

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TÉCNICAS NUCLEARES  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA POLIMÉRICO PARA BRAQUITERAPIA  
COM AVALIAÇÃO RADIODOSIMÉTRICA

Aluno: Iorque Leonardo Barbosa Junior  
Orientador: Prof. Dr. Tarcísio Passos Ribeiro Campos

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TÉCNICAS NUCLEARES  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

## **Desenvolvimento de um Sistema Polimérico para Braquiterapia com Avaliação Radiodosimétrica**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Técnicas Nucleares da Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências e Técnicas Nucleares.

Área: Aplicações das Radiações.

Orientador: Prof. Dr. Tarcísio Passos Ribeiro Campos  
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

**Iorque Leonardo Barbosa Junior**

Belo Horizonte – MG

Agosto – 2007

*Este trabalho é dedicado à memória de meu pai e  
às mulheres da minha vida,  
mãe, irmã, esposa e filha,  
que, desde sempre, permeiam de beleza e suavidade meus caminhos.*

## AGRADECIMENTOS

Um trabalho como este não se leva a cabo sozinho. Ao longo deste trabalho, contraí adoráveis dívidas de gratidão com tantos que ajudaram, acompanharam, participaram, sugeriram e colaboraram das mais diversas formas para sua concretização. Aqui, presto com prazer os tributos devidos.

Primeiramente, agradeço ao Senhor Deus que permite a todo instante as maravilhas do universo, para que, maravilhados, tentemos entendê-las.

Agradeço ao meu orientador, Tarcísio, pela acolhida em seu grupo de pesquisa, quando eu não tinha qualquer idéia sobre que tema abordar, pela sugestão dessa pesquisa, pela confiança e por toda a ajuda e orientação prestadas.

Agradeço a todos os colegas do mestrado, que, mais ou menos contemporâneos, representaram companheirismo, incentivo e exemplo. Nominalmente, agradeço ao Paulo Augusto e ao Bob (Rodrigo Penna) pelas colaborações imprescindíveis e oportunas.

Agradeço a todos os professores que tive o prazer de ter como mestres no departamento, com seu conhecimento e generosidade alicerçaram essa dissertação.

Do Departamento de Engenharia Nuclear da UFMG, agradeço também a todos os funcionários, nominalmente, Márcia, Nanci, Eduardo e Bernadete pela presteza e atenção. Márcia, que falta você nos faz.

Agradeço à Dr<sup>a</sup> Marivalda de Magalhães Pereira, do Departamento de Engenharia Metalúrgica e Materiais da UFMG, que generosamente forneceu as amostras de PVA usadas nesta pesquisa.

Agradeço à minha mãe, à minha irmã e ao meu irmão que ficaram, à distância, incentivando e torcendo pelo sucesso deste trabalho.

Agradeço à minha filha Giulia, por aceitar, quase de bom grado, a redução no seu tempo de uso do computador enquanto eu redigia a dissertação.

Agradeço especialmente à Alessandra, minha amada esposa, que suportou elegantemente todas as ausências, variações de humor, trocas de horários, cancelamento de programas, enfim, todo o ônus social que este trabalho impôs, enquanto se esforçava para propiciar o melhor ambiente para que eu o realizasse.

# SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	VI
LISTA DE FIGURAS .....	VII
LISTA DE TABELAS .....	IX
LISTA DE ABREVIATURAS.....	X
RESUMO .....	XII
ABSTRACT .....	XIV
I. INTRODUÇÃO.....	1
II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	4
II-1 Braquiterapia .....	4
II-1.1 <i>Isótopos mais usados em braquiterapia</i> .....	10
II-1.2 <i>Samário – 153</i> .....	13
II-1.3 <i>Sementes de Samário</i> .....	17
II-2 Polímeros Biocompatíveis.....	21
II-2.1 <i>Carboximetilcelulose</i> .....	26
II-2.2 <i>Álcool Polivinílico PVA</i> .....	28
II-3 Dosimetria computacional.....	31
II-3.1 <i>O método de Monte Carlo</i> .....	31
II-3.2 <i>MCNP5</i> .....	33
II-3.3 <i>SISCODES</i> .....	35
III. MATERIAIS E MÉTODOS.....	37
III-1 Materiais .....	37
III-2 Preparação dos Biovidros com Samário Incorporado .....	38
III-3 Preparação das membranas de CMC sódico.....	39
III-4 Preparação das membranas de PVA.....	40
III-5 Testes de Flexibilidade .....	42
III-6 Testes de decomposição .....	43
III-6.1 <i>Testes de decomposição das membranas de CMC</i> .....	44
III-6.2 <i>Testes de degradação das membranas de PVA</i> .....	44
III-7 Cálculos de dosimetria .....	45
IV. RESULTADOS .....	49
IV-1 Biovidros com Samário Incorporado.....	49
IV-2 Membranas de CMC.....	50
IV-3 Membranas de PVA .....	54
IV-4 Comportamento nos testes de decomposição .....	57
IV-4.1 <i>Membranas de CMC</i> .....	57
IV-4.1 <i>Membranas de PVA</i> .....	58
IV-5 Radiodosimetria.....	60
V. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....	64
VI. CONCLUSÕES .....	68
VII. PERSPECTIVAS .....	69
VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	70

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Cateter para posicionamento de fonte radioativa no interior de um brônquio. ....	7
Figura 2 - Imagens tridimensionais do molde de superfície.....	8
Figura 3 – Procedimentos para braquiterapia de câncer de próstata. ....	9
Figura 4 – Diagrama de decaimento do $^{153}\text{Sm}$ . ....	14
Figura 5 – Fôrmas de Teflon. ....	38
Figura 6 – Membrana de PVA submetida ao teste de degradação. ....	45
Figura 7 – Modelo para dosimetria de membrana de PVA em MCNP5. Corte xy. ....	46
Figura 8 – Modelo para dosimetria de membrana de PVA em MCNP5. Corte xz. ....	46
Figura 9 – Modelo para dosimetria de membrana de PVA em MCNP5. Corte yz. ....	46
Figura 10 – Membrana com concentração de CMC de 10% em peso. ....	50
Figura 11 – Membranas com concentração de 30% de CMC em peso. ....	51
Figura 12 – Membrana de CMC, com concentração de 20% em peso com sementes cilíndricas de Samário. Esquerda em repouso e Direita flexionada. ....	51
Figura 13 – Membrana de CMC, com concentração de 20% em peso, com sementes de Samário em forma de disco. ....	52
Figura 14 – Membrana de CMC, com concentração de 20% em peso, com pó de semente de Samário. Esquerda em repouso e Direita flexionada.....	52
Figura 15 – Semente em membrana de CMC observada ao estereoscópio óptico com ampliação de 40X (esquerda) e 80X (direita).....	53
Figura 16 – Membrana de CMC com pó de semente de Samário, ampliação de 40X.....	53
Figura 17 – Membrana de CMC obtida com uso de câmara de vácuo. Superfície de contato com a semente, ampliação de 40X. ....	53
Figura 18 – Membrana com concentração de PVA de 35% em peso e detalhe estereoscópico com ampliação de 40X.....	54
Figura 19 – Membrana de PVA com concentração de 30% em peso com sementes cilíndricas de Samário. Esquerda em repouso e Direita flexionada. ....	55
Figura 20 – Membrana de PVA com concentração de 30% em peso com sementes de Samário em forma de disco. ....	55
Figura 21 – Detalhe estereoscópico de sementes de Samário incorporadas em membrana de PVA com concentração de 30% ampliação de 80X.....	56
Figura 22 – Membrana de PVA com concentração de 30% em peso com sementes cilíndricas de Samário. Esquerda em repouso e Direita flexionada. ....	56
Figura 23 – Membrana de PVA carregada com pó de sementes observada ao estereoscópio com ampliação de 40X (esquerda) e 80X (direita).....	57
Figura 24 – Membrana de CMC, com concentração de 20% em peso, sob teste de degradação antes da imersão e após 15 e 30 minutos.....	58
Figura 25 – Membrana com concentração de PVA de 30% em peso sob teste de decomposição decorridas 6, 48 e 144 h respectivamente. ....	59
Figura 26 – Percentual de taxa de dose devida a emissão beta em planos paralelos à membrana distantes 1 mm um do outro. ....	61

Figura 27 – Percentual de taxa de dose devida a emissão gama em planos paralelos á membrana distantes 1 mm um do outro. ....63

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características físicas e radiológicas de alguns radioisótopos comumente usados em braquiterapia .....	12
Tabela 2 – Isótopos do Sm. ....	13
Tabela 3 – Decaimento do $^{153}\text{Sm}$ .....	15
Tabela 4 – Atividade 24, 48, 72 e 120 h dos elementos que sintetizam as amostras analisadas na ativação neutrônica.....	20
Tabela 5 – Nomeclaturas adotadas nos testes de dobramento das membranas formadas. ...	42

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AKR:** *Air-kerma-rate*, taxa de kerma no ar.

**CDR:** Camada deci-redutora.

**CMC:** Carboximetilcelulose.

**CSR:** Camada semi-redutora.

**ECM:** Extracellular matrix, matriz extracelular.

**EDTMP:** Ácido etileno-diamino-tetrametileno fosfônico.

**eV:** elétronVolt.

**HAP:** Hidroxiapatita

**HDR:** High Dose Rate, alta taxa de dose.

**HPMC:** Hidroxipropilmetil celulose.

**ICRU:** International Commission on Radiation Units and Measurements, Comissão Internacional de Unidades e Medidas Radiológicas.

**IPEN:** Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares.

**KERMA:** Kinetic Energy Released in Material, Energia Cinética Liberada na Matéria por unidade de massa, em Gy.

**keV:** Unidade de Energia.  $1\text{keV} = 10^3 \text{ eV}$ .

**LA:** Ácido láctico.

**LDR:** Low Dose Rate, baixa taxa de dose.

**MCNP:** Monte Carlo N-Particle Code.

**MeV:** Unidade de Energia.  $1\text{MeV} = 10^6 \text{ eV}$ .

**NRI:** Núcleo de Radiações Ionizantes.

**PBT:** Politereftalato de Butileno.

**PCL:** poli (ε-caprolactona).

**PCTN:** Programa de Pós-Graduação em Ciências e Técnicas Nucleares.

**PEG:** Polímero polietilenoglicol.

**PEO:** Poli(óxido de etileno).

**PGA:** Poli (ácido glicólico).

**pH:** Potencial hidrogeniônico.

**PLA:** Poli (ácido Láctico).

**PLGA:** Poli (ácido láctico-co-ácido glicólico).

**P<sub>M</sub>:** Peso Molecular

**PVA:** Poli (vinil álcool).

**PVP:** Polivinilpirrolidona.

**SISCODES:** Sistema Computacional para Dosimetria em Radioterapia por Nêutrons e Fótons Baseado em Métodos Estocásticos.

**SUS:** Sistema Único de Saúde.

**TEOS:** Tetraetilortossilicato.

**VEGF:** Vascular endothelial growth factor, fator de crescimento endotelial vascular.

## RESUMO

O presente estudo propõe o desenvolvimento de um sistema biocompatível de liberação controlada de radiação aplicado a braquiterapia. O sistema usa cerâmicas que incorporam Samário-153 carregados em um veículo polimérico com o intuito de diminuir a exposição do corpo clínico durante manipulação de sementes em procedimentos de implante em campo cirúrgico aberto, bem como garantir a exatidão da posição das sementes em braquiterapia.

O nuclídeo  $^{152}\text{Sm}$ , precursor do  $^{153}\text{Sm}$  por absorção de nêutron, foi incorporado em um biovidro pela rota sol-gel produzindo sementes. As sementes apresentaram forma cilíndrica, com três dimensões distintas. Algumas destas sementes foram trituradas produzindo um pó de biovidro com  $^{152}\text{Sm}$  incorporado.

Os polímeros carboximetilcelulose, CMC, e o álcool polivinílico, PVA, foram investigados como veículos para os biovidros produzidos. Os sistemas poliméricos de liberação controlada de radiação desenvolvidos apresentaram-se como uma superfície plana flexível com carga de biovidros na forma de micro sementes ou de pó disperso.

Os sistemas foram submetidos a testes de degradação em solução fisiológica em condição estática. O tempo de degradação das membranas de CMC, inferior a 24 horas, foi considerado reduzido comparado com a meia vida do  $^{153}\text{Sm}$ . Por sua vez, a membrana de PVA, durante o teste de degradação manteve-se íntegra por seis dias, não mostrando nenhuma alteração relevante de volume e preservando a distribuição geométrica das sementes, apesar de alguma perda da resistência mecânica nas bordas.

Para garantir que a semente ou o pó não alterem sua posição na região do implante antes que sua taxa de decaimento seja considerada desprezível, o tempo de degradação da membrana polimérica não poderá ser inferior a 3 ou 4 vezes a meia-vida,  $T_{1/2}$ , do isótopo. Para o  $^{153}\text{Sm}$ ,  $T_{1/2}$  é de 1.9 dias. O tempo de degradação das membranas de PVA com pó ou sementes incorporadas foi considerado adequado aos propósitos da pesquisa.

A dosimetria do sistema foi desenvolvida para uma membrana de PVA com carga de biovidros na forma de pó disperso. O código de Monte Carlo para transporte de N-

Partículas, MCNP5, foi usado para calcular as doses absorvidas na água em planos perpendiculares ao centro da membrana. Os resultados estão apresentados como curvas de isodoses feitas em planos paralelos ao sistema.

A membrana de PVA foi considerada preliminarmente adequada para produzir implantes a serem testados inicialmente em modelo animal para investigar a resposta “*in vivo*”. Depois disso este material poderá suportar um sistema de liberação controlada de dose absorvida para braquiterapia em implantes permanentes. Tais dispositivos ajustam-se a várias aplicações em braquiterapia, especialmente em implantes intracavitários ou intersticiais de campo aberto e na radioterapia intraoperativa.

## ABSTRACT

The present study considers the development of a radiation delivery biocompatible system applied to brachytherapy. The system uses macroaggregate incorporating Samarium-153 loaded in a polymeric vehicle intending to decrease the time of seeds manipulation in procedures of implantation in opened surgical field as well as making sure the accuracy of seed position implant on brachytherapy.

The nuclide  $^{152}\text{Sm}$ , precursor of  $^{153}\text{Sm}$  by neutron capture, was incorporated in a bioglass by sol-gel route producing seeds. The seeds have presented cylindrical shape, with three distinct dimensions. Some of these seeds were triturated producing a powder of bioglass incorporating  $^{152}\text{Sm}$ .

The polymers carboxymethyl cellulose, CMC, and Poly Vinyl Alcohol, PVA, were selected as vehicles for produced macroaggregate. The developed polymeric radiation delivery systems are presented as flexible flat surface with a load of macroaggregate in the form of micro seeds or dispersed dust.

The systems were submitted to degradation tests in physiological solution at static condition. Degradation time of CMC membranes, inferior to 24 hours, was found too small compared with  $^{153}\text{Sm}$  half life time. In turn, the PVA membrane, during the degradation test was remained complete throughout six days, not showing any relevant alteration of volume and preserving the geometric distribution of the seeds, despite some loss of mechanical strength in the edges.

To guarantee that seed or powder does not modify its position in the implant region before its radioactive decay could be neglected, polymeric membrane degradation time couldn't be smaller than 3 or 4 times of the isotope's half life time,  $T_{1/2}$ . For  $^{153}\text{Sm}$   $T_{1/2}$  is 1,9 d. Degradation time of PVA membranes incorporating seeds or powder is found suitable to our research proposal.

The system's dosimetry was developed for a PVA membrane with a load of macroaggregate in the form of dispersed powder. The Monte Carlo N-Particle Transport

Code, MCNP5, was used to calculate absorbed doses in water, on plans perpendiculars to the center of the membrane. The results are presented as isodose curves taken in plans parallels to the system.

The PVA membrane was preliminarily found adequate to produce implant to be tested first in animal model investigating '*in vivo*' response. After that, this material could support a system of dose absorbed delivery for permanent brachytherapy. Such device fits in various brachytherapy applications, especially in intracavitary or interstitial opened field implants and intraoperative radiation therapy.

# I. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos foi observado o aumento do interesse no desenvolvimento tecnológico da ciência dos materiais, que vem ofertando dia a dia substâncias biodegradáveis e biocompatíveis adequadas às aplicações em medicina. Particularmente, alguns polímeros e co-polímeros vêm sendo utilizados em recobrimentos de dispositivos biomédicos, em formação de membranas incorporando fármacos e em sistemas de liberação controlada de droga.

A forma de radioterapia conhecida como braquiterapia caracteriza-se pela colocação de fontes radioativas junto ao tumor, dentro, portanto, do corpo do paciente. Assim, uma vez que o oncologista decida utilizar braquiterapia, um plano de tratamento é concebido, mostrando o local desejado das sementes na área do tumor. Em muitos casos, a precisão de posicionamento em sementes do implante não é uma questão fácil. Além disso, durante o procedimento de implante, a equipe na sala de cirurgia fica exposto a radiação ionizante de valor não negligenciável, e que aumenta com o duração do processo.

A braquiterapia tem crescido significativamente com a ampliação e diversificação dos casos clínicos em que é aplicada e dos radioisótopos que utiliza. Pesquisas anteriores do grupo de pesquisa NRI/PCTN (Núcleo de Radiações Ionizantes / Programa de Pós-Graduação em Ciências e Técnicas Nucleares) em conjunto com o grupo de Biomateriais do Departamento de Metalurgia envolveram o desenvolvimento de sementes radioativas via rota-sol gel (Roberto, Pereira e Campos, 2003b), o desenvolvimento de segmentos radioativos de macroagregados de hidroxiapatita (HAP) marcados com Re-188 e Ho-166 (Mendes e Campos, 2004), as aplicações em sinovectomia radioisotópica com a síntese de HAP marcado com Sm-153 ou Dy-166 adsorvidos em hidroxiapatita e Hidróxido Férrico marcado com Dy-166 (Lima e Campos, 2005) e a pesquisa de biocompatibilidade e degradabilidade “*in vivo*” de implantes cerebrais de implantes de sementes frias de samário (Silva, Campos, Siqueira e Maciel, 2005).

O desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de dose absorvida com a aplicação de polímeros em conjunção com os materiais desenvolvidos anteriormente, particularmente os biovidros, se apresenta como uma interessante continuidade desta linha

de pesquisa. Neste sentido, este trabalho se apresenta com o objetivo de desenvolver um sistema biocompatível de liberação de radiação aplicado a braquiterapia, visando reduzir a exposição do corpo clínico durante os procedimentos de implante e garantir a exatidão da posição das fontes implantadas.

Considerando os poucos trabalhos registrados nesse segmento e o custo relativamente baixo desses materiais, desenvolver uma tecnologia de fabricação de tais dispositivos pode contribuir significativamente, mesmo em médio prazo, para o incremento de uma radioterapia independente e mais adequada às limitações, necessidades e possibilidades do sistema de saúde nacional.

A elaboração deste trabalho envolveu a pesquisa bibliográfica dos conceitos, aplicações e desenvolvimentos atuais da braquiterapia, da qual um cenário resumido é apresentado na seção II-1, com destaque para os radioisótopos mais utilizados, para as características físicas e radiológicas do  $^{153}\text{Sm}$  e as inovações radioterápicas representadas pela introdução de seu uso e para o processo de fabricação de sementes de biovidro incorporando este radioisótopo.

A pesquisa bibliográfica abrangeu também os materiais de uso comum e as inovações no campo de polímeros biocompatíveis, além de material relacionado especificamente aos polímeros carboximetilcelulose, CMC, e álcool polivinílico, PVA, investigados para o desenvolvimento deste trabalho. O resumo destas informações está apresentado na seção II-2.

Um apanhado sobre dosimetria computacional, abordando a filosofia do código de Monte Carlo e características das duas ferramentas computacionais utilizadas neste trabalho, é apresentado na seção II-3, finalizando a revisão bibliográfica.

Os materiais utilizados e métodos envolvidos no desenvolvimento deste trabalho estão expostos passo a passo na seção III. Nesta, são revistos os procedimentos para a fabricação dos biovidros incorporando o radioisótopo, a confecção dos filmes poliméricos suportando estes biovidros, os testes fisiológicos impostos aos filmes e o planejamento da dosimetria para um dos dispositivos fabricados.

Os sistemas desenvolvidos e os resultados destes em degradação e dosimetria foram discriminados em tópicos, seguindo a mesma lógica sequencial dos procedimentos, e vêm apresentados na seção IV, destacadamente na forma de fotografias e imagens.

Na seção V, sob o título de ‘discussão dos resultados’, os resultados obtidos são avaliados criticamente com relação aos métodos empregados e aos objetivos da pesquisa.

As principais conclusões alcançadas na pesquisa são recuperadas na seção VI.

A seção seguinte cumpre o papel de apontar perspectivas de continuidade para a linha de pesquisa adotada.

Finalizando, são listadas fontes de consulta bibliográfica relacionadas ao tema e que foram extensamente utilizadas no trabalho.

## II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### II-1 Braquiterapia

Radioterapia é o nome dado ao tratamento de neoplasias malignas através da utilização de radiação ionizante. Este tratamento exerce seu efeito pela criação de radicais livres e conseqüentemente alterações bioquímicas no interior das células. Células em mitose, a fase de divisão, são especialmente sensíveis à ação da radioterapia por apresentarem uma maior atividade metabólica. A capacidade de se multiplicar continuamente, que caracteriza as células neoplásicas, faz com que os tumores sejam mais facilmente destruídos pela radiação.

A palavra braquiterapia tem origem grega (*brachys* = curto e *terapia* = tratamento) e define uma forma de radioterapia que se dá pela colocação de materiais radioativos, chamados radioisótopos, junto ao tumor. Ali, os radioisótopos permitem a liberação de altas doses de radiação apenas nas proximidades da área de implantação, sem que um grande número de células normais seja atingido.

A ação da braquiterapia se limita à área próxima ao volume a ser tratado, minimizando as doses às estruturas vizinhas. Isso ocorre porque os efeitos da radiação obedecem à lei do inverso do quadrado da distância, assim, ao se colocar a fonte de radiação em contato direto com o tumor a ser tratado, se estabelece um gradiente de dose que se atenua rapidamente à medida que se afasta do tumor permitindo que este receba uma dose muito superior àquela aplicada ao tecido normal adjacente (Murad e Katz, 1996). Comparada à radioterapia externa, a braquiterapia permite aplicar doses maiores, em intervalos de tempo menores e a volumes mais restritos.

A braquiterapia pode ser utilizada como terapia exclusiva ou em associação terapêutica, dependendo do volume, tipo e localização do tumor. As associações terapêuticas mais comuns são: com radioterapia externa (teleterapia), cirurgia, quimioterapia e hormonioterapia.

A braquiterapia consiste em implantar pequena fonte radioativa diretamente no tecido alvo, através de um procedimento cirúrgico (Perez e Brady, 1998). Então, para proceder à terapêutica é necessário posicionar as fontes radioativas de tratamento próximas ao volume de interesse, através de posicionamento de cateteres, agulhas, sondas, etc.

O tratamento eletivo de locais de risco de recidiva tumoral ou de tumores residuais após cirurgia, quando se utilizam diversos tipos de moldes ou implantes intersticiais, também possui indicação para braquiterapia. Nestes casos, os procedimentos podem ser realizados no intra-operatório ou no pós-operatório imediato ou tardio. A biologia do tumor, sua localização e condições gerais do paciente definem a época e a técnica ideais para a realização do implante (Salvajoli, 1999).

De acordo com Murad e Katz (1996), a braquiterapia surgiu dos experimentos iniciais do casal Curie com as fontes de rádio no início do século XX e evoluiu com o desenvolvimento do sistema de carga postergada (afterloading) na década de 60 e mais recentemente, com o advento dos sistemas robotizados de braquiterapia de baixa taxa de dose e alta taxa de dose, tendo sido a modalidade terapêutica de maior impacto para os tumores sólidos, depois da cirurgia, desde o início do século 20.

A braquiterapia pode ser diferenciada pela taxa de dose de radiação e pelo local de aplicação.

Quanto às taxas de radiação, os procedimentos são classificados em braquiterapia com altas ou baixas taxas de dose. Na braquiterapia com altas taxas de dose, HDR (do inglês High Dose Rate), o material radioativo permanece por poucos minutos no interior do organismo, tempo suficiente para a liberação da dose ideal de radiação. A taxa de dose utilizada hoje em dia na HDR está, tipicamente, no intervalo entre 60 e 300 Gyh<sup>-1</sup>.

Quando a taxa de dose utilizada está no intervalo entre 30 e 90 cGyh<sup>-1</sup>, convencionou-se chamar o tratamento de braquiterapia com baixas taxas de dose, LDR (do inglês Low Dose Rate). Nesta, a fonte de radiação deve ser mantida no interior do corpo durante um período mais prolongado, geralmente poucos dias, ou implantada definitivamente.

Quanto ao local de aplicação, a braquiterapia pode ser realizada por meio da colocação do material radioativo no interior do órgão. Essa técnica é frequentemente

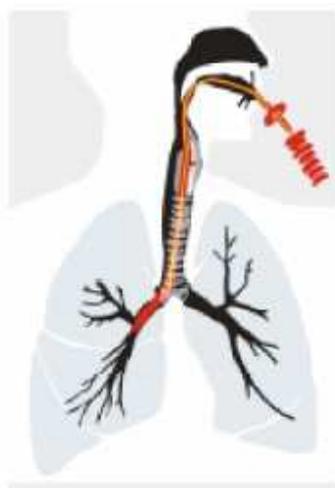
empregada no tratamento dos tumores ginecológicos e recebe o nome de braquiterapia intracavitária, por implantar-se a fonte radioativa dentro de alguma cavidade do corpo humano. Nesta modalidade utilizam-se tipicamente taxas de dose entre 50 e 70 cGyh<sup>-1</sup> fazendo-se várias aplicações com alguns dias de intervalo. Outra forma de braquiterapia é a endoluminal, na qual a fonte de radiação é posicionada no interior, chamado luz, de um órgão tubular, como o brônquio pulmonar ou o esôfago, por um curto período. Já na braquiterapia intersticial (em meio ao tecido) o material radioativo é introduzido na área comprometida pela doença (Hancock e Burrow, 2004).

O material pode permanecer por um tempo determinado, quando se tem o implante temporário, ou ser mantido indefinidamente no local, caso do implante permanente. O tratamento do câncer de próstata pela implantação de sementes radioativas é um exemplo de braquiterapia intersticial permanente. Semente radioativa é a terminologia usada para designar os segmentos radioativos cujas dimensões variam de milímetros a poucos centímetros usados nos implantes. A aplicação de materiais radioativos sobre a superfície externa do órgão recebe o nome de braquiterapia por moldes de superfície, sendo bem ilustrada pela braquiterapia oftálmica.

O tratamento de um tumor ginecológico é um bom exemplo da braquiterapia intracavitária. O tratamento tem início com o posicionamento do aplicador no interior do útero da paciente sedada, procedimento realizado no centro cirúrgico. O planejamento é desenvolvido com base em exames radiológicos que avaliam a posição exata do aplicador e dos demais órgãos da região. Caso se tenha optado por braquiterapia LDR, a paciente deve ser mantida isolada em um quarto com proteção especial contra radiação e deve ficar restrita ao leito após a colocação do material radioativo. Durante a duração do tratamento, a paciente é orientada a não se movimentar. Optando-se pela HDR, a fonte é colocada no interior do órgão ainda no centro cirúrgico e aplica-se imediatamente a radiação, sem necessidade de internação hospitalar.

A braquiterapia endoluminal é frequentemente indicada nos casos em que o tumor obstrui ou se projeta para o interior da luz de órgãos como brônquios, esôfago e vias biliares. Nesta, é necessário realizar-se uma endoscopia para a colocação do cateter, pelo qual o material radioativo será introduzido. Este procedimento é ilustrado pela Figura 1.

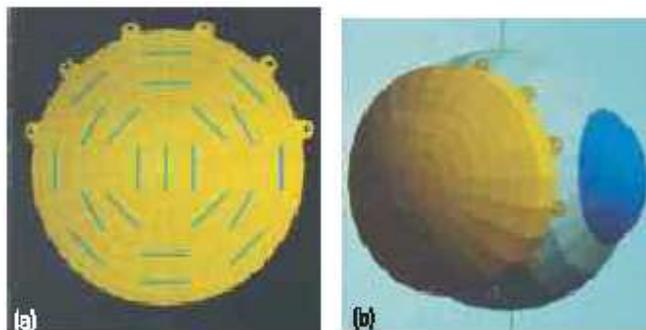
Geralmente são utilizados materiais com altas taxas de radiação, mantidos próximos à lesão por poucos minutos, permitindo que o tratamento seja realizado sem necessidade de internação.



**Figura 1 – Cateter para posicionamento de fonte radioativa no interior de um brônquio.**

Fonte: [http://www.einstein.br/web\\_oncologia/pdf/braquiterapia.pdf](http://www.einstein.br/web_oncologia/pdf/braquiterapia.pdf), acesso em 12/02/2005.

Os moldes de superfície têm sua utilização tradicionalmente no tratamento de pequenas lesões superficiais, mais comumente de pele ou mucosas. Geralmente esta modalidade de braquiterapia substitui a cirurgia, principalmente nos casos em que esse procedimento não pode ser estendido de forma a garantir boa margem de segurança (lesões na boca, no pênis, nas mãos, etc.). Recentemente, os moldes passaram a ser empregados também no tratamento de tumores no interior do globo ocular. A grande vantagem do uso da braquiterapia no tratamento dos tumores intra-oculares é permitir a conservação do globo ocular. Nesses casos, o tratamento tem início com a colocação de uma placa junto à esclera do olho, por meio de uma pequena cirurgia, seguida pelo implante do material radioativo nessa placa, que é mantida no local por um curto período. A Figura 2 ilustra um destes moldes.

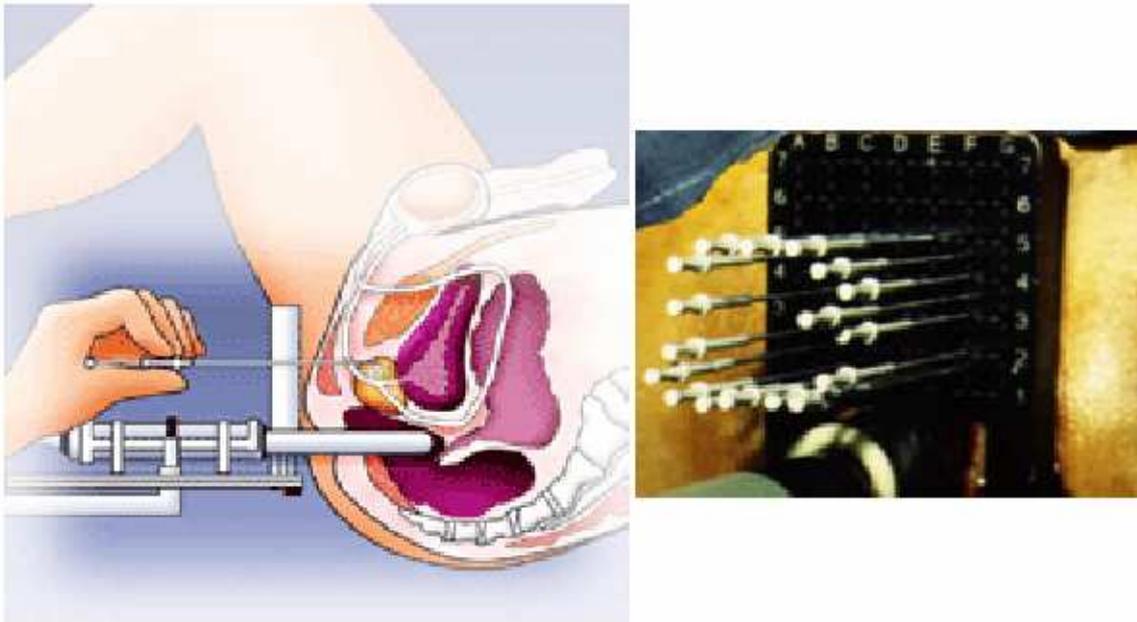


**Figura 2 - Imagens tridimensionais do molde de superfície. (amarelo) com fontes de radiação colocadas (azul) (a) e justaposto ao globo ocular (b).**

Fonte: [http://www.einstein.br/web\\_oncologia/pdf/braquiterapia.pdf](http://www.einstein.br/web_oncologia/pdf/braquiterapia.pdf), acesso em 12/02/2005

No tratamento de tumores acessíveis e sensíveis à radiação, mas sem condições de remoção cirúrgica completa, a braquiterapia intersticial temporária tem se revelado um importante recurso terapêutico. Essa forma de radioterapia vem sendo utilizada com frequência no tratamento de tumores na região da cabeça e do pescoço, na mama e nos membros. O material radioativo é introduzido na área a ser tratada, por meio de cateteres, que são fixados à região durante a cirurgia, sendo completamente retirado após a dose planejada ter sido alcançada.

A Braquiterapia intersticial permanente é melhor prescrita para tumores intratorácicos e intra-abdominais (Salvajoli, 1999) e vem ganhando importância como alternativa para o tratamento do câncer de próstata. Na braquiterapia do câncer de próstata, são implantadas sementes radioativas no interior do órgão utilizando-se uma matriz (template) para as agulhas, costurada ao períneo do paciente. As agulhas são introduzidas no paciente através de furos-guia na matriz. Todo o procedimento é guiado por ultrasonografia transretal em tempo real (Figura 3). Em alguns casos, sementes inertes feitas de materiais rádio-opacos são introduzidas nas agulhas antes das sementes definitivas para verificação do posicionamento através da ultra-sonografia ou radiografias. Após o posicionamento das sementes, as agulhas são retiradas. O procedimento é rápido (completa-se em 2 horas), sendo realizado sob anestesia peridural ou raquidiana e leve sedação. Após a colocação das sementes, o paciente é submetido a exames radiológicos para controle de seu posicionamento.



**Figura 3 – Procedimentos para braquiterapia de câncer de próstata.**

Fonte: esquerda [www.prostate-cancer-experts.com](http://www.prostate-cancer-experts.com) e direita <http://www.prostate-cancer-institute.org/prostate-cancer-treatment/brachytherapy.html> acessados em dez/2006.

## ***II-1.1 Isótopos mais usados em braquiterapia***

Como a braquiterapia surgiu dos experimentos iniciais do casal Curie, as fontes de rádio foram excessivamente utilizadas, pois, à primazia de sua aplicação somou-se o fato de este elemento ocorrer naturalmente e com uma atividade específica razoável. Em que pese a grande experiência adquirida em seu uso, este foi abandonado pelas desvantagens que apresenta, principalmente no que se refere à radiação de seus subprodutos. O núcleo do elemento rádio, após emitir uma partícula alfa, resulta em um núcleo de radônio-222, que também é emissor de partícula alfa, este com meia-vida curta (3,82 dias), em cuja cadeia de decaimento há outros emissores de partículas alfa, sendo muito tóxico.

Atualmente, a fonte radioativa mais utilizada em braquiterapia é a de Césio-137, que possui meia-vida de 30 anos (Williams e Thwaites, 2000). Este radioisótopo apresenta decaimento por emissão de partícula beta, que é absorvida pelo encapsulamento metálico das sementes. Entretanto, a desexcitação do núcleo filho,  $^{137}\text{Ba}$ , produz radiação gama (661,67 keV, com 85,1%) usada para a terapia. A sua meia-vida elevada permite que a fonte seja utilizada por muitos anos, a vida útil para recomenda pelos fabricantes de sementes de césio é de 10 anos. Comercialmente, é apresentado também com a forma de tubos para aplicadores ginecológicos.

As fontes de Cobalto-60 eram apresentadas no formato de fios, porém, estes quebravam facilmente e seu uso sob esta forma foi abolido, sendo agora utilizado em aplicadores oftalmológicos, com agulhas ou tubos, e em tratamentos HDR ginecológicos (Williamson, 2006). O núcleo de Cobalto-60 apresenta decaimento beta (95,77 keV, 99,88%) com emissão associada de raios gama de 1,33 e 1,17 MeV.

O núcleo de irídio-192 apresenta decaimento beta com meia-vida de aproximadamente 74 dias e a radiação gama associada tem energia média de 370 keV. Diferentemente do cobalto seu fio é flexível e resistente. A vantagem deste fio é o fato de poder ser cortado do tamanho necessário para ser ajustado ao tumor, embora no processo de cortar o fio e colocá-lo nos pequenos tubos de plásticos que o posicionarão no tecido, o técnico receba radiação na região dos dedos. É também apresentado na forma de sementes colocadas em fitas de nylon, que possuem geralmente 12 sementes com espaçamento de 1

cm entre si, podendo ser cortada no espaço entre as sementes para adequar-se ao tamanho necessário. Esta fita é considerada uma fonte selada, pois cada semente é encapsulada em aço inoxidável. O irídio-192 é usado em implantes mamários, na forma de fios, e implantes de língua, na forma de pinos. Em vários tratamentos HDR intracavitários e intersticiais com uso de pós-carregadores, as fontes são feitas de irídio-192, apresentando-se como pequenos cilindros de 0,6 mm de diâmetro e 3,5 mm de comprimento, possuindo 3 mm de comprimento ativo (Williams e Thwaites, 2000).

O nuclídeo ouro-198, por apresentar meia-vida de 2,7 dias, é utilizado em implantes permanentes. Também decai por emissão de partícula beta e das várias emissões associadas de radiação gama, destaca-se aquela com energia de 411,8 keV, que tem 95,58 % de incidência. As fontes apresentam-se normalmente na forma de grãos cilíndricos ou sementes, com 0,8 mm de diâmetro e 2,5 mm de comprimento. Além de implantes permanentes, como os de próstata, este radioisótopo também pode ser utilizado em áreas pequenas, como a língua.

O núcleo do paládio-103 decai via captura eletrônica comumente para o primeiro e o segundo estados excitados do ródio-103, com meia-vida de 17,0 dias. A terapêutica é feita com a radiação desse elemento filho, que gera raios X característicos de 20,1 e 23,0 keV, por conversão interna e emite gama de 21 keV. O encapsulamento das fontes de paládio-103 é feito de titânio, e estas podem ser usadas em implantes permanentes, principalmente no tratamento de tumores de crescimento rápido na próstata.

O núcleo de iodo-125 decai, com meia-vida de 59,4 dias, via captura eletrônica para o primeiro estado excitado do telúrio-125. Este, por sua vez apresenta conversão interna, com meia vida de 57,4 dias. A captura eletrônica e a conversão interna produzem raios X de 27,4 e 31,4 keV e várias emissões gama. As sementes são oferecidas em cápsulas de titânio de 0,8 mm de diâmetro externo, 0,05 mm de espessura de parede e 4,5 mm de comprimento. A baixa energia dos fótons do iodo-125 permite que o paciente se mova durante o tratamento, podendo ter uma vida normal fora do hospital.

Algumas características físicas e radiológicas desses isótopos estão resumidas na tabela 1, onde CSR é camada semi-redutora; CDR significa camada deci-redutora; e AKR significa *air-kerma-rate*, taxa de kerma no ar.

Embora esses radioisótopos tenham seu uso consagrado na medicina, nos últimos anos tem-se iniciado o uso de outros radionuclídeos, particularmente um isótopo do samário, o  $^{153}\text{Sm}$ , em braquiterapia para controle tumoral e de dor associada a cânceres e metástases.

**Tabela 1 - Características físicas e radiológicas de alguns radioisótopos comumente usados em braquiterapia**

Radio-nuclídeo	Energia dos fótons (MeV)		Meia-vida	Atenuação no chumbo (aprox.) (mm)		Constante de AKR ( $\text{Gy}\cdot\text{m}^2\cdot\text{GBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ )
	Média	Máx.		CSR	CDR	
$^{60}\text{Co}$	1,25	1,33	5,27anos	12	45	309
$^{137}\text{Cs}$	0,662	0,662	30,0anos	6,5	22	78
$^{192}\text{Ir}$	0,37	0,61	74dias	4,5	15	113
$^{125}\text{I}$	0,028	0,035	60dias	0,03	0,1	33
$^{103}\text{Pd}$	0,021	0,023	17,0dias	0,03	0,1	35
$^{198}\text{Au}$	0,42	0,68	2,7dias	16	45	195
$^{226}\text{Ra}$	~1	2,4	1600anos	16	45	195

Fonte: (Williams e Thwaites, 2000).

## II-1.2 Samário – 153

O samário é um elemento químico da família dos Lantanídeos, lantânios ou terras-raras, que compreende o escândio (Sc), de número atômico 21; o ítrio (Y) de número atômico 39, e a série de 15 elementos, de números atômicos entre 57 e 71, encabeçados pelo lantânio (La). O samário, de número atômico 62, foi separado do didímio pelo o francês Paul-Émile Lecoq de Boisbaudrain em 1879, através de precipitação (Greenwood e Earnshaw, 1997).

O samário tem raio médio de 2,59 Å, Calor de vaporização de 166,4 kJ/mol, Potencial de Ionização de 5,64 V, Calor de fusão de 8,63 kJ/mol, Eletronegatividade 1,17 e Calor Específico de 0,2 J/gK. Forma óxido ligeiramente básico e seu cristal é romboédrico. Apresenta vários isótopos naturais e artificiais, que estão apresentados na tabela 2, sendo alguns instáveis, isto é, radioativos (Greenwood e Earnshaw, 1997).

**Tabela 2 – Isótopos do Sm.**

<b>131</b> 1.2 sec EC/ECp,4.300 Pm-131/Nd-130 130.94494	<b>132</b> 4.0 sec EC/ECp,5.500 Pm-132/Nd-131 131.93991	<b>133</b> 3.7 sec EC/ECp,7.000 Pm-133/Nd-132 132.93870	<b>134</b> 10 sec EC,5.400 MeV Pm-134 133.93397	<b>135</b> 10.3 sec EC/ECp,7.200 Pm-135/Nd-134 134.93236	<b>136</b> 47 sec EC,4.500 MeV Pm-136 135.92828	<b>137</b> 45 sec EC,6.100 MeV Pm-137 136.92710
<b>138</b> 3.1 min EC,3.900 MeV Pm-138 137.92356	<b>139</b> 2.57 min EC,5.460 MeV Pm-139 138.92264	<b>140</b> 14.82 min EC,3.020 MeV Pm-140 139.91908	<b>141</b> 10.2 min EC,4.543 MeV Pm-141 140.91847	<b>142</b> 72.49 min EC,2.090 MeV Pm-142 141.91519	<b>143</b> 8.83 min EC,3.443 MeV Pm-143 142.91462	<b>144</b> 3.1% <b>Stable</b> 143.91199
<b>145</b> 340 da EC,2.322 MeV Pm-145 144.91340	<b>146</b> 10.3E+7 yr a,2.529 MeV Nd-142 145.91303	<b>147</b> 15.0% 1.06E+11 yr a,2.310 MeV Nd-143 146.91489	<b>148</b> 11.3% 7E+15 yr a,1.986 MeV Nd-144 147.91481	<b>149</b> 13.8% 2E+15 yr a,1.071 MeV Nd-145 148.91718	<b>150</b> 7.4% <b>Stable</b> 149.91727	<b>151</b> 90 yr B-,1.187 MeV Eu-151 150.91992
<b>152</b> 26.7% <b>Stable</b> 151.91972	<b>153</b> 46.27 hr B-,1.900 MeV Eu-153 152.92209	<b>154</b> 22.7% <b>Stable</b> 153.92220	<b>155</b> 22.3 min B-,1.627 MeV Eu-155 154.92463	<b>156</b> 9.4 hr B-,5.160 MeV Eu-156 155.92552	<b>157</b> 482 sec B-,2.730 MeV Eu-157 156.92835	<b>158</b> 5.30 min B-,1.999 MeV Eu-158 157.92998
<b>159</b> 11.37 sec B-,3.800 MeV Eu-159 158.93322	<b>160</b> 9.6 sec B-,3.000 MeV Eu-160 159.93515	<b>MASS</b> abund. Halfife Particle, Energy Decay Product(s) Isotopic Mass				

Fonte: <http://dwb.unl.edu/Teacher/NSF/C04/C04Links/chemlab.pc.maricopa.edu/periodic/Sm.html>

O isótopo samário-153 possui 62 prótons e 91 nêutrons em seu núcleo que apresenta decaimento beta. A emissão beta deste isótopo se apresenta em um espectro contínuo de

energia com máximo de 807,6 keV. Esta radiação tem alto poder de ionização e alcance médio em tecidos biológicos de 0,87 mm. Este decaimento produz como núcleo filho o  $^{153}\text{Eu}$ , que é estável. Entretanto, como após o decaimento beta o núcleo produto se encontra geralmente em um estado excitado, há a produção de radiação gama oriunda da desexcitação do  $^{153}\text{Eu}$ , que se distribui em um amplo espectro discreto, cujos níveis de energia e respectivas probabilidades constam da Tabela 3. Entre as gamas emitidas há uma de 103,3 keV na proporção de 29%, que é adequada para a realização de imagens em câmera de cintilação.

A Figura 4 mostra um diagrama de decaimento para o  $^{153}\text{Sm}$ .

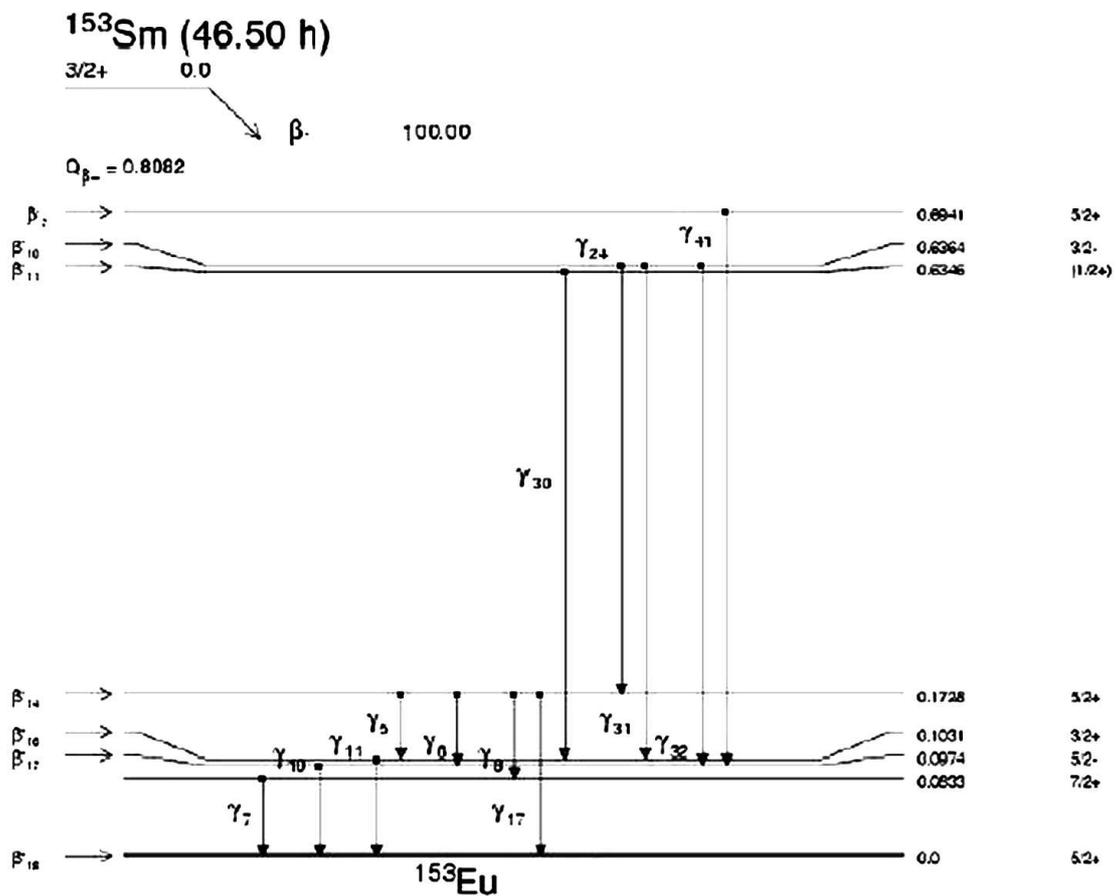


Figura 4 – Diagrama de decaimento do  $^{153}\text{Sm}$ .

Fonte: <http://www-nds.iaea.org/>

Tabela 3 – Decaimento do  $^{153}\text{Sm}$ .

Radiação	Produção (i) (Bq-s)-1	Energia(i) (MeV)	p(i)×E(i)
$\beta^-$ 14	$3,22 \times 10^{-01}$	$2,003 \times 10^{-01}$ *	$6,45 \times 10^{-02}$
$\beta^-$ 16	$4,96 \times 10^{-01}$	$2,261 \times 10^{-01}$ *	$1,12 \times 10^{-01}$
$\beta^-$ 17	$4,10 \times 10^{-03}$	$2,282 \times 10^{-01}$ *	$9,36 \times 10^{-04}$
$\beta^-$ 18	$1,75 \times 10^{-01}$	$2,652 \times 10^{-01}$ *	$4,64 \times 10^{-02}$
$\gamma$ 5	$4,85 \times 10^{-02}$	$6,967 \times 10^{-02}$	$3,38 \times 10^{-03}$
ce-K, $\gamma$ 5	$2,17 \times 10^{-01}$	$2,115 \times 10^{-02}$	$4,59 \times 10^{-03}$
ce-L, $\gamma$ 5	$3,54 \times 10^{-02}$	$6,162 \times 10^{-02}$ a	$2,18 \times 10^{-03}$
ce-M, $\gamma$ 5	$7,70 \times 10^{-03}$	$6,787 \times 10^{-02}$ a	$5,23 \times 10^{-04}$
$\gamma$ 6	$3,49 \times 10^{-03}$	$7,542 \times 10^{-02}$	$2,63 \times 10^{-04}$
$\gamma$ 7	$1,85 \times 10^{-03}$	$8,337 \times 10^{-02}$	$1,54 \times 10^{-04}$
$\gamma$ 8	$1,67 \times 10^{-03}$	$8,949 \times 10^{-02}$	$1,49 \times 10^{-04}$
$\gamma$ 10	$8,46 \times 10^{-03}$	$9,743 \times 10^{-02}$	$8,25 \times 10^{-04}$
$\gamma$ 11	$2,98 \times 10^{-01}$	$1,032 \times 10^{-01}$	$3,07 \times 10^{-02}$
ce-K, $\gamma$ 11	$4,32 \times 10^{-01}$	$5,466 \times 10^{-02}$	$2,36 \times 10^{-02}$
ce-L, $\gamma$ 11	$6,44 \times 10^{-02}$	$9,513 \times 10^{-02}$ a	$6,12 \times 10^{-03}$
ce-M, $\gamma$ 11	$1,39 \times 10^{-02}$	$1,014 \times 10^{-01}$ a	$1,41 \times 10^{-03}$
ce-N+, $\gamma$ 11	$4,02 \times 10^{-03}$	$1,028 \times 10^{-01}$ a	$4,14 \times 10^{-04}$
$\gamma$ 17	$8,05 \times 10^{-04}$	$1,729 \times 10^{-01}$	$1,39 \times 10^{-04}$
$\gamma$ 24	$1,46 \times 10^{-04}$	$4,636 \times 10^{-01}$	$6,77 \times 10^{-05}$
$\gamma$ 30	$6,26 \times 10^{-04}$	$5,314 \times 10^{-01}$	$3,33 \times 10^{-04}$
$\gamma$ 31	$3,19 \times 10^{-04}$	$5,332 \times 10^{-01}$	$1,70 \times 10^{-04}$
$\gamma$ 32	$2,18 \times 10^{-04}$	$5,391 \times 10^{-01}$	$1,17 \times 10^{-04}$
$\gamma$ 41	$1,16 \times 10^{-04}$	$5,967 \times 10^{-01}$	$6,93 \times 10^{-05}$
K $\alpha$ 1 X-raio	$3,15 \times 10^{-01}$	$4,154 \times 10^{-02}$	$1,31 \times 10^{-02}$
K $\alpha$ 2 X-raio	$1,75 \times 10^{-01}$	$4,090 \times 10^{-02}$	$7,15 \times 10^{-03}$
K $\beta$ X-raio	$1,25 \times 10^{-01}$	$4,700 \times 10^{-02}$ *	$5,88 \times 10^{-03}$
L X-raio	$1,13 \times 10^{-01}$	$5,850 \times 10^{-03}$ *	$6,60 \times 10^{-04}$
Auger-K	$4,67 \times 10^{-02}$	$3,370 \times 10^{-02}$ *	$1,58 \times 10^{-03}$
Auger-L	$5,56 \times 10^{-01}$	$4,690 \times 10^{-03}$ *	$2,61 \times 10^{-03}$
Radiação Listada X, $\gamma$ , e $\gamma^{\pm}$			$6,32 \times 10^{-02}$
Radiação Omitida X, $\gamma$ , e $\gamma^{\pm}$ **			$3,82 \times 10^{-04}$
Radiações Auger Listadas $\beta$ , ce, e			$2,67 \times 10^{-01}$
Radiações Auger Omitidas $\beta$ , ce, e **			$1,19 \times 10^{-03}$
Radiações Listadas			$3,30 \times 10^{-01}$
Radiações Omitidas**			$1,58 \times 10^{-03}$

\* Energia Média (MeV). a Energia máxima (MeV) \*\* Cada transição omitida contribui <0.100% para  $\sum \gamma(i) \times E(i)$ .

Fonte: <http://www-nds.iaea.org/>

Por suas características físicas, químicas e radiológicas o  $^{153}\text{Sm}$  é considerado um radioisótopo adequado para ser utilizado como radiofármaco terapêutico (Coursey, Hoppes, Schima e Unterweger, 1987).

De fato, o  $^{153}\text{Sm}$  tem sido testado e usado como paliativo para dores de metástases ósseas em humanos, na forma de um radiocomposto, o Samário-153-EDTMP. Este é obtido através do acoplamento de Samário-153 ao EDTMP, ácido etileno-diamino-tetrametileno fosfônico, um sal quelante de cálcio que é um composto fosforado disponível comercialmente. No radiocomposto, o EDTMP atua como carreador do isótopo radioativo terapêutico e apresenta grande afinidade por metástases ósseas (Serrano, 1995).

A associação Samário-153-EDTMP permite a formação de um complexo estável, com capacidade de emissão de partículas beta de média energia, proporcionando-lhe propriedades terapêuticas. Além disso, a capacidade de emissão de radiação gama permite condições ideais para produção de imagens em gama-câmaras comuns, de forma semelhante às imagens obtidas em mapeamento ósseo com Tecnécio-99-MDP.

Apresentando meia-vida física de 46,3 horas e biológica de 50,6 dias, o composto é infundido "in bolus" via endovenosa, em doses variáveis de 0,5 a 3,0 mCi/kg de peso, e logo após sua administração, aproximadamente 50% da dose empregada fixa-se nos ossos, havendo maior afinidade nas regiões ósseas metastáticas, em proporção de concentração, em relação ao tecido ósseo normal médias de 4,8:1, com variações de 4:1 a 17:1. O restante da dose empregada, quase 50%, apresenta eliminação renal, no período variável de 6 a 8 horas. É interessante ressaltar que a fixação da dose utilizada, em áreas extra-ósseas, não excede 1 a 2% da dose total empregada (Serrano, 1995).

A terapia analgésica com o Samário-153-EDTMP apresenta respostas globais amplas (30 a 90%), com melhora da dor óssea metastática de forma completa ou muito acentuada, em 1/3 dos casos (Serrano, 1995).

Em 1995, o Ipen – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, em São Paulo – passou a produzir Samário-153-EDTMP, o qual atualmente encontra-se disponível para utilização em todo o território nacional, com cobertura de custos por convênios médicos e também pelo SUS - Sistema Único de Saúde.

### ***II-1.3 Sementes de Samário***

O grupo de pesquisa do Núcleo de Radiações Ionizantes (NRI/PCTN) juntamente com o grupo de Biomateriais da Metalurgia investigou o desenvolvimento de sementes para braquiterapia contendo samário. Roberto (2004) preparou sementes de Sm-152 via rota sol-gel como sugestão para substituição das sementes de I-125.

O processo sol-gel consiste em uma metodologia de preparação de vidros e cerâmicas. Parte-se originalmente de precursores moleculares, obtendo-se uma rede de óxido através de reações de polimerização inorgânica que ocorrem em solução. Os precursores mais versáteis e utilizados neste tipo de síntese são os alcóxidos metálicos,  $M(OR)_n$  (R = metil, etil, propil, isopropil, butil, terc-butil, etc.). O átomo metálico é susceptível a ataques nucleofílicos devido à alta eletronegatividade do grupo alcóxido (OR). A etapa de hidrólise de um alcóxido ocorre pela reação deste com água, gerando um hidróxi grupo M-OH. Esta reação é oriunda de uma adição nucleofílica da molécula de água ao átomo do metal. A segunda etapa do processo sol-gel consiste na condensação das espécies M-OH, levando à formação de ligações -M-O-M-, que irá resultar, após várias etapas de condensação, em uma rede  $MO_n$ . Dentre os óxidos mais estudados pelo processo sol-gel estão  $SiO_2$ ,  $TiO_2$ ,  $SnO_2$ ,  $V_2O_5$ ,  $WO_3$ , etc (Airoldi e de Farias, 2004).

O crescimento significativo no interesse pelo processo sol-gel, observado nos dias atuais deve-se ao fato de os materiais obtidos por este método apresentarem alta pureza e boa homogeneidade além de requererem temperaturas de processamento muito inferiores quando comparados àqueles formados pelos métodos tradicionais de obtenção de vidros e cerâmicas.

Vários exemplos de rotas práticas de obtenção de novos materiais via processo sol-gel têm surgido em razão do maior controle da homogeneidade e de aglomerações no material final resultante que este permite.

A rota sol-gel envolve seis etapas. Estas etapas são conformação, gelação, envelhecimento, secagem, estabilização e densificação, e são apresentadas a seguir de acordo com os princípios básicos do processo sol-gel (Hench e West, 1990).

A conformação é a etapa em que o composto sol pode adquirir a forma desejada para o produto final.

A gelação se caracteriza pela formação de um sólido frágil, gel, através das reações de hidrólise e condensação. Nesta fase ocorre o crescimento de partículas coloidais, que passam a colidir entre si e a condensação começa a uni-las fazendo com que a rede se estenda por todo o volume do líquido, quando se observa um aumento repentino da viscosidade.

Ao período de gelação segue-se a etapa de envelhecimento, em que ocorrem policondensação, sinerese, que é a contração do gel ocasionando expulsão do líquido contido nos poros, e uma diminuição da área superficial do gel através de dissolução e reprecipitação, chamada de coalescimento. O processo de gelação dura em torno de 24 horas e se dá a uma temperatura que oscila entre 25 e 80°C.

A secagem é a remoção final de líquidos dos poros do gel, que ocorre com facilidade se os poros tiverem dimensão superior a 100 nm. Entretanto, géis processados pela rota do alcóxido possuem poros pequenos, entre 1 e 10 nm. Nestes, surgem tensões capilares muito altas durante o processo de secagem, que, se forem maiores que a resistência do gel, formam trincas e rachaduras no gel. Soluções possíveis são evaporação muito lenta ou hipercrítica (sob altas temperatura e pressão), adição de surfactantes diminuindo a energia superficial sólido-líquido, eliminação dos poros muito pequenos e obtenção de tamanhos de poros monodispersos, o que elimina tensões capilares diferenciais.

Na estabilização ocorre aumento da densidade, resistência e dureza do gel. Nesta etapa o gel seco e poroso se converte em um sólido denso e homogêneo por reações de policondensação, pirólise de compostos orgânicos ou grupos presentes no gel, oxidação do carbono e estabilização térmica.

A densificação ocorre em altas temperaturas, em torno de 900 a 1150°C, dependendo da composição do gel, e visa obter materiais com poros mais fechados.

Seguindo a rota sol-gel, Roberto, Pereira e Campos (2003a) produziram sementes frias contendo Samário-152. Em trabalho posterior no NRI/PCTN, Silva (2006) produziu sementes na rota sol-gel, remodeladas nas dimensões, e em ambiente evacuado. Foi

também estimada a atividade por semente em função do fluxo de nêutrons por ativação neutrônica. No mesmo trabalho, elaborou um protocolo de implante de sementes bioativas e biodegradáveis em modelo animal usando coelhos que incluiu a técnica de aplicação e o monitoramento por tomografia computadorizada. Ainda, analisou preliminarmente o processo de degradação e solubilidade das sementes bioativas implantadas em cérebro de coelhos em necropsia realizada 5 meses após o implante.

Este trabalho confirmou a classificação das sementes como bioativas pela formação de junção de tecido-material em semente implantada. Entretanto, não foram feitos estudos da interface tecido-material.

A estimativa de atividade foi realizada para uma semente fabricada com  $^{152}\text{Sm}$  enriquecido a 97%, que é um produto comercial. Nesta estimativa considerou-se fluxo térmico ( $\Phi_T$ ) de  $6,6 \cdot 10^{11} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  e fluxo epitérmico ( $\Phi_{ep}$ ) de  $2,5 \cdot 10^{10} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ , compatíveis com um reator de pesquisa ou uma unidade subcrítica. O resultado, consolidado na Tabela 4, permitiu a Silva (2006) concluir que cada semente apresenta atividade de aproximadamente 2,5 mCi, ou seja, 92,5 MBq, da mesma ordem das sementes comerciais de Iodo-125 (1 a 4 mCi), e afirmar que os possíveis contaminantes (Sm-144, Ca-44, Ca-46, Ca-48 e O-16) gerados pela ativação dos isótopos presentes na composição da semente, possuem atividades desprezíveis, por apresentarem abundância isotópica, seções de choque e/ou meias-vidas insignificantes em relação ao isótopo de  $^{152}\text{Sm}$ .

Tabela 4 – Atividade 24, 48, 72 e 120 h dos elementos que sintetizam as amostras analisadas na ativação neutrônica.

Z	Filho	Atividade da amostra com atividade Sm-153	Massa da Semente	Massa do isótopo	Fator de Resfriamento para 2hrs	Afinal	Afinal	Afinal	Afinal	Afinal
		(MBq/semente)	(g)			2hrs resfriamento	24hr	48 hr	72hr	120hr
						MBq/sem	MBq/sem	MBq/sem	MBq/sem	MBq/sem
Si-30	Si-31	0,0099492	0,0006	5,58E-06	5,89E-01	5,86E-03	1,746E-05	3,064E-08	5,376E-11	1,655E-16
Sm-144	Sm-145	0,0005421	0,0006	0,0000024	1,00E+00	5,42E-04	0,000541	0,0005399	0,0005388	0,0005366
Sm-152	Sm-153	94,706237	0,0006	0,0001164	9,70E-01	9,19E+01	6,61E+01	4,61E+01	3,22E+01	1,57E+01
Sm-154	Sm-155	0,0605666	0,0006	0,0000024	2,40E-02	1,45E-03	2,206E-21	8,032E-41	2,925E-60	3,88E-99
Ca-40	Ca-41	1,067E-08	0,0006	5,816E-05	1,00E+00	1,07E-08	1,067E-08	1,067E-08	1,067E-08	1,067E-08
Ca-44	Ca-45	0,0009959	0,0006	1,252E-06	1,00E+00	9,98E-04	0,0009916	0,0009874	0,0009832	0,0009749
Ca-46	Ca-47	1,524E-05	0,0006	2,4E-09	9,98E-01	1,52E-05	1,308E-05	1,122E-05	9,633E-06	7,096E-06
Ca-48	Ca-49	0,001034	0,0006	1,122E-07	9,98E-01	1,03E-03	1,958E-53	3,71E-103	7,02E-163	2,52E-252

Fonte: (Silva, 2006)

## II-2 Polímeros Biocompatíveis

As últimas décadas observaram avanços significativos no desenvolvimento de materiais biocompatíveis e biodegradáveis para aplicações biomédicas. Biocompatibilidade é um conceito que se relaciona à maneira com que tecidos ou órgãos regem a presença de materiais estranhos. Assim, pode-se definir biocompatibilidade como a capacidade de um material em provocar uma resposta apropriada do tecido biológico hospedeiro em uma aplicação específica (Chandra e Rustgi, 1998). Biodegradação é um processo natural através do qual os produtos químicos orgânicos no ambiente são convertidos em compostos mais simples e então mineralizados e redistribuídos através dos ciclos de elementos tais como os ciclos do carbono, do nitrogênio e do enxofre (Chandra e Rustgi, 1998).

Com a meta de desenvolver e caracterizar materiais artificiais para uso no corpo humano medindo, restaurando ou melhorando funções fisiológicas, a pesquisa de novos materiais biocompatíveis inclui considerações relacionadas a interações com o ambiente biológico que vão desde não toxicidade até bioatividade, bem como outras propriedades que dependem de aplicações específicas "*in vivo*". Materiais inorgânicos (metais, cerâmicas e vidros) e poliméricos (sintéticos e naturais) tem sido usados para aplicações tais como valas cardíacas artificiais, (baseadas em polímero ou carbono), vasos sanguíneos sintéticos, quadris artificiais (metálico ou cerâmico), adesivos médicos, suturas, compostos dentais, e polímeros para liberação controlada de drogas. Todos estes aperfeiçoamentos vêm aumentando taxas de sobrevivência e qualidade de vida (Sigma-Aldrich Corporation, 2004/2005).

Há um grande número de polímeros naturais e sintéticos que são biológica e ambientalmente degradáveis. Polímeros baseados em cadeia de carbono são geralmente não biodegradáveis, entretanto, a adição judiciosa de acoplamentos químicos como anidrido, ester, ou amido, entre outros pode criar biodegradabilidade em polímeros. O mecanismo de degradação pode ser hidrólise ou divisão enzimática resultando em uma cisão da cadeia do polímero.

Polímeros biodegradáveis com ligações químicas hidrolisáveis estão sendo pesquisados extensivamente para aplicações biomédicas, farmacêuticas, agrícolas e de

embalagens. Mas, para ser usado em dispositivos médicos, o polímero biodegradável deve também ser biocompatível. A biocompatibilidade de um polímero é definida freqüentemente pelos produtos de degradação e não necessariamente pelo próprio polímero (Sigma-Aldrich Corporation, 2004/2005).

Poliésteres baseados em poli (ácido Lático) (PLA), poli (ácido glicólico) (PGA), poli (ε-caprolactona) (PCL) e seus copolímeros têm sido largamente empregados como biomateriais. A degradação destes materiais produz os ácidos hidróxidos correspondentes, tornando-os seguros para aplicações “*in vivo*”.

Outros polímeros degradáveis em ambientes biológicos incluem poliésteres adicionais e polímeros naturais, particularmente, polissacarídeos modificados, por exemplo, goma, celulose e quitosana.

A quitosana é um biomaterial tecnologicamente importante. Trata-se de uma fibra biopolimérica produzida pela deacetilação da quitina, segundo polímero natural mais abundante no mundo depois da celulose, através de um tratamento alcalino sob altas temperaturas. Sob hidrólise adicional produz um oligossacarídeo de peso molecular extremamente baixo. Quitosana possui uma gama extensiva de propriedades úteis. Especificamente, é um polieletrólito biocompatível, antibacteriano e ambientalmente amigável, se prestando a uma variedade de aplicações incluindo tratamento de água, cromatografia, indústria cosmética, tratamento têxtil para atividade antimicrobial, fibras modernas para tecidos, papéis fotográficos, filmes biodegradáveis, dispositivos biomédicos, e microcápsulas implantáveis para liberação controlada de drogas (Chandra e Rustgi, 1998).

Poli (óxido de etileno), PEO, tem aplicações em liberação controlada de droga. Neste polímero a unidade estrutural repetida é  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ . O material conhecido como polietilenoglicol, PEG, é na realidade PEO ao qual foi acrescentado um grupo hidroxila ao fim de cada molécula (Gombotz, Guanghai, Horbett e Hoffman, 1991). Em contraste com o alto peso molecular do PEO, em que o grau de polimerização,  $n$ , varia de  $10^3$  a  $10^5$ , a faixa freqüentemente usada para a maioria dos biomateriais é geralmente de 12 a 200, correspondendo a PEG 600 a PEG 9000, entretanto o material está comercialmente disponível com grau de polimerização até 20.000. Propriedades fundamentais que fazem o

óxido de Polietileno atraente como um biomaterial são biocompatibilidade, hidrofiliabilidade e versatilidade. O polietilenoglicol tem sido crescentemente usado para uma variedade de aplicações farmacêuticas desde sua introdução na farmacopéia norte-americana em 1950 (Sigma-Aldrich Corporation, 2004/2005).

Copolímeros contendo PEO e o poli tereftalato de butileno (PBT) também estão sob de desenvolvimento como dispositivos protéticos e pele artificial e como suporte para engenharia de tecidos. Estes materiais se degradam por hidrólise (por ligações de ester) e por oxidação (por ligações de éter). A taxa de degradação é influenciada pelo peso molecular do óxido de polietileno e da quantidade de água (Sigma-Aldrich Corporation, 2004/2005).

Um polímero não degradável largamente utilizado é o acetato de vinil etileno. Este copolímero exibe biocompatibilidade excelente, estabilidade física, inércia biológica e processabilidade. Em aplicações de liberação controlada de droga, membranas feitas deste material agem como barreiras, limitando a taxa de difusão da droga.

Vários polímeros biodegradáveis sintéticos estão sendo atualmente usados ou investigados para uso em fechamento de ferida, como suturas e grampos, em ortopedia, como dispositivos de fixação, em aplicações odontológicas, em aplicações cardiovasculares, e em aplicações intestinais (anéis anastomóticos). Embora a maioria dos dispositivos biodegradáveis comercialmente disponível seja formada por poliésteres compostos de homopolímeros ou copolímeros de ácido glicólico e ácido láctico, há também dispositivos feitos de copolímeros de carbonato de trimetileno e caprolactona, e um produto de sutura feito de polidioxanone.

Middleton e Tipton (1998) destacam alguns polímeros e copolímeros comerciais como de maior interesse. São eles poli (ácido glicólico) (PGA), poli (ácido Láctico) (PLA), poli (-caprolactona), poli(dioxanone) e poli (ácido láctico-co-ácido glicólico).

O poli (ácido glicólico) é o poliéster alifático linear mais simples. O monômero glicolídeo é sintetizado da dimerização do ácido glicólico. Materiais de elevado peso molecular, com a presença de aproximadamente 1 a 3% de monômero residual, são produzidos pela polimerização de anel aberto. PGA apresenta-se altamente cristalino (45 a 55%), não sendo solúvel na maioria dos solventes orgânicos, excetuando aqueles altamente

fluorados como o hexafluorisopropanol. Seu ponto de fusão é alto (220 a 225°C) e a temperatura de transição vítrea é de 35 a 40°C. O primeiro fio de rafia absorvível totalmente sintético, comercializado como Dexon<sup>®</sup> nos anos sessenta, foi desenvolvido a partir de PGA. Ácido glicólico tem sido copolimerizado com outros monômeros para reduzir a dureza das fibras resultantes (Middleton e Tipton, 1998).

Ácido láctico é o dímero cíclico de ácido láctico que existe como dois isômeros ópticos, d e l. O isômero de ocorrência natural é o l-ácido láctico e o dl-ácido láctico é a mistura sintética de d-ácido láctico e l-ácido láctico. O homopolímero de l-ácido láctico (LPLA) é um polímero semicristalino e apresenta, conseqüentemente, alta resistência à tração e baixo alongamento, sendo adequado para aplicações que exigem suporte de carga como fixação ortopédica e suturas. O poli(dl-ácido láctico) (DLPLA) é um polímero amorfo que exhibe uma distribuição fortuita de ambas as formas isômeros de ácido láctico, não apresentando uma estrutura cristalina organizada. Este material tem menor resistência à tração, maior alongamento e tempo de degradação muito menor, sendo mais atraente como um sistema de liberação controlada de droga. O poli(l-ácido láctico) (LPLA) é aproximadamente 37% cristalino, com um ponto de fusão de 175 a 178°C e uma temperatura de transição vítrea de 60 a 65°C. Copolímeros de l-ácido láctico e dl-ácido láctico tem sido preparados buscando menores tempos de degradação (Middleton e Tipton, 1998).

A polimerização de anel aberto da -caprolactona produz um polímero semicristalino com ponto de fusão de 59 a 64°C e uma temperatura de transição vítrea de cerca de 60 °C, que foi considerado como tecido compatível e tem sido usado como sutura biodegradável na Europa. Como o homopolímero tem um tempo de degradação da ordem de 2 anos, foram sintetizados copolímeros, com dl-ácido láctico e ácido glicólico por exemplo, visando acelerar a taxa de absorção pelo tecido biológico (Middleton e Tipton, 1998).

O primeiro fio de sutura sintético de monofilamento clinicamente testado, conhecido como PDS, foi produzido pela polimerização de anel aberto de p-dioxanone. A cristalinidade deste polímero é de aproximadamente 55% e sua temperatura de transição vítrea é baixa, entre 10 e 0°C. Poli(dioxanone) não demonstrou nenhum efeito agudo ou

tóxico em implantação. A sutura produzida com este material perde 50% de sua resistência de rompimento inicial depois de 3 semanas e é absorvida dentro de 6 meses.

O copolímero poli(ácido lático-co-ácido glicólico) é produzido buscando ampliar a gama de propriedades dos homopolímeros poli(ácido glicólico) e poli(l-ácido lático). Foram desenvolvidos copolímeros de ácido glicólico com l-ácido lático e dl-ácido lático para dispositivos e aplicações de liberação controlada de droga. Um copolímero de 90% ácido glicólico e 10% l-ácido lático foi desenvolvido como um material de sutura que é absorvido dentro de 3 a 4 meses (Middleton e Tipton, 1998).

Outra classe de polímeros de grande aplicação no campo biomédico é a dos hidrogéis.

De acordo com Peppas, Bures, Leobandung e Ichikawa (2000) hidrogéis são redes hidrofílicas poliméricas tridimensionais capazes de reter grandes quantidades de água ou fluidos biológicos. Estas redes são compostas de homopolímeros ou copolímeros e são insolúveis devido à presença de ligações cruzadas químicas e/ou físicas entre as macromoléculas.

Devido a seu elevado conteúdo em água e sua consistência mole hidrogéis se assemelham a tecidos vivos mais que qualquer outra classe de biomateriais sintéticos (Peppas, Bures, Leobandung e Ichikawa, 2000). Assim, hidrogéis vêm sendo utilizados como lentes de contato, membranas para biosensores, revestimentos para corações artificiais, materiais para peles artificiais e dispositivos de liberação controlada de drogas. Além disso, são utilizados como materiais estruturantes em engenharia de tecidos, servindo como matriz extracelular sintética (ECM), organizando células em uma arquitetura tridimensional e apresentando estímulos para guiar a formação e crescimento do tecido desejado (Drury e Mooney, 2003).

Neste trabalho optou-se utilizar os polímeros carboximetilcelulose sódica, CMC, e álcool polivinílico, PVA, pelas características dos hidrogéis destes além da disponibilidade imediata destes. Uma pequena revisão a respeito destes polímeros é apresentada a seguir.

## **II-2.1 Carboximetilcelulose**

O CMC é um derivado da celulose, polímero natural insolúvel em água, que se torna solúvel pela modificação para a forma de polieletrólito através da alteração da unidade de repetição do polímero pela introdução do grupo carboximetil aniônico ( $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$ ). O CMC é então obtido através da reação entre a celulose, o hidróxido de sódio (NaOH), formando a álcali-celulose, e o ácido monocloroacético ( $\text{ClCH}_2\text{COOH}$ ). Nesta reação tem-se a substituição dos hidrogênios presentes nas hidroxilas da celulose por grupos carboximetil ( $-\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$ ). A substituição geralmente ocorre no grupo hidrometil ( $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), formando o polieletrólito solúvel (Pereira, 2006). Polieletrólitos são moléculas de cadeias longas que possuem grupos ionizáveis localizados ao longo do comprimento da cadeia polimérica. O CMC sódico é um polímero aniônico.

As propriedades funcionais do CMC dependem do grau de substituição e do grau de polimerização. O grau de substituição é definido como o número médio de hidroxilas substituídas por unidade monomérica. Quanto maior o grau de polimerização, maiores o peso molecular e a viscosidade do polímero. A solubilidade do CMC é função direta do grau de substituição, sendo considerado solúvel em água para valores maiores que 0,45 (Pereira, 2006).

Os produtos que são oferecidos comercialmente têm grau de substituição tipicamente entre 0,7 e 0,8 e apresentam alta biocompatibilidade, boas viscosidade e emulsificação, estabilidade térmica, resistência a enzimas e manuseio em baixa temperatura (Pereira, 2006).

Estudo recente investigou os efeitos da dose de irradiação por feixes de elétrons no comportamento térmico e resposta a pH em hidrogéis formados de soluções aquosas de CMC e ácido acrílico (El-Naggar, Alla e Said, 2006). O estudo avaliou hidrogéis polimerizados por feixes elétrons com doses de 50 e 80 kGy respectivamente, e concluiu que tanto a resposta à variação de temperatura quanto ao pH são fortemente dependentes da dose.

A aplicação de CMC na produção de um tablete de desintegração rápida na cavidade oral usando glicina foi avaliada em estudo desenvolvido por Fukami e outros

(Fukami, Yonemochi, Yoshihashi e Terada, 2006). O desempenho do tablete usando CMC foi aprovado para administração e drogas de baixa solubilidade.

Outro trabalho desenvolveu um biofilme a partir da mistura da carboximetilcelulose (CMC) e hidroxipropilmetil celulose (HPMC) (Oliveira e Soldi, 2006). Foram realizadas as caracterizações térmica, morfológica e mecânica do filme obtido com a mistura dos dois derivados da celulose. O filme obtido apresentou melhor estabilidade térmica e maior elasticidade que os tradicionais.

## **II-2.2 Álcool Polivinílico PVA**

Diferentemente de outros polímeros o álcool polivinílico não é produzido pela polimerização do monômero correspondente. De fato, o álcool vinílico, etenol, existe quase que somente na forma tautomérica aldeído acético, também conhecido como acetaldeído. O álcool vinílico, apesar do nome, não é um álcool, porque apresenta a hidroxila presa a um carbono insaturado. Pertence a um grupo de compostos muito instáveis, chamados enóis. Uma pequena quantidade de aldeído se decompõe quando dissolvido em água, originando o álcool vinílico. Este, por sua vez, sofre decomposição e regenera o aldeído pela migração de um átomo de hidrogênio na molécula. Estabelece-se, assim, um equilíbrio dinâmico entre as duas. Atingido o equilíbrio, as quantidades de cada isômero, chamado tautômero, se mantêm constantes. O aldeído acético é denominado forma estável ou aldeídica e o enol forma instável ou enólica.

A polimerização do monômero vinil acetato produz o acetato de polivinila. A partir da hidrólise parcial ou total deste polímero, que converte os grupos acetato em hidroxilas, obtém-se o álcool polivinílico, PVA (Aranha e Lucas, 2001). O grau de hidrólise é controlado neste processo e influi definitivamente nas características do polímero. Os produtos comerciais se apresentam com grau de hidrólise tipicamente entre 87% e 99%.

PVA apresenta excelentes propriedades adesivas e emulsificantes e é resistente a óleos, graxas e solventes. A capacidade para formação de filmes é uma característica muito destacada neste material. Sua flexibilidade é muito boa e alia-se a uma considerável resistência à tensão (Aranha e Lucas, 2001). Estas características dependem da umidade, ou seja, da quantidade absorvida de água, que age como plasticizante, aumentando a elongação e reduzindo a resistência à tensão.

Desde do início da década de 1930, PVA tem sido usado nas indústrias têxtil e de papel, além da produção de colas e recobrimentos. Mais recentemente, começou a ser usado como membranas para imobilização de enzimas e em outras aplicações farmacêuticas e biomédicas como liberação controlada de droga, adesivos transdérmicos, soluções oftalmológicas, etc. O álcool polivinílico foi considerado seguro para administração oral, sendo seu uso apropriado como revestimento para suplementos

dietéticos e em tabletes e cápsulas de produtos farmacêuticos (DeMerlis e Schoneker, 2003).

Um compósito de hidrogel de PVA e microsferas de PLGA (ácido poli ácido láctico co ácido glicólico) foi utilizado para liberação controlada local controlada de dexametazona e VEGF (fator de crescimento endotelial vascular). Os compostos foram bem sucedidos em controlar a interface implante/tecido suprimindo a inflamação e a fibrose no local. Este compósito de hidrogel de PVA e microsferas de PLGA se mostrou promissor como revestimento para dispositivos biomédicos implantáveis, podendo melhorar a biocompatibilidade e assegurar - o desempenho “*in vivo*” (Patil, Papadimitrakopoulos e Burgess, 2007).

Filmes multicomponentes desenvolvidos a partir de hidrogéis de PVA, ácido láctico (LA) e poli-vinil pirrolidona (PVP) foram usados como estruturas poliméricas para a incorporação de substâncias biologicamente ativas. No estudo, as moléculas poliméricas que deram forma à estrutura das películas não sofreram mudanças químicas nem apresentaram quebras na cadeia polimérica (Ostrovidova, Makeev e Shamtian, 2003).

Um grupo de pesquisadores (Jiang, Campbell, Boughner, Wan e Quantz, 2004) desenvolveu no Canadá uma prótese de valva átrio ventricular direita monolítica usando hidrogel de PVA-C (criogel). A fim de melhor reproduzir a complexidade de uma valva cardíaca, foram estudadas duas geometrias para a prótese. Um molde da cavidade foi projetado e construído para dar forma à valva cardíaca de PVA-C, que foi manufaturada no molde a partir de uma solução de PVA e água.

O álcool polivinílico vem sendo utilizado também em uma nova classe de materiais, chamados híbridos orgânicos-inorgânicos, que têm aplicação destacada em engenharia de tecidos e farmacologia. Estudo recente (Reis, Campos, Lage, Leite, Heneine, Vasconcelos, Lobato e Mansur, 2006) relata a incorporação da proteína MPB70, um antígeno promissor para diagnóstico da tuberculose bovina, em hidogéis de PVA e em híbridos de PVA-TEOS (tetraetilortossilicato). Os compostos obtidos foram quimicamente caracterizados por Espectroscopia Infravermelha por Transformada de Fourier, FTIR, o que confirmou o sucesso da incorporação da proteína. Alguns dos produtos obtidos foram considerados equivalentes a materiais comercialmente disponíveis para realização de testes sorológicos.

Outros trabalhos envolveram o desenvolvimento de híbridos orgânicos-inorgânicos utilizando PVA para aplicação em engenharia de tecido ósseo (Costa, Costa, Vasconcelos, Pereira, Oréfice e Mansur, 2007) e (Oliveira, Oliveira, Oréfice, Mansur e Pereira, 2007). Nestes estudos obtiveram-se espumas híbridas com diversas composições percentuais de vidro bioativo e PVA. A fase inorgânica foi preparada com 70% de  $\text{SiO}_2$  e 30% de  $\text{CaO}$ . As propriedades mecânicas e a porosidade das espumas foram avaliadas para as diferentes composições. Observou-se que o aumento do teor de polímero na composição das espumas melhora consideravelmente suas propriedades mecânicas, como resistência à compressão e tenacidade. Contudo, em relação à estrutura de poros, obtém-se poros menores à medida que se aumenta o teor de PVA das espumas.

### ***II-3 Dosimetria computacional***

Os cálculos de dosimetria operados nesta dissertação utilizaram ferramentas computacionais conhecidas. Uma breve apresentação será feita para tais ferramentas. O já consagrado método de Monte Carlo foi utilizado na versão 5 do MCNP, MCNP5 (Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version 5), desenvolvida pelo Laboratório Nacional de Los Alamos da Universidade da Califórnia (Regents of the University of California, Los Alamos National Laboratory). Na geração de imagens representativas das isodoses foi utilizado o SISCODES (Sistema Computacional para Dosimetria em Radioterapia por Nêutrons e Fótons Baseado em Método Estocástico) desenvolvido no NRI/PCTN (Trindade, 2004).

#### ***II-3.1 O método de Monte Carlo***

O método de Monte Carlo é um método estatístico utilizado em simulações estocásticas com diversas aplicações em áreas como a física, matemática e biologia. O método de Monte Carlo tem sido utilizado há bastante tempo como forma de obter aproximações numéricas de funções complexas. Este método envolve a geração de observações de alguma distribuição de probabilidades e o uso da amostra obtida para aproximar a função de interesse, iterativamente.

Daí pode-se inferir que o método de Monte Carlo é fundamentalmente diferente dos métodos determinísticos. Enquanto, para um problema físico envolvendo partículas, um método determinístico resolve a equação de transporte para o comportamento médio das partículas, fazendo as aproximações permitidas pela complexidade do problema, e oferece a resposta completa de todas as grandezas envolvidas na equação de transporte, o método de Monte Carlo simula o comportamento de cada partícula individual para os aspectos solicitados pelo usuário e acumulando estes valores infere a média do comportamento das partículas (Regents of the University of California - Los Alamos National Laboratory, 2003).

Embora o nome Monte Carlo tenha surgido durante o projeto Manhattan na Segunda Guerra Mundial, quando Ulam, von Neumann e Fermi consideraram a possibilidade de utilizar o método, que envolvia a simulação direta de problemas de natureza probabilística relacionados com o coeficiente de difusão do nêutron em certos materiais, a lógica do método já era conhecida há bastante tempo. Lord Kelvin escreveu, no início do século, um artigo em que já utilizava técnicas de Monte Carlo na análise das equações de Boltzmann (Regents of the University of California - Los Alamos National Laboratory, 2003).

A técnica de simulação em Monte Carlo é baseada em cálculos probabilísticos através dos quais os processos físicos de interação são simulados.

O sistema é alimentado com informações a respeito do problema como a energia da partícula (ou fóton) incidente, a composição química e algumas propriedades físicas do meio, etc. Então, os algoritmos de Monte Carlo geram seqüências de números aleatórios distribuídos no intervalo  $[0,1]$ , chamados números pseudo-aleatórios. Estes números, em conjunto, através de uma distribuição de probabilidades determinam qual entre os fenômenos físicos possíveis ocorrerá em cada interação (Regents of the University of California - Los Alamos National Laboratory, 2003).

As interações sucessivas e individuais das partículas são análogas ao processo físico que rege cada fenômeno de interação. Cada partícula segue de interação em interação até que tenha sua energia completamente absorvida, escape para fora da região de interesse ou tenha sua energia reduzida abaixo de um limite mínimo chamado energia de corte. Ao processo completo de cada partícula, desde a sua incidência até a absorção, dá-se o nome de história (Regents of the University of California - Los Alamos National Laboratory, 2003). A precisão do resultado final esta ligada ao número de histórias.

## **II-3.2 MCNP5**

Utilizando o método de Monte Carlo, Enrico Fermi criou, em 1947, um código computacional chamado FERMIAC, também conhecido como “The Monte Carlo trolley”, que dava informações sobre o movimento do nêutron através de um material físsil. Com o passar dos anos, muitos códigos foram criados na perspectiva de descrever o transporte de partículas pela matéria, até que em junho de 1977, no Laboratório Nacional de Los Alamos, foi criado o MCNP a partir de outros códigos anteriormente desenvolvidos naquele laboratório. Em 2003, é lançada a versão 5, utilizada neste trabalho, de cujo manual (Regents of the University of California - Los Alamos National Laboratory, 2003) foram extraídas as informações apresentadas nesta seção.

O MCNP é um código de Monte Carlo que simula o transporte de partículas individualmente ou acopladas. Pode ser usado na simulação de transporte de elétrons, fótons e nêutrons pela matéria, considerando também o transporte de partículas secundárias geradas na interação da partícula primária com a matéria.

O MCNP é um código de propósito geral. Uma vez que não tem aplicação específica, pode ser utilizado na simulação de qualquer situação que envolva o transporte de elétrons, nêutrons ou fótons com energias convenientes. Algumas de suas propriedades são destacadas abaixo:

- Transporte de fótons com energia entre 1keV e 100 GeV;
- Transporte de elétrons com energia entre 1keV e 1 GeV;
- Transporte de nêutrons com energias entre  $10^{-11}$  e 20 MeV;
- Possibilidade de elaboração de geometria, mesmo complexas;
- Opções de visualização de geometria;
- Possibilidade de especificar a localização e características das fontes de radiação;
- Possibilidade de usar técnicas de redução de variância para melhorar os resultados;

- Variada possibilidade de unidades para resposta;
- Extensa biblioteca de seção de choque;
- Capacidade de calcular autovalores do fator de multiplicação de nêutrons ( $k_{eff}$ ) de sistemas físséis;
- Capacidade de calcular colisões fotonucleares;
- Código restrito (estrutura interna imutável para usuários).

Os dados relativos a cada simulação devem ser especificados pelo usuário em um arquivo de entrada do MCNP, chamado arquivo INP. Neste arquivo de entrada é possível especificar os dados referentes às configurações geométricas, composição química e propriedades físicas do meio, tipo de fonte, grandeza e unidade de resposta desejada e quantidade de partículas a serem simuladas.

O arquivo de entrada é dividido em blocos separados por uma linha em branco. A letra C no início de uma linha caracteriza uma linha de comentário que não influencia na execução do programa.

Cada bloco é composto por linhas de comando denominadas cards, onde serão descritos os dados da simulação. Os blocos são determinados pelos dados neles contidos:

- Células: neste bloco cada card especifica um volume no espaço primeiramente identificando-o com um número. Então, são especificados o material do qual é composto, a densidade deste e as superfícies que limitam a célula. Por definição, um sinal positivo antes do número de superfície caracteriza parte externa para o caso de superfície fechada (esferas e cilindros) e parte posterior (no sentido de crescimento do eixo) para planos, enquanto um sinal negativo indica parte interior e anterior respectivamente. No caso de a célula em questão ser irregular, o valor de seu volume deve ser fornecido. Ainda neste bloco define-se a importância de cada tipo de partícula para a célula.
- Superfícies: cada card deste bloco cria uma superfície que será usada na definição das células.

- Descrição da fonte: neste bloco os cards fornecem dados acerca da forma, posição, energia inicial, tempo inicial e tipo de partícula da fonte.
- Descrição de materiais: cada card deste bloco informa os elementos que compõem o material em questão. O card se inicia com a identificação do material, na forma Mm, onde m é o índice. Segue-se a identificação dos elementos componentes, através do número de identificação do nuclídeo, seguido de sua fração na composição do material. O número de identificação do nuclídeo, ZAID, deve ser informado na forma ZZZAAA.nnX, onde ZZZ é o número atômico, AAA é o número de massa (adotado como 000 para elementos de ocorrência natural), nn é o identificador da avaliação da seção de choque (tomada pelo valor padronizado se igual a 00) e X representa a classe de dados;
- Registros: neste bloco são usados os cards para especificar o que se deseja obter da simulação. Cada card desse bloco define a grandeza de interesse, a partícula de interesse e a célula relativa à interação desejada.

O número de histórias que se deseja utilizar na simulação deverá ser definido no final do arquivo INP.

### **II-3.3 SISCODES**

SISCODES é o acrônimo em português para Sistema Computacional para Dosimetria em Radioterapia por Nêutrons e Fótons Baseado em Método Estocástico. Trata-se de um sistema para planejamento computacional 3D em radioterapia que funciona como uma interface gráfica para o MCNP (Trindade, 2004).

O sistema apresenta as características de operabilidade, acessibilidade, e confiabilidade clínica. O SISCODES permite o cálculo de dose e simulação de radioterapias, auxiliando no planejamento de diversas modalidades de tratamento radioterápico.

Utilizando o modelo de planejamento computacional 3D tal qual definido no ICRU-50 (International Commission on Radiation Units and Measurements - ICRU, 1993), sistema tem arquitetura cliente servidor, utilizando a Internet como canal de comunicação para que processos computacionalmente onerosos, principalmente o cálculo estocástico, possam ser executados em computadores mais rápidos, melhorando o tempo de resposta do sistema e reduzindo custos. Na estação de trabalho, cliente na etapa de cálculo estocástico, é executado o módulo principal do SISCODES que inclui os sistemas de digitalização de imagens, definição do plano de tratamento e visualização dos resultados.

O usuário faz a simulação do tratamento digitalizando imagens tomográficas do paciente e informando o tecido correspondente a cada voxel (unidade de volume correspondente ao menor elemento tridimensional resolvido pelo sistema) de maneira a criar um modelo tridimensional que preserva a morfologia. Os dados de tecidos disponíveis são previamente inseridos no sistema com sua composição química e densidade.

Então, no servidor o modelo de voxels do paciente é convertido para o formato compreendido pelo MCNP, que simula a trajetória de cada partícula radioativa gerada e calcula sua interação com a matéria, devolvendo para o SISCODES o número de partículas incidentes por unidade de área em cada voxel do modelo (fluência).

A partir da fluência obtida e de coeficientes de conversão de fluência-Kerma o SISCODES calcula a dose física em cada voxel do modelo. Esta dose é posteriormente multiplicada por um coeficiente de RBE para se obter uma dose biologicamente ponderada. O SISCODES apresenta ao usuário os resultados obtidos na forma de gráficos e índices que facilitam o seu entendimento e a predição da eficácia do tratamento.

### III. MATERIAIS E MÉTODOS

#### III-1 Materiais

Para fabricação dos biovidros contendo samário foram utilizados os reagentes:

- i. Nitrato de Cálcio,  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $P_M$  236,15, fornecido por Labsynth Produtos para Laboratório Ltda;
- ii. Nitrato de Samário (III) Hexahidratado,  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $P_M$  444,46, fornecido por Sigma-Aldrich Inc.;
- iii. Solução a dois N de Ácido Nítrico,  $\text{HNO}_3$ ,  $P_M$  63,01, fornecido por Labsynth Produtos para Laboratório Ltda;
- iv. Tetraetil Ortosilicato, TEOS,  $\text{C}_8\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Si}$ , 98%,  $P_M$  208,33, fornecido por Sigma-Aldrich Chemic;
- v. Água destilada e deionizada.

Para fabricação das membranas de Carboximetilcelulose foram utilizados os reagentes:

- i. Carboximetilcelulose Sódica fornecido por Reagen Quimibras Ind química S.A.;
- ii. Água destilada e deionizada.

Para fabricação das membranas de PVA foram utilizados os reagentes:

- i. Álcool Polivinílico,  $P_M$  9000 – 10000, 80% hidrolisado fornecido por Sigma-Aldrich Inc.;
- ii. Álcool Polivinílico,  $P_M$  13000 – 23000, 98% hidrolisado fornecido por Sigma-Aldrich Inc.;
- iii. Água destilada e deionizada.

Para visualização das membranas e sementes foi utilizado um estereoscópio ótico, da marca Tevival, com conjunto de lentes para ampliação de 20, 40 e 80 vezes.

Para os cálculos de dose e tratamento dos dados correlatos foram usados os programas **MCNP5**, desenvolvido por Regents of the University of California, Los Alamos National Laboratory e **SISCODES**, desenvolvido por Bruno Trindade no NRI/CCTN.

### ***III-2 Preparação dos Biovidros com Samário Incorporado***

As amostras foram preparadas misturando-se 1.29 g de nitrato de samário [ $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ] a 2.02 ml água deionizada, mantida sob agitação até homogeneização e acrescentando-se então, o catalisador, 0,34 ml da solução 2N de ácido nítrico ( $\text{HNO}_3$ ), e 2.93 ml de Tetraetilortosilicato ( $\text{C}_8\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Si}$ ) ou TEOS. Acrescenta-se à mistura 1,42 g de nitrato de cálcio [ $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ], sempre sob agitação até formar uma solução homogênea.

Após homogeneização completa a solução foi vazada em recipientes de teflon previamente preparados e que funcionaram como fôrmas para as sementes desenvolvidas em dois formatos distintos como mostrado na figura 5.



**Figura 5 – Fôrmas de Teflon.**

Então, seguindo a rota sol-gel determinada, estes conjuntos foram deixados em temperatura ambiente por 24 horas para gelação, após o que, foram colocados para o envelhecimento a 60°C por 20 horas. Seguiu-se o processo de secagem a 90°C por 16 horas e a 110°C por 24 horas. Depois destes procedimentos as sementes foram retiradas das

fôrmas de teflon e colocadas em cadinhos cerâmicos para ser executado o tratamento térmico em mufla a 700°C por 4 horas, cumprindo assim as etapas de estabilização e densificação. Finalmente, as sementes foram resfriadas naturalmente e acondicionadas em recipientes plásticos.

Para as sementes em forma de discos com diâmetros de 3 e 4 mm, desenvolvidas especificamente para este trabalho, a duração da fase de envelhecimento foi elevada para 70 horas e as sementes foram retiradas das fôrmas ao fim desta, após o quê foram submetidas ao restante do processo sem mais alterações. O conjunto de procedimentos resultante desta alteração será chamado no âmbito deste trabalho de protocolo modificado. Este processo não foi aplicado às sementes cilíndricas de diâmetro 0,5 mm que foram sujeitas ao processo inicialmente descrito desenvolvido em pesquisa anterior (Roberto, Pereira e Campos, 2003a & Silva, 2006), aqui chamado de protocolo padrão.

Os reagentes utilizados na fabricação das sementes mantiveram proporções de maneira a permitir uma concentração de 40% de samário em peso na amostra final.

Parte das sementes foi triturada e macerada em cadinho cerâmico sendo a seguir peneirada em micro peneiras de modo a se obter pó com granulações entre 54 e 90 µm, entre 90 e 120 µm e abaixo de 54 µm.

### *III-3 Preparação das membranas de CMC sódico*

Carboximetilcelulose sódico é fornecido comercialmente como um pó branco e amorfo. O processo de formação do hidrogel é iniciado com a dissolução do pó em água. Para garantir o grau de pureza desejado foi usada água destilada deionizada.

Inicialmente foram preparadas soluções com três diferentes concentrações em peso de CMC/água deionizada, a saber, 10%, 20% e 30% de CMC no peso total. O processo experimental é a seguir descrito.

A água destilada deionizada foi aquecida até cerca de 90 °C e medindo-se com uma balança, foi separada a quantidade desejada em um béquer. A partir de então, o béquer com água foi colocado em um aquecedor com agitador magnético, sendo a temperatura mantida em torno do valor de 90 °C e o CMC foi adicionado em pequenas porções até atingir a quantidade previamente medida para atingir a concentração desejada. Após a solução ficar completamente homogênea a fonte de calor foi desligada e a solução deixada em temperatura ambiente para resfriar naturalmente.

Uma quantidade de 10 mL da mistura foi então vazada em placas de Petri com diâmetro de aproximadamente 5 cm nas quais uma distribuição geométrica pré definida de sementes fora arranjada.

Alternativamente a solução de CMC foi vazada na placa de Petri contendo as sementes em câmara a vácuo e posteriormente sofreu algumas agitações manuais ou eletromecânicas até eliminar as bolhas remanescentes.

Estes conjuntos foram submetidos à secagem em temperatura ambiente e alternativamente em estufa à temperatura de 50 °C, aproximadamente.

Os processos de secagem não apresentaram diferenças de resultado senão quanto ao tempo gasto até a formação da membrana.

Uma parte, 10 mL, da solução com concentração de 20% de CMC em peso total foi misturada com um bastão de vidro a uma porção, 0,4 g, de pó de sementes trituradas. Esta mistura foi também vazada em placa de Petri e submetida à secagem para formação de membrana, o que se deu após quatro horas e meia em estufa a 50 °C.

#### *III-4 Preparação das membranas de PVA*

Álcool polivinílico é fornecido comercialmente na forma de um pó branco e amorfo. Dissolvido em água forma um gel cuja viscosidade depende obviamente da concentração

em peso de PVA, do peso molecular e do percentual de hidrolisação deste. Foram usados PVA 80% hidrolisado e 98% hidrolisado. Novamente foi usada água destilada deionizada.

Foram preparadas para teste soluções com concentrações de 20%, 30% e 35% de PVA 80% hidrolisado e alternativamente 98% hidrolisado no peso total, segundo o processo experimental a seguir descrito.

A quantidade desejada de água destilada e deionizada aquecida à temperatura de 80 °C aproximadamente foi medida com uma balança e separada em um béquer. A seguir o béquer com água foi colocado em um aquecedor com agitador magnético para manter o líquido sob agitação e a temperatura em torno de 80 °C enquanto o PVA foi adicionado lentamente até atingir a quantidade previamente medida para atingir a concentração desejada. Após a solução ficar completamente homogênea, o aquecedor foi desligado, a barra magnética retirada e a solução deixada em temperatura ambiente para resfriar naturalmente.

Uma quantidade de 10 mL da mistura foi então vazada em placas de Petri com sementes previamente distribuídas em arranjo geométrico arbitrário. Algumas das placas com a solução de PVA e sementes foram submetidas à secagem em temperatura ambiente e outras em estufa à temperatura de 45 °C, aproximadamente, por cerca de 5 horas.

O processo de secagem em temperatura ambiente mostrou-se demasiado longo, tomando cerca de 6 dias. Já a secagem em estufa ocorria com bolhas remanescentes na membrana mesmo na concentração que gerava a solução com melhor viscosidade. A saída encontrada foi uma combinação dos dois processos em que a solução permanecia em repouso até a eliminação das bolhas, o que tomava cerca de 24 horas, e a seguir era levada à estufa por quatro horas para completar a secagem.

Parte da solução com concentração de PVA de 30% em peso, 12 mL, foi misturada no agitador magnético a 0.30 g de pó de sementes trituradas, com granulações entre 54 e 90 µm, sendo esta mistura vazada em placa de Petri e submetida à secagem para formação de membrana.

### III-5 Testes de Flexibilidade

Considerando a baixa exigência de resistência mecânica e necessidade de flexibilidade para adequação ao formato do tecido ou órgão no local do implante, além de manuseio pelo profissional no momento do procedimento cirúrgico, foram realizados ensaios de dobramento das abas das membranas, segurando a membrana com uma pinça no centro, e forçando com outra aberta suas abas em um mesmo sentido até obter 90° em relação ao seu eixo principal.

Os critérios utilizados na avaliação são apresentados na Tab. 5.

**Tabela 5 – Nomeclaturas adotadas nos testes de dobramento das membranas formadas.**

Ensaio	<i>Frágil</i>	<i>Parcialmente Flexível</i>	<i>Flexível</i>
Dobramento das abas a 90° em relação ao seu eixo principal, sem danos à estrutura, em múltiplas repetições.	Não	Não	Sim
Dobramento a 90° das abas em relação ao seu eixo principal, sem danos à estrutura, mas possível fadiga ou ruptura em múltiplas repetições.	Não	Sim	n/a
Não ocorre dobramento sem dano à estrutura.	Sim	n/a	n/a

### *III-6 Testes de decomposição*

Os propósitos terapêuticos desta pesquisa impõem que o tempo de degradação do aparato desenvolvido para liberação controlada de dose absorvida não seja inferior a três ou quatro vezes o valor da meia vida,  $T_{1/2}$ , do radioisótopo utilizado para evitar que fragmentos de semente ou porções de pó sejam deslocados da região tumoral antes de ali depositarem a dose absorvida desejada e, principalmente, evitar que alcancem tecidos ou órgãos sadios ainda ativos.

Um aspecto importante, é que estas membranas estão sendo confeccionadas para serem posicionadas em implantes braquiterápicos intra-operativos, e nesta situação o leito do tumor, após sua remoção, apresenta-se não vascularizado. Nesta situação, a membrana fixada sob o leito do tumor deve interagir com tecido de forma lenta e progressiva, à medida que a vascularização retorna ao tecido. Este processo pode demorar uma semana ou mais. Desta forma, a membrana estará sujeita ao humor, e líquidos presentes no pós-operatório no leito do tumor. Caso as membranas fossem implantadas em cavidade intraperitoneal, da mesma forma estariam submetidas aos fluidos corporais, que podem ter composições distintas.

Assim foi proposto que os testes de degradação envolvam a observação das membranas obtidas colocadas em ambiente que simule os fluidos corporais por pelo menos 138,9 horas, de vez que a meia vida do Samário-153 é de 46,3 horas. Estes fluidos são simulados através de soro fisiológico, em situação estática. Os testes foram feitos em temperatura ambiente, permitindo uma análise inicial deste processo. Um toque gentil na placa de Petri era aplicado para verificar a fixação dos agregados à membrana nos momentos de avaliação.

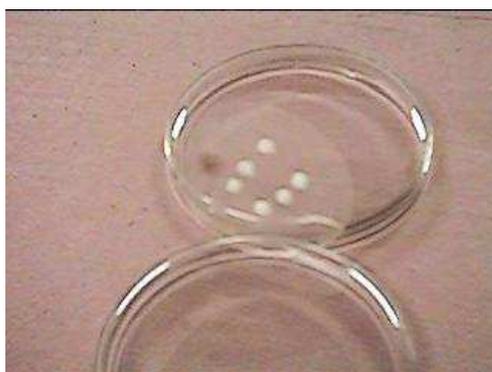
### ***III-6.1 Testes de decomposição das membranas de CMC***

Uma das membranas desenvolvidas conforme descrito no item II-3, com concentração de 20% de CMC em peso e espessura de 0.56 mm, foi imersa em um recipiente com 20 mL de soro fisiológico para ser observada durante 144 horas. O conjunto foi observado a cada hora durante as seis primeiras horas e, após isto, a cada 12 horas até que o teste fosse completado.

Membranas com maiores concentrações de CMC, 25% e 30% em peso, também foram submetidas ao teste. Uma membrana, com concentração de CMC de 20% em peso, foi tratada termicamente, a temperaturas da ordem de 100°C durante cerca de uma hora, e posteriormente submetida ao teste de degradação em soro fisiológico. Também foi aplicado o mesmo teste de decomposição a uma membrana dupla camada, obtida por imersão de uma membrana já formada em solução de CMC com a mesma concentração (20%) e novamente sujeita ao processo de secagem.

### ***III-6.2 Testes de degradação das membranas de PVA***

Uma membrana contendo seis sementes, desenvolvida conforme descrito no item II-4, com concentração de 30% de PVA em peso e espessura de 1 mm, foi imersa em um recipiente com 20 mL de soro fisiológico (Figura 6). O conjunto foi observado a cada hora durante as seis primeiras horas e, após isto, a cada 12 horas até que o teste fosse completado. A cada observação uma gentil movimentação do recipiente era feita para avaliar a fixação das sementes.



**Figura 6 – Membrana de PVA submetida ao teste de degradação.**

### ***III-7 Cálculos de dosimetria***

O modelo para avaliação de dosimetria foi desenvolvido para uma superfície plana com carga de pó disperso contendo samário. Trata-se da membrana obtida da mistura de sementes trituradas de granulações entre 54 e 90  $\mu\text{m}$  com a solução de PVA conforme procedimento descrito na seção II-4.

No modelamento deste sistema de liberação controlada de radiação para o código MCNP5, a membrana foi representada por um cilindro de diâmetro igual a dois centímetros e altura igual a um milímetro. Este cilindro está colocado sobre o plano xy e centrado na origem do plano cartesiano.

A dosimetria foi desenvolvida para cálculo de dose na água, assim, o cilindro está imerso em uma caixa de água retangular que tem 3,25 cm ao longo do eixo x, 4,5 cm ao longo do eixo y, 3 cm ao longo do eixo z e também está centrada na origem. Esta caixa foi discretizada em uma rede de voxels cúbicos com aresta de 1 mm. Por sua vez, a caixa está dentro de uma esfera de água com diâmetro de 10 cm. A figura 7 representa este arranjo visto pelo plano xy e as figuras 8 e 9 mostram as visões pelos planos xz e yz, respectivamente.

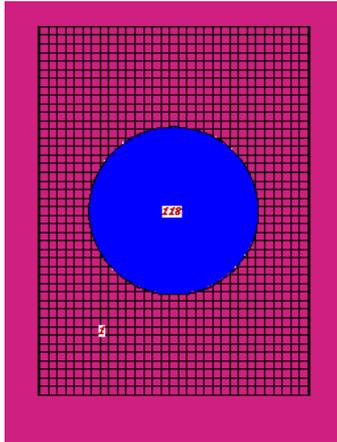


Figura 7 – Modelo para dosimetria de membrana de PVA em MCNP5. Corte xy.

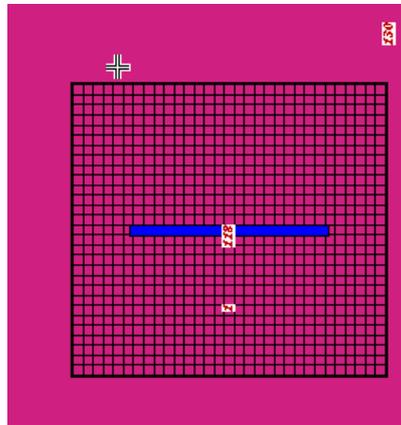


Figura 8 – Modelo para dosimetria de membrana de PVA em MCNP5. Corte xz.

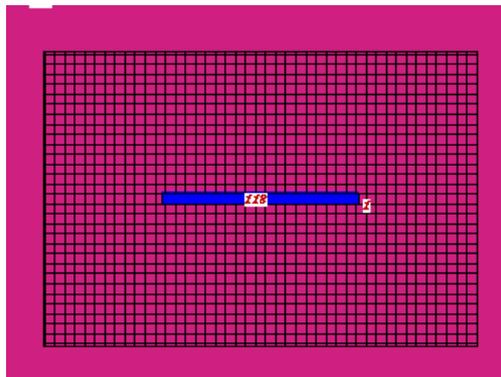


Figura 9 – Modelo para dosimetria de membrana de PVA em MCNP5. Corte yz.

No código MCNP5 cada material das estruturas é representado pelos elementos químicos constituintes e seus respectivos percentuais no peso molecular do material. Assim, o material constituinte da membrana, PVA, é representado no código pelos elementos carbono, com participação de 0,5581, ou 55,81% em peso, hidrogênio, com participação de 0,0698, ou 6,98%, e oxigênio com participação de 0,3721 ou 37,21%. Já a água é representada pelos elementos hidrogênio, com participação de 0,22 (22%) e oxigênio com participação de 0,88 (88%).

Também com relação ao código MCNP5, foi mencionada sua variada possibilidade de unidades para resposta. Isto é feito pela introdução de um fator de conversão no próprio arquivo de entrada, no bloco de registros, uma vez que o cálculo do MCNP é feito inicialmente em  $\text{MeVg}^{-1}\text{t}^{-1}$ , onde t representa cada transformação ou emissão da fonte, para dose devida a radiação gama e  $\text{MeV/t}$  por voxel, para dose devida a radiação beta. No nosso caso, a unidade de interesse para a taxa de dose é  $\text{Gy.MBq}^{-1}\text{h}^{-1}$  e foi utilizado o fator de conversão  $0,5767 \text{ Gy.MBq}^{-1}\text{h}^{-1}/\text{MeVg}^{-1}\text{t}^{-1}$ , em que foram consideradas as relações entre unidades:  $1\text{Gy} = 1 \text{ Jkg}^{-1}$ ;  $1 \text{ MeV} = 1,602 \cdot 10^{-13} \text{ J}$ ;  $1 \text{ kg} = 10^3 \text{ g}$ ;  $1 \text{ h} = 3600 \text{ s}$ ;  $1 \text{ MBq} = 10^6$  transformações por segundo. É importante observar que no caso da radiação beta foi utilizado o mesmo fator, pois o cálculo foi feito para a dose na água, que tem densidade igual a  $\text{g/mm}^3$ , e o volume de cada voxel é exatamente  $1 \text{ mm}^3$ .

Este modelo foi utilizado para calcular a dose absorvida devida a elétrons, radiação beta, e também devida a fótons, radiação gama. Para isso foram elaboradas duas entradas para o MCNP5. O Samário-153 apresenta um espectro de radiação beta contínuo até os valores máximos de emissão da Tabela 3, e um espectro discreto de radiação gama com os valores da mesma Tabela. Nos códigos implementados a fonte radioativa foi considerada como homogeneamente distribuída por toda a membrana. As características da fonte, Samário-153, foram obtidas de bancos de dados nucleares internacionais.

Outra grandeza de interesse aqui é a dose total absorvida, que é obtida integrando no tempo, no intervalo de zero a infinito, a taxa de dose. Sabe-se que a emissão radioativa da fonte e, conseqüentemente, a taxa de dose apresentam comportamento exponencial, ou seja,

decaem pelo fator  $e^{-\frac{\ln 2}{T_{1/2}}t}$ , onde  $T_{1/2}$  é a meia vida e  $t$  é o tempo. Assim, a dose total absorvida,  $D$ , será obtida pela operação:

$$\int_0^{\infty} \dot{D} e^{-\frac{\ln 2}{T_{1/2}}t} dt \quad , \text{ onde, } \dot{D} \text{ é a taxa de dose.}$$

O desenvolvimento deste cálculo leva a:

$$D = 1,44 T_{1/2} \dot{D} \quad , \text{ onde, } T_{1/2} \text{ é igual a 46,3 h para o samário, levando a:}$$

$$D = 66,67 \dot{D} \quad (\text{Eq 1})$$

Esta relação será usada no cálculo da dose absorvida a partir da taxa de dose fornecida pelo MCNP5.

## IV. RESULTADOS

### *IV-1 Biovidros com Samário Incorporado*

Foram fabricadas sementes de três geometrias diferentes, porém com a mesma constituição. De acordo com procedimentos descritos em trabalhos anteriores (Roberto, 2004 & Silva, Campos, Siqueira e Maciel, 2005) foram obtidas sementes cilíndricas com diâmetro médio de 0,5 mm e comprimento médio de 2,6 mm. Embora todas possuam dimensões bastante próximas, utilizamos aqui o conceito de média, pois, o processo de fabricação das fôrmas de teflon que moldaram as sementes foi artesanal, o que implica em ligeiras variações nas dimensões finais.

Com as fôrmas de Teflon desenvolvidas especificamente para este estudo (figura 5) foram obtidas, segundo o protocolo modificado, sementes cilíndricas com diâmetro médio de 2,5 mm e espessura média de 0.8 mm de uma fôrma e com diâmetro médio de 3,1 mm e espessura média de 0.8 mm da outra fôrma.

Todas as sementes apresentaram-se brancas e com resistência mecânica adequada ao manuseio.

Para a formação do pó de biovidros de samário parte das sementes foi triturada e macerada em cadinho cerâmico sendo, a seguir, peneirada em micro peneiras de 54  $\mu\text{m}$ , 90  $\mu\text{m}$  e 120  $\mu\text{m}$ . O pó foi então separado e acondicionado em recipientes conforme sua granulação estivesse acima de 120  $\mu\text{m}$ , entre 90 e 120  $\mu\text{m}$ , entre 54 e 90  $\mu\text{m}$ , e abaixo de 54  $\mu\text{m}$ .

## IV-2 Membranas de CMC

As membranas de CMC com sementes apresentaram-se transparentes. A flexibilidade aceitável para o experimento consistiu no seu dobramento completo sem quebra através do eixo principal, feito de forma manual. Este experimento empírico em parte reproduz o manuseio esperado durante a sua aplicação em centro cirúrgico. De acordo com os critérios de flexibilidade apresentados na seção II-5 todas as membranas de CMC obtiveram o conceito *flexível*.

Das soluções preparadas, aquela com concentração de 10% de CMC apresentava-se com baixa viscosidade necessitando cerca de 6 dias em temperatura ambiente ou 12 horas na estufa para formação da membrana, que apresentava, afinal, espessura inferior a 0.1 mm (Figura 10).



**Figura 10 – Membrana com concentração de CMC de 10% em peso.**

A solução com concentração de 30% de CMC apresentou-se muito viscosa formando membranas com irregularidades estruturais (Figura 11) e pontos não homogêneos ainda na forma de solução.



**Figura 11 – Membranas com concentração de 30% de CMC em peso.**  
Esquerda com arranjo circular de sementes e Direita com sementes arranjadas em 2 linhas.

A solução com concentração de 20% em peso de CMC apresentou-se com melhores características de viscosidade para manuseio. A Figura 12 mostra uma destas membranas com sementes cilíndricas.



**Figura 12 – Membrana de CMC, com concentração de 20% em peso com sementes cilíndricas de Samário. Esquerda em repouso e Direita flexionada.**

Também foram fabricadas membranas com sementes maiores e que têm diâmetro maior que a altura, em forma de disco, portanto. A figura 13 apresenta uma destas membranas.



**Figura 13 – Membrana de CMC, com concentração de 20% em peso, com sementes de Samário em forma de disco.**

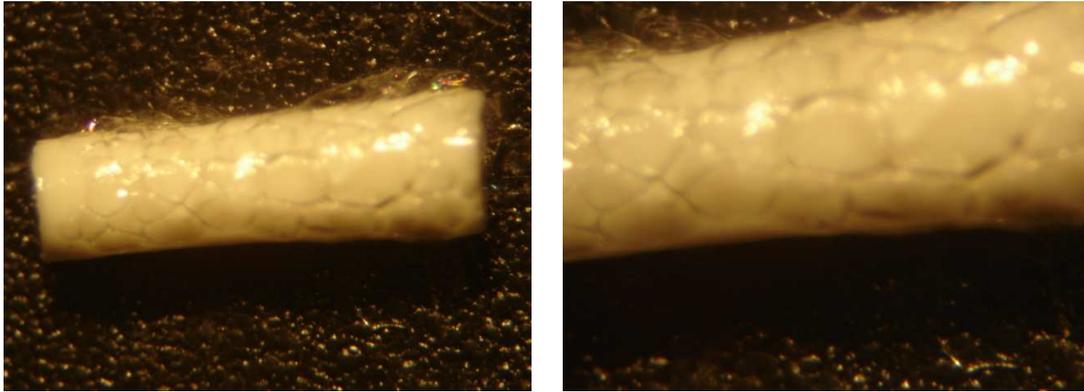
A membrana formada com adição de pó de semente à solução de CMC também obteve o conceito flexível no teste de flexibilidade e é apresentada na Figura 14.



**Figura 14 – Membrana de CMC, com concentração de 20% em peso, com pó de semente de Samário. Esquerda em repouso e Direita flexionada.**

As membranas obtidas da solução com concentração de CMC de 20% em peso foram observadas através de estereoscópio ótico para confirmar suas características físicas. Entretanto, com ampliações de 40 e 80 vezes, pôde-se verificar a existência de bolhas de ar na superfície de contato entre a membrana e a semente (figura 15), bem como a distribuição irregular do pó contendo samário ao longo da membrana de CMC (figura 16).

Para solucionar o problema das bolhas na superfície de contato entre a membrana e a semente, foi introduzido o uso de câmara de vácuo.



**Figura 15 – Semente em membrana de CMC observada ao estereoscópio ótico com ampliação de 40X (esquerda) e 80X (direita).**



**Figura 16 – Membrana de CMC com pó de semente de Samário, ampliação de 40X.**

A solução de CMC era vazada na placa de Petri contendo as sementes em câmara a vácuo e posteriormente sofria algumas agitações manuais ou eletromecânicas para eliminar as bolhas remanescentes. O resultado desta técnica é mostrado na figura 17.

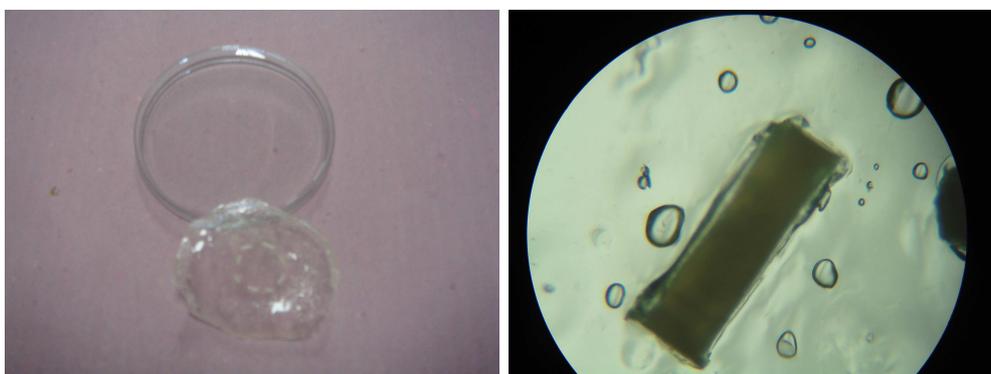


**Figura 17 – Membrana de CMC obtida com uso de câmara de vácuo. Superfície de contato com a semente, ampliação de 40X.**

### IV-3 Membranas de PVA

As membranas de PVA com sementes incorporadas, que puderam ser retiradas das placas de Petri, foram submetidas ao ensaio de flexibilidade. De acordo com os critérios de flexibilidade apresentados na seção II-5, as membranas de PVA com concentração até 30% obtiveram o conceito flexível.

A solução com concentração de 30% em peso de PVA formou membranas com melhores características mecânicas, quando analisadas sua flexibilidade ao dobramento e a facilidade de sua retirada da placa de Petri, e que se apresentaram também transparentes e com baixo número de bolhas residuais. Com concentrações menores de PVA as membranas formadas aderiam fortemente à placa de Petri não sendo possível retirá-las sem avariá-las seriamente. Já as membranas formadas com soluções mais concentradas de PVA, 35% sobre o peso total, apresentaram-se com filamentos enrijecidos, menor resistência mecânica a flexão, obtiveram o conceito *parcialmente flexível* de acordo com a Tab. 5, e grandes formações de bolhas (Figura 18).



**Figura 18 – Membrana com concentração de PVA de 35% em peso e detalhe estereoscópico com ampliação de 40X.**

A figura 19 mostra uma membrana com concentração de 30% em peso de PVA com sementes cilíndricas, onde se pode observar também sua transparência e flexibilidade.



**Figura 19 – Membrana de PVA com concentração de 30% em peso com sementes cilíndricas de Samário. Esquerda em repouso e Direita flexionada.**

As membranas que incorporaram as sementes com formato de disco, cujas fôrmas foram apresentadas na seção II-2 deste estudo, são mostradas na figura 20.



**Figura 20 – Membrana de PVA com concentração de 30% em peso com sementes de Samário em forma de disco.**

Estas membranas quando observadas através de microscópio ótico, não apresentaram existência de bolhas de ar na superfície de contato com a semente. Este fato se pode confirmar através da figura 21. Durante o processo de secagem das membranas as bolhas formadas desmancharam-se naturalmente, não sendo necessário aplicar a técnica de câmara de vácuo utilizada com a membrana de CMC.



**Figura 21 – Detalhe estereoscópico de sementes de Samário incorporadas em membrana de PVA com concentração de 30% ampliação de 80X.**  
Esquerda semente cilíndrica e direita semente em forma de disco.

A membrana formada com adição de pó de sementes, com granulações entre 54 e 90  $\mu\text{m}$ , à solução de PVA, para qual calculou-se a dosimetria, é apresentada na figura 23. No teste de flexibilidade, esta membrana também obteve o conceito *flexível*.



**Figura 22 – Membrana de PVA com concentração de 30% em peso com sementes cilíndricas de Samário. Esquerda em repouso e Direita flexionada.**

Naquele cálculo, a fonte de samário foi considerada estar homogeneamente distribuída ao longo de toda a membrana. Esta aproximação só foi possível pela distribuição bastante regular do pó de semente de samário ao longo da membrana, que se pôde observar ao estereoscópio ótico (figura 23).



**Figura 23 – Membrana de PVA carregada com pó de sementes observada ao estereoscópio com ampliação de 40X (esquerda) e 80X (direita).**

Este melhor resultado foi obtido depois de a solução com sementes trituradas ter sido misturada no agitador magnético.

#### ***IV-4 Comportamento nos testes de decomposição***

##### ***IV-4.1 Membranas de CMC***

O protocolo proposto para o teste de decomposição preconizava a observação da membrana, imersa em um recipiente com 20 mL de soro fisiológico em regime estático, por 144 h. Entretanto, decorridos 30 minutos de teste a membrana já apresentava elevada absorção de líquido, caracterizada por grande aumento de seu volume, como mostra a figura 24, e redução de resistência mecânica, caracterizada por secções quando movimentada com pinça, mesmo sem constrição. Após 24 horas a membrana ficou quase totalmente desfeita.



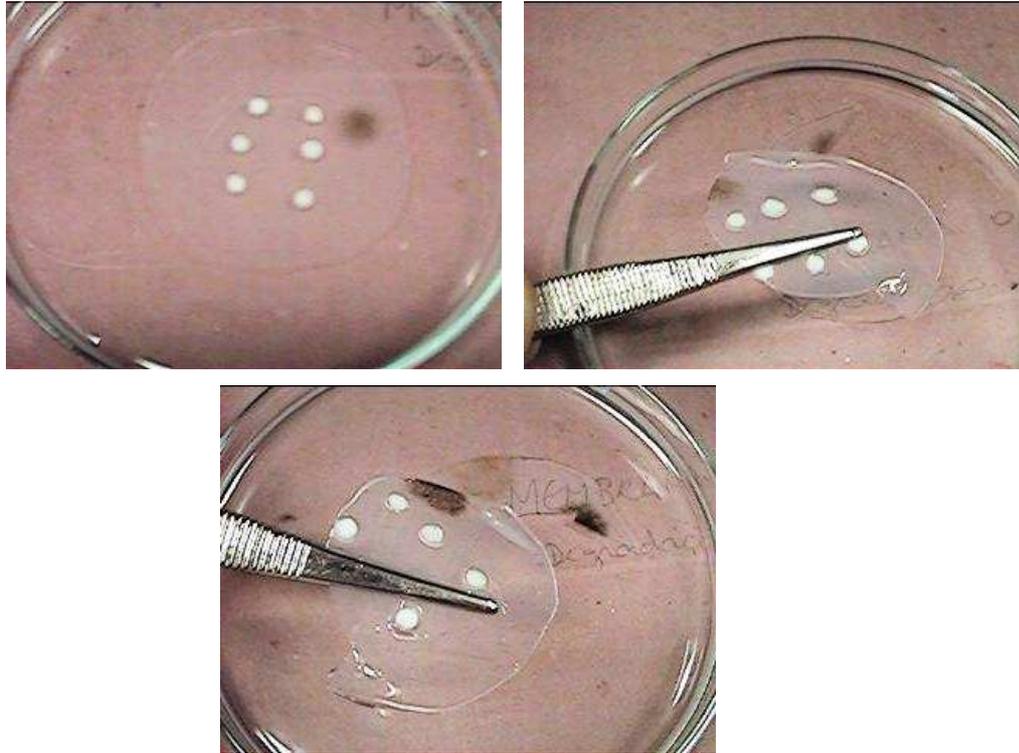
**Figura 24 – Membrana de CMC, com concentração de 20% em peso, sob teste de degradação antes da imersão e após 15 e 30 minutos.**

Todas as membranas de CMC submetidas ao teste, independente da concentração em peso de CMC, sujeição a tratamento térmico ou presença de dupla camada, apresentaram comportamento semelhante, sendo que nenhuma destas resistiu por mais de 24 h sem dissolver-se completamente.

#### ***IV-4.1 Membranas de PVA***

Durante o teste, a membrana apresentou alguma absorção de líquido, caracterizada por pequena redução de resistência mecânica, mas, sem deslocamento das sementes e sem variação significativa em seu volume conforme se vê na Figura 25, que mostra a membrana fotografada decorridas, respectivamente, 6, 48 e 144 horas do início do teste. A membrana, transparente no início do procedimento, tomou a cor leitosa com o passar do tempo, durante o teste, mostrando absorção lenta de água.

É importante observar que a ruptura observada na membrana, não obstante revele redução na resistência mecânica da mesma, se deu na manipulação desta com um artefato constritor metálico, pinça, para que fosse fotografada. Esta situação não guarda relação com qualquer esforço real a que a membrana possa estar submetida quando implantada.



**Figura 25 – Membrana com concentração de PVA de 30% em peso sob teste de decomposição decorridas 6, 48 e 144 h respectivamente.**

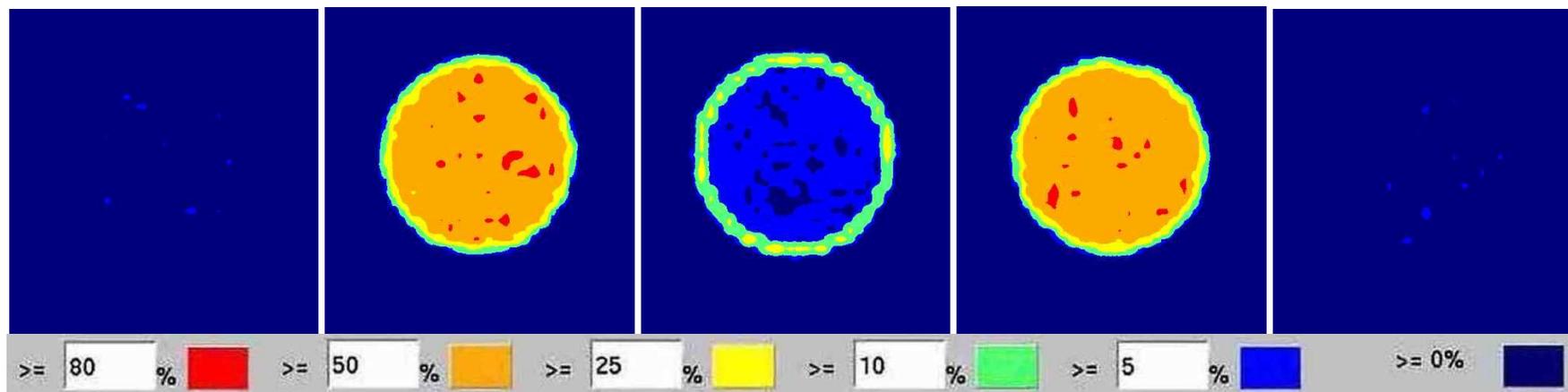
#### *IV-5 Radiodosimetria*

Os arquivos de saída do MCNP são normalizados por transformação da fonte, ou seja, por partícula beta emitida ou emissão gama. No caso da radiação beta, o resultado representa a energia em MeV depositada em cada voxel. No caso de radiação gama o resultado representa a energia por unidade de massa depositada em cada voxel sendo informada em MeV/g.

Para que o significado físico da taxa de dose absorvida na água fosse mais facilmente compreendido, os valores de taxa de dose máxima em cada caso, radiações beta e gama, foram convertidos para  $\text{Gy.MBq}^{-1}.\text{h}^{-1}$ .

A distribuição espacial de taxa de dose total em planos paralelos a membrana, normalizados de 0 a 100% da taxa de dose máxima, foram graficamente representados.

A figura 26 mostra as isodoses em caixa de água devidas à radiação beta. Cada plano dista 1 mm do anterior, sendo que o plano central contém a própria membrana. À esquerda do centro estão os planos inferiores à membrana e à direita os planos acima desta. No caso da radiação beta, a taxa de dose máxima foi de  $7.01.10^{-2} \text{ Gy.MBq}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , que corresponde a 100%. Apesar da simetria do arranjo, as doses não são completamente idênticas em planos equidistantes acima e abaixo da fonte. Isto é devido ao caráter aleatório do processo que é reproduzido pelo método estocástico usado. A legenda de cores é mostrada abaixo da figura 26.

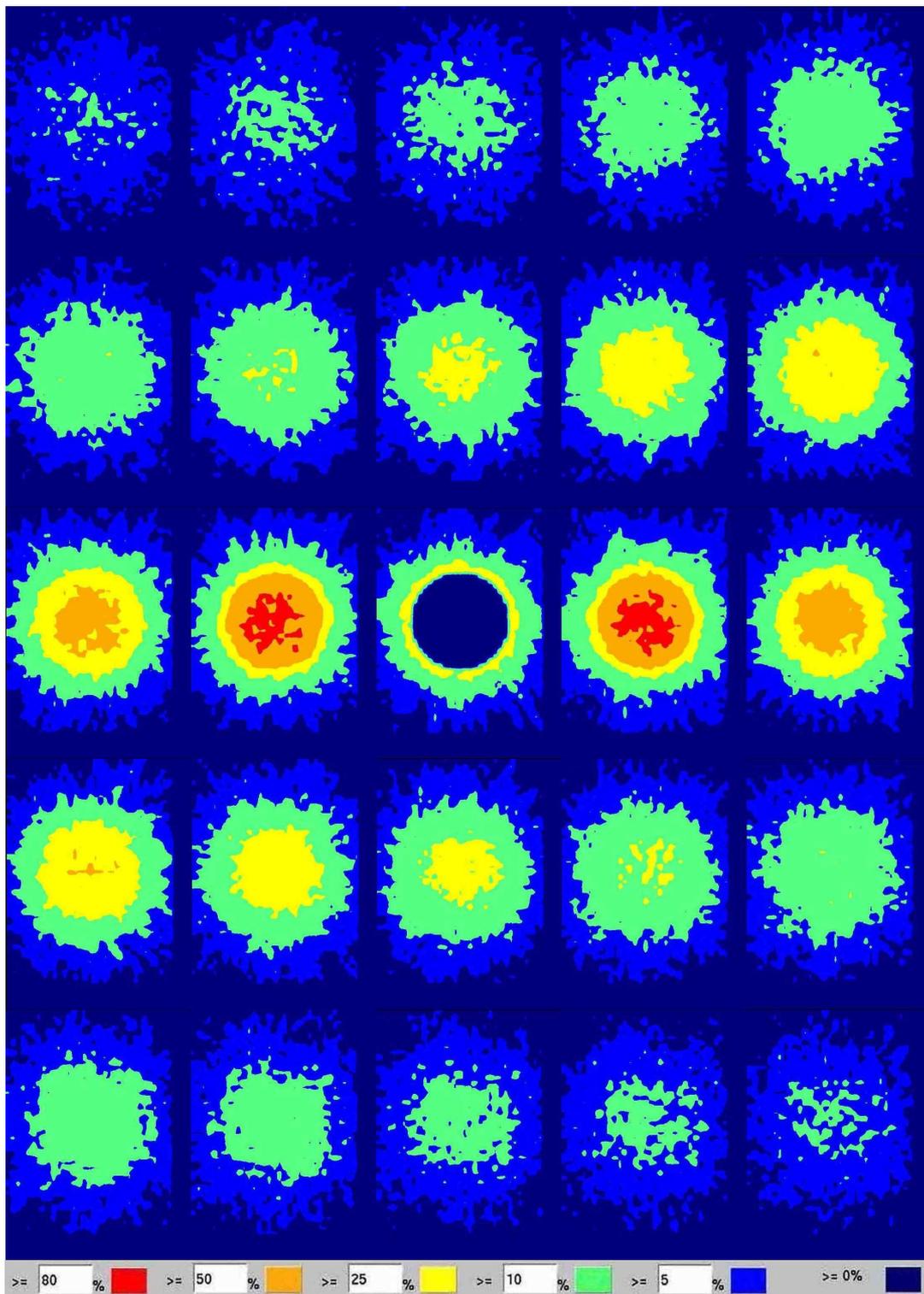


**Figura 26 – Percentual de taxa de dose devida a emissão beta em planos paralelos à membrana distantes 1 mm um do outro.**  
 O primeiro plano à esquerda situa-se 2 mm abaixo da membrana, que tem 20 mm de diâmetro e 1 mm de espessura e simula uma carga de pó de biovidro com  $^{153}\text{Sm}$  incorporado.

Estas imagens de isodoses foram geradas através da interface SISCODES, acrônimo para Sistema Computacional para Dosimetria em Radioterapia por Nêutrons e Fótons Baseado em Método Estocástico, software desenvolvido no NRI/PCTN e que visa ser uma ferramenta para a elaboração e simulação de planejamentos computacionais tridimensionais em radioterapia (TRINDADE, 2004). O valor máximo da dose absorvida total ao final do decaimento, calculada usando-se a Eq 1, será de  $4.71\text{GyMBq}^{-1}$ .

As isodoses em caixa de água produzidas pela radiação gama em plano paralelos até 12 mm abaixo e acima da membrana estão apresentadas na figura 27. Novamente, cada plano apresentado dista do anterior 1 mm, que é o tamanho da aresta de um voxel, sendo que o plano central é o que contém o centro da membrana. A taxa de dose máxima foi de  $4.158.10^{-4}\text{Gy.MBq}^{-1}\text{h}^{-1}$ , que corresponde a 100%. A legenda de cores é mostrada abaixo da figura 27.

Tal como no caso das taxas de dose devidas à radiação beta, a interface SISCODES foi usada para gerar as imagens com as isodoses da figura 27. A máxima dose absorvida total ao final do decaimento, calculada usando-se a Eq 1, será de  $2.80.10^{-2}\text{GyMBq}^{-1}$ .



**Figura 27 – Percentual de taxa de dose devida a emissão gama em planos paralelos á membrana distantes 1 mm um do outro.**

O primeiro plano à esquerda situa-se 12 mm abaixo da membrana, que tem 20 mm de diâmetro e 1 mm de espessura e simula uma carga de pó de cerâmica incorporando  $^{153}\text{Sm}$ .

## V. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

As sementes obtidas com as fôrmas de Teflon desenvolvidas especificamente para este estudo (figura 5) e que se apresentam com diâmetro médio de 2,5 mm e 3,1 mm e espessura média de 0.8 mm, contêm uma carga maior de radioisótopos, por possuírem maior massa, permitindo que se possa ter uma atividade maior por semente após ativação neutrônica destas. O fato de se ter conseguido uma adequada formação destas sementes de dimensões muito superiores e geometria bastante distintas daquelas produzidas anteriormente (Roberto, Pereira e Campos, 2003a & Silva, Campos, Siqueira e Maciel, 2005) com pouquíssimas alterações na metodologia desenvolvida, consolida o uso da rota sol gel na fabricação de sementes para braquiterapia no âmbito do grupo de pesquisas do NRI/PCTN.

As membranas de CMC produzidas comprovaram inicialmente a validade de se incorporar isótopos radioativos a polímeros, desenvolvendo-se dispositivos para liberação controlada de dose.

Os problemas apresentados quanto à formação de bolhas foram mitigados pelo uso de câmara de vácuo e agitação, de maneira que as membranas formadas numa segunda etapa cumpriram com sucesso a tarefa de incorporar as sementes de samário apresentando-se como um suporte com flexibilidade, estabilidade e resistência mecânica adequadas.

Os tempos de degradação das membranas de CMC em solução fisiológica foram considerados baixos quando comparados ao tempo necessário para atingir as doses controle necessárias. Os esforços no sentido de melhorar a resistência química dos dispositivos feitos com CMC, tais como tratamento térmico e formação de membranas de camada dupla não surtiram os efeitos desejados. Também o aumento de volume apresentado pelas membranas ao absorver água torna difícil o uso destas em braquiterapia permanente. Assim, estes dispositivos de liberação controlada de dose foram considerados inadequados para implantes “*in vivo*”.

O polímero que sucedeu o CMC nesta pesquisa, PVA, permitiu a formação de membranas com maior resistência mecânica e, principalmente, maiores tempos de degradação em solução fisiológica. De fato, os resultados de degradação apresentados pela membrana de PVA quando imersa em soro fisiológico durante tempo superior a três meias vidas do  $^{153}\text{Sm}$ , credenciam-na para a produção de dispositivos de liberação controlada de dose em braquiterapia permanente utilizando este ou outros radioisótopos com  $T_{1/2}$  da mesma ordem.

Soma-se ao resultado satisfatório em tempo de degradação da membrana de PVA mostrado em teste, o fato de esta não ter apresentado variação em seu volume quando submetida a contato com líquido, pois isso poderia ser um complicador em um implante intersticial.

Também foi positivo o resultado do uso de agitador magnético para misturar a solução de PVA com o pó de semente, que se pode observar comparando a figura 23 com a membrana formada misturando-se o pó com a solução de polímero usando bastão de vidro (figura 16). Com efeito, a membrana de PVA incorporando pó de sementes de samário foi o dispositivo escolhido para se calcular a dosimetria.

É importante salientar que, neste estudo preliminar, alguns testes como controle quantitativo da secagem das membranas e ensaios para determinar quantitativamente a resistência mecânica destas não foram realizados, mas devem constar, juntamente com outros testes em uma caracterização de materiais mais aprofundada no desenvolvimento posterior desta linha de pesquisa.

As simulações de dosimetria foram executadas considerando exclusivamente as emissões do  $^{153}\text{Sm}$ , visto que os demais isótopos radioativos resultantes da ativação das sementes formam-se com atividades desprezíveis em relação ao samário. É importante observar que a produção destes radioisótopos indesejáveis não se contrapõe às vantagens resultantes da possibilidade de ativação das sementes por fluxo de nêutrons, até mesmo no próprio centro de radioterapia.

Na figura 26 só foram apresentados os planos distantes até 2 mm da fonte, pois as isodoses devidas às emissões beta dos radioisótopos se extinguem em curtíssimo espaço, antes de 3 mm além da fonte radioativa.

Salienta-se que parte da dose é depositada ainda na membrana, como se vê no plano central da figura. Este fato indica uma característica positiva para o planejamento de tratamento baseado nas gamas do radioisótopo, pois a membrana, além de fornecer suporte mecânico para a carga radioativa, poderia ainda oferecer uma blindagem parcial das betas, reduzindo a necrose de tecidos imediatamente adjacentes aos implantes. Isto pode ser ainda mais interessante nos casos de distribuições de sementes em que a membrana envolve a fonte radiativa, pois neste caso as betas emitidas atravessariam pelo menos metade da espessura da membrana e a dose depositada nesta seria ainda maior.

Os planos de isodoses mostrados na figura 27 mostram que a membrana praticamente não influencia na deposição da dose devida à radiação gama, sendo praticamente transparente a ela. De fato, no plano central da figura de isodoses observa-se que em toda a área da membrana a dose é inferior a 5% de acordo com a legenda, sendo o valor numérico apresentado pelos arquivos de saída do programa MCNP5 tipicamente zero. Mesmo nos planos mais distantes da membrana, 12 mm acima ou abaixo, os valores das isodoses são coerentes com os esperados.

A partir das figuras de isodoses pode-se calcular a atividade requerida para o dispositivo. Seja por exemplo, um caso em que a dose máxima permitida a 12 mm do local do implante seja 1 Gy. Tem-se, pela figura de isodose, que a esta distância a maior taxa de dose é de 10% da máxima. A maior dose total absorvida será também 10% da máxima, que é de  $2.80 \cdot 10^{-2} \text{GyMBq}^{-1}$ , portanto  $2.80 \cdot 10^{-3} \text{GyMBq}^{-1}$ . Assim, a atividade máxima da fonte deve ser de 357,14 MBq.

De acordo com a Tabela 4, a atividade de uma semente com massa de  $6 \cdot 10^{-4}$  g é de 91,9 MBq. Logo, um dispositivo idêntico ao estudado teria de ser produzido incorporando 2,33 mg de pó de sementes se ativado nas mesmas condições e com a mesma eficiência. O dispositivo estudado foi produzido com 300 mg de pó de semente, donde se conclui que o

sistema de liberação de radiação desenvolvido é adequado para aplicações em um grande intervalo de doses.

Todos estes fatores permitem afirmar que o PVA está preliminarmente credenciado como veículo polimérico para fabricação de dispositivo de liberação controlada de dose absorvida em braquiterapia permanente, podendo ser testado em modelo animal.

## VI. CONCLUSÕES

O uso da rota sol gel na fabricação de sementes para braquiterapia foi mais uma vez provado no âmbito do grupo de pesquisas do NRI/PCTN.

As membranas de CMC produzidas comprovaram inicialmente a validade de se desenvolver dispositivos para liberação controlada de dose, mas não se prestam a aplicações “*in vivo*”.

A avaliação radiodosimétrica realizada revelou, além da capacidade de carrear radioisótopos, a versatilidade deste tipo de dispositivo para planejamentos radioterápicos, adequando-se a conveniência ou não do uso da radiação beta, conforme o caso.

As membranas de PVA, pelos resultados apresentados nos testes de decomposição, estão preliminarmente credenciadas para a produção de dispositivos de liberação controlada de dose em braquiterapia permanente utilizando  $^{153}\text{Sm}$  e outros radioisótopos com  $T_{1/2}$  da mesma ordem, a serem testados em modelo animal.

## VII. PERSPECTIVAS

Este trabalho deu continuidade às pesquisas em desenvolvimento no NRI/PCTN, especificamente na área de desenvolvimento de vidros radioativos e bioativos para braquiterapia. Este trabalho abriu novas perspectivas para investigação envolvendo polímeros como meio de carrear isótopos radioativos.

A continuidade natural deste projeto incluirá a ampliação dos cálculos de dosimetria computacional para outras distribuições de sementes, a ativação neutrônica das sementes e pós possibilitando o desenvolvimento de dosimetria experimental, avaliações de degradação de todos os sistemas “*in vitro*”, caracterização dos materiais desenvolvidos e avaliação de implante “*in vivo*” em modelo animal, provavelmente usando coelhos, seguindo modelo experimental anterior aplicado no NRI/PCTN.

## VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AIROLDI, C.; DE FARIAS, R.F. ALCÓXIDOS COMO PRECURSORES NA SÍNTESE DE NOVOS MATERIAIS ATRAVÉS DO PROCESSO SOL-GEL. **química Nova**, v. 27, n. 1, p. 84-88, 2004.
- ARANHA, I.B.; LUCAS, E.F. Poli(Álcool Vinílico) Modificado com Cadeias Hidrocarbônicas: Avaliação do Balanço Hidrófilo/Lipófilo. **Polímeros, São Carlos**, v. 11, n. 4, p. 174-181, 2001.
- CHANDRA, R.; RUSTGI, R. Biodegradable polymers. **Progress in Polymer Science**, v. 23, n. 7, p. 1273-1335, 1998.
- COSTA, V.C.; COSTA, H.S.; VASCONCELOS, W.L.; PEREIRA, M.D.M.; ORÉFICE, R.L.; MANSUR, H.S. Preparation of hybrid biomaterials for bone tissue engineering. **Materials Research**, v. 10, n. 1, p. 21-26, 2007.
- COURSEY, B.M.; HOPPE, D.D.; SCHIMA, F.J.; UNTERWEGER, M.P. The standardization of samarium-153. **International journal of radiation applications and instrumentation**, v. 38, n. 1, p. 31-34, 1987.
- DEMERLIS, C.C.; SCHONEKER, D.R. Review of the oral toxicity of polyvinyl alcohol (PVA). **Food and Chemical Toxicology**, v. 41, n. 3, p. 319-326, 2003.
- DRURY, J.L.; MOONEY, D.J. Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. **Biomaterials**, v. 24, n. 24, p. 4337-4351, 2003.
- EL-NAGGAR, A.W.M.; ALLA, S.G.A.; SAID, H.M. Temperature and pH responsive behaviours of CMC/AAC hydrogels prepared by electron beam irradiation. **Materials Chemistry and Physics**, v. 95, n. 1, p. 158-163, 2006.
- FUKAMI, J.; YONEMOCHI, E.; YOSHIHASHI, Y.; TERADA, K. Evaluation of rapidly disintegrating tablets containing glycine and carboxymethylcellulose. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 310, n. 1-2, p. 101-109, 2006.
- GOMBOTZ, W.R.; GUANGHUI, W.; HORBETT, T.A.; HOFFMAN, A.S. Protein adsorption to poly(ethylene oxide) surfaces. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 25, n. 12, p. 1547 - 1562, 1991.
- GREENWOOD, N.N.; EARNSHAW, A. **Chemistry of the Elements**. Elsevier, 1997.

- HANCOCK, C.M.; BURROW, M.A. The role of radiation therapy in the treatment of central nervous system tumors. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 20, n. 4, p. 253-259, 2004.
- HENCH, L.L.; WEST, J.K. The sol-gel process. **Chemical Reviews**, v. 90, n. 1, p. 33-72, 1990.
- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS - ICRU. **Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy, ICRU Report N° 50**. Bethesda, MD: ICRU, 1993.
- JIANG, H.; CAMPBELL, G.; BOUGHNER, D.; WAN, W.-K.; QUANTZ, M. Design and manufacture of a polyvinyl alcohol (PVA) cryogel tri-leaflet heart valve prosthesis. **Medical Engineering & Physics**, v. 26, n. 4, p. 269-277, 2004.
- LIMA, C.F.D.; CAMPOS, T.P.R.D. Dosimetric evaluation in radiation synovectomy. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 48, n. spe2, p. 153-158, 2005, Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-89132005000700022&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-89132005000700022&nrm=iso)>. Acesso em: 25 Ago 2006
- MENDES, B.M.; CAMPOS, T.P.R. Investigation of the specific energy deposition from radionuclide-hydroxyapatite macroaggregate in brain interstitial implants. **Key Engineering Materials**, v. 254, n. 256, p. 83-86, 2004.
- MIDDLETON, J.C.; TIPTON, A.J. Synthetic Biodegradable Polymers as Medical Devices. **Medical Plastics and Biomaterials**, 1998, Disponível em: <<http://www.devicelink.com/mpb/archive/98/03/002.html>>. Acesso em: 20 Mar 2005
- OLIVEIRA, A.A.R.D.; OLIVEIRA, J.E.D.; ORÉFICE, R.L.; MANSUR, H.S.; PEREIRA, M.D.M. Avaliação das propriedades mecânicas de espumas híbridas de vidro bioativo/álcool polivinílico para aplicação em engenharia de tecidos. **Revista Matéria**, v. 12, n. 1, p. 140-149, 2007.
- OLIVEIRA, A.F.D.; SOLDI, V. Propriedades mecânicas e morfológicas de filmes obtidos pela mistura de carboximetilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose. Trabalho apresentado na 25ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ, Águas de Lindóia - SP 19/05 a 22/05/2006 Disponível em <http://sec.s bq.org.br/cd29ra/resumos/T0340-1.pdf> acesso em 30 Maio 2007
- OSTROVIDOVA, G.U.; MAKEEV, A.V.; SHAMTSIAN, M.M. Polyfunctional film coatings for medical use. **Materials Science and Engineering: C**, v. 23, n. 4, p. 545-550, 2003.
- PATIL, S.D.; PAPADMITRAKOPOULOS, F.; BURGESS, D.J. Concurrent delivery of dexamethasone and VEGF for localized inflammation control and angiogenesis. **Journal of Controlled Release**, v. 117, n. 1, p. 68-79, 2007.

- PEPPAS, N.A.; BURES, P.; LEOBANDUNG, W.; ICHIKAWA, H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 27-46, 2000.
- PEREIRA, E. Química dos Polímeros e Aplicações – Parte IV. 2006, Disponível em: [http://www.systemmud.com.br/index.php?pg=literatura&sub=literatura\\_home&artigo=lit\\_004](http://www.systemmud.com.br/index.php?pg=literatura&sub=literatura_home&artigo=lit_004). Acesso em: 08 Jan 2006
- PEREZ, C.A.; BRADY, L.W. **Principles and practice of radiation oncology**. 3. ed. Philadelphia: Oxford Univ Press, 1998.
- REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA - LOS ALAMOS NATIONAL LABORATORY. **MCNP–A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version 5**. Los Alamos: University of California, 2003.
- REIS, E.F.D.; CAMPOS, F.S.; LAGE, A.P.; LEITE, R.C.; HENEINE, L.G.; VASCONCELOS, W.L.; LOBATO, Z.I.P.; MANSUR, H.S. Synthesis and characterization of poly (vinyl alcohol) hydrogels and hybrids for rMPB70 protein adsorption. **Materials Research**, v. 9, n. 2, p. 185-191, 2006.
- ROBERTO, W.S.; PEREIRA, M.M.; CAMPOS, T.P.R. Dosimetric analysis and characterization of radioactive seeds produced by the sol-gel method. **Key Engineering Materials**, v. 240-242, p. 579-582, 2003a.
- \_\_\_\_\_. Structure and Dosimetric Analysis of Biodegradable Glasses for Prostate Cancer Treatment. **Artificial Organs**, v. 27, n. 5, p. 432-436, 2003b.
- ROBERTO, W.S. **Desenvolvimento e Análises de Sementes Sintetizadas através da rota sol-gel para Implantes em Tumores de Próstata**. 2004. 126f. (Tese de Doutorado) - Escola de Engenharia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.
- SALVAJOLI, J.V. **Radioterapia em oncologia**. Sao Paulo: MEDSI, 1999.
- SERRANO, S.C. **O Uso de Samário-153-EDTMP em Dores Ósseas** Disponível em <http://www.drashirleydecampos.com.br/noticias.php?noticiaid=14102&assunto=Dor>, Acessado em 03 Fev. 2005
- SIGMA-ALDRICH CORPORATION. **Products for Materials Science handbook**. 2004/2005.
- SILVA, G.X.O.; CAMPOS, T.P.R.; SIQUEIRA, S.L.; MACIEL, M.B. The surgical viability and radiological monitoring of brain implants of bioactive micro-seeds in an animal model. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 48, n. n° esp. 2, p. 109-113, 2005.

SILVA, G.X.O.D. **Avaliação da Biodegradabilidade de Microssegmentos por Implantes Cerebrais em Coelhos**. 2006. 94f. (Dissertação de Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciências e Técnicas Nucleares - Escola de Engenharia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

TRINDADE, B.M. **Desenvolvimento de Sistema Computacional para Dosimetria em Radioterapia por Nêutrons e Fótons Baseado em Método Estocástico-Siscodes**. 2004. 136f. (Dissertação de Mestrado) - Escola de Engenharia - Programa de Pós-Graduação em Ciências e Técnicas Nucleares, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.

WILLIAMS, J.R.; THWAITES, D.I. **Radiotherapy physics in practice**. Oxford University Press, 2000.

WILLIAMSON, J.F. Brachytherapy technology and physics practice since 1950: a half-century of progress. **Phys. Med. Biol.**, v. 51, n. (13), p. 303 - 325, 2006.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)