo de dose elaborado pelo planejamento. Assim, é apresentado na Figura 16 o comportamento das lâminas e conformação que ocorre com a dose.

Figura 16: Ajustes das folhas do multicolimador para o tratamento de radioterapia a partir da técnica de IMRT.



Fonte: (SAKURABA, 2015)

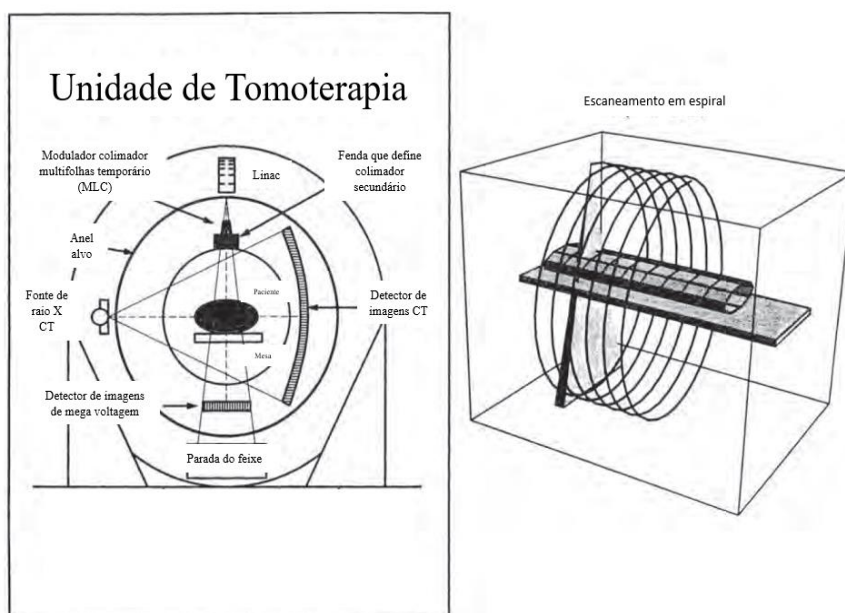
O sistema de controle de qualidade para IMRT necessita corresponder aos mecanismos usados no tratamento, é necessário que o sistema consiga obter as informações tridimensionalmente, sendo então utilizados métodos de dosimetria tridimensional.

### 3.2.7.3. Tomoterapia e VMAT

Os avanços na tecnologia dos tratamentos radioterapêuticos se concentram em sofisticar as técnicas de imagens para melhor definição do volume e a melhoras

distribuição e conformidade da dose. Estas melhorias são necessárias para que haja redução da dose em tecidos normais minimizando riscos ao paciente. As atualizações das técnicas de IMRT são desenvolvidas como principais formas de terapia baseadas em arco, como tomoterapia e radioterapia em arco modulado volumétrico. O procedimento de tomoterapia ocorre com um equipamento que combina um acelerador linear e tomografia computadorizada. Este equipamento consegue entregar a radiação em uma forma de leque, semelhante ao que ocorre nos procedimentos de imagens do CT. A fonte de radiação gira continuamente enquanto ocorre a movimentação do paciente através da máquina, este esquema é apresentado na Figura 17.

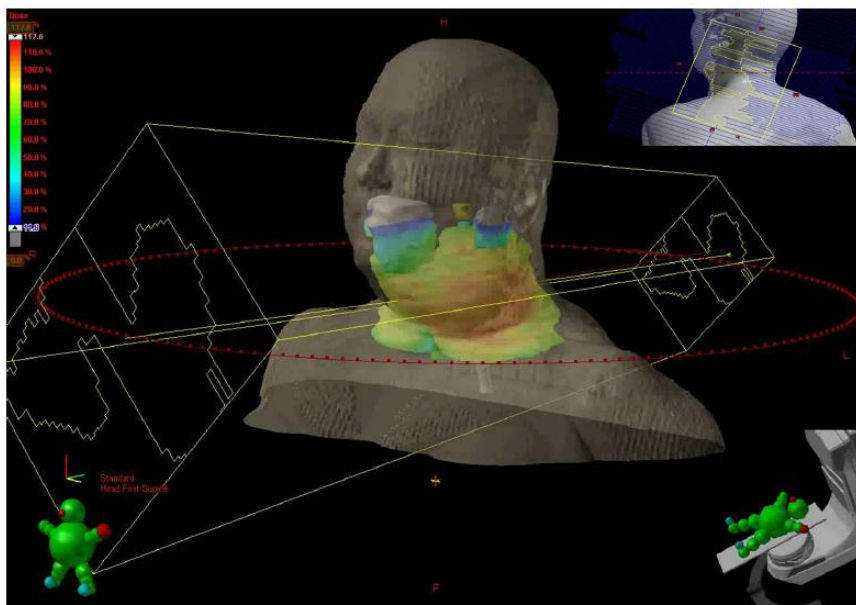
Figura 17: Esquema de um equipamento e funcionamento da tomoterapia.



Fonte: (KHAN; GIBBONS, 2014)

Na Figura 18 é apresentada uma construção tridimensional de como é a aplicação da radioterapia em arco modulado volumétrico (VMAT). Os pesquisadores observaram que a variação do feixe com o ângulo do *gantry* produzia curvas de isodose maiores que a forma estática na IMRT. Por volta dos anos 2000, alguns fabricantes, como Varian e Elekta, começaram a fabricar os aceleradores lineares com as opções de taxa de dose variável e rotacional (KHAN; GIBBONS, 2014). O procedimento VMAT é conhecido pela entrega da dose ser variada em um feixe cônico e rotacional.

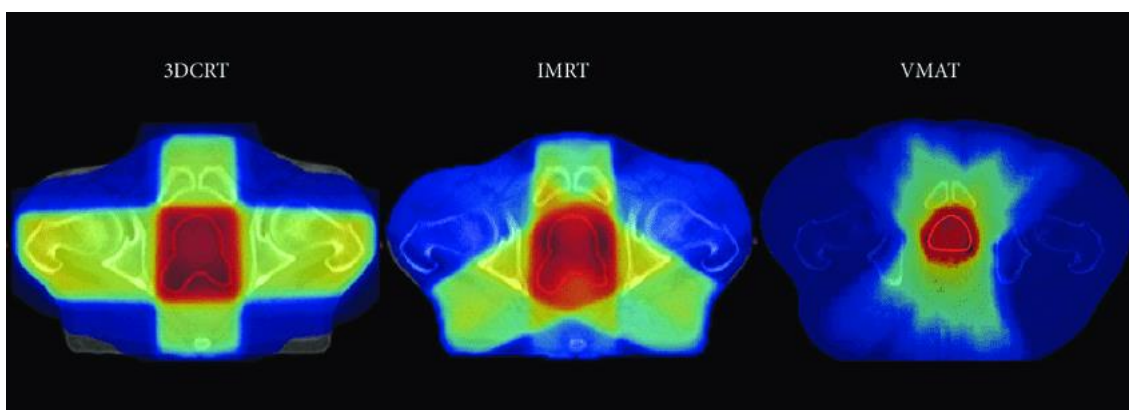
Figura 18: Ajustes realizados no planejamento de VMAT. São apresentados a conformação da dose devido à movimentação das folhas do multicolimador.



Fonte: (SAKURABA, 2015)

O VMAT é caracterizado por incidir radiação durante uma rotação contínua da fonte, isso permite que o tratamento do paciente seja realizado em uma variação de 360 graus ou menos do ângulo do feixe (OTTO, 2008). Durante o procedimento de VMAT podem ser variados três parâmetros: a velocidade de rotação do *gantry*, a abertura de conformação do feixe através do movimento das MLCs e as taxas de dose. Com essas variações a VMAT consegue atingir distribuições de doses complexas, se tornando uma forma alternativa aos procedimentos de IMRT. Comparado à IMRT a técnica VMAT tem o tempo de tratamento reduzido. A Figura 19 apresenta uma comparação da distribuição de dose que ocorre nos procedimentos: radioterapia conforma 3D, IMRT e VMAT.

Figura 19: Exemplos de distribuição de dose para 3DCRT, IMRT e VMAT. A região vermelha representa a máxima dose, a região amarela uma dose intermediária e a região azul escura baixas doses.



Fonte: (VANNESTE et al., 2016)

Ainda que seja uma técnica vantajosa, o VMAT possui a desvantagem semelhante à IMRT. A realização do planejamento e controle de qualidade da técnica é complexa, e isto impacta de maneira significativa nos recursos dos departamentos que oferecem a técnica. (MIJNHEER et al., 2018)

### **3.3. Dosimetria**

A dosimetria é uma área da física das radiações que tem como objetivo determinar a quantidade de energia absorvida em determinados materiais (ATTIX, 1986). O estudo das radiações ionizantes teve início com a descoberta dos raios X com Roentgen, em 1895. Após a descoberta dos raios X, o casal Marie Curie e Pierre Curie começou a estudar a radiação semelhante aos raios X de origem natural.

Um dos primeiros trabalhos de Pierre Curie na física foram o desenvolvimento de um eletrômetro, o equipamento eletrônico de Pierre Curie, elaborado conjuntamente com seu irmão Jacques Curie, tinha funcionamento baseado no efeito piezoelétrico do cristal de quartzo. O equipamento juntamente com uma câmara de ionização se tornava capaz de detectar as radiações mostrando que a intensidade detectada era proporcional à massa de urânio.

Com o aumento do uso da radiação ionizante em diversos setores, avançou também a tecnologia sobre os sistemas dosimétricos. O objetivo da dosimetria é fornecer uma estimativa precisa das doses máximas e mínimas da administração da radiação ionizante durante os processos utilizados. Para que o dispositivo tenha característica de dosímetro, o material deve, no mínimo, ter uma propriedade física que varie em função da grandeza dosimétrica medida, como foi o caso do equipamento criado pelos irmãos Curie. Assim, a dosimetria descreve, a partir de medições ou estimativas de modo direto ou indireto às grandezas dosimétricas: exposição, *kerma*, dose absorvida ou dose equivalente.

#### **3.3.1. Grandezas dosimétricas**

A Comissão Internacional de Unidade de Radiação (ICRU, *sigla em inglês*) foi criada em 1925. A Comissão foi criada por médicos radiologistas com o objetivo de estabelecer um padrão internacional de grandezas e unidades da física de radiação, para

que fosse possível a comparação de medidas realizadas em diferentes laboratórios. (OKUNO; YOSHIMURA, 2010)

### 3.3.1.1. Exposição

A grandeza exposição foi introduzida no Segundo Congresso Internacional de Radiologia, em 1928. A ionização do ar provocada pela radiação é um dos efeitos úteis para dosimetria de raios X e Gama. A ionização do ar forma números iguais de íons positivos e negativos na trajetória dos elétrons originados da interação da radiação com átomos no ar. (OKUNO; YOSHIMURA, 2010)

A grandeza exposição simbolizada com X, é definida na Equação 4, como:

$$X = \frac{dQ}{dm} \quad (4)$$

Onde, dQ, corresponde ao valor absoluto de carga total de íons, de igual sinal, gerados no ar, em determinado volume de massa dm.

### 3.3.1.2. Dose Absorvida

A dose absorvida é a grandeza que relaciona a energia depositada pela radiação em um volume do material (OKUNO; YOSHIMURA, 2010). É definida pelo quociente da Equação 5:

$$D = \frac{dE_{ab}}{dm} \quad (5)$$

Em que dE<sub>ab</sub> é a energia depositada em determinado volume da região de massa dm. A dose absorvida é a grandeza que está relacionada ao índice dos efeitos biológicos causados pela radiação. É válida para qualquer meio, para qualquer tipo de radiação ionizante e qualquer geometria de irradiação. A dimensão de energia por massa determinou para esta grandeza a unidade *rad*, alterada para Gy em 1975. Agora sendo:

$$1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad} = 1 \text{ J/kg}$$

### 3.3.1.3. Kerma



A grandeza kerma também é utilizada com unidade gray. Kerma é uma sigla que em inglês corresponde a: *Kinetic Energy Relisity per unit Mass*. Kerma e expressa então na Equação 6:

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm} \quad (6)$$

Em que  $dE_{tr}$  é a soma das energias cinéticas iniciais de todas as partículas carregadas liberadas em determinado volume de massa  $dm$ .

### 3.4. Dosímetros

Os dosímetros podem ser físicos ou químicos. Abaixo são listados alguns exemplos de dosímetros (ATTIX, 1986):

- Físicos:
  - Calorímetros
  - Câmaras de ionização
  - Semicondutores
  
- Químicos:
  - Líquidos:
    - Dosímetro de sulfato ferrosos (solução Fricke)
    - Dosímetro de dicromato
    - Soluções radiocrômicas coloridas
  
  - Sólidos:
    - Aminoácidos. Ex.: Alanina
    - Vidros
    - Plásticos. Ex.: PMMA (Polimetilmetacrilato),
    - CTA (Triacetato de celulose) e filmes radiocrômicos
    - Dosímetros termoluminescência (TLDs)
    - Dosímetros opticamente luminescentes (OSL)
  
  - Gasosos

- Óxido de nitrogênio (NO)
- Dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>)

Para realização da medida de dose absorvida é necessário um instrumento ou uma técnica que possa medir o efeito induzido pela radiação no material dosimétrico. Exemplos de técnicas dosimétricas são a espectrofotometria, ressonância paramagnética eletrônica, tomografia computadorizada óptica, entre outras. As técnicas de medidas precisam ser caracterizadas, de modo que consigam fornecer resultados precisos e reprodutíveis.

### 3.4.1. Classificação dos dosímetros

A acurácia é definida como a medida experimental que se aproxima do valor verdadeiro em medidas físicas. Os dosímetros são classificados a partir da acurácia em suas aplicações.

**Dosímetros padrões primários** são capazes de medir de modo direto a dose absorvida ou alguma grandeza física que possa ser associada à dose absorvida. Esses dosímetros não necessitam de calibração quando o feixe de radiação é conhecido. Normalmente esses dosímetros são encontrados e operados em laboratórios de padronização primária.

**Dosímetros padrões de referência** ou dosímetros de padrão secundário são definidos como dosímetros de alta qualidade metrológica, tendo sido calibrados contra dosímetros de padrão primário. Esses dosímetros podem ser usados como padrão de referência para calibração de outros dosímetros.

**Dosímetros padrões de transferência**, esta classificação de dosímetros é definida como dosímetro suficientemente precisos e estáveis que podem ser calibrados contra um dosímetro padrão de referência. Estes dosímetros são usados para transferência de informação da dose em um laboratório de calibração credenciado ou de padrão secundário para um ambiente de irradiação.

**Dosímetros de rotina** são os dosímetros padrão em ambiente de trabalho e podem ser calibrados contra dosímetros de referência ou os de transferência.

### 3.4.2. Propriedades dos dosímetros

Algumas propriedades são necessárias para que os dosímetros sejam utilizados em processos que envolvem o uso de radiações ionizantes.

**Precisão e exatidão** são conceitos da estatística relacionados à obtenção de dados. **Precisão**, em dosimetria, está relacionada à reprodutibilidade, isto é, o quão próximo, ou quantas vezes um valor se repete em várias repetições da medida. O desvio padrão de um conjunto de medidas é um valor que representa a distância dos resultados da média, uma alta precisão é associada a um valor pequeno de desvio padrão. **Exatidão**, ou acurácia, de medições dosimétricas é um termo relacionado às medidas iguais ou próximas de um valor esperado. Em medidas reais é esperado que não haja uma medida, ou medidas, absolutamente exatas assim esse resultado é acompanhado de uma **incerteza**.

Para uma medida dosimétrica é necessário cuidado na representação dos dados, pois há uma diferença entre o erro na medida e a incerteza relacionada à medida. O erro de uma medida é a diferença entre o valor medido e um valor de referência.

A **linearidade** na dosimetria está relacionada ao fato de o aumento da grandeza física ser diretamente proporcional à grandeza dosimétrica. Um dosímetro ideal deve seguir essa linearidade, porém, a alteração na propriedade física que o material sofre chega a um limite, isto é um ponto de saturação. O ponto de saturação depende do tipo de dosímetro utilizado.

A **sensibilidade** é definida como a capacidade de um equipamento conseguir medir pequenas variações de qualquer grandeza. Assim, um dosímetro precisa apresentar uma sensibilidade constante para um intervalo de dose de forma linear, isso é desejável para que haja uma melhor interpretação e calibração.

O **limite inferior de detecção** é o ponto onde a dose aplicada corresponde à resposta ao dosímetro, porém o limite precisa ser diferenciado do ruído instrumental ou o ruído causado pela radiação de fundo. O **limite superior** do intervalo de dose em um dosímetro é determinado pela limitação do instrumento. Exemplos desses limites são uma escala maior de leitura no caso de um eletrômetro, nos dosímetros químicos pode ocorrer uma competição de reações causadas pela radiação. A limitação dos dosímetros está associada à sensibilidade a partir de um intervalo de dose.

A **estabilidade** de um dosímetro é uma correspondência da alteração de sensibilidade ao longo do tempo. Para ser utilizado, o dosímetro precisa ser estável, ou

seja, não sofrer alterações de suas propriedades. Alguns fatores externos como a temperatura, oxigênio atmosférico, umidade e luz ambiente podem realizar alterações do material, prejudicando em sua sensibilidade. Dosímetros químicos, fotográficos e de estado sólido são mais influenciados por esses fatores.

Em um determinado lote de dosímetros é necessário verificar a variação da resposta entre eles. A irradiação de vários dosímetros deve ser feita com a mesma dose e as mesmas condições. Os dosímetros devem ser analisados nas mesmas condições em um curto período de tempo. O valor do desvio padrão da resposta dos dosímetros será a incerteza relacionada à homogeneidade do lote. A característica de **reprodutibilidade** de um dosímetro é definida pela concordância nas repostas em diversas condições de medida.

### **3.5.Dosimetria 3D**

Anterior às aplicações das técnicas de radioterapia com planejamento 3D, os equipamentos eram calibrados medindo a dose em várias condições e posicionamentos controlados e realizada a combinação das medições. Porém, nem todas as condições nas medições poderiam ser combinadas, o controle de qualidade nos tratamentos se tornou desafiador com a introdução de campos de radiação variáveis dinamicamente. (MIJNHEER et al., 2018)

O objetivo da dosimetria 3D é determinar a dose de radiação em forma de gradiente. Para isto, é necessário apresentar a variação em um gradiente de dose nas dimensões espaciais. Na aplicação em tratamento de radioterapia a dosimetria 3D é necessária para que haja um estudo mais preciso do comportamento da dose nas regiões do tumor e órgãos adjacentes. (MIJNHEER et al., 2018)

A IAEA (Agência Internacional de energia atômica) propôs quatro considerações que devem ser levadas em conta para ajudarem no objetivo de obter melhor precisão na dosimetria (MIJNHEER et al., 2018):

1. Radiobiológico: a inclinação das curvas de dose-resposta e o impacto na precisão da dose em resultados clínicos, como o controle do tumor e as complicações em tecidos normais.
2. As variações clínicas de definição do volume alvo e órgãos de risco a partir de modernas técnicas de imagens, considerando suas limitações.

3. Considerações estatísticas ao estabelecer e interpretar as medidas de resultados clínicos nos testes.
4. A precisão da dose que é obtida praticamente pela atual geração de instrumentos, dosímetros e softwares de modelação da dose.

Por volta dos anos 80, quando ainda eram utilizados métodos de imagens em 2D para o planejamento da radioterapia, a precisão era relacionada ao questionamento de quão bom poderia ser a calibração da fonte em um objeto simulador, de modo que as condições pudessem ser preservadas nas três dimensões de um tratamento. Atualmente, a precisão espacial é mais importante, por estarem disponíveis formas de obter os dados tridimensionalmente. O planejamento é feito de forma mais específica, com melhores dados da anatomia é possível tem informações sobre o tumor e tecidos adjacentes, e com os novos métodos de colimação de feixe poder entregar a dose de forma gradual.

### **3.6. Dosímetros na forma de gel**

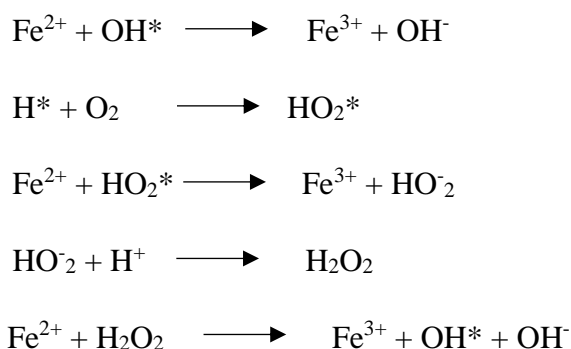
Na dosimetria tridimensional, alguns tipos dosímetro são mais citados, como os dosímetros na forma de gel, radiocrômicos e poliméricos. Esses tipos de dosímetro apresentam a propriedade de avaliar a dose com precisão geométrica, bem como o valor da dose depositada. Os dosímetros em forma de gel podem ser avaliados em equipamentos de ressonância magnética, espectrofotometria ou em um equipamento de tomografia óptica (BALDOCK et al., 2010).

A dosimetria realizada com materiais na forma de gel consiste em preencher um objeto simulador anatômico com a solução gel. A utilização de soluções gel na dosimetria tridimensional tem como objetivo assegurar os tipos de radioterapia conformacional, com isto, as técnicas de controle de qualidade podem simular todo o tratamento a partir de imagens do gel que apresentem o efeito da radiação na solução e fornecendo como resultado a dose em uma distribuição 3D. Uma das vantagens do uso do dosímetro na forma de gel é que eles podem facilmente ser usados dentro de objetos simuladores de formato anatômico, como de cabeça, cabeça-pesco ou pélvis. Nos dosímetros em gel o efeito resultante da interação da radiação causa alteração nas propriedades físicas que influenciam no relaxamento de ressonância magnética nuclear, na densidade óptica e na velocidade do som no meio, assim, respectivamente, podendo ser analisados em ressonância magnética, tomografia computadorizada óptica, tomografia de raios X e ultrassom.

### 3.6.1. Solução Fricke Gel

Os dosímetros radiocrômicos são os materiais ou substâncias que possuem a propriedade da densidade óptica ser alterada pela radiação ionizante (BERO; ZAHILI, 2009). A dosimetria Fricke é baseada em soluções à base de sulfato ferroso,  $\text{Fe}^{2+}$ . A quantidade de água da solução e o baixo número atômico dão uma característica de tecido equivalente ao dosímetro Fricke. A radiação ionizante ao interagir com a solução Fricke provoca oxidação dos íons  $\text{Fe}^{2+}$  para  $\text{Fe}^{3+}$ , assim a concentração de íons  $\text{Fe}^{3+}$  da solução é proporcional à dose absorvida. Inicialmente, a solução Fricke era analisada por espectrofotometria, devido à alteração da densidade óptica da solução. (SCHREINER, 2004)

A oxidação da solução Fricke ocorre devido à hidrólise que acontece nas moléculas de água provocada pela radiação ionizante, ocorre então a liberação de radicais livres na solução que reagem com o sulfato ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ). As seguintes reações ocorrem quando a solução de sulfato ferroso em meio ácido é irradiada (SCHREINER, 2004):

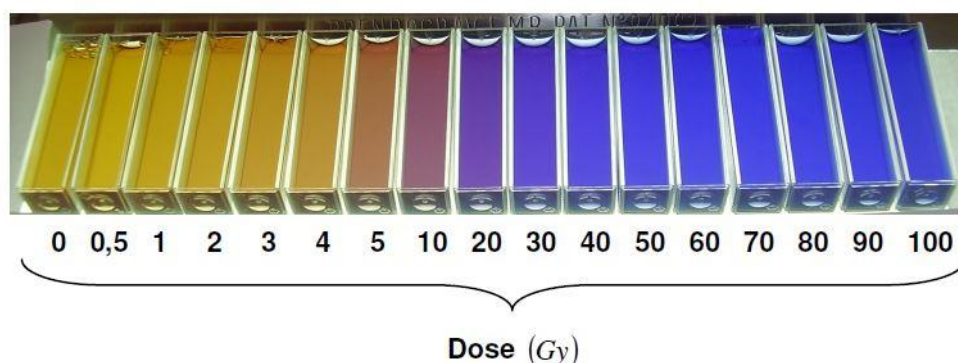


A proposta de Gore et al para a dosimetria Fricke foi conseguir realizar essas medições empregando a técnica de ressonância magnética (GORE et al., 1984). Em publicações Gore et al evidenciou a influência que os íons férricos tinham nos tempos de relaxação de prótons comparado aos íons ferrosos. Para que essa avaliação fosse realizada como dosimetria 3D foi adicionada na solução Fricke uma matriz de gel, gerando estabilidade e conformação da solução. Um dos problemas observados do Fricke gel é a difusão dos íons ferrosos após a irradiação, isto limita que a análise seja realizada em um tempo de até 1 hora após irradiação.

O uso de um equipamento de imageamento por ressonância magnética é inviável em todos centros médicos. Assim, os estudos com Fricke gel passaram a ser desenvolvidos com o objetivo de conseguir analisá-los em sistemas de imagens acessíveis

e baratos. Com o objetivo de melhorar a resposta da alteração de densidade óptica são adicionados ao Fricke gel indicadores metálicos que têm como função destacar a concentração de íons férricos (PENEV; MEQUANINT, 2015). O mais comum dos indicadores usado na solução é o alaranjado de xilenol. Na Figura 20 é apresentado um exemplo da alteração de cores da solução Fricke gel contendo alaranjado de xilenol, irradiada com diferentes doses.

Figura 20: Variação da coloração apresentada pela solução de Fricke Gel contendo alaranjado de xilenol, irradiada no intervalo de dose entre 0,5 e 100 Gy.



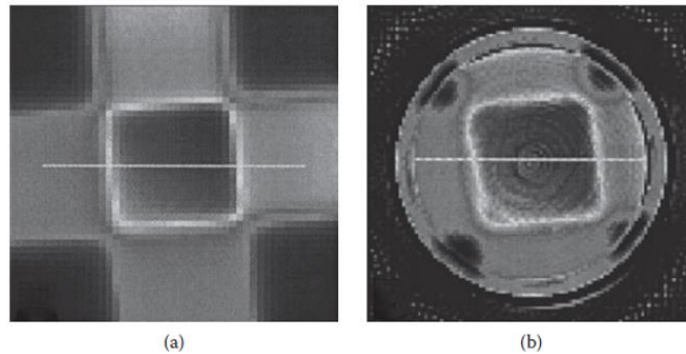
Fonte: (CAVINATO, 2009)

A adição de alaranjado Xilenol na solução Fricke Gel tornou possível a utilização de métodos de imageamento óptico para maiores volumes, com a aplicação de um comprimento de onda específico. Os primeiros estudos propostos para dosimetria tridimensional de Kelly e Apleby foram a demonstração da técnica de tomografia computadorizada óptica para análise do Fricke gel (MIJNHEER et al., 2018). No sistema inicial foi utilizado um feixe de laser para escanear a solução colocada entre a fonte e um detector. O sistema apresentou uma resolução espacial milimétrica, com precisão de valores de atenuação após reconstrução de 2%, que correspondeu a uma medida de dose de 5% para um intervalo de 1 a 10 Gy. A vantagem de utilizar o Fricke Gel nas medições de OCT é devido ao contraste óptico induzido pela radiação na solução. O contraste óptico da solução diminui a difusão de luz no dosímetro, pois a luz é absorvida e não espalhada dentro da solução. (MIJNHEER et al., 2018)

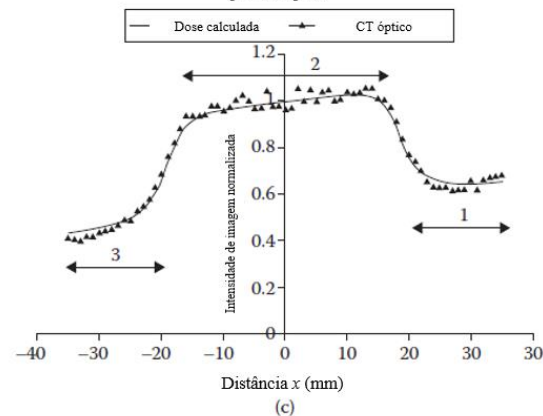
Na figura 21 é apresentado o resultado da avaliação do Fricke gel em tomografia computadorizada óptica. A aplicação do sistema de OCT para o Fricke Gel é barato comparado a os outros modos de medida. Também o Fricke Gel é uma solução fácil de

ser feita e não tóxico na fabricação. O principal desafio das medidas é no tempo necessário que evite difusão dos íons ferrosos.

Figura 21: (a) Cálculo da distribuição de dose em uma caixa irradiada em quatro campos. (b) Tomografia computadorizada ótica de um Fricke Gel. (c) Comparação de linhas de perfil ao longo das linhas indicadas nas imagens (a) e (b).



Comparação das imagens de distribuição de dose calculada versus avaliação por CT óptico



Fonte: (MIJNHEER et al., 2018)

### 3.6.2. Espectrofotometria

O espectrofotômetro tem a capacidade analisar a transmissão da luz em uma amostra. O resultado pode ser um gráfico de transmitância ou absorvância da luz em função do comprimento de onda aplicado. A lei de Lambert, mostrada na equação 7, é a razão da intensidade de luz transmitida através de uma amostra pela intensidade da luz que incidiu na amostra. Esta medida só é possível pois o espectro de comprimentos de ondas de uma substância é uma característica única.

(7)



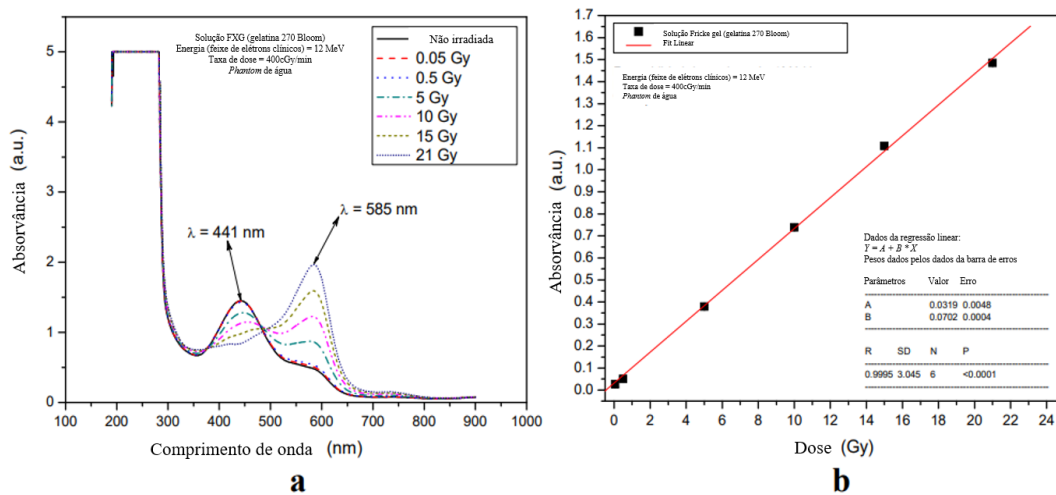
$$T = \frac{I_t}{I_0}$$

A partir do objetivo da avaliação é possível realizar a medida de pela conversão da lei de Lambert para a equação de absorvância, representado na equação 8.

$$A = \log \frac{I_0}{I_t} = \epsilon l C \quad (8)$$

O uso de espectrofotometria para medidas das soluções Fricke Gel tem como objetivo obter a diferença entre as absorvâncias na presença dos íons férricos e íons ferrosos. Na Figura 22 é possível visualizar um aumento do valor de absorvância para o comprimento de onda que corresponde ao  $\text{Fe}^{3+}$  em função da dose.

Figura 22: (a) Resposta óptica para espectro de absorção de solução Fricke Gel com alaranjado de Xilenol não irradiada e irradiada. (b) Curva de dose-resposta da solução Fricke Gel.



Fonte: (CAVINATO et al., 2010)

### 3.6.3. Tomografia computadorizada óptica

A técnica de tomografia computadorizada óptica é semelhante à tomografia por raios X, exceto pelo uso de radiação ionizante, em troca para luz visível. A analogia está na obtenção de dados de atenuação do objeto medido. É possível colocar o gel em diversos formatos de recipiente, no equipamento de tomografia óptica o recipiente é colocado em um mecanismo de rotação entre a fonte de luz e um detector. Semelhante à tomografia de raios X, são utilizados métodos matemáticos para reconstrução de imagem como: transformada inversa, FBK e OSC (DEKKER, KURTIS H. et al., 2017). Os métodos de

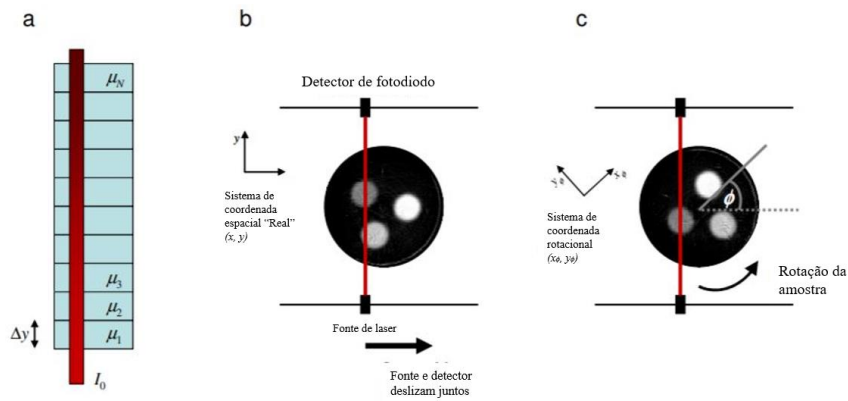
imagem 3D, seja por meio de raios X ou por meio do coeficiente de atenuação óptico, são suscetíveis a artefatos como de dispersão da luz, anéis e engrossamento do feixe. Assim, é necessário estabelecer uma configuração ideal para os equipamentos de tomografia computacional óptico para um mapeamento ideal da dose em 3D. (GRANTON et al., 2016).

No estudo de fenômenos ópticos a Lei de Lambert-Beer, apresentada na equação 9, descreve a perda de intensidade da radiação eletromagnética devido ao meio que incide (OLDHAM et al., 2001). A equação mostra a relação da intensidade da luz inicial ( $I_0$ ) e intensidade de luz medida ( $I$ ) em um detector à uma profundidade  $d$  de uma substância uniforme com atenuação linear  $\mu$ .

$$I(d) = I_0(d) \times e^{-\mu d} \quad (9)$$

O esquema gráfico apresentado da figura 23 é a aplicação da Lei de Lambert-Beer na mecânica de um laser de CT óptico, em que a amostra é rotacionada, assim é possível a obtenção de projeções em diferentes ângulos.

Figura 23: (a) Representação da lei de Beer. (b) Diagrama de laser de CT óptico. (c) Rotação da amostra durante a análise



Fonte: (DORAN; KRSTAJIĆ, 2006)

No início o sistema de CT óptico foi desenvolvido para a análise dos géis poliméricos. Na análise dos géis poliméricos as medidas eram realizadas a partir da mudança densidade da área onde foi aplicada radiação ionizante. Porém, um problema dessa medida era a dispersão da luz, que resultava em artefatos nas reconstruções. Para que seja possível melhor precisão nas medidas por CT óptico é ideal diminuir a dispersão

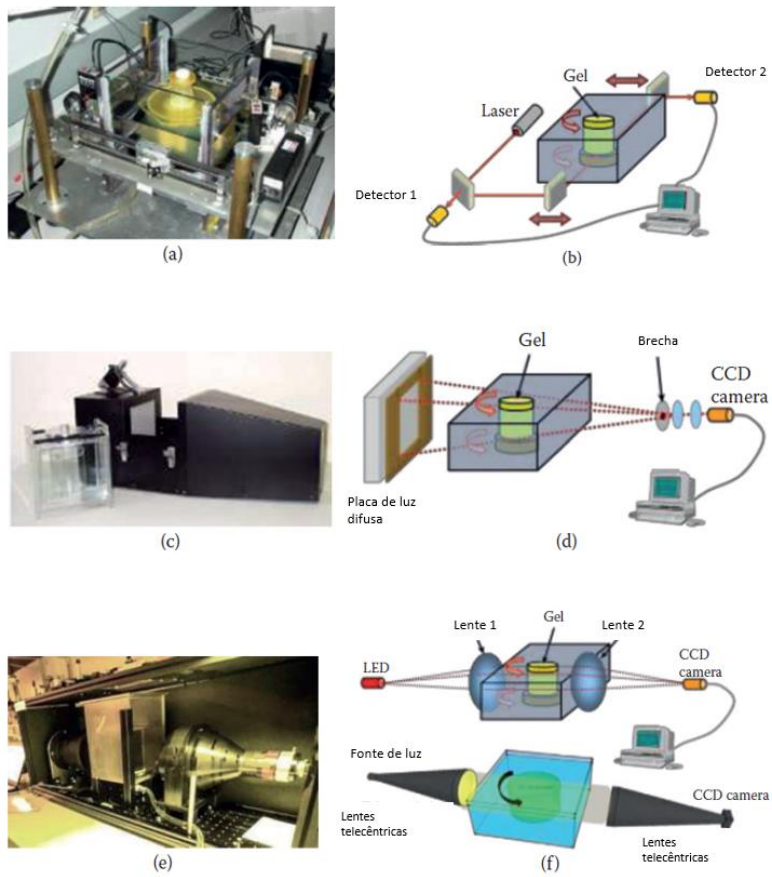
da luz causada pelo material avaliado, ou o mínimo para não corromper as imagens. (MIJNHEER et al., 2018)

A solução Fricke Gel também se tornou uma alternativa para ser usada em imageamento de CT óptico. Uma mistura de Fricke gel e alaranjado de xilenol pode ser útil para que haja destaque na diferença de atenuação antes e pós irradiação, e minimizar o efeito de dispersão. Os equipamentos de CT óptico começaram a ser produzidos na década de 90. O primeiro equipamento de estudo do scanner CT é apresentado na figura 24.(a).(b) e consistia em um laser vermelho que incidia em espelhos que se movimentavam para que o feixe atingisse a amostra (MIJNHEER et al., 2018). A amostra para análise em CT óptico precisa estar imersa em um meio fluido com o mesmo índice de refração do dosímetro, para que sejam evitadas deflexões ao atingir a superfície da amostra. A técnica de CT óptico consegue analisar até um litro de solução com uma resolução isotrópica de  $1\text{mm}^3$ .

Os avanços dos equipamentos de CT óptico os tornaram mais rápidos em tempo de análise. Os equipamentos modernos de CT usam para detecção das projeções um dispositivo de carga acoplada (CCD, sigla em inglês para *charge-coupled device*), e um sensor semiconductor utilizado para melhor captação de imagens. O esquema é mostrado nas imagens da figura 24(c). (d), nesse sistema o dispositivo CT é de forma feixe cônico. Esse sistema reduziu a obtenção das imagens a 10 minutos (MIJNHEER et al., 2018). Com a ajuda de computadores modernos também foi possível reduzir o tempo de reconstrução das imagens, com computadores que possuem placas de vídeo.

Para que houvesse minimização dos artefatos das imagens geradas por dispersão secundária da luz nos feixes do scanner, foi introduzido um escaneamento paralelo usando lentes para deixar o feixe paralelo. Este novo ajuste faz com que ocorra uma projeção da imagem transmitida da amostra em uma tela difusora que é captada por uma câmera CDD. O sistema foi mais aprimorado ao incluir duas lentes, como mostrado na figura 24. (e). (f). Na configuração, a segunda lente telecêntrica no lado do receptor captura apenas os raios que são ortogonais à lente, filtrando assim qualquer espalhamento de luz vindo de outras direções.

Figura 24: Diferentes tipos de scanners de tomografia óptica computadorizado. (a) e (b) Scanner CT de lasers com movimento de espelhos. (c) e (c) Scanner CT de feixe cônico com fonte de luz difusa e câmara com dispositivo de carga acoplado (CCD). (e) e (f) Scanner CT com lentes telecêntricas.



Fonte: (MIJNHEER et al., 2018)

## 4. Material e métodos

Os experimentos foram realizados nos Laboratório de Dosimetria de Doses Altas (LDA) do Centro de Metrologia das Radiações do IPEN.

### 4.1. Reagentes para preparação das soluções Fricke Gel

- Água de alta pureza
- Gelatina suína, 270 Bloom (alimentícia); Gelita, Brasil;
- Ácido sulfúrico, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; pró-análise (P.A.) Merck;
- Cloreto de sódio, NaCl; P.A. Merck;
- Sal de Morh / Sulfato ferroso amoniacal, Fe(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> 6H<sub>2</sub>O; P.A. Merck;
- Alaranjado de Xilenol, C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>4</sub>O<sub>17</sub>S; P.A. Merck;

### 4.2. Sistema de irradiação

- Irradiador de cobalto-60 tipo “Gammacell”
  - Modelo: 220N
  - Fabricante: Atomic Energy of Canada Ltd.
  - Atividade (março/2021): 2032,8 10<sup>10</sup> Bq (549,4 Ci)
  - Taxa de dose (março/20210): 0,473 kGy/h

### 4.3. Equipamentos de medição

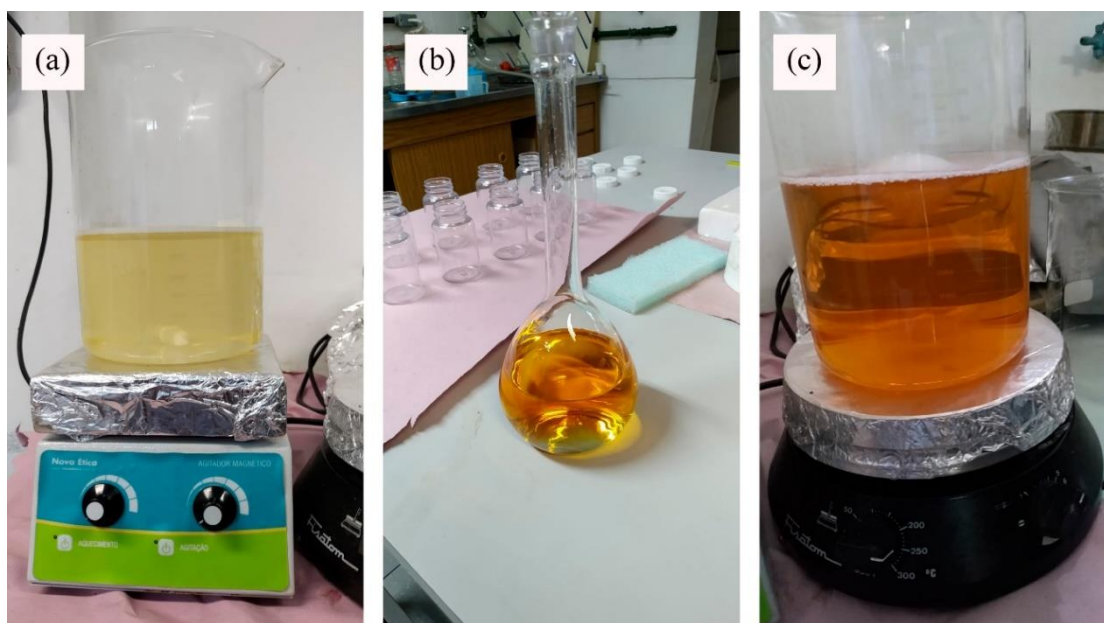
- Preparação das soluções Fricke gel:
  - Balança analítica eletrônica de alta resolução marca METTLER TOLEDO® modelo AB204-S;
  - Purificador de água marca ELGA® modelo PURELAB Option-Q DV 25;
  - Agitador magnético marca FISATOM® modelo 753A;
  - Refrigerador compacto 80 marca CONSUL® modelo CRT08CBBNA;
- Análises:
  - Scanner de Tomografia Computadorizada óptica **Vista** modelo **Vista16** com fonte de luz de 590 nm.
  - Espectrofotômetro **UV-Vis-NIr** modelo **Cary 5000**

#### 4.4. Preparação das soluções Fricke Gel

- Gelatina suína, 270 Bloom (alimentícia);
- 50 mM Ácido sulfúrico,  $H_2SO_4$ ;
- 1 mM Cloreto de sódio, NaCl;
- 1mM Sal de Morh / Sulfato ferroso amoniacal,  $Fe(NH_4)_2(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$ ;
- Alaranjado de Xilenol,  $C_{31}H_{28}N_2Na_4O_{17}S$ :
  - 0,1 mM;
  - 0.05 mM;
  - 0,04 mM;
  - 0,03 mM;
  - 0,02 mM;
  - 0,01 mM.

Após a separação das quantidades dos reagentes, a gelatina é dissolvida em 75% do volume de água em aquecimento. A solução é mantida em agitação até a dissolução completa da gelatina, como apresentado na Figura 25(a). Os demais reagentes são dissolvidos nos 25 % restantes de água, Figura 25 (b). Após a porção de água com gelatina resfriar até 35°C é adicionado o restante da solução, Figura 25 (c). A solução é mantida em agitação até a homogeneização. Foram preparadas soluções Fricke Gel com concentrações de alaranjado de xilenol de 0,1 mM, 0,05 mM, 0,04 mM, 0,03 mM, 0,02 mM e 0,01 mM.

Figura 25: Preparação da solução Fricke gel com alaranjado de xilenol. (a) 75% do volume de água misturado com gelatina bovina de 270 BLOOM. (b) Solução de 25% do volume de água com sal de Mohr (sulfato ferrosos), ácido sulfúrico e cloreto de sódio. (c) União entre os volumes de água e solução.



Fonte: AUTOR

Para a realização das medidas espectrofotométricas as amostras de solução Fricke Gel foram acondicionadas em cubetas PMMA (polimetilmetacrilato), de 4 mL, com faces ópticas paralelas com dimensões de 10x10x45 mm<sup>3</sup>. Para as medições no scanner de tomografia óptica a solução foi acondicionada em frascos PETE (Politereftalato de etileno) de aproximadamente 120 ml, com aproximadamente 1 mm de espessura de parede, 5 cm de diâmetro e 7,5 cm de altura.

#### 4.5. Irradiação das amostras

Após preparadas, as amostras foram mantidas sob refrigeração ( $(4 \pm 1) ^\circ\text{C}$ ) e ao abrigo de luz por aproximadamente 15 horas. As soluções eram retiradas e permaneciam em 30 minutos em temperatura ambiente e ao abrigo de luz antes da irradiação. Antes de serem levadas para a irradiação, eram realizadas as medidas pré-irradiação por espectrofotometria e tomografia óptica, cada medida demora aproximadamente 2 min. As irradiações foram realizadas no ar com radiação gama do <sup>60</sup>Co.

#### 4.6. Medições de absorção óptica (AO)

As medidas de absorção óptica foram realizadas 30 minutos após a irradiação. Assim, foi determinado o comprimento de onda dosimétrico para cada solução preparada. Esse método de avaliação foi realizado por ser um método tradicional de análise de soluções Fricke Gel, sendo um modo de confirmar a correlação entre dose e alteração nos parâmetros de absorção óptica das soluções.

As medidas espectrofotométricas correspondem à média aritmética de três amostras, para cada alteração de parâmetro que foi analisado (dose e concentração de alaranjado de xilenol), e as barras de erro dos pontos que são apresentados dos gráficos de absorvância em função de dose são correspondentes ao desvio padrão das médias; para essas medições não foi considerado as incertezas do tipo B.

#### 4.7. Imageamento por tomografia computadorizada óptica

As medidas de tomografia computadorizada óptica exigem análises anteriores à irradiação. Essas medidas são conhecidas como medidas de referência. Para a realização dessas análises os frascos preenchidos com gel são mostrados na figura 26.

Figura 26: Solução Fricke Gel com alaranjado de xilenol acondicionadas em frascos PETE para medida de referência da tomografia computadorizada óptica.

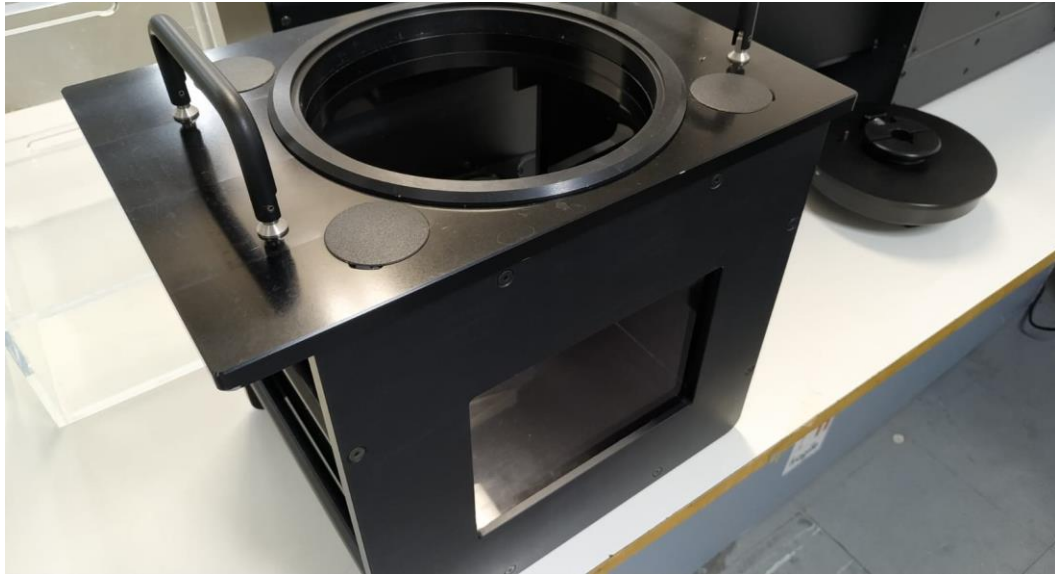


Fonte: AUTOR



Faz parte do equipamento um aquário, mostrado na figura 27, onde o frasco com a solução Fricke Gel é acoplado em suporte junto a tampa do aquário. O frasco é mergulhado em água, para ajustar e uniformizar o índice de refração do meio, evitar reflexões com o frasco e diminuir a refração interna na solução (RANKINE; OLDHAM, 2013).

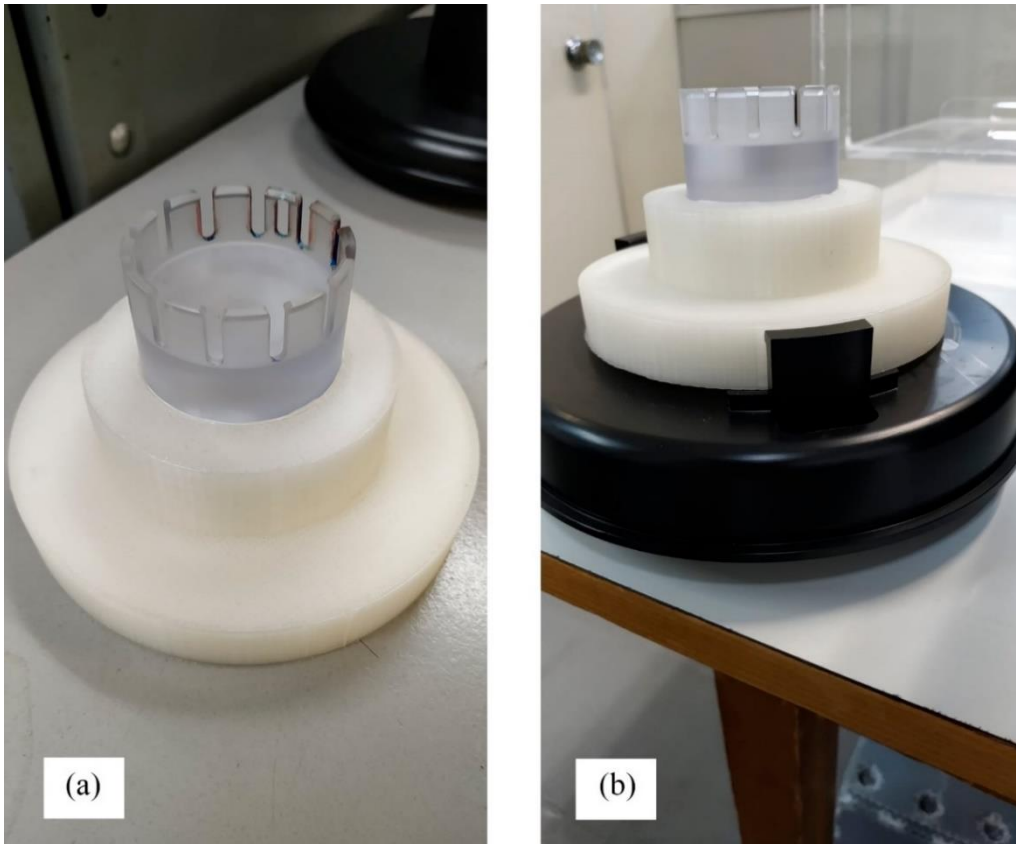
Figura 27: Aquário de uniformização do índice de refração do equipamento CT ótico Vista 16.



Fonte: AUTOR

O suporte original do equipamento feito para segurar o tamanho do frasco de 7,5 cm de diâmetro apresentou problemas de encaixe, originando um desequilíbrio no momento de rotação. Para resolver o problema do suporte, foi impresso em 3D um novo suporte, utilizando a impressora Raise3D Pro 2, do Laboratório de Prototipação do Centro de Metrologia das Radiações, o suporte e a tampa do equipamento são mostrados na figura 28 (a) e (b), respectivamente.

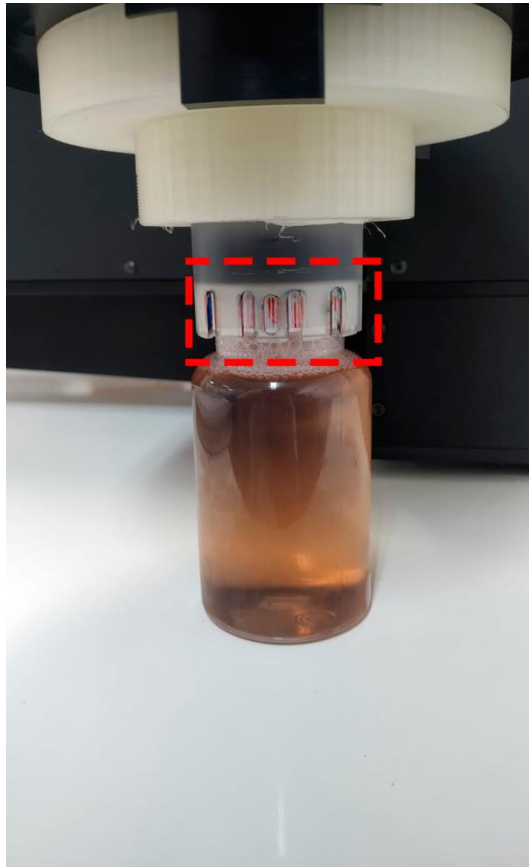
Figura 28: Suporte impresso em 3D para encaixe do frasco com 7,5 cm de diâmetro.  
(a) suporte (b) suporte acoplado a tampa do equipamento Vista 16.



Fonte: AUTOR

Para a realização das medidas é necessário a marcação inicial no frasco, exemplo apresentado na figura 29, para que seja possível o alinhamento com as medições posteriores à irradiação.

Figura 29: Marcação realizada no frasco para alinhamento das medidas.



Fonte: AUTOR

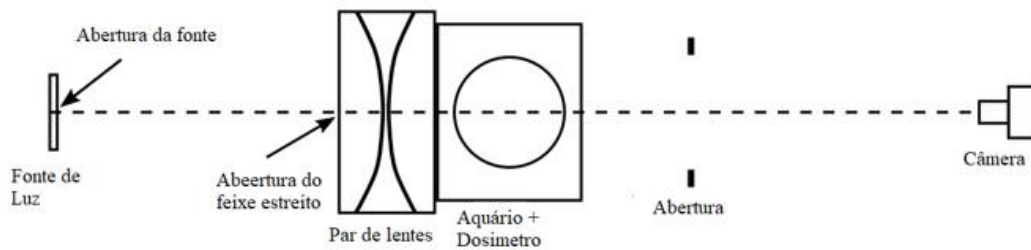
O equipamento Vista 16 é apresentado na figura 30(a). A figura 30(b) é a representação interna do equipamento em que mostra as posições da: fonte de luz, lentes, aquário e câmera de detecção. Após os procedimentos anteriores é dado início à medida de referência pelo software VistaScan 2.1.12.

Figura 30: Aparelho de CT óptico VISTA16. (a) Equipamento instalado no Laboratório de Altas Doses. (b) Representação esquemática do interior do equipamento VISTA16

(a)



(b)

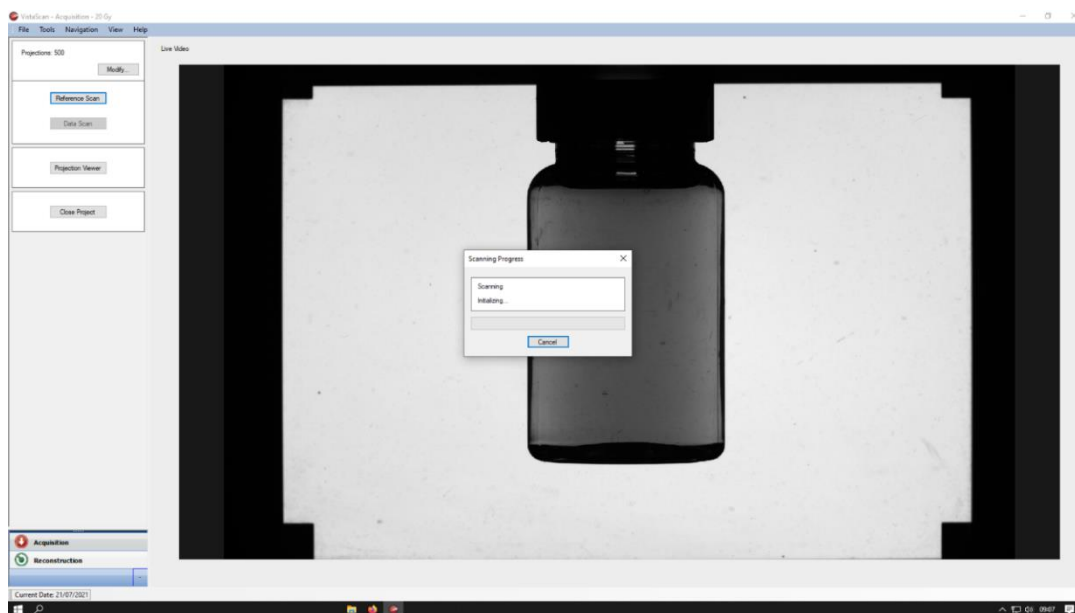


Fonte: AUTOR

#### 4.7.1. Medições realizadas pelo software VistaScan 2.1.12

As medições foram realizadas com aquisição de 500 projeções da solução antes da irradiação e após a irradiação, um exemplo é apresentado na figura 31, durante o processo de inicialização da aquisição de imagens de referência. Após o processo da medida de referência e da aquisição das imagens pós-irradiação é possível dá início ao processo de reconstrução das imagens.

Figura 31: Imagem da tela durante o processo de aquisição das projeções de referência para exemplificar como ocorre as medições por CT óptico.



Fonte: AUTOR

#### 4.7.2. Reconstrução das imagens pelo software VistaScan 2.1.12

O software Vistascan 2.1.12 disponibiliza dois algoritmos de reconstrução das imagens: o FDK e o OSC-Tv. O algoritmo FDK (Field-Davis- Kress) foi implementado em 1984 para tomografia computadorizada com raios X (MATENINE; GOUSSARD; et al., 2015). Porém, esse método pode apresentar artefatos nas imagens, pois não considera a física da atenuação dos fótons, sendo necessário um grande número de projeções para melhoramento das reconstruções, isto pode aumentar o tempo de análise das amostras. (MATENINE; MASCOLO-FORTIN; et al., 2015)

Em 2017 o grupo de pesquisa de Dekker et al. (DEKKER, KURTIS H. et al., 2017) realizou o estudo de um gel polimérico avaliado em CT óptico com alterações nos métodos de reconstrução. O método OSC-TV se destacou nos resultados por apresentar menor incerteza nos valores das atenuações e aparentemente menos ruídos nas imagens.

O método OSC-TV (Ordered Subsets Convex Iterative Reconstruction Algorithm - Total Variation Minimization) é um algoritmo de modo iterativo, em que determinada parte usa a lei de Lamber-Beer (MATENINE; GOUSSARD; et al., 2015). A utilização dos algoritmos iterativos foi estudada para reconstrução no caso de alguma projeção incompleta devido à efeitos de refração no interior das am. Em outros estudos com géis

poliméricos são apresentados resultados positivos sobre a diminuição de artefatos e ruídos (DU et al., 2016).

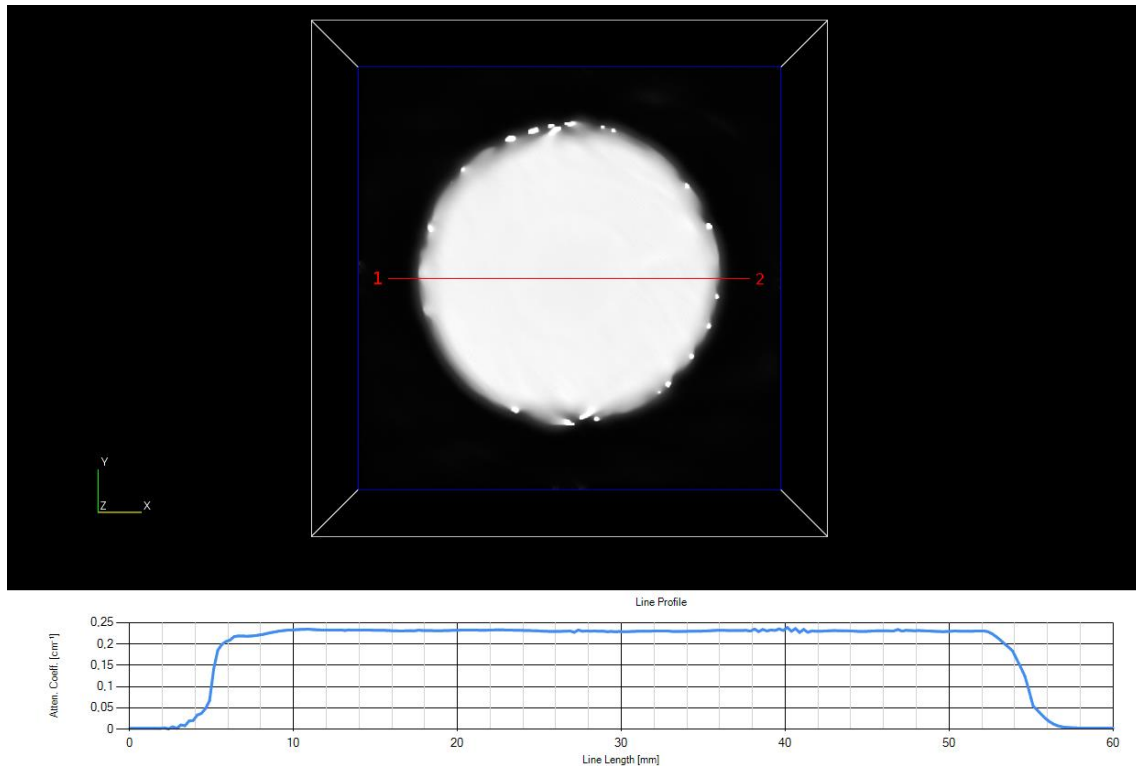
Um dos desafios dos algoritmos de iteração, que inclui o OSC-TV, é a dependência de uma ou mais constantes que devem ser obtidas empiricamente. As constantes são responsáveis pela correção feita em cada iteração, e aplicação de *denoising*. A escolha inadequada dessas constantes pode dificultar na redução de ruído e artefatos havendo perda de resolução espacial. Seguindo as alterações realizadas pelo grupo de pesquisa de Dekker et al. (DEKKER, KURTIS H. et al., 2017), para a padronização do Fricke Gel modificado com alaranjado xilenol utilizado neste trabalho, foram feitas reconstruções com os métodos de FDK com utilização de filtro de Hamming e Ramp. Para as reconstruções por OSC-TV foram utilizados um conjunto variável da constante  $c$ , responsável pela etapa de regularização do método, foram usados os valores: 0,02, 0,05, 0,75, 0,1, 0,15, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,75, 0,85, 1,0. Para todas as reconstruções iterativas, foram usadas 10 iterações, pois, segundo os pesquisadores, acima desses valores não se encontrou diferença significativa. Todas as reconstruções foram realizadas usando *voxels* isotrópicos de 0,25 mm e nenhum pré-processamento de dados de entrada ou o pós-processamento dos dados de saída foi realizado após a reconstrução.

#### **4.8. Apresentação dos resultados da tomografia computadorizada óptica**

São apresentadas três formas de resultados de tomografia computadorizada óptica. As imagens de reconstrução das medições são realizadas por algoritmos matemáticos com a aplicação de funções que consideram os valores de atenuação inicial (antes da irradiação) e final (depois da irradiação). Essas imagens são apresentadas como cortes das regiões coronais e transversais. Esses cortes foram obtidos a partir de um script para MATLAB fornecido pela MODUSQA empresa responsável pelo equipamento VISTA 16.

Um resultado apresentado é o valor de atenuação médio da solução, este é obtido ao traçar uma reta no centro da solução que contabiliza a atenuação deste trajeto, um exemplo é mostrado na figura 32. Com estes resultados também é possível verificar a presença de artefatos e a uniformidade da dose aplicada.

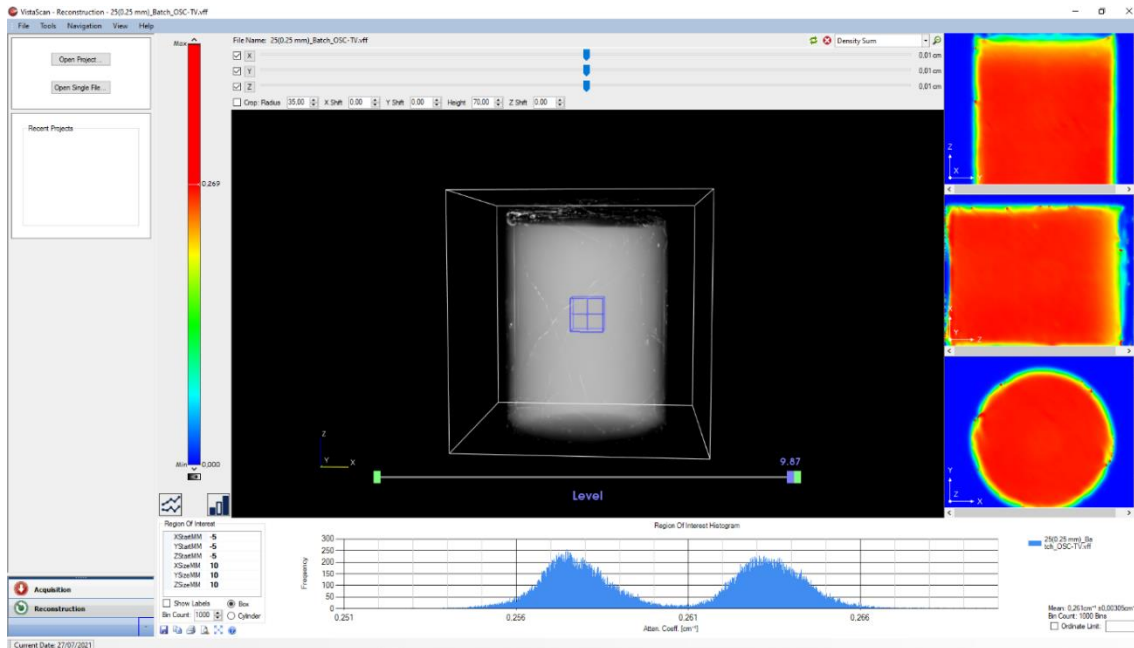
Figura 32: Linha de perfil selecionada (em vermelho) para avaliação do valor de atenuação do tracejado. No gráfico abaixo, típico gráfico originado pelo método de avaliação que representa a atenuação ( $\text{cm}^{-1}$ ) no eixo das abcissas e a distância da linha (mm).



Fonte: AUTOR

Uma análise dos valores do coeficiente de atenuação no centro geométrico das soluções em função da dose foi também realizada. Para isso, foram selecionadas regiões de interesse de volume 10 mm x 10 mm x 10 mm, com o objetivo de identificar a partir da incerteza a uniformidade da dose, este modo é apresentado na Figura 33.

Figura 33: Região de interesse selecionada em azul com dimensão de (10 mm x 10 mm x 10 mm) para avaliação de uniformidade da dose e homogeneização da solução.

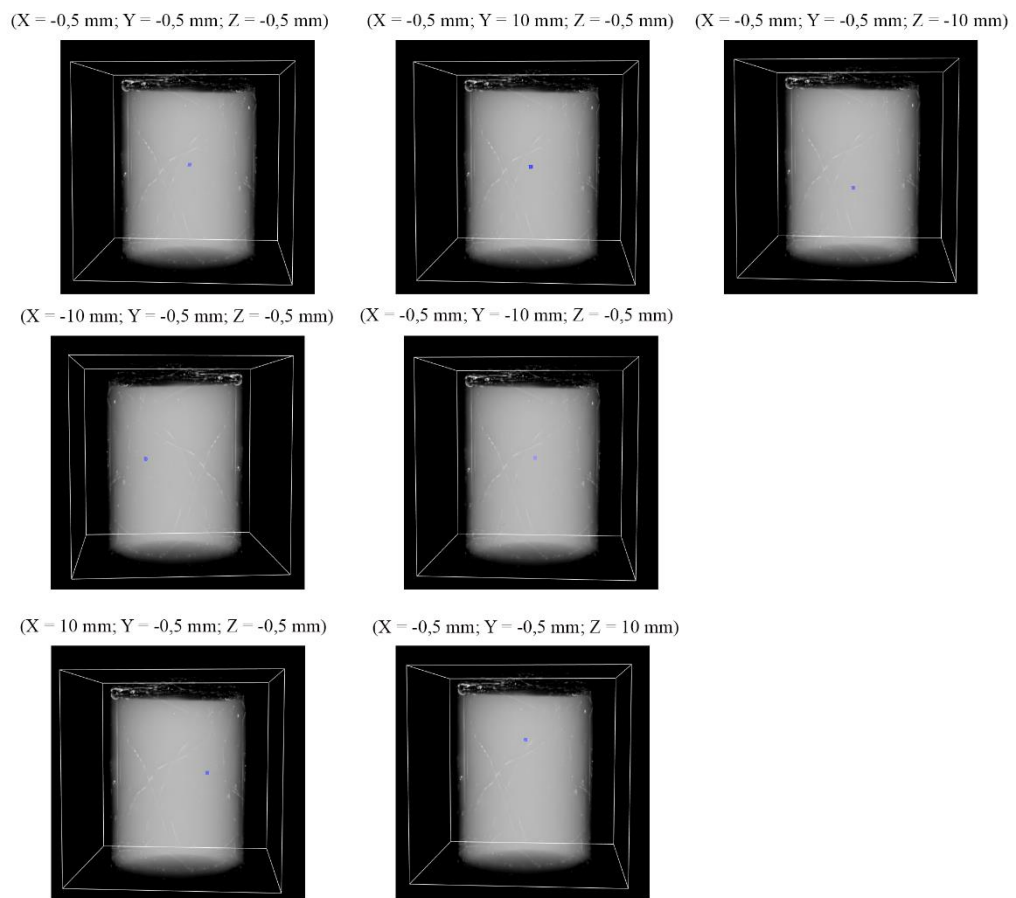


Fonte: AUTOR

O segundo método de avaliação por região de interesse é apresentado na figura 34, foram escolhidos pontos aleatórios no interior do gel, sendo calculada a média aritmética dos valores obtidos e o desvio padrão da média. Porém, como as medidas já apresentam incerteza do tipo B, foi realizado o cálculo da média ponderada e o desvio padrão da média. Assim, avaliando que em qualquer ponto de escolha da região de interesse não haja variação significativa (incerteza < 3%) assim verificando que a dose foi aplicada de maneira uniforme.



Figura 34: Posição das regiões de interesse (1 mm x 1 mm x 1 mm) em azul para avaliação na homogeneidade do gel e uniformidade da dose.



Fonte: AUTOR

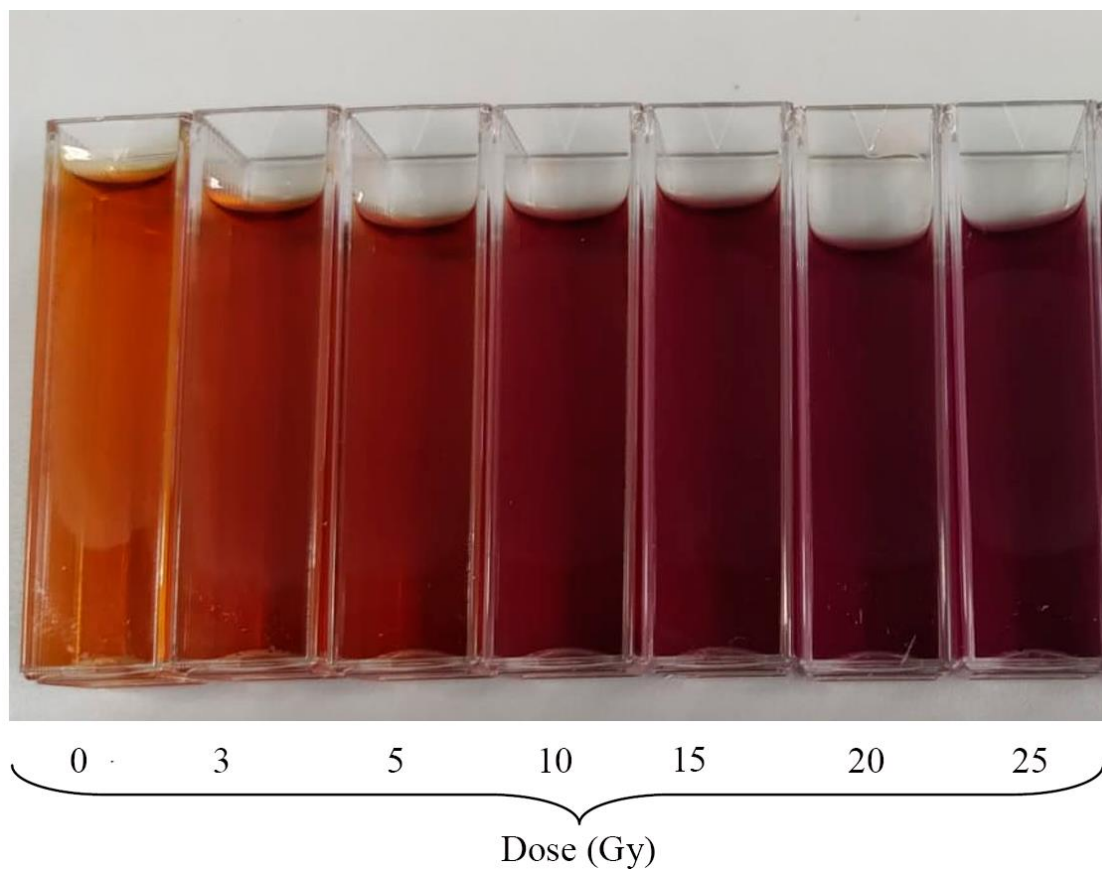
## 5. Resultados e Discussões

Para a padronização do Fricke Gel para leitura em CT óptico foi necessário realizar mudanças na concentração do Alaranjado de Xilenol. O Alaranjado de Xilenol é indicador de íons férricos ( $\text{Fe}^{3+}$ ) e a sua função é aumentar a tonalidade de cor e absorbância da solução em função da dose depositada. Esta mudança foi realizada para diminuir a dispersão de luz causada pela atenuação inicial do gel contabilizada no equipamento antes da irradiação, ou seja, antes da irradiação o Fricke Gel não deve ter valor alto de atenuação. A dispersão de luz dificulta a reconstrução da imagem, com o surgimento de artefatos na imagem e aumento na incerteza das medidas. Foram preparadas e analisadas soluções Fricke Gel com concentrações de alaranjado de xilenol de 0,1 mM, 0,05 mM, 0,04 mM, 0,03 mM, 0,02 mM e 0,01 mM.

### 5.1. Coloração

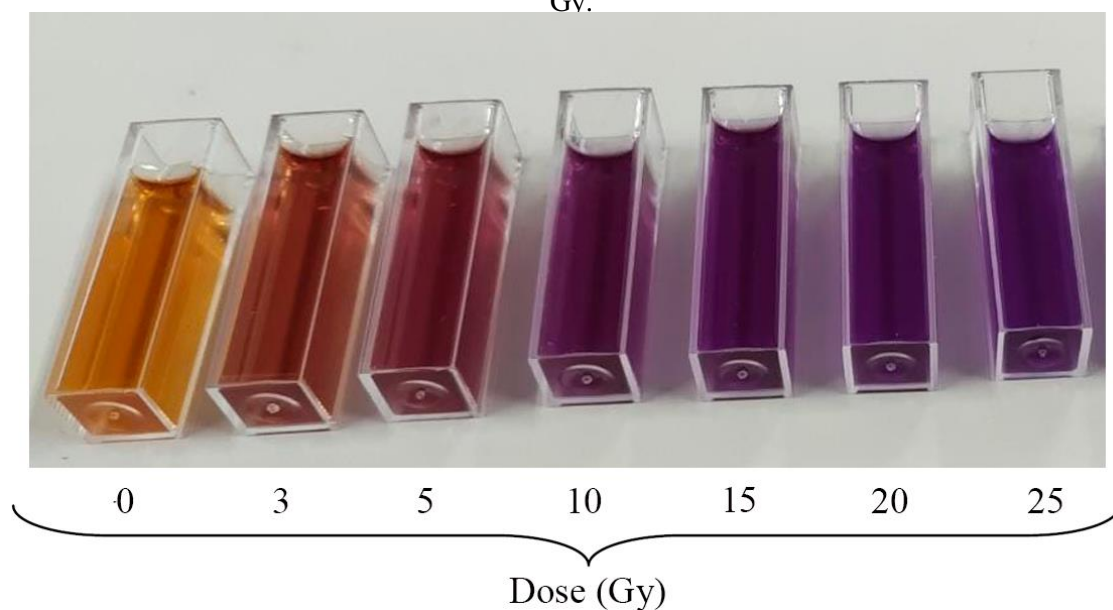
As figuras 35, 36, 37, 38, 39, 40 apresentam a mudança na coloração da solução Fricke Gel preparada com as concentrações de alaranjado de xilenol de 0,1 mM, 0,05 mM, 0,04 mM, 0,03 mM, 0,02 mM e 0,01 mM, respectivamente. As figuras mostram as soluções acondicionadas em cubetas de polimetilmetacrilato (PMMA), não irradiada e irradiadas com radiação gama do  $^{60}\text{Co}$  com doses entre 3 e 25 Gy.

Figura 36: Alteração de cor apresentada pela solução Fricke Gel com a concentração de 0,1 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradiada com radiação gama do  $^{60}\text{Co}$  entre 3 Gy e 25 Gy.



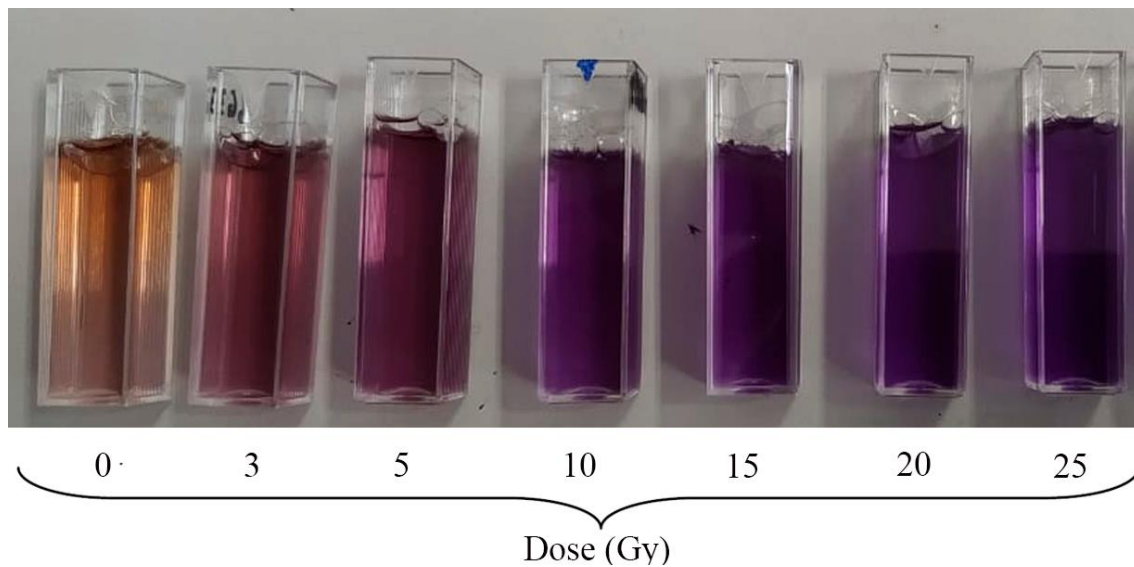
Fonte: AUTOR

Figura 35: Alteração de cor apresentada pela solução Fricke Gel com concentração de 0,05 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradiada com radiação gama do  $^{60}\text{Co}$  entre 3 Gy e 25 Gy.



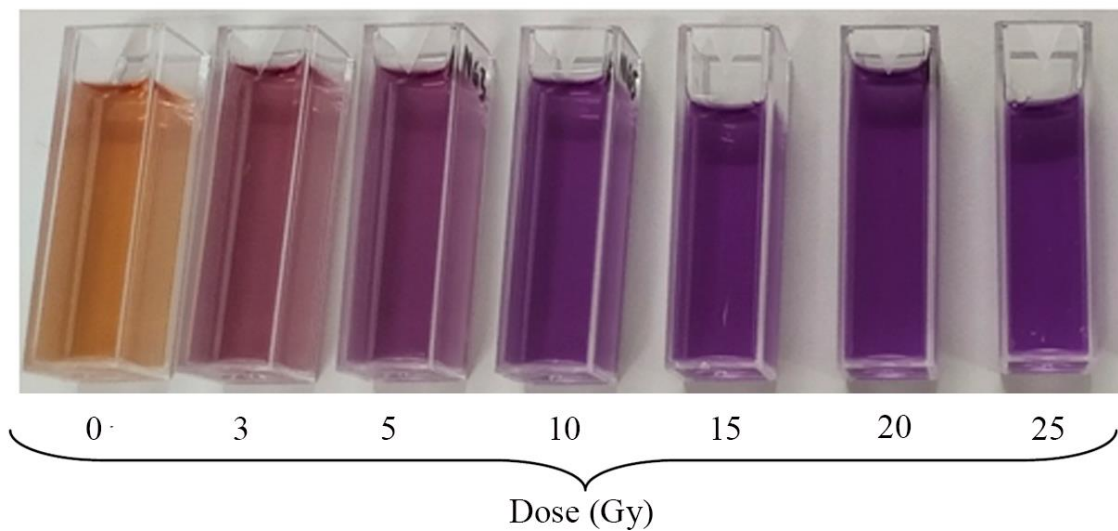
Fonte: AUTOR

Figura 37: Alteração de cor apresentada pela solução Fricke Gel com a concentração de 0,04mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradiada com radiação gama do  $^{60}\text{Co}$  entre 3 Gy e 25 Gy.



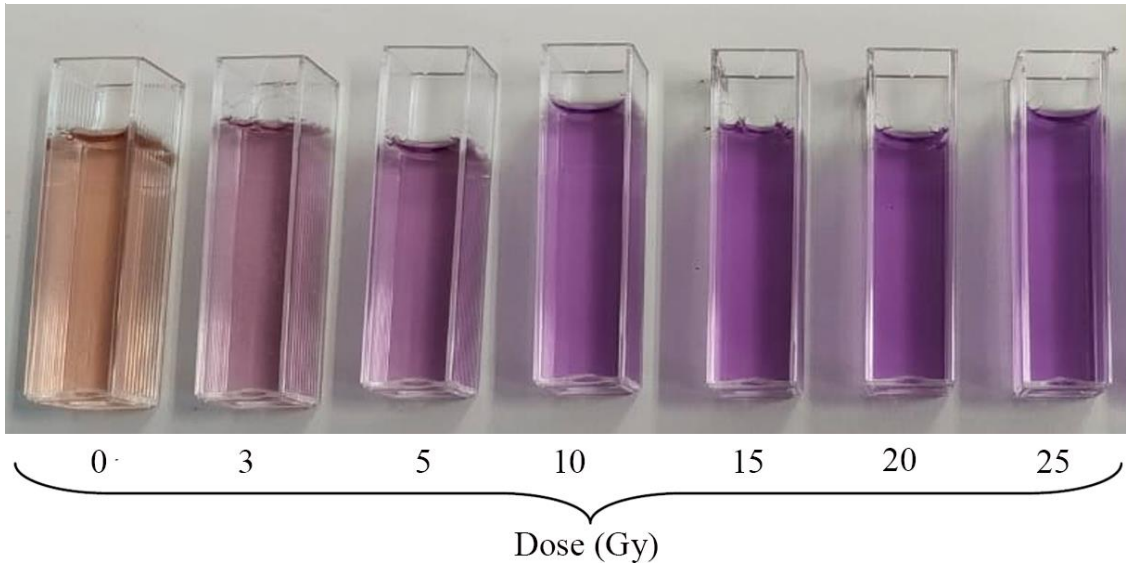
Fonte: AUTOR

Figura 38: Alteração de cor apresentada pela solução Fricke Gel com a concentração de 0,03 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradiada com radiação gama do  $^{60}\text{Co}$  entre 3 Gy e 25 Gy.



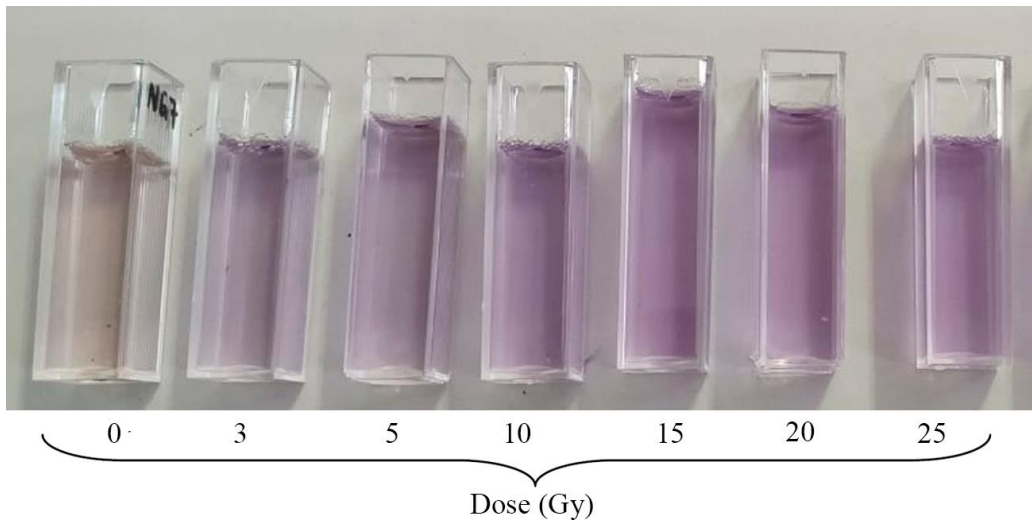
Fonte: AUTOR

Figura 39: Alteração de cor apresentada pela solução Fricke Gel com concentração de 0,02 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradiada com radiação gama do  $^{60}\text{Co}$  entre 3 Gy e 25 Gy.



Fonte: AUTOR

Figura 40: Alteração de cor apresentada pela solução Fricke Gel com concentração de 0,01 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradiada com radiação gama do  $^{60}\text{Co}$  entre 3 Gy e 25 Gy.

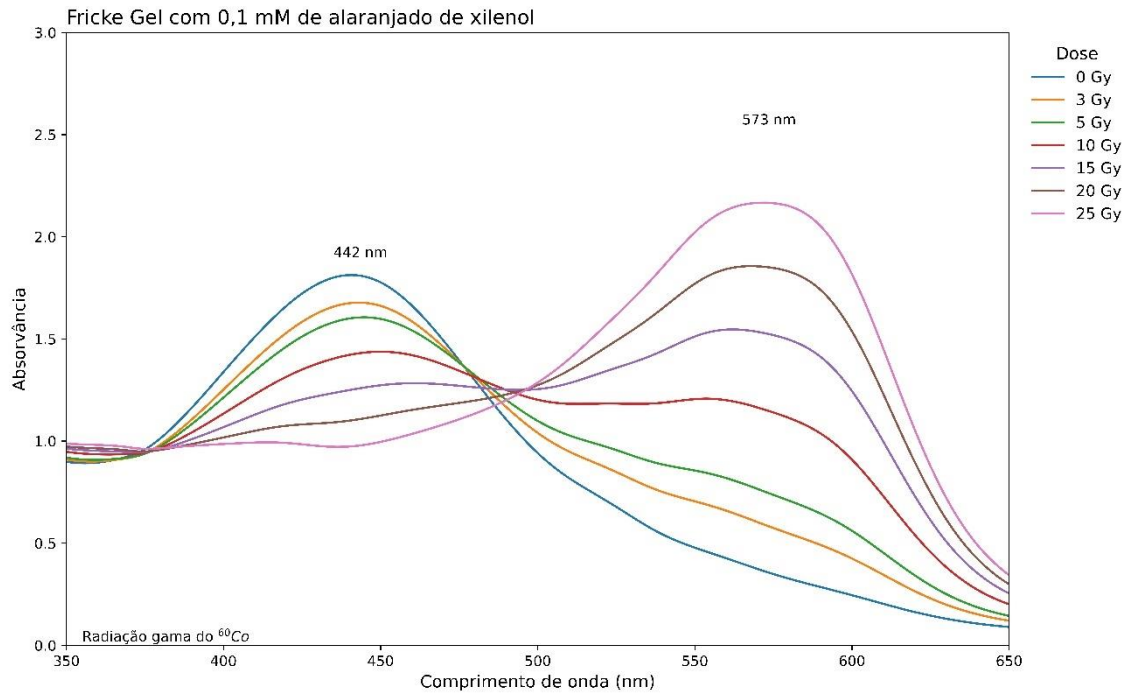


É possível observar nas figuras a mudança na coloração da solução em função da diminuição da concentração de alaranjado de xilenol. Porém, mesmo a intensidade visual de cor baixa é observada alteração com o aumento de dose, o que indica que houve reação de oxidação de íons ferrosos.

## 5.2. Avaliação por absorção óptica

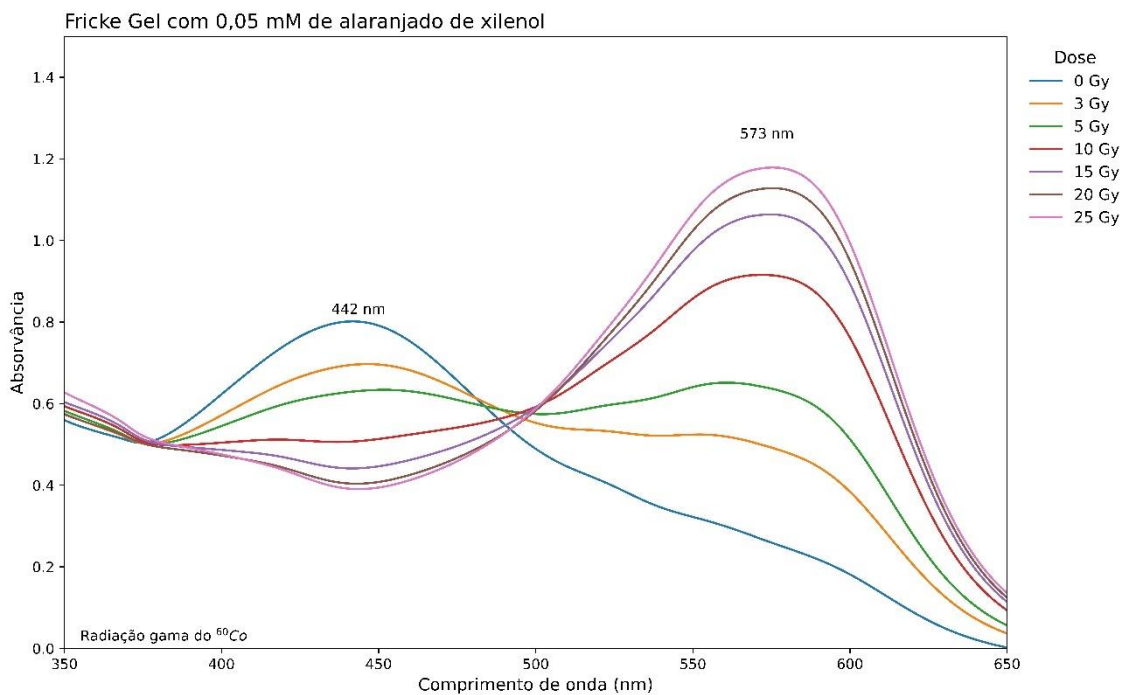
Os espectros de absorção óptica foram obtidos para as diferentes soluções, com as mudanças na concentração do alaranjado de xilenol, não irradiadas e irradiadas com radiação gama de  $^{60}\text{Co}$  com doses entre 3 e 25 Gy. Os espectros são apresentados nas figuras 41, 42, 43, 44, 45 e 46 respectivamente para as soluções com concentrações de 0,1 mM, 0,05 mM, 0,04 mM, 0,03 mM, 0,02 mM e 0,01 mM de alaranjado de xilenol.

Figura 41: Espectros de absorção óptica da solução Fricke Gel com a concentração de 0,1 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradiada com radiação gama do  $^{60}\text{Co}$  entre 3 Gy e 25 Gy.



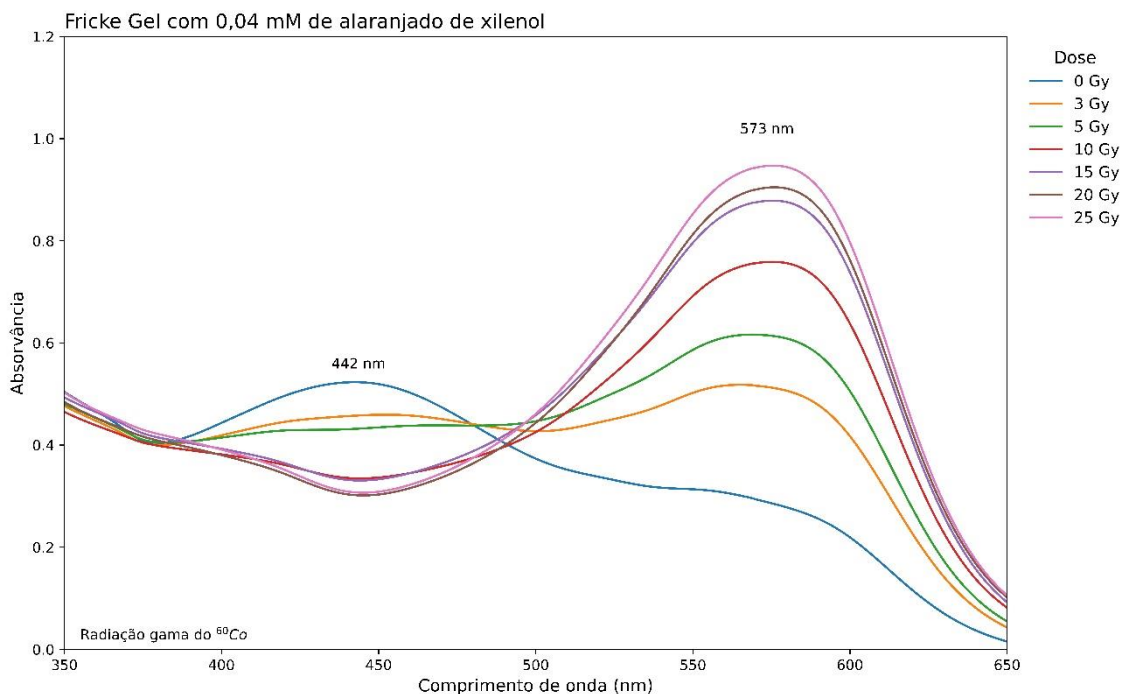
Fonte: AUTOR

Figura 42: Espectros de absorção óptica da solução Fricke Gel, com a concentração de 0,05 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradiada com radiação gama do  $^{60}\text{Co}$  entre 3 Gy e 25Gy.



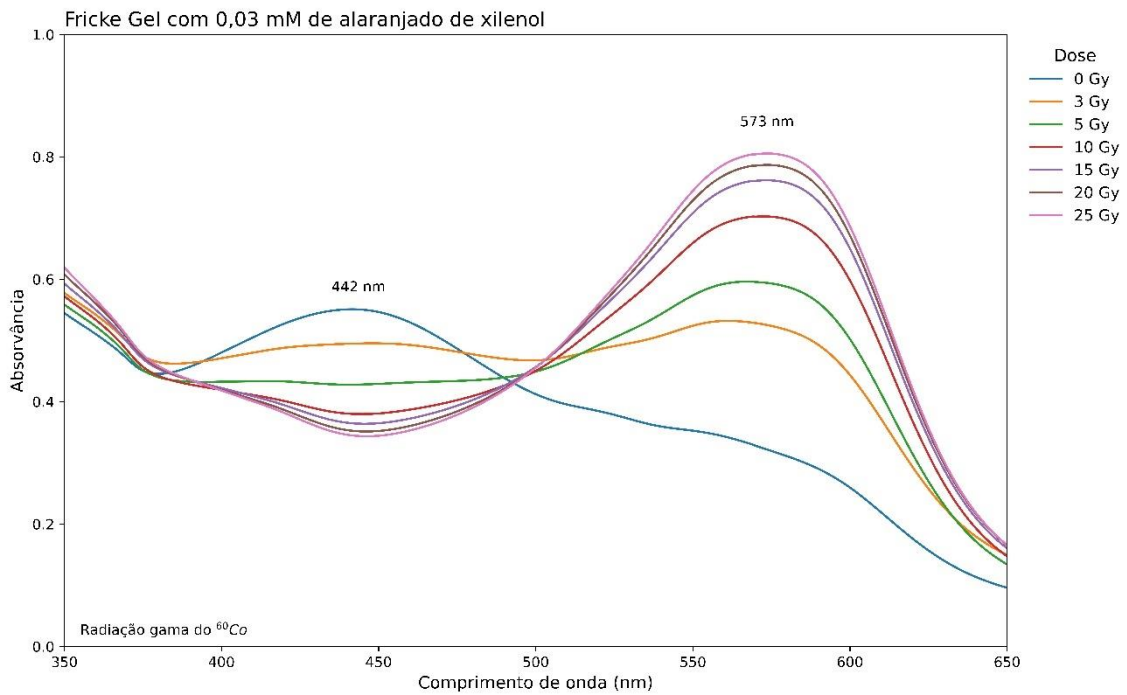
Fonte: AUTOR

Figura 43: Espectros de absorção óptica da solução Fricke Gel, com a concentração de 0,04 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradiada com radiação gama do  $^{60}\text{Co}$  entre 3 Gy e 25Gy.



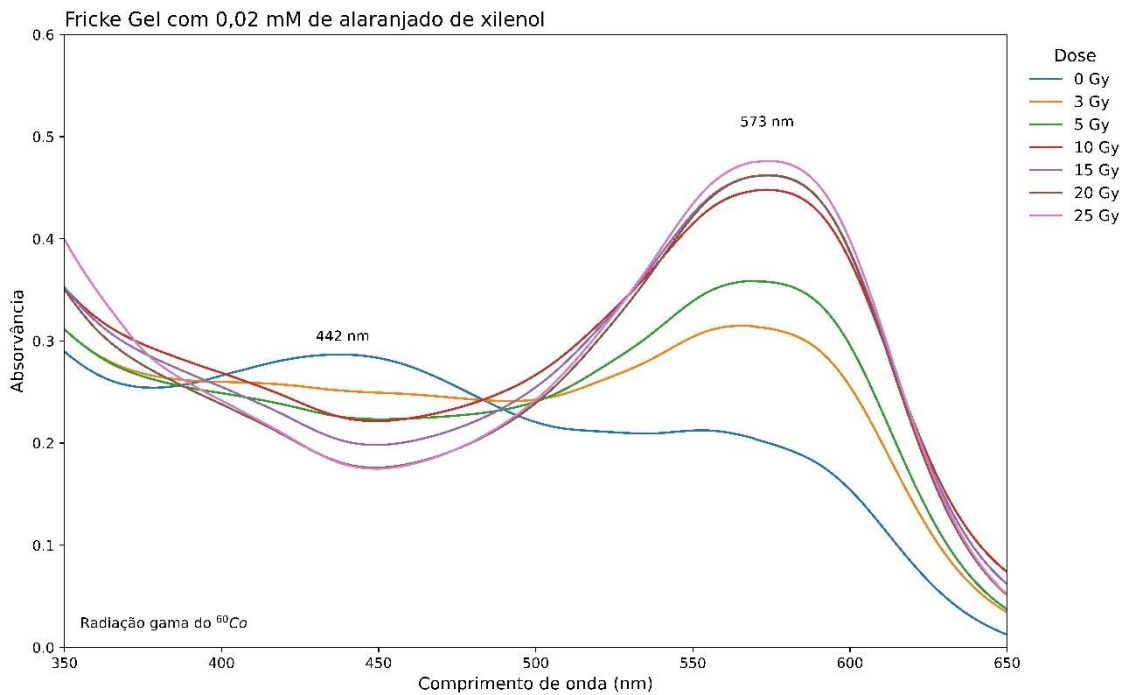
Fonte: AUTOR

Figura 44: Espectros de absorção óptica da solução Fricke Gel, com a concentração de 0,03 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradiada com radiação gama do  $^{60}\text{Co}$  entre 3 Gy e 25Gy.



Fonte: AUTOR

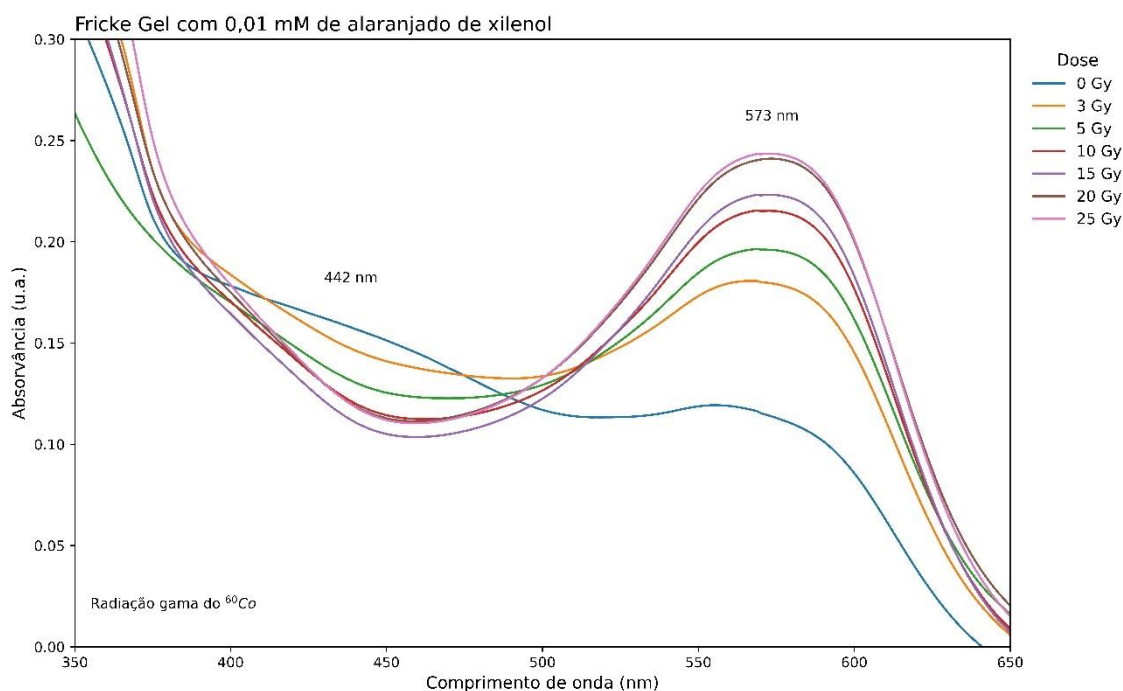
Figura 45: Espectros de absorção óptica da solução Fricke Gel com a concentração de 0,02 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradiada com radiação gama do  $^{60}\text{Co}$  entre 3 Gy e 25Gy.



Fonte: AUTOR



Figura 46: Espectros de absorção óptica da solução Fricke Gel com a concentração de 0,01 mM de Alaranjado de Xilenol, não irradiada e irradiada com radiação gama do  $^{60}\text{Co}$  entre 3 Gy e 25Gy.



Fonte: AUTOR

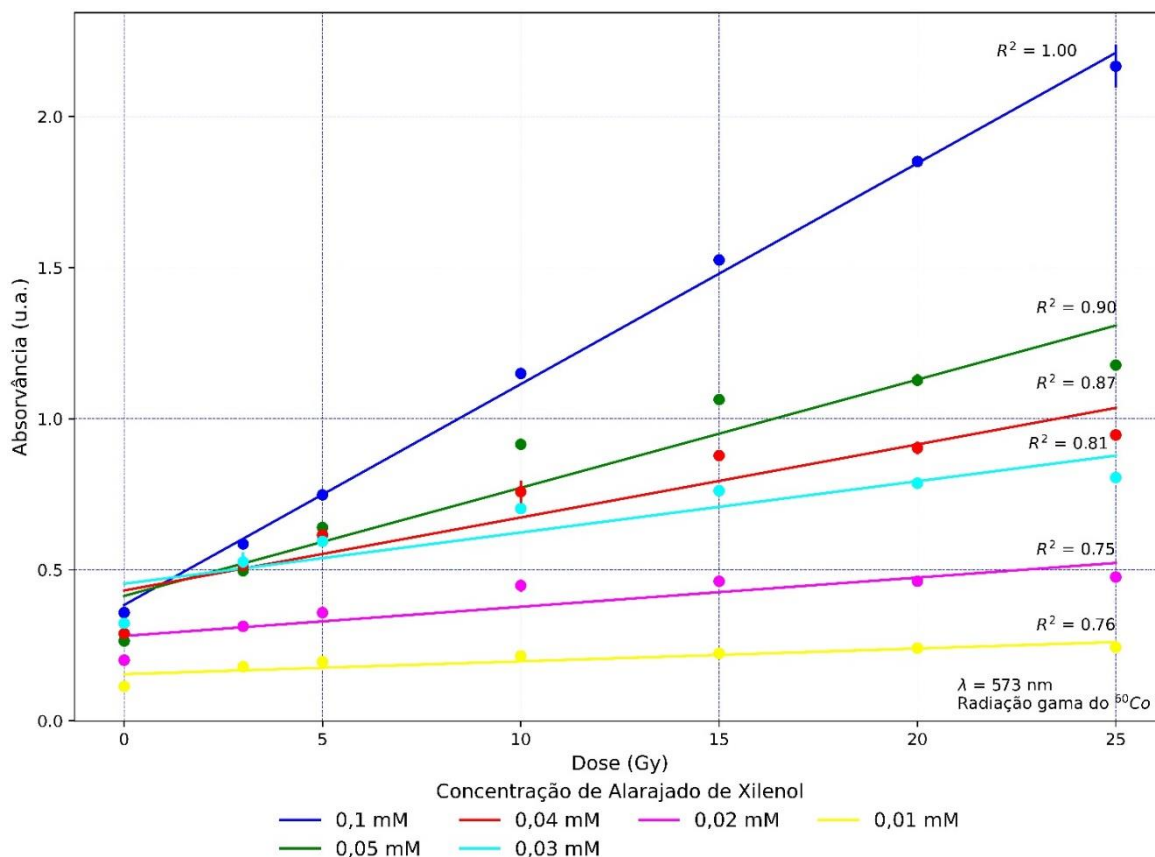
As soluções Fricke Gel com diferentes concentrações de alaranjado de xilenol apresentam duas bandas de absorção: uma em 442 nm que correspondem aos íons  $\text{Fe}^{2+}$  e outra em 573 nm correspondente aos íons  $\text{Fe}^{3+}$  originados pela oxidação dos íons  $\text{Fe}^{2+}$  induzida pela radiação ionizante.

Para comparação dos valores do espectro das soluções foi fixado o valor do comprimento de onda dosimétrico de 573 nm. Com esse valor de comprimento de onda estabelecido nota-se nas imagens dos espectros de absorção das soluções um aumento da absorvância neste valor. É também notado a conseqüente diminuição da absorvância no comprimento de onda de 442 nm. Porém, com a diminuição do alaranjado de xilenol é também observado que o valor da absorvância nestes dois comprimentos de onda também diminui.

A solução Fricke Gel modificada padrão que foi estabelecida nos trabalhos anteriores realizados no Laboratório de Doses Altas no Centro de Metrologia das Radiações utiliza 0,1 mM de alaranjado de xilenol (CAVINATO, 2009). Para que qualquer modificação seja realizada nesta solução é necessário que os resultados sejam coerentes com a formulação padrão. Para este fim, foi realizada a regressão linear dos valores de absorvância da solução, para que seja confirmado o comportamento linear em

função da dose da solução padrão no intervalo de dose de interesse. Na figura 47 é apresentada a regressão linear dos valores de absorvância em função da dose das soluções Fricke gel com alteração de alaranjado de xilenol. Na figura também é apresentado o valor de  $R^2$ . O coeficiente de determinação  $R^2$  é um valor que varia de 0 a 1. Quanto maior este valor melhor o ajuste linear para as determinadas amostras.

Figura 47: Regressões lineares e valores de  $R^2$  das respostas espectrofotométricas das soluções Fricke Gel preparadas com diferentes concentrações de alaranjado de xilenol em função da dose.



Fonte: AUTOR

A partir das regressões lineares pode ser observada a perda de linearidade da solução Fricke Gel com a diminuição da concentração de alaranjado de xilenol. Assim, pode ser determinada uma caracterização ideal do Fricke Gel com a concentração de 0,1 mM de alaranjado de xilenol para o processo de avaliação por espectrofotometria.

Fica confirmado que a maneira de preparação do Fricke Gel é reprodutível comparada com os trabalhos anteriores e os demais encontrados na literatura. A reprodutibilidade destes resultados é importante pois é encontrado aplicações da avaliação por espectrofotometria da solução Fricke gel nos procedimentos de radioterapia.

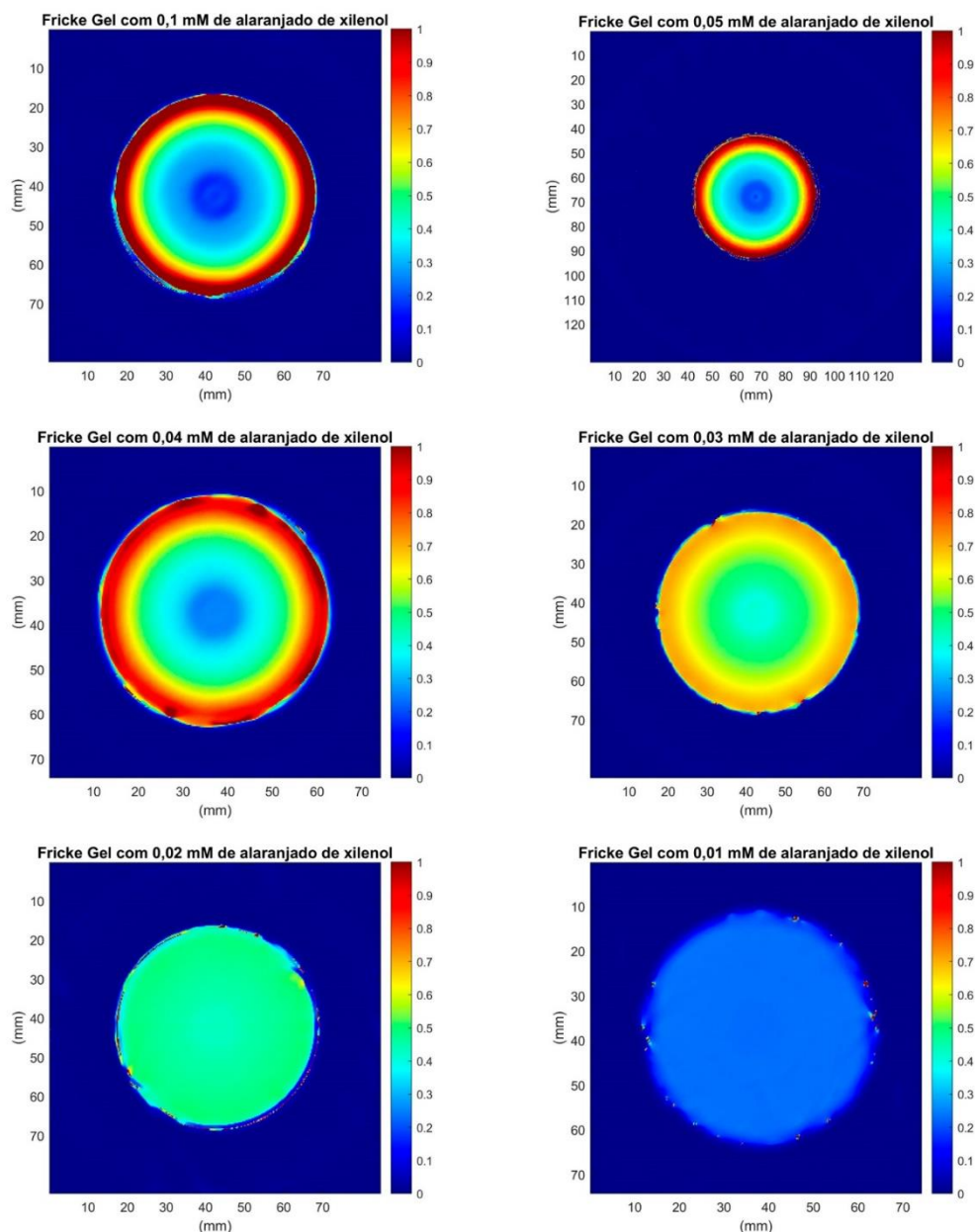
### **5.3. Avaliação da presença de artefatos nas soluções analisadas por tomografia computacional óptica**

Para esta avaliação foram selecionadas as soluções Fricke gel com variação de alaranjado de xilenol irradiada com dose de 10 Gy. A irradiação foi realizada com fonte de radiação gama do  $^{60}\text{Co}$  no equipamento Gamacell, onde a distribuição da dose é isotrópica, isto é, toda a solução condicionada no frasco deve apresentar mesma alteração da propriedade avaliada, neste caso a atenuação.

#### **5.3.1. Avaliação bidimensional**

Para esta avaliação as imagens foram reconstruídas com o padrão de reconstrução fornecido pelo software (OSC-TV). As imagens bidimensionais são cortes transversais das soluções, com o objetivo de observar a presença de artefatos no centro das soluções. Na figura 48 são apresentados os cortes transversais do centro das soluções irradiadas com 10 Gy e respectivas concentrações de alaranjado de xilenol. Esses cortes foram obtidos através de um script em MATLAB disponível pela MODUSQA, responsável pelo equipamento Vista16 e software VistasScan, o script foi alterado com algumas configurações de resolução e dimensões dos volumes para ser apresentado neste trabalho. O padrão de cores das imagens está normalizado para o valor de atenuação de  $1\text{ cm}^{-1}$  como o maior valor, que é representado pela cor vermelha, isto é mostrado na barra de cores ao lado de cada imagem.

Figura 48: Cortes transversais do centro das soluções Fricke gel irradiadas em  $^{60}\text{Co}$  com dose de 10 Gy. A escala de cores à esquerda das imagens é a normalização para intensidade de pixels da solução com 0,1 mM de alaranjado de xilenol.



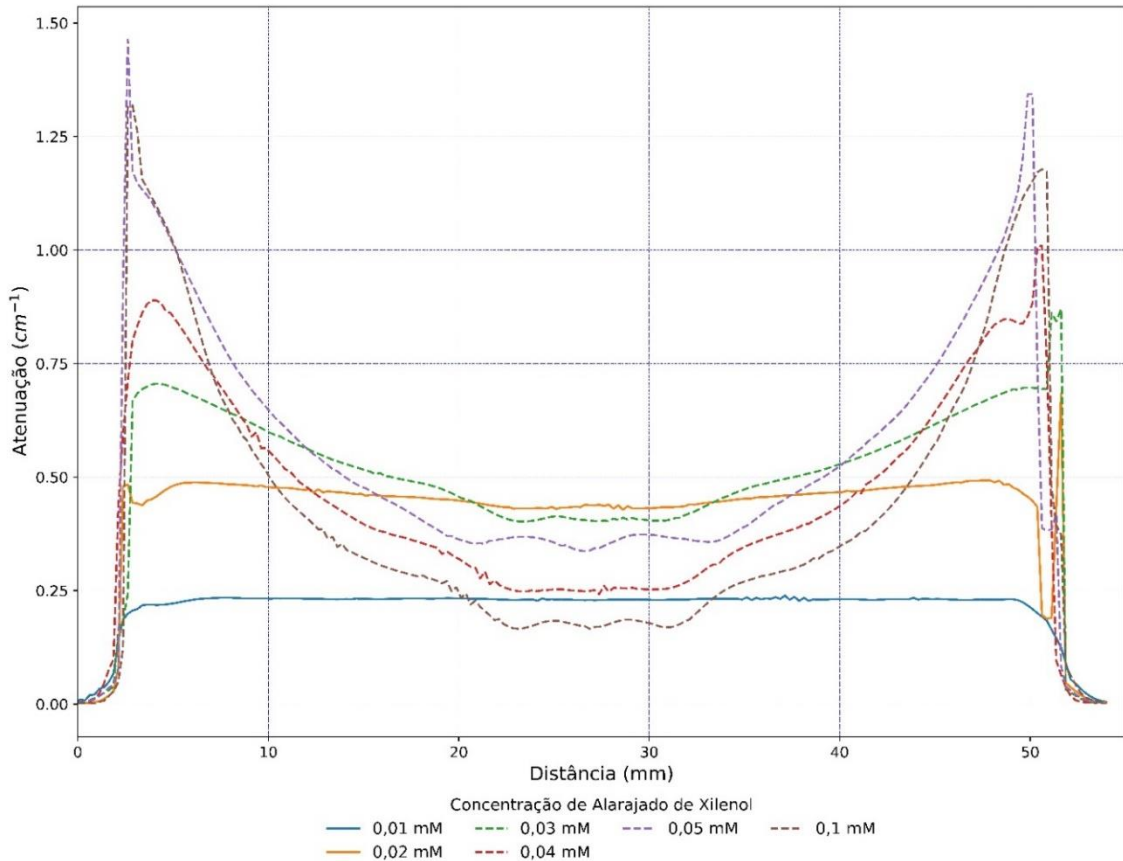
Fonte: AUTOR

Na figura 48 é possível verificar que as concentrações de 0,1 mM, 0,05 mM e 0,04 mM apresentam o centro com menos intensidade de cor, sugerindo que não há dose depositada naquela região, o que contradiz com o modo como essas soluções foram irradiadas. Este fato nessas três soluções é um artefato do centro chamado de “cupping artifact”, causado pela não captura de luz transmitida naquela região quando a solução foi pré-avaliada (avaliação antes da irradiação). Assim, essas três soluções não são adequadas para avaliação tridimensional por tomografia computadorizada óptica. O Fricke gel com

concentração de 0,03 mM também não apresenta uniformidade da resposta com a dose, porém não apresenta artefato.

A figura 49 apresenta o valor de atenuação de um trajeto realizado nessas regiões transversais para as soluções Fricke gel irradiadas com 10 Gy.

Figura 49: Valores de atenuação nos cortes transversais do centro do frasco das soluções Fricke gel irradiadas com  $^{60}\text{Co}$  com dose de 10 Gy.



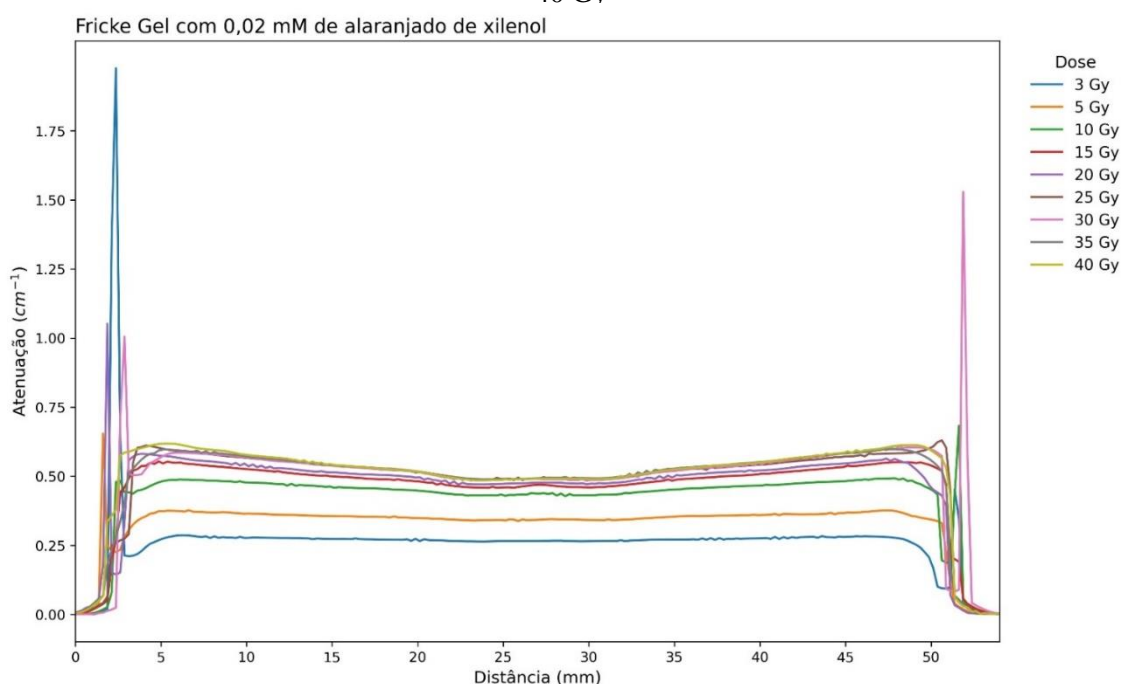
Fonte: AUTOR

Analisando o gráfico acima é possível observar a semelhança na região do centro do frasco para as soluções com 0,1 mM, 0,05 mM, 0,04 mM, e 0,03 mM. Nesta região é onde aparece o “copping artifact”. Isto mostra que a solução de 0,03 mM também não apresentou uniformidade na distribuição da dose, não sendo possível a sua utilização para uma avaliação tridimensional da dose.

### 5.3.2. Comparação da resposta da solução Fricke Gel com concentrações de 0,02 mM e 0,01 mM de alaranjado de xilenol

A figura 50 apresenta os valores de atenuação da linha realizada no corte transversal para o Fricke Gel com concentração de 0,02 mM de alaranjado de xilenol não irradiado, representado por 0 Gy, e irradiado com doses de 3 Gy, 5 Gy, 10 Gy, 15 Gy, 20 Gy, 25 Gy, 30 Gy, 35 Gy, 40 Gy.

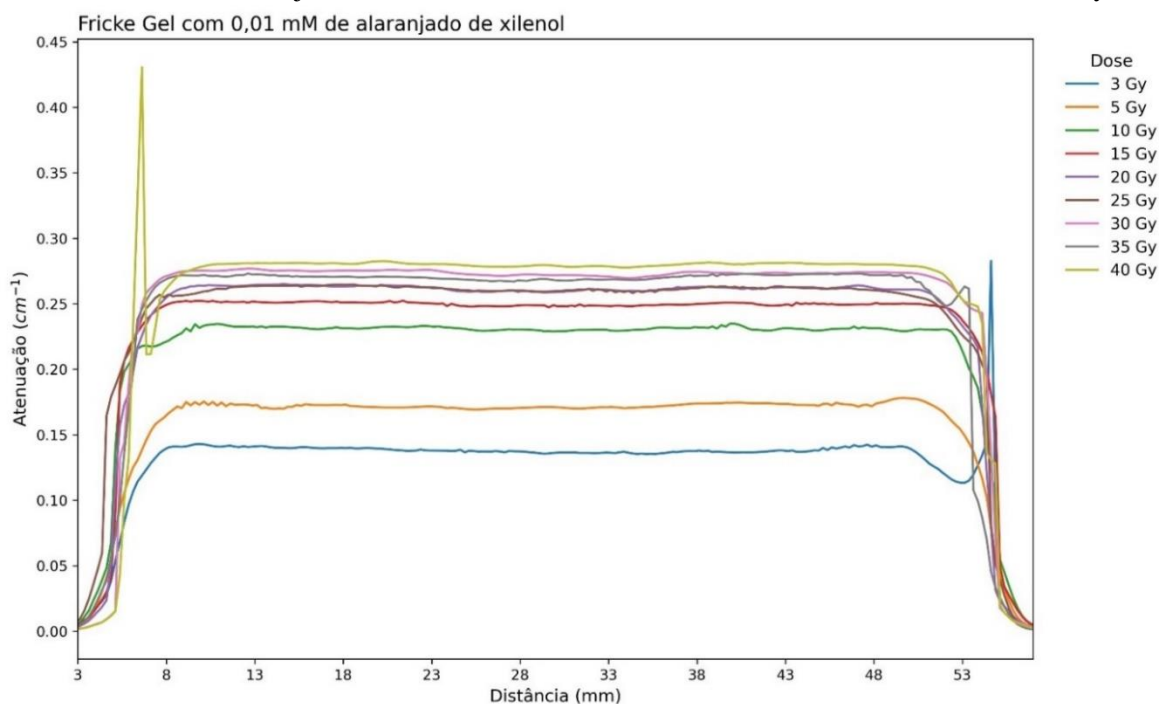
Figura 50: Valores de atenuação do corte transversal no centro do frasco das soluções Fricke gel com 0,02 mM de alaranjado de xilenol não irradiada e irradiadas em  $^{60}\text{Co}$  com dose de 3 Gy até 40 Gy



Fonte: AUTOR

A figura 51 apresenta os valores de atenuação da linha realizada no corte transversal para o Fricke Gel com concentração de 0,01 mM de alaranjado de xilenol não irradiado, representado por 0 Gy, e irradiado com dose de 3 Gy, 5 Gy, 10 Gy, 15 Gy, 20 Gy, 25 Gy, 30 Gy, 35 Gy, 40 Gy.

Figura 51: Valores de atenuação do corte transversal no centro do frasco das soluções Fricke gel com 0,01 mM de alaranjado de xilenol não irradiada e irradiadas em  $^{60}\text{Co}$  com dose de 3 Gy até

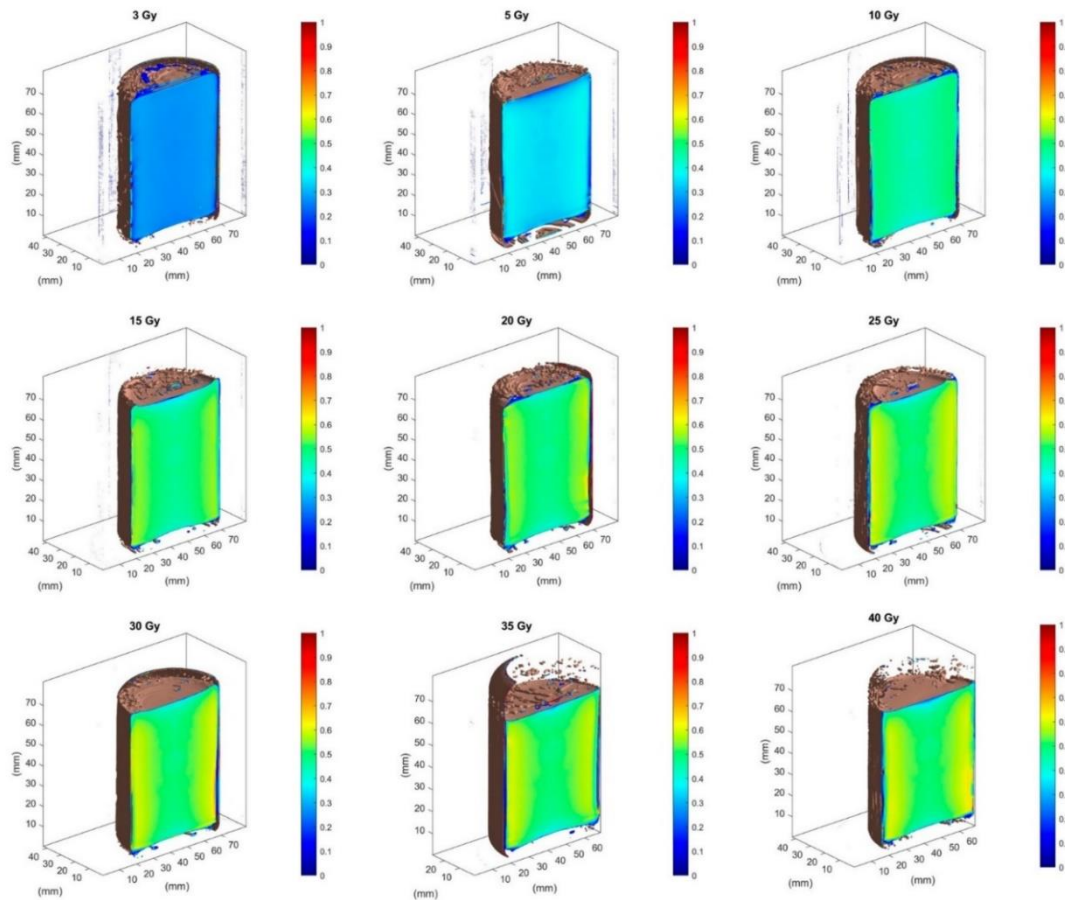


Fonte: AUTOR

De acordo com os gráficos dos valores de atenuação das soluções Fricke gel com concentração de alaranjado de xilenol de 0,01 mM e 0,02 mM é possível perceber um leve decaimento dos valores de atenuação no centro da solução 0,02 mM com o aumento da dose depositada.

A figura 52 apresenta os cortes coronais das soluções Fricke gel com concentração de 0,02 mM de alaranjado de xilenol irradiada com doses de 3 Gy, 5 Gy, 10 Gy, 15 Gy, 20 Gy, 25 Gy, 30 Gy, 35 Gy, 40 Gy. A solução não irradiada não apresentou valores de alteração nas cores para que fosse possível este modo de apresentação.

Figura 52: Imagens tridimensionais que apresentam um corte coronal do frasco das soluções Fricke gel com 0,02 mM de alaranjado de xilenol irradiadas em  $^{60}\text{Co}$  com dose de 3 Gy até 40 Gy.

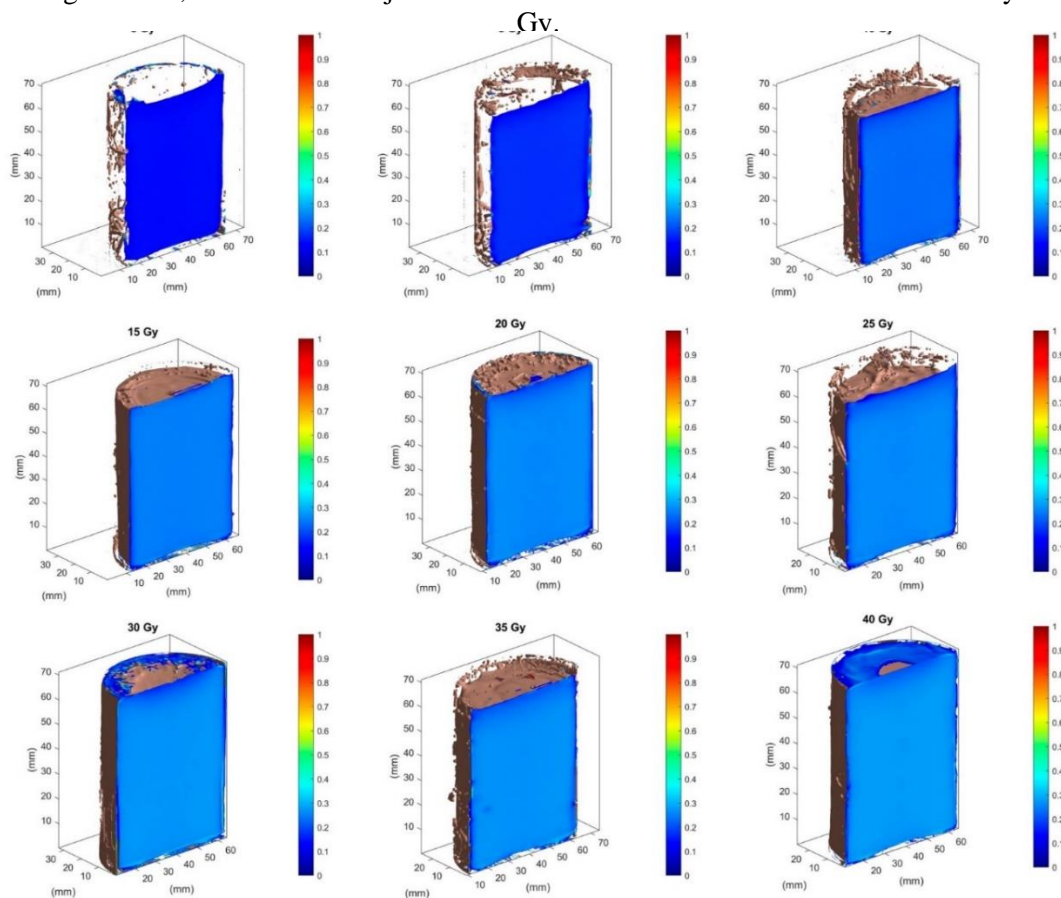


Fonte: AUTOR

A figura 53 apresenta os cortes coronais das soluções Fricke gel com concentração de 0,01 mM de alaranjado de xilenol irradiada com doses de 3 Gy, 5 Gy, 10 Gy, 15 Gy, 20 Gy, 25 Gy, 30 Gy, 35 Gy, 40 Gy. A solução não irradiada não apresentou valores de alteração nas cores para que fosse possível este modo de apresentação.



Figura 53: Imagens de tridimensionais que apresentam um corte coronal do frasco das soluções Fricke gel com 0,01 mM de alaranjado de xilenol irradiadas em  $^{60}\text{Co}$  com doses de 3 Gy até 40



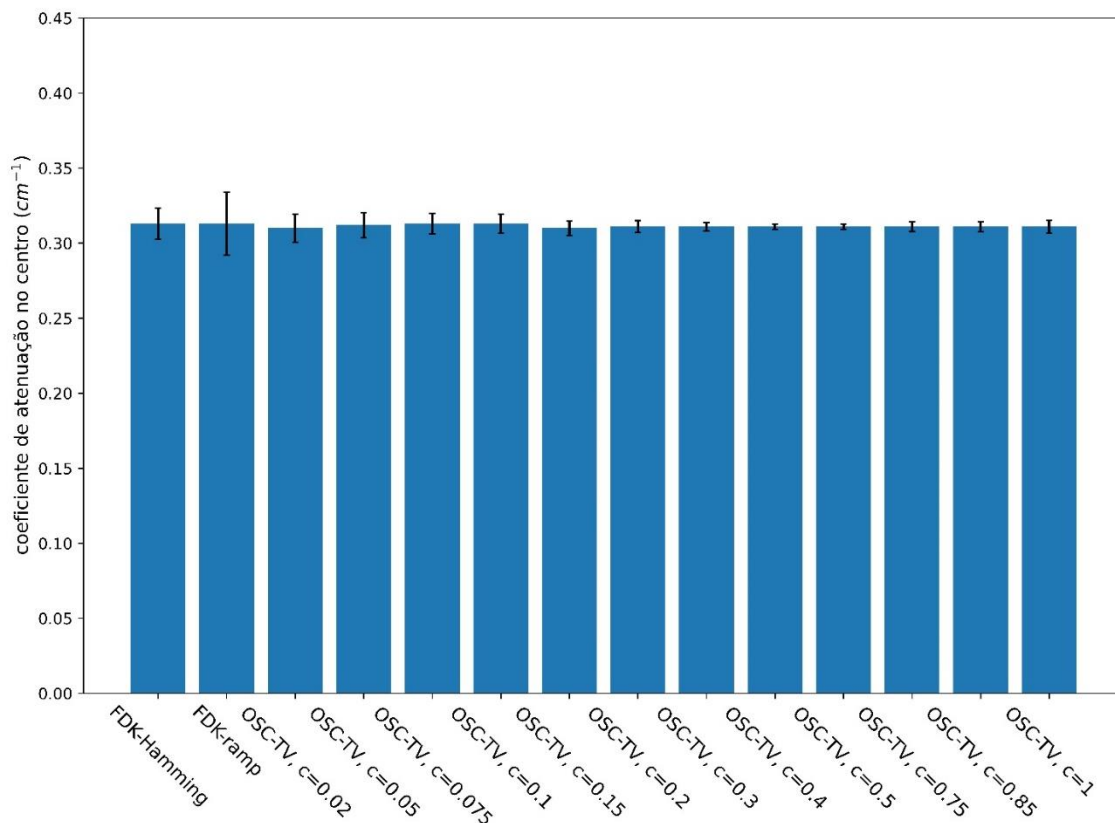
Fonte: AUTOR

Analisando as figuras 52 e 53 é possível perceber que a partir dos valores de dose acima 15 Gy a solução Fricke gel com 0,02 mM de alaranjado de xilenol não apresenta uniformidade do resultado. Assim, a solução que apresenta os valores mais estáveis de atenuação e homogeneidade da solução, de acordo com as reconstruções, é a solução Fricke gel com concentração de 0,01 mM.

#### 5.4. Padronização do método de reconstrução de imagem de tomografia computadorizada óptica para solução Fricke gel com concentração de 0,01 mM de alaranjado de xilenol

Para a escolha do método de reconstrução de imagem foi selecionada a solução Fricke gel irradiada com dose de 15 Gy. Uma série de reconstruções dos métodos disponíveis foram realizadas utilizando o software VistaScan 2.1.12 e os procedimentos apresentados na seção 4.7.2. A figura 54 apresenta os valores do coeficiente de atenuação localizado no centro da solução para uma região de interesse com volume de 10 mm x 10 mm x 10 mm. A figura representa por meio de um gráfico de barras os valores de atenuação e mostra as incertezas relacionadas a cada medida realizada.

Figura 54: Valores de coeficiente de atenuação do centro da solução Fricke gel irradiada com  $^{60}\text{Co}$  com dose de 15 Gy, apresentando no eixo das abscissas os respectivos modos de reconstrução com indicação das incertezas nas barras.

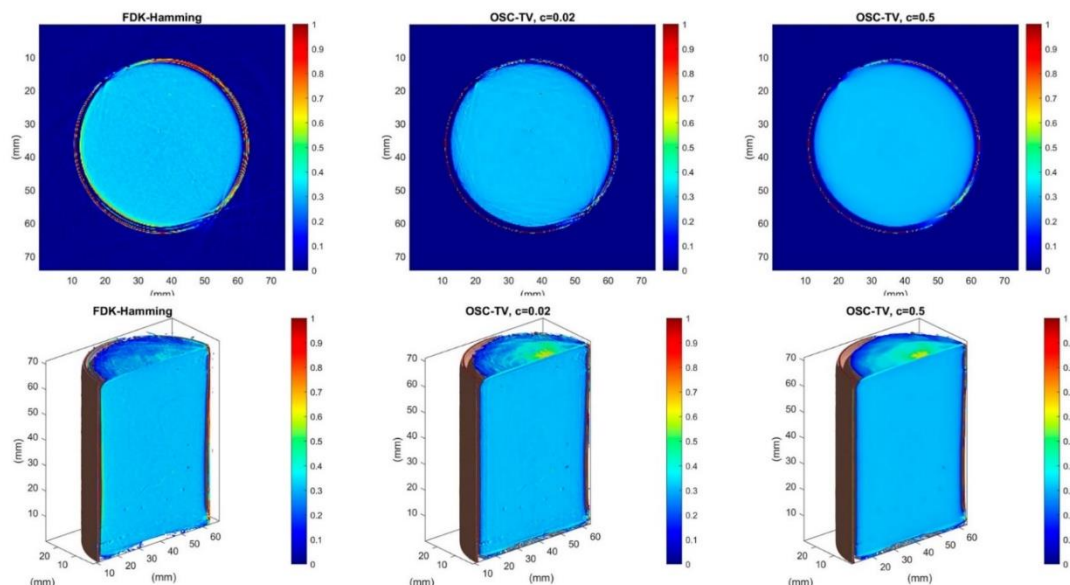


Fonte: AUTOR

Observando o gráfico de barras da figura 54 nota-se uma grande variação da incerteza para as reconstruções realizadas com os métodos FDK. Também é notada uma certa semelhança entre as incertezas a partir do método OSC-TV,  $c = 0.2$ . Na figura 55

são apresentados as cortes coronais e transversais do centro da solução, das reconstruções FDK-Hamming, OSC-TV,  $c = 0,02$  e OSC-TV,  $c = 0,5$ .

Figura 55: Cortes transversais do centro (superiores) e coronais (inferiores) da solução Fricke gel irradiada em  $^{60}\text{Co}$  com dose de 15 Gy com as reconstruções FDK-Hamming, OSC-TV,  $c = 0,02$  e OSC-TV,  $c = 0,5$ .



Fonte: AUTOR

Na figura 55 pode ser observado um maior serrilhado nas reconstruções FDK-Hamming, OSC-TV,  $c = 0,02$ . A reconstrução OSC-TV,  $c = 0,02$  é parâmetro inicial do software VistaScan 2.2.12. Na conclusão do trabalho de Dekker et. al. é apresentada a possibilidade de que o método OSC-TV,  $c = 0,5$  seja suficiente para as medidas dos dosímetros em gel, mas que devem ser realizados testes. (DEKKER, KURTIS H. et al., 2017) De acordo com os resultados das figuras 52 e 53 o Fricke gel com 0,01 mM de alaranjado de xilenol pode ser avaliado com método OSC-TV,  $c = 0,5$  pois não há alta variação de incertezas e há diminuição de ruído nas imagens reconstruídas.

### 5.5. Estabilidade da resposta da solução Fricke gel com concentração de 0,01 mM de alaranjado de xilenol

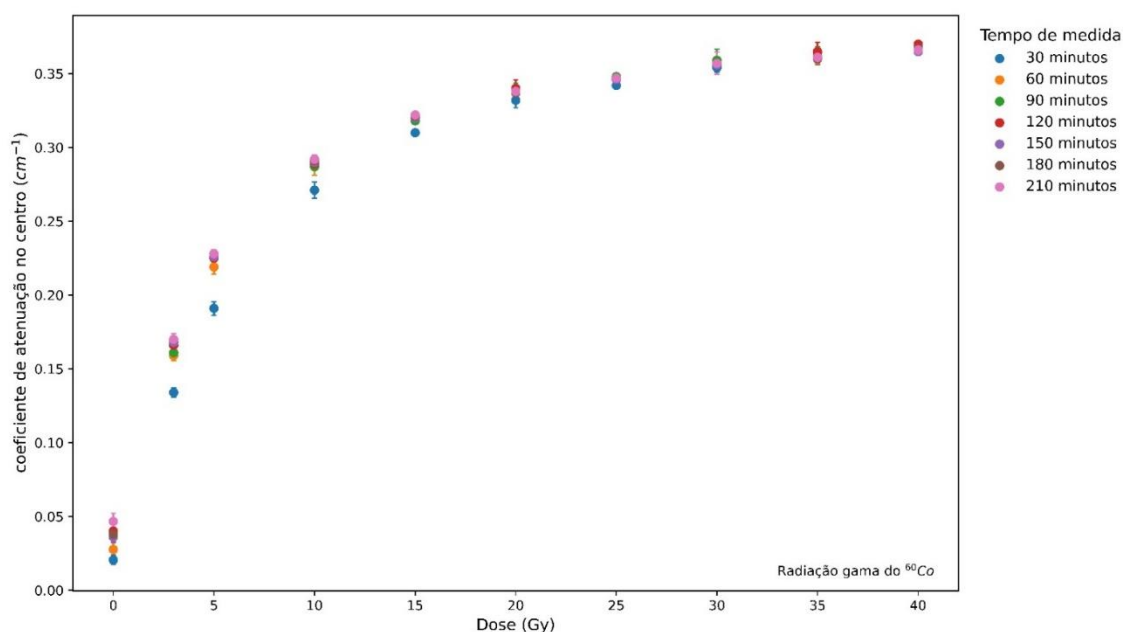
Para avaliação no CT óptico, a solução Fricke gel é acondicionada em frascos de aproximadamente 130 mL. Com esse volume, o que pode ocorrer após a irradiação é que seja necessário um tempo de espera antes da medição, para que a reação de oxidação ocorra em toda a solução. Assim, também é necessário verificar o tempo de estabilidade

da resposta de atenuação em função da dose, para que o tempo de medida não ultrapasse o tempo de saturação.

Foram preparados 10 frascos da solução Fricke gel com concentração de alaranjado de xilenol de 0,01 mM. Um dos frascos não foi irradiado e os demais foram irradiados com radiação do  $^{60}\text{Co}$  com doses de 3 Gy, 5 Gy, 10 Gy, 15 Gy, 20 Gy, 25 Gy, 30 Gy, 35 Gy, 40 Gy. As soluções foram avaliadas 30 minutos após a irradiação, sendo realizadas medições subsequentes a cada 30 min até completar 3 horas e 30 minutos após a irradiação, uma vez que após 4 horas fora da refrigeração a solução começa a perder a forma de gel. Durante as medições as soluções foram mantidas em temperatura ambiente, que no dia estava em aproximadamente  $14^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ . As soluções foram mantidas ao abrigo da luz, para evitar a oxidação induzida pela luz ambiente.

A figura 56 apresenta a resposta da atenuação em função da dose da solução Fricke gel com 0,01 mM. A legenda apresenta o tempo de medida decorrido após a irradiação de cada solução.

Figura 56: Coeficiente de atenuação central da solução Fricke gel com 0,01 mM em função da dose de acordo com o tempo de medida.



Fonte: AUTOR

Na figura 56 pode ser observado que as medições realizadas a partir de 60 minutos apresentam valores próximos as medidas dos tempos posteriores. A semelhança desses valores é mais aparente a partir da dose de 10 Gy. Esses valores próximos nesses tempos

de medidas podem estar relacionados a oxidação total ou próxima do total causada pela irradiação ionizante. O tempo de medida posterior a irradiação de 30 minutos, está distante dos outros valores por ainda estar em processo químico de oxidação.

## 5.6. Padronização da solução Fricke gel com 0,01 mM de alaranjado de xilenol para medidas em tomografia computadorizada óptica

### 5.6.1. Reprodutibilidade das soluções e uniformidade da dose

Regiões de interesse de volume 1 mm<sup>3</sup> no centro do volume da solução Fricke gel com alaranjado de xilenol foram selecionadas, com a medição realizada 90 min após a irradiação em <sup>60</sup>Co no equipamento Gamacell. A tabela 1 apresenta os valores da média aritmética dessas medidas, desvio padrão da média e incerteza relativa.

Tabela 2 – Média aritmética dos coeficientes de atenuação da solução Fricke gel com 0,01 mM de alaranjado de xilenol e incertezas.

Dose (Gy)	$\bar{x}$ aritmética (cm <sup>-1</sup> )	$\sigma_{\bar{x}}$ (cm <sup>-1</sup> )	$\sigma$ relativa
0	0,03500	0,00092	2,64%
3	0,16200	0,00014	0,09%
5	0,22800	0,00048	0,21%
10	0,28800	0,00052	0,18%
15	0,31900	0,00043	0,13%
20	0,34000	0,00059	0,17%
25	0,35000	0,00043	0,12%
30	0,36100	0,00072	0,20%
35	0,36600	0,00053	0,14%
40	0,37100	0,00051	0,14%

Fonte: AUTOR

Os valores de incerteza relativa pelas medidas de média aritmética apresentam baixa porcentagem demonstrando uma boa precisão. Esta precisão pode ser relacionada a uma reprodutibilidade dos valores das várias regiões medidas dentro da solução.

A tabela 2 apresenta os valores da média ponderada dessas medidas, desvio padrão desta média e incerteza relativa.

Tabela 3 - Média ponderada dos coeficientes de atenuação da solução Fricke gel com 0,01 mM de alaranjado de xilenol e incertezas.

<b>Dose (Gy)</b>	$\bar{x}_{ponderada}$ (cm <sup>-1</sup> )	$\sigma_{\bar{x}}$ (cm <sup>-1</sup> )	$\sigma_{relativa}$
<b>0</b>	0,0347	0,0011	3,31%
<b>3</b>	0,1619	0,0007	0,45%
<b>5</b>	0,2276	0,0005	0,21%
<b>10</b>	0,2884	0,0008	0,29%
<b>15</b>	0,3195	0,0004	0,12%
<b>20</b>	0,3402	0,0016	0,46%
<b>25</b>	0,3493	0,0001	0,03%
<b>30</b>	0,3618	0,0006	0,16%
<b>35</b>	0,3656	0,0016	0,44%
<b>40</b>	0,3709	0,0008	0,20%

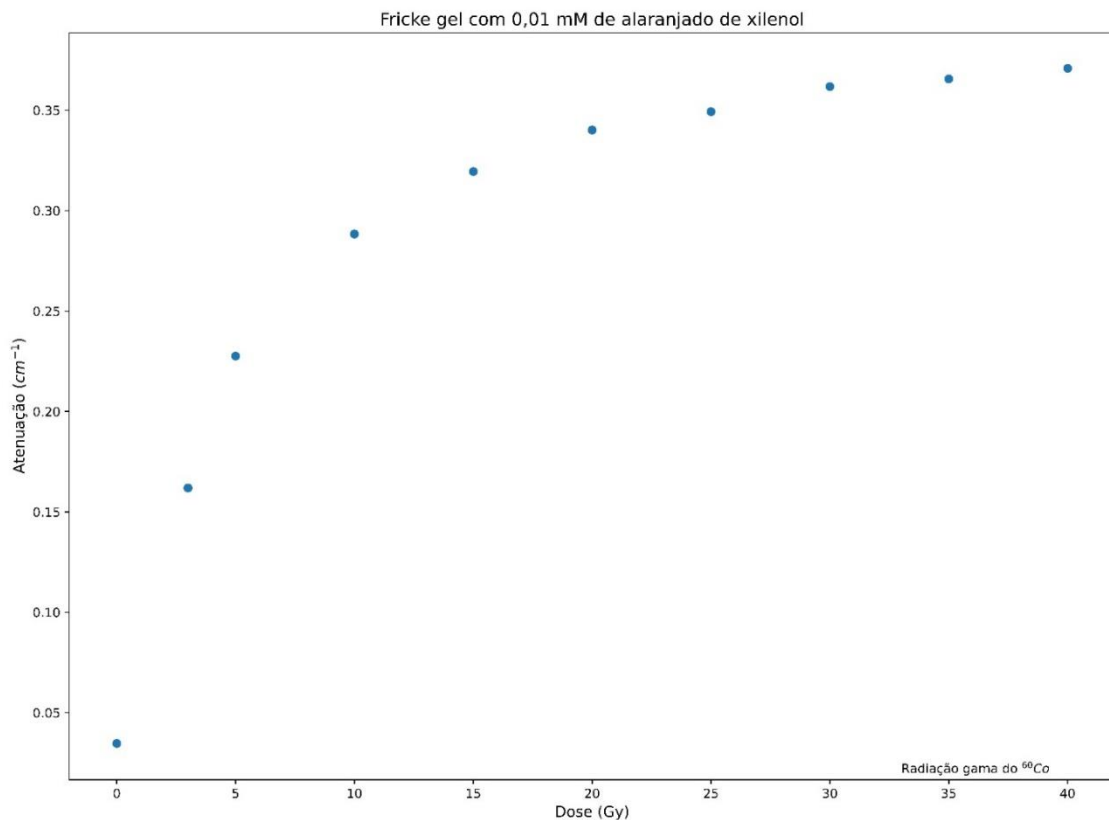
Fonte: AUTOR

A incerteza relativa para a média ponderada está relacionada com a precisão na medida do equipamento. Os valores baixos (<1%) confirmam uma uniformidade da dose no volume que seria o esperado, pois a irradiação ocorreu de forma isotrópica.

### 5.6.2. Resposta de atenuação em função da dose

Na figura 58 é apresentado o gráfico do coeficiente de atenuação em função da dose para solução Fricke gel com concentração de 0,01 mM de alaranjado de xilenol não irradiada e irradiada com doses entre 3 Gy e 40 Gy, avaliada 90 min após a irradiação. Os valores do gráfico foram obtidos pela média ponderada e as respectivas incertezas.

Figura 57: Coeficiente de atenuação da solução Fricke gel com 0,01 mM de alaranjado de xilenol não irradiada e irradiada com doses entre 3 Gy e 40 Gy.



Fonte: AUTOR

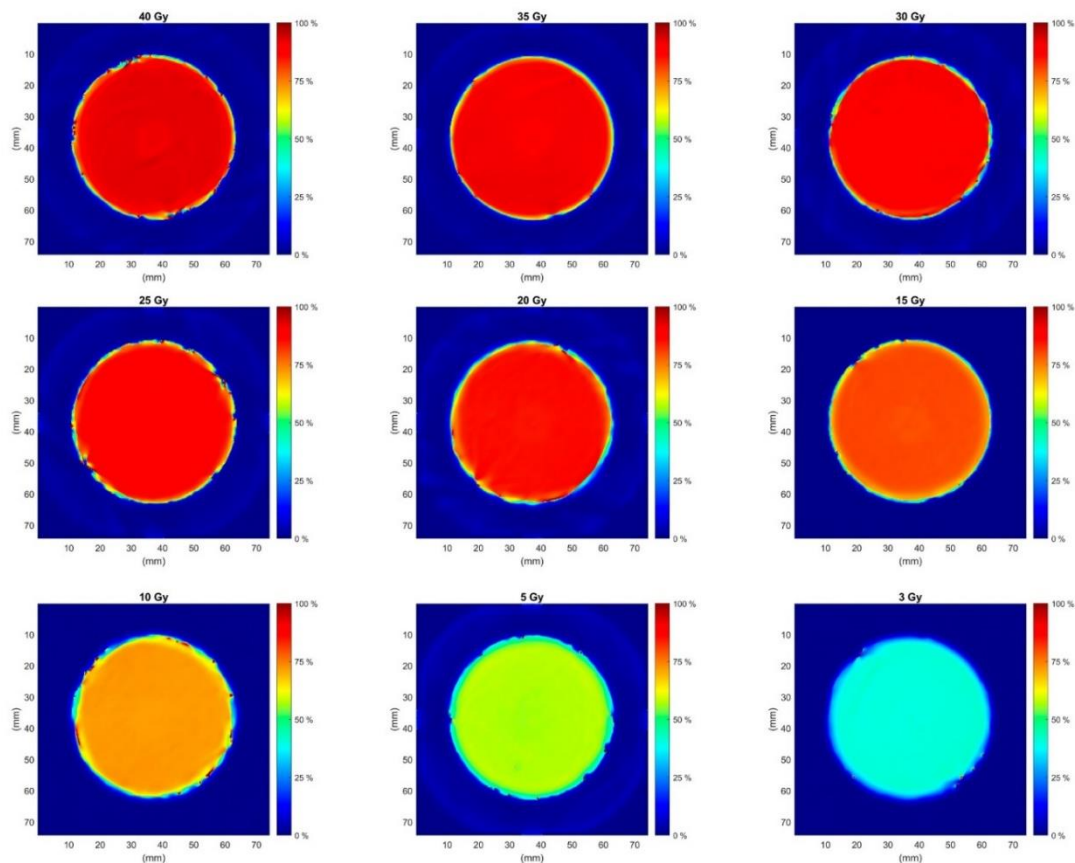
A resposta do coeficiente de atenuação em função da dose da solução Fricke gel com 0,01 mM com alaranjando de xilenol apresenta alteração com o aumento da dose, porém esta alteração não é linear.



### 5.6.3. Avaliação tridimensional da dose

Na figura 58 são apresentadas as imagens dos cortes transversais do centro da solução Fricke gel com concentração de 0,01 mM de alaranjado de xilenol irradiada com doses entre 3 Gy e 40 Gy avaliada 90 min após a irradiação. As barras de cores que são apresentadas junto às imagens foram normalizadas para o valor máximo da atenuação de 40 Gy, ou seja, este valor corresponde à porcentagem de 100%. A figura 56 não apresenta a solução não irradiada, pois esta não apresentou mudança de cores a partir da normalização.

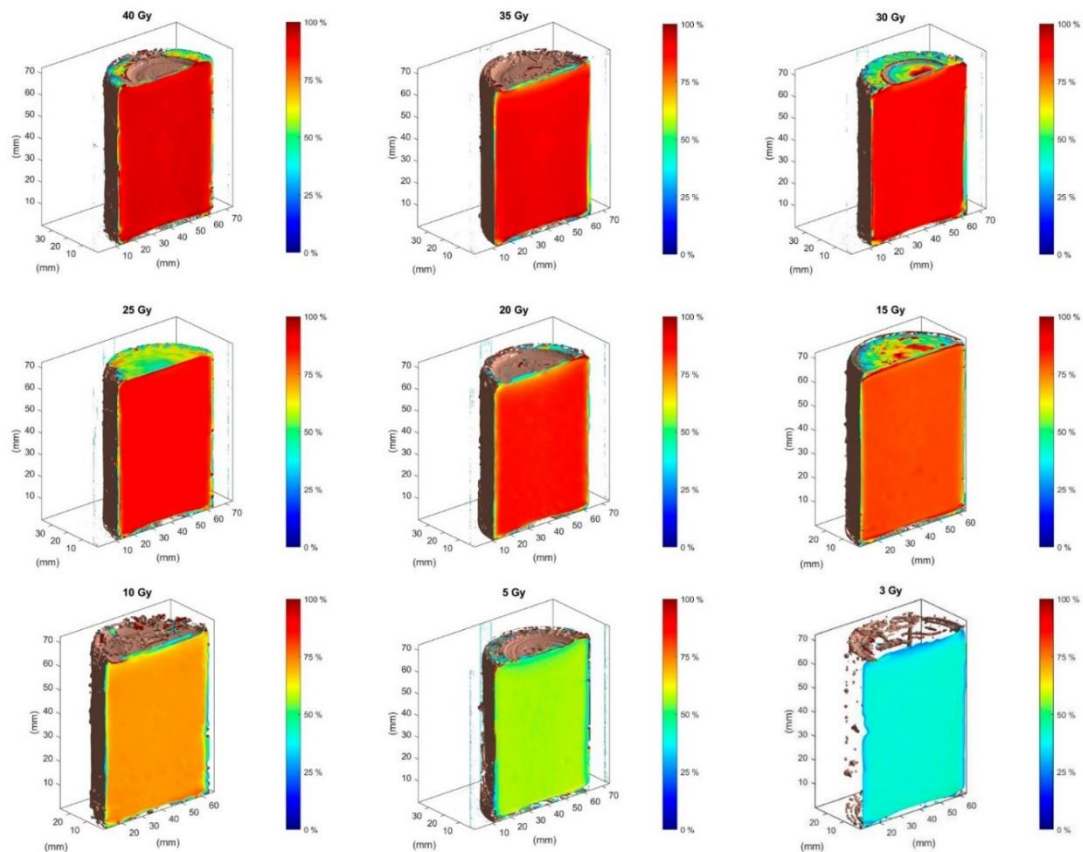
Figura 58: Cortes transversais do centro da solução Fricke gel com concentração de 0,01 mM de alaranjado de xilenol irradiada com doses entre 3 Gy e 40 Gy.



Fonte: AUTOR

A figura 59 apresenta os cortes coronais da solução Fricke gel com concentração de 0,01 mM de alaranjado de xilenol irradiada com doses entre 3 Gy e 40 Gy avaliada 90 min após a irradiação. As cores estão normalizadas para o valor máximo da atenuação de 40 Gy, correspondendo à porcentagem de 100%.

Figura 59: Cortes coronais da solução Fricke gel com concentração de 0,01 mM de alaranjado de xilenol irradiada com doses entre 3 Gy e 40 Gy.



Fonte: AUTOR

A partir dos cortes transversais do centro e coronais da solução Fricke gel com 0,01 mM de alaranjado xilenol é possível analisar a alteração das cores normalizadas, o que seria semelhante ao gradiente de dose.

Desta maneira, é possível que em uma irradiação não isotrópica, normalizando em porcentagem para o maior valor de atenuação, pode ser observado um gradiente de dose, possibilitando a marcação de curvas de isodose. Também, analisando as novas técnicas de radioterapia como o uso de hipofracionamento em que são aplicadas doses próximas de 5 Gy a visualização do resultado tridimensional

## 6. Conclusões

- A partir das avaliações empregando a técnica de absorção óptica foi comprovado que o método de produção do Fricke Gel apresenta repetitividade, em comparação com os resultados de trabalhos encontrados na literatura.
- As limitações sobre a presença de artefatos na dosimetria da solução Fricke Gel empregando tomografia óptica foi resolvida a partir da redução de apenas um componente da solução, o alaranjado de xilenol.
- O método de reconstrução de imagem OSC-TV disponibilizado pelo próprio equipamento se mostrou o melhor método para avaliação da solução Fricke Gel com concentração de 0,01 mM de alaranjado de xilenol.
- O intervalo de tempo entre 1 h e 2 h após a irradiação é o tempo ideal para que ocorra a reação de oxidação dentro do volume do frasco de 130 mL, para diferentes volumes, o intervalo de tempo entre a irradiação e a avaliação deve ser determinado especificamente.
- A avaliação do valor de atenuação a partir de uma pequena região de interesse da solução Fricke Gel após irradiação mostra a precisão do equipamento e homogeneidade da solução.
- Com a alteração dos valores de atenuação normalizadas para a intensidade de pixel é possível visualizar um gradiente de dose, análise importante para os planejamentos de Radioterapia.
- O método de avaliação pela técnica de CT óptico é uma alternativa econômica para substituição da avaliação dos dosímetros gel pela técnica de imageamento por ressonância magnética.
- A padronização da solução Fricke Gel com 0,01 mM de alaranjado de xilenol pode ser considerada opção para análise empregando a técnica de CT óptico.
- O método de CT óptico na avaliação tridimensional de dose empregando solução Fricke gel se apresenta como uma alternativa viável e de baixo custo.
- Futuros trabalhos serão realizados com o objetivo de realizar testes da solução Fricke gel com 0,01 mM de alaranjado de xilenol em ambiente clínico.

## 7. Referências

- AMARO JÚNIOR, E.; YAMASHITA, H. Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 23, n. suppl 1, p. 2–3, 2001.
- ATTIX, F. H. *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*. [S.l.: s.n.], 1986. v. 15. 633 p.
- BALDOCK, C.; DE DEENE, Y.; DORAN, S.; IBBOTT, G.; JIRASEK, A.; LEPAGE, M.; MCAULEY, K. B.; OLDHAM, M.; SCHREINER, L. J. Polymer gel dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, v. 55, n. 5, , 2010.
- BERO, M. A.; ZAHILI, M. Radiochromic Gel dosimeter (FXG) chemical yield determination for dose measurements standardization. *Journal of Physics: Conference Series*, v. 164, , 2009.
- CAVINATO, C. C. *Padronização do método de dosimetria Fricke Gel e avaliação tridimensional de dose empregando a técnica de imageamento por ressonância magnética*. 2009. 127 p. Universidade de São Paulo, 2009.
- CAVINATO, C. C.; SAKURABA, R. K.; LUCENTE, L. C. R. Spectrophotometric response of the Fricke gel dosimeter developed at IPEN for clinical electron beams. p. 1–7, 2010.
- DEKKER, K H; BATTISTA, J. J.; JORDAN, K. J. Towards Optical CT scanning of radiochromic 3D dosimeters in mismatched refractive index solutions. *IFMBE Proceedings*, v. 51, p. 716–719, 2015.
- DEKKER, Kurtis H.; BATTISTA, J. J.; JORDAN, K. J. Technical Note: Evaluation of an iterative reconstruction algorithm for optical CT radiation dosimetry: Evaluation. *Medical Physics*, v. 44, n. 12, p. 6678–6689, 2017.
- DEVITA JR., V.; ROSENBERG, S. A.; HELLMAN, S. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6. ed., [S.l.]: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2001. v. 1. 1248, 1263 p.
- DORAN, S. J.; KRSTAJIĆ, N. The history and principles of optical computed tomography for scanning 3-D radiation dosimeters. *Journal of Physics: Conference Series*, v. 56, n. 1, p. 45–57, 2006.
- DRZYMALA, R. E.; MOHAN, R.; BREWSTER, L.; CHU, J.; GOITEIN, M.; HARMS, W.; URIE, M. Dose-volume histograms. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, v. 21, n. 1, p. 71–78, 1991.
- DU, Y.; WANG, X.; XIANG, X.; WEI, Z. Evaluation of hybrid SART + OS + TV iterative reconstruction algorithm for optical-CT gel dosimeter imaging. *Physics in Medicine and Biology*, v. 61, n. 24, p. 8425–8439, 2016.
- ERIC, H.; WILLIAMS, L.; WILKINS. *Radiobiology for the Radiologist Library of Congress Cataloging-in-Publication Data*. [S.l.: s.n.], 1994.
- GORE, J. C.; KANG, Y. S.; SCHULZ, R. J. The measurement of radiation dose distributions by magnetic resonance imaging. *Phys. Med. Biol.*, v. 29, n. 10, p. 1189–1197, 1984.
- GRANTON, P. V.; DEKKER, K. H.; BATTISTA, J. J.; JORDAN, K. J. Stray light in cone beam optical computed tomography: I. Measurement and reduction strategies with planar diffuse source. *Physics in Medicine and Biology*, v. 61, n. 7, p. 2893–2909, 2016.
- GRÉGOIRE, V.; MACKIE, T. R. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer/Radiotherapie*, v. 15,

n. 6–7, p. 555–559, 2011.

GRUBBÉ, E. H. Priority in the Therapeutic Use of X-rays. *Radiology*, v. 21, n. 2, p. 156–162, 1933.

HINTON, J. , 2007. . [S.l: s.n.]

HOON KIM, J. LINAC-based High-precision Radiotherapy: Radiosurgery, image-guided radiotherapy, and respiratory-gated radiotherapy. *Journal of the Korean Medical Association*, v. 51, n. 7, p. 612–618, 2008.

HOSPITAL HÉLIO ANGOTTI. *Sobre o Câncer*. Disponível em: <https://www.helioangotti.com.br/paciente/sobre-o-cancer/>. Acesso em: 19 jun. 2021.

INCA. *Estatística de câncer*. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 26 maio 2021.

INMETRO, I. N. de M. *GUM 2008 - Guia para a expressão de incerteza de medição*. [S.l: s.n.], 2012. 141 p.

KHAN, F. M.; GIBBONS, J. P. *The Physics of Radiation Therapy*. 5. ed., [S.l.]: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2014. v. 25. 584 p.

MATENINE, D.; GOUSSARD, Y.; DESPRÉS, P. GPU-accelerated regularized iterative reconstruction for few-view cone beam CT. *Medical Physics*, v. 42, n. 4, p. 1505–1517, 2015.

MATENINE, D.; MASCOLO-FORTIN, J.; GOUSSARD, Y.; DESPRÉS, P. Evaluation of the OSC-TV iterative reconstruction algorithm for cone-beam optical CT. *Medical Physics*, v. 42, n. 11, p. 6376–6386, 2015.

MENZEL, H. G. The international commission on radiation units and measurements. *Journal of the ICRU*, v. 10, n. 1, p. 1–106, 2010.

MIJNHEER, B.; KARELLAS, A.; THOMADSEN, B. R. *Clinical 3D Dosimetry in Modern Radiation Therapy*. [S.l.]: Taylor & Francis Group, 2018. 696 p.

MORETTIN, P. A.; BUSSAB, W. O. *Estatística Básica*. [S.l: s.n.], 2010. 557 p.

OKUNO, E. Efeitos biológicos das radiações ionizantes. Acidente radiológico de Goiânia. *Estudos Avancados*, v. 27, n. 77, p. 185–200, 2013.

OKUNO, E.; YOSHIMURA, E. *Física das Radiações*. 1. ed., [S.l.]: Editora Oficina de Textos, 2010. 296 p.

OLDHAM, M.; SIEWERDSEN, J. H.; SHETTY, A.; JAFFRAY, D. A. High resolution gel-dosimetry by optical-CT and MR scanning. *Medical Physics*, v. 28, n. 7, p. 1436–1445, 2001.

OLDING, T.; SALOMONS, G.; DARKO, J.; SCHREINER, L. J. A practical use for FXG gel dosimetry. *Journal of Physics: Conference Series*, v. 250, p. 12–16, 2010.

OTTO, K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Medical Physics*, v. 35, n. 1, p. 310–317, 2008.

PENEV, K. I.; MEQUANINT, K. Methylthymol blue in Fricke gels. *Journal of Physics: Conference Series OPEN*, p. 573, 2015.

RANKINE, L.; OLDHAM, M. On the feasibility of optical-CT imaging in media of different refractive index. *Medical Physics*, v. 40, n. 5, p. 1–8, 2013.

SAKURABA, R. K. *Desenvolvimento de um sistema de verificação dosimétrica tridimensional utilizando Solução Fricke gel na aplicação para a verificação da Radioterapia em Arco*

**Modulado Volumétrico (VMAT) nos tratamentos com movimentação do alvo pela respiração Roberto.** 2015. 111 p. Universidade de São Paulo, 2015.

SCHREINER, L. J. Review of Fricke gel dosimeters. *Journal of Physics: Conference Series*, v. 3, p. 9–21, 2004.

SIDDHARTHA MUKHERJEE. *O imperador de todos os male*. 1. ed., [S.I.]: Companhia das Letras, 2012. 648 p.

TAYLOR, J. *An Introduction to Error Analysis: the Study of Uncertainties in Physical Measurements*. 2. ed., [S.I.]: University Science Books: Sausalito, CA, 1996.

TERINI, R. A.; MACHADO, A. C. E. *Uma Introdução à Física Médica*. 1. ed., [S.I.]: Livraria da Física, 2017. 172 p.

THORSON, T.; PROSSER, T. X-ray volume imaging in image-guided radiotherapy. *Medical Dosimetry*, v. 31, n. 2, p. 126–133, 2006.

VANNESTE, B. G. L.; VAN LIMBERGEN, E. J.; VAN LIN, E. N.; VAN ROERMUND, J. G. H.; LAMBIN, P. Prostate Cancer Radiation Therapy: What Do Clinicians Have to Know? *BioMed Research International*, v. 2016, n. January, , 2016.

WHAITES, E.; DRAGE, N. The biological effects associated with X-rays, risk and practical radiation protection. *Essentials of Dental Radiography and Radiology*, p. 65–75, 2013.

WHO. *New WHO/IAEA publication provides guidance on radiotherapy equipment to fight cancer*. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/05-03-2021-new-who-iaea-publication-provides-guidance-on-radiotherapy-equipment-to-fight-cancer>. Acesso em: 25 maio 2021.

**INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES**  
**Diretoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Ensino**  
**Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitária CEP: 05508-000**  
**Fone/Fax(0XX11) 3133-8908**  
**SÃO PAULO – São Paulo – Brasil**  
**<http://www.ipen.br>**

**O IPEN é uma Autarquia vinculada à Secretaria de Desenvolvimento,  
associada  
à Universidade de São Paulo e gerida técnica e administrativamente pela  
Comissão Nacional de Energia Nuclear, órgão do  
Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações.**