



Universidade de Aveiro Departamento de Física
2011

**Sónia Patrícia
Rodrigues Tavares**

**Simulação de radioterapia intraoperatório com o uso
de alanina/EPR**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Engenharia Física, realizada sob a orientação científica do Doutor Luiz Fernando Ribeiro Pereira, Professor auxiliar do Departamento de Física da Universidade de Aveiro.

Dedico este trabalho aos meus pais.

o júri

presidente

Prof. Doutor Fernão Rodrigues Vístulo de Abreu
professor auxiliar do Departamento de Física da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Joaquim Marques Ferreira dos Santos
professor associado com agregação da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

Prof. Doutor Luiz Fernando Ribeiro Pereira
professor auxiliar do Departamento de Física da Universidade de Aveiro

agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço professor Doutor Luiz Fernando Ribeiro Pereira por me ter dado esta oportunidade de trabalhar na área de Física Médica que sempre me fascinou durante o meu percurso académico.

Agradeço a todo o serviço de Radioterapia do IPO Instituto Francisco Gentil do Porto, em especial aos físicos Alexandre Pereira, Rui Pirraco e à Dr.^a Joana Lencart, diretora do serviço de Física de Radioterapia, pela amabilidade com que nos receberam, e pela dedicação e disponibilidade que mostraram no decorrer da investigação.

Um especial agradecimento a todos os meus amigos que sempre me apoiaram nas horas mais complicadas do meu percurso académico e que contribuíram para o meu crescimento pessoal, particularmente a Nélia Vales, Tatiany Santos, Margarida Prata, Fátima Andrade, Juliana Rosa, Sara Palma, Ivete Palma, Lurdes Tavares, Fátima Tavares, Ândrea Marques, Helena Santos, Salomé Vidal, Eduarda Oliveira, Emília Correia, Tiago Teixeira, Paulo Tavares, Pedro Jesus e Wilson Lopes. Aos colegas de curso, agradeço a partilha de conhecimentos e ideias que contribuíram para o meu crescimento pessoal e intelectual.

Por fim, agradeço e dedico 100% deste trabalho aos meus pais e irmão, Lipe, que sempre deram o seu melhor para me apoiarem e incentivarem ao longo do meu percurso académico.

A todos vocês,

Muito Obrigada!

palavras-chave

Ressonância Paramagnética Eletrónica, dosimetria, alanina/EPR

resumo

A dosimetria ocupa um papel fundamental no quadro global do controle de radiação em geral e em especial no tratamento médico através de radiações ionizantes. Neste trabalho realizou-se a simulação de radioterapia intraoperatório usando a alanina na determinação das doses, em radioterapia de alta taxa de dose (HDR). Efetua-se a medição da dose absorvida pelos dosímetros e comparam-se estes valores medidos com os valores estimados pelo sistema de radioterapia do IPO – Porto. A análise dos dosímetros foi feita com a técnica de espectroscopia da ressonância eletrónica paramagnética (EPR). Para testar a viabilidade deste método em condições intraoperatório, foram realizadas três experiências, simulando uma situação típica de radioterapia associada aquelas condições. Nas três experiências foram colocados dosímetros num campo 10 x 10 cm, e irradiadas respetivamente com 20 Gy, 22 Gy e 24 Gy. Foi feita uma curva de calibração numa gama de doses entre 1 e 37,5 Gy. Foi calculada a densidade de spins, tendo em conta a reconstrução teórica do espetro de EPR. A dose foi avaliada pela reconstrução do sinal EPR, a partir do espetro experimental, considerando a curva de calibração. Na comparação dos resultados com o previsto pelo IPO foi possível observar que os resultados ficaram dentro do que se poderia esperar, e permitem desenhar um futuro enquadramento em áreas vitais de interesse de controlo na radioterapia intraoperatória.

keywords

Electron Paramagnetic Resonance, dosimetry, alanine/EPR

abstract

The dosimetry plays a critical role in the general overall control of radiation and particularly in medical treatment by ionizing radiation. In this work we simulate intraoperative radiotherapy using the alanine as dosimeter to determine doses in radiotherapy High Dose Rate (HDR). The process involves the measurement of absorbed dose by dosimeters and further comparison with the values estimated by the IPO system of radiation - Porto. The analysis of the dosimeters was made with the spectroscopy of electronic paramagnetic resonance (EPR). To test the feasibility of this method in intraoperative conditions, three experiments were performed, simulating typical radiation associated with those conditions. In the experiments, dosimeters were placed in a field 10 x 10 cm, respectively, and irradiated with 20 Gy, 22 Gy and 24 Gy. A calibration curve in a dose range between 1 and 37.5 Gy is made. We calculated the spin density, taking into account the theoretical reconstruction of the EPR spectrum. The dose was assessed by reconstruction of the EPR signal from the experimental spectrum, considering the calibration curve. In comparing the results predicted by the IPO it was observed that the results were within what one might expect, and let you draw a future framework in areas of vital interest to control intraoperative radiotherapy.

ÍNDICE

O Júri

Agradecimentos

Resumo

Abstract

CAPÍTULO 1.	INTRODUÇÃO	1
1.1	MOTIVAÇÃO	1
1.2	ENQUADRAMENTO	1
CAPÍTULO 2.	FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....	3
2.1	INTRODUÇÃO E PRINCÍPIOS DA RADIAÇÃO	3
2.2	EFEITOS BIOLÓGICOS DA RADIAÇÃO.....	3
2.3	EFEITOS AGUDOS DA RADIAÇÃO	5
2.4	EFEITOS CRÓNICOS DA RADIAÇÃO	7
2.5	MEDIÇÃO DE DOSE.....	8
2.6	IMPORTÂNCIA DA DOSIMETRIA.....	10
2.7	DOSÍMETRO ALANINA/EPR	11
2.8	RESSONÂNCIA PARAMAGNÉTICA ELETRÓNICA – EPR.....	12
2.9	ESPECTRÓMETROS EPR.....	19
2.10	NÍVEIS DE ENERGIA E ESPETRO EPR DA ALANINA	21
2.11	EPR APLICADO À ALANINA	22
2.12	RECONSTRUÇÃO TEÓRICA DO ESPETRO DA ALANINA.....	24
CAPÍTULO 3.	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	27
3.1	FABRICO DOS DOSÍMETROS.....	27

3.2	CURVA DE CALIBRAÇÃO	27
3.3	ESCOLHA DE PARÂMETROS NA AQUISIÇÃO DE SINAL EPR	28
CAPÍTULO 4.	TRATAMENTO DE DADOS E DISCUSSÃO DE RESULTADOS	31
4.1	PROCESSO DE RECONSTRUÇÃO DO ESPETRO	31
4.2	CURVA DE CALIBRAÇÃO	33
	CONCLUSÃO.....	41
	BIBLIOGRAFIA.....	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Filmes dosimétricos	9
Figura 2 – Dosímetro termoluminescente.	9
Figura 3 – Dosímetro de bolso.	10
Figura 4 – Orientação dos spins do material paramagnético.....	15
Figura 5 - Espectro típico de EPR (à esquerda) e respetiva derivada (à direita).	18
Figura 6 - Esquema do espectralómetro EPR. [15].	19
Figura 7 - Espectralómetro EPR (<i>Bruker</i> ESP 300) utilizado na medição das doses absorvidas pela alanina, do Departamento de Física da Universidade de Aveiro.	20
Figura 8 - Estrutura molecular da alanina.	21
Figura 9 - Três radicais livres formados quando a alanina é irradiada. Da esquerda para a direita, estão dispostas as estruturas R1, R2 e R3.	22
Figura 10 - Níveis de energia correspondentes ao eletrão desemparelhado ao interatuar com os quatro prótons e o campo magnético externo, descritos pela equação 2.28.	23
Figura 11 - Gráfico da medida da intensidade pico-a-pico do espectro da alanina. [4].....	25
Figura 12 - Cápsulas de alanina.....	27
Figura 13 - Espectro integrado do sinal de EPR da figura anterior.....	32
Figura 14 - Ajuste teórico das dez bandas do espectro integrado, com o PeakFit	32
Figura 15 : Comparação do ajuste teórico com os valores obtidos.	33
Figura 16 - Acelerador linear de eletrões da <i>Varian – Clinac 2100C</i>	34
Figura 17 - Esquema do campo 10x10 irradiado com as diversas posições das cápsulas de alanina.....	35

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Doses e suas lesões.	5
Tabela 2 – Tempos de sobrevivência de acordo com as doses.....	6
Tabela 3 - Parâmetros de aquisição da EPR para a curva de calibração	28
Tabela 4 - Resultados obtidos para as doses planejadas e as respectivas posições.....	37

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Gráfico para a curva de calibração. Dose (Gy) em função da densidade de <i>spins/K</i>	36
Gráfico 2 - Gráfico com a posição das cápsulas de alanina para a dose de 20 Gy.	37
Gráfico 3 - Gráfico com a posição das cápsulas de alanina para a dose de 22 Gy.	38
Gráfico 4 - Gráfico com a posição das cápsulas de alanina para a dose de 24 Gy.	38

CAPÍTULO 1. Introdução

1.1 Motivação

O presente trabalho na área de Física Médica possibilitou um aprofundamento de conhecimentos acerca do trabalho que um engenheiro físico ou físico presta, no âmbito hospitalar. Além de ser uma área de interesse pessoal, também poderá contribuir para progressos na Física em matérias relacionadas com a medicina.

A primeira etapa do trabalho foi realizada no Instituto Português de Oncologia no Porto – IPO. Devido a circunstâncias de maior, esta fase teve de se cingir somente à simulação de um intraoperatório com o uso de um *fantoma* de água sólida. A segunda etapa decorreu no Departamento de Física da Universidade de Aveiro, com o tratamento e análise dos sinais Ressonância Paramagnética Eletrónica (EPR) da alanina.

1.2 Enquadramento

Ao longo dos anos tem-se tornado evidente a importância do controle de radiação não só para minimizar os danos que esta pode provocar à pessoa exposta, como também para garantir que está de acordo com o planeamento do tratamento efetuado previamente. Neste sentido, surgiram os dosímetros, a fim de controlar a previsão da dose absorvida pelos tecidos. Embora existam vários tipos de dosímetros, neste trabalho foi feito um estudo mais detalhado dos dosímetros de alanina (aminoácido presente em algumas proteínas de tecidos vivos).

Dois investigadores, Miyagawa e Gorgy, contribuíram bastante para o desenvolvimento desta área, visto que, observaram pela primeira vez a formação de radicais livres quando a alanina é irradiada com uma energia elevada. Posteriormente, verificou-se que era possível quantificar estes radicais livres estáveis através da ressonância paramagnética eletrónica (EPR), e que a concentração dessa absorção de energia por parte dos radicais é proporcional ao número de momentos magnéticos existentes. A partir deste facto, tornou-se possível relacionar a densidade de *spins* com a dose de radiação absorvida.

Na fase inicial do trabalho será apresentada e enquadrada a ação biológica da radiação para contextualizar o problema da dosimetria. Sucintamente, será feita uma descrição dos vários dosímetros e dado ênfase à alanina com a apresentação do estado da arte. De seguida é feita uma descrição física da técnica de EPR, sendo mostrado o sinal esperado de um dosímetro de alanina irradiada.

Na parte experimental será mostrado o processo para a reconstrução do espectro de EPR do dosímetro de alanina, a sua aplicabilidade e vantagens em relação ao atual estado da arte.

Por fim, serão revelados os resultados da simulação de um intraoperatório com o uso de um *fantoma* de água sólida (sob irradiação nos equipamentos radioterapêuticos do IPO) recorrendo a uma curva de calibração dos dosímetros empregues.

CAPÍTULO 2. Fundamentos teóricos

2.1 Introdução e Princípios da Radiação

A radiação ionizante é normalmente usada no tratamento de tumores. A diferença percentual recomendada pela *International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU)* entre o valor da dose absorvida num ponto de referência no tumor da dose prescrita para o mesmo ponto, deve situar-se entre $\pm 5\%$.

Deste modo, para garantir que as doses estão de acordo com o planeamento do tratamento efetuado é importante termos um controle adicional das doses administradas aos pacientes. No entanto, nos tratamentos de radioterapia existe um problema que envolve o conhecimento profundo, não só da dose que terapêuticamente é necessária, mas principalmente da dose que os tecidos não afetados podem absorver, dada a dispersão da radiação.

A Ressonância Paramagnética Eletrónica (EPR) tem sido muito utilizada em vários problemas, podendo-se referir como utilização específica, a dosimetria de alanina. Entende-se por dosimetria por EPR o facto de radiação ionizante gerar radicais livres estáveis que podem ser quantificados por EPR. O sinal de EPR da alanina irradiada tem uma intensidade linear com a radiação absorvida numa vasta região de dose, que vai desde 0.2Gy até kGy.

Com este trabalho pretende-se:

- Fabricar dosímetros de alanina para radioterapia.
- Otimizar os valores de parâmetros de aquisição de dados do equipamento de EPR e posterior tratamento dos dados adquiridos.
- Efetuar uma simulação de um intraoperatório com o uso de um *fantoma* de água sólida de forma a comparar os valores das doses prescritas em planos dosimétricos, quer com os valores obtidos nos dosímetros, quer com os valores verificados pelo detetor de ionização. Tudo isto com o objetivo de se conseguir um controle extremo da qualidade das doses administradas nos doentes.

2.2 Efeitos Biológicos da Radiação

Na exposição dos tecidos vivos à radiação ionizante há absorção da energia dos fótons pelas células. A transferência de energia resulta na ionização e excitação de átomos e moléculas celulares. Nas interações fótons/células são produzidas moléculas estáveis ou instáveis e radicais livres, os quais podem reagir com moléculas adjacentes e direta ou indiretamente, exercer uma grande variedade de efeitos indesejáveis nas células irradiadas. Os efeitos biológicos secundários

advêm da perda de função celular, mutações genéticas ou morte celular. Os efeitos biológicos indesejáveis dos raios X sobre os seres vivos são conhecidos desde o início do século passado. Logo após a descoberta dos raios X começaram a surgir suspeitas, rapidamente confirmadas, dos efeitos secundários da radiação nos trabalhadores profissionalmente expostos à radiação X, eritemas, perda da sensação, infeções, descamação, dor e morte prematura. [1]

Os efeitos biológicos da radiação ionizante sobre os seres vivos, são classificados segundo a dose absorvida como efeitos estocásticos ou determinísticos; classificados segundo o tempo de manifestação como efeitos imediatos ou tardios; e classificados segundo o nível de dano como efeitos somáticos ou genéticos. [1, 2]

O efeito estocástico conduz a uma transformação celular. Isto deve-se à alteração aleatória no ácido desoxirribonucleico (ADN) de uma única célula que continua a reproduzir-se. Quando o dano ocorre em células germinativas, podem ocorrer efeitos genéticos ou hereditários. Não existe um limite de dose, por isso, o dano pode ser causado por uma dose mínima de radiação. Tumores altamente malignos podem ser causados por doses baixas e outros benignos por doses altas. O dano é constante e independente da dose. No entanto, a probabilidade de ocorrência é uma função da dose. A gravidade de um determinado tipo de cancro não é afetada pela dose, mas sim, pelo tipo e localização da condição maligna. Os resultados até agora parecem indicar que, em indivíduos expostos à radiação ionizante, além de cancro e tumores malignos em alguns órgãos, não há nenhum outro efeito estocástico que é induzido pela radiação. [1]

O efeito determinístico leva à morte celular. Neste caso existe um limite de dose, mas os danos só aparecem a partir de uma determinada dose. A probabilidade de ocorrência e a gravidade do dano estão diretamente relacionadas com o aumento da dose. Geralmente aparecem num curto intervalo de tempo. A morte de um número pequeno de células de um tecido, resultante de exposição à radiação, normalmente não traz nenhuma consequência clínica observável. Para indivíduos saudáveis, dependendo do tecido irradiado, nenhum indivíduo apresentará dano para doses de até centenas ou milhares de miliSieverts. Acima de um valor de dose (limite), o número de indivíduos que manifesta o efeito aumentará rapidamente até atingir o valor unitário (100%). Isto acontece devido às diferenças de sensibilidade entre os indivíduos. [1]

Efeitos somáticos são aqueles que ocorrem no próprio indivíduo irradiado. Podem ser divididos em efeitos imediatos e efeitos tardios. Nos efeitos genéticos os danos provocados nas células que participam do processo reprodutivo de indivíduos que foram expostos à radiação, podem resultar em defeitos ou má formação em indivíduos da sua descendência. [1]

Os efeitos somáticos das radiações são aqueles que afetam apenas os indivíduos irradiados, não havendo transmissão para os seus descendentes. Os efeitos somáticos classificam-se em efeitos imediatos e tardios. Efeitos imediatos, que são aqueles efeitos que

ocorrem desde um período de horas até algumas semanas após a irradiação. E efeitos tardios são aqueles que ocorrem vários meses ou anos após a exposição à radiação. [1]

2.3 Efeitos agudos da radiação

Síndrome da irradiação de corpo inteiro surge se o órgão for exposto de forma maciça durante segundos ou minutos, ou seja, se houver exposição de área corporal total ou se houver irradiação por fontes de radiação externa permanentes (X, γ , neutrões). A irradiação interna não provoca manifestação completa da síndrome. A principal consequência da exposição aguda é o encurtamento da esperança de vida do organismo, dependendo da dose. Exposições a doses moderadas a graves (centenas a milhares de rads) são fatais. [3]

O tempo médio de sobrevivência é o tempo de sobrevivência de um organismo, e este depende da espécie e até do indivíduo. Sabe-se, no entanto, que a LD50/60, dose letal para 50% da população em 60 dias, assumindo que não há intervenção médica, é aproximadamente entre 2.5 – 3.0 Gy. [3]

Há três sistemas diferentes que podem resultar em morte se forem lesados. A principal causa de morte é a lesão de um sistema específico. A Tabela 1 mostra as doses e as respetivas consequências.

Tabela 1 – Doses e suas lesões.

Doses	Efeitos
Entre 1 e 10 Gy	morte por lesão do sistema hematopoiético (medula óssea): síndrome hematopoiética.
Mais de 10 Gy	morte por lesão gastrointestinal, em especial do intestino delgado: síndrome GI (Gastrointestinal).
Mais de 50 Gy	morte por lesão do SNC: síndrome do SNC (Sistema Nervoso Central).

Com doses altas, os síndromas sobrepõem-se.

Síndrome hematopoiética (entre 1 e 10Gy) leva à morte em 6 - 8 semanas para doses de 2Gy, para doses iguais ou superiores a 10Gy ninguém sobrevive (morte em 2 semanas). A morte ocorre por destruição da medula óssea, redução de glóbulos vermelhos e brancos e plaquetas, resultando em anemia e infeção.

Estádio prodrómico (algumas horas após a radiação): causa náuseas e vômitos.

Estádio latente (desde alguns dias até 3 semanas após a radiação): o número de células não varia muito. A pessoa parece e sente-se bem, mas na realidade as células estaminais da medula óssea estão a morrer e é cada vez menor o número de células maduras produzidas e de células circulantes.

Estádio de manifestação (entre 3 e 5 semanas): redução do número de células sanguíneas circulantes de todas as linhas causando citopenia, com conseqüente anemia e infeções.

O tempo de sobrevivência varia com a dose, como se pode ver na Tabela 2.

Tabela 2 – Tempos de sobrevivência de acordo com as doses.

Doses	Efeitos
Entre 1 e 3 Gy	a medula óssea é capaz de se repovoar o suficiente para manter o organismo vivo; grande percentagem da população recupera.
Entre 4 e 6Gy	há poucos sobreviventes.
Mais de 10Gy	ninguém sobrevive.

Síndrome GI (doses $\geq 10\text{Gy}$): ocorre devido à lesão do trato GI e do sistema hematopoiético. O trato intestinal (especialmente o intestino delgado) é danificado: as vilosidades perdem células de revestimento, o que leva a um decréscimo da absorção, desidratação e infeções sistémicas, devido à passagem de bactérias para circulação sanguínea, que por sua vez está pobre em leucócitos.

Sintomas: mal-estar, febre, NVD (Náuseas, Vômitos e Diarreia), desidratação, colapso circulatório, fadiga.

Síndrome neurovascular ($>50\text{Gy}$): provoca lesão das células da glia, alterações morfológicas, lesões vasculares, necrose da matéria branca, desmielinização (altera a velocidade de propagação). Os danos no SNC resultam de lesões vasculares que podem causar edemas (inchaço), vasculites (inflamações) e meningite. A morte será causada por aumento da pressão intracraniana.

Sintomas: tremores, NVD, letargia, confusão, perda de consciência, convulsões, ataxia, coma, morte.

Efeitos pulmonares (>5Gy): dependentes de tecidos muito vascularizados (células endoteliais e pneumócitos II): pneumonite, fibrose.

Efeitos cutâneos: alteração dos folículos pilosos (0,75Gy), epilação (3Gy), eritema (6Gy), descamação (10Gy), descamação com edema (20Gy). [3]

2.4 Efeitos crónicos da radiação

A radiação induz tumores: é carcinogénea. Após a descoberta dos raios X, foram reportados muitos casos de cancro na pele induzidos por radiação em trabalhadores radiológicos. A radiação em grandes doses e débitos é carcinogénea, o que não acontece nas baixas doses ocupacionais. Os riscos de exposição a baixos níveis são pequenos, mas desconhecidos. A taxa de incidência para o cancro induzido pela radiação é determinada pela diferença entre as ocorrências esperadas (grupo de controlo) e ocorrências verificadas na população irradiada.

Existe uma relação direta entre a radiação e o aparecimento de cancro, mas é difícil a contabilização do risco de aparecimento de neoplasias devido a:

- Período de latência longo e variável (5 a 30 anos)
- Cancro induzido por radiação ser igual a cancro espontâneo
- Efeitos variam de pessoa para pessoa (limiar não é o mesmo)
- Incidência normal de cancro é alta (20%)

Limitações da epidemiologia:

- Falta de grupos de controlo para muitos cancros;
- Períodos de observação insuficientes (cancros com períodos latentes longos)
- Uso de grupos de controlo impróprios; registos de saúde impróprios ou deficientes

A exposição crónica a radiação ionizante pode ocorrer em sobreviventes de bombas atómicas, pacientes expostos, pessoal ocupacional exposto e população que recebe alta dose de exposição de radiação de fundo.

Alguns dos cancros induzidos por esta radiação são cancros de leucemia, pele, tireoide, mama, pulmão e osteossarcoma.

$$Risco\ relativo = \frac{casos\ observados}{casos\ esperados}$$

O risco relativo é a fração entre a taxa de incidência de cancro para uma população exposta e a taxa de incidência esperada para esse mesmo cancro:

- O risco absoluto é expresso em número de casos/ 10^6 pessoas/rad /ano
- Excesso de risco = casos observados – casos esperados

As doses usadas em exposições ocupacionais e médicas são relativamente pequenas e os riscos são pequenos comparados com a ocorrência natural. Para uma dada exposição, a taxa de mutações em descendentes de pessoas irradiadas é muito menor do que em insetos. Não estão demonstrados os efeitos genéticos induzidos por radiação, apesar de terem sido demonstradas mutações em culturas de células humanas. Testes de irradiação em humanos demonstraram um aumento da incidência de translocações; não se detetaram aberrações adicionais nos filhos de sobreviventes de bombas atômicas.

A DGS (dose geneticamente significativa) permite avaliar a influência genética das baixas doses de radiação para populações inteiras. É uma dose calculada a partir das doses nas gónadas recebidas pela população inteira, tem em conta as contribuições esperadas desta população nas gerações futuras de crianças (número de crianças esperadas e sexo). A DGS assume que a dose recebida por todos os membros da população tem o mesmo efeito. A DGS anual de todas as fontes de radiação é aproximadamente 1.3 mSv. A maior contribuição vem da radiação de fundo natural, que é aproximadamente 1.02 mSv (raios cósmicos, exposição terrestre, radionuclídeos no interior do corpo). O radão contribui aproximadamente de 0.1 mSv e as fontes tecnológicas (médicas) de 0.2 mSv. Cerca de 2/3 da contribuição das fontes médicas para a DGS é atribuída às fêmeas e 1/3 aos machos, devido à localização dos ovários no pélvis, o que os coloca no feixe primário durante as radiografias.

A dose de duplicação é a dose de radiação necessária por geração para duplicar a taxa de mutações espontâneas (~6%). Considerando o potencial de cada indivíduo, se a população inteira for exposta a dose gonadal de 0.5 a 2.5Gy, haverá cerca de o dobro do número de mutações nos seus descendentes.

Lesões cromossómicas e mutações recessivas contribuem minimamente. As doses de radiação associadas a diagnósticos e exposições ocupacionais aumentam a dose gonadal para os irradiados, o que parece não provocar sério risco para os descendentes. [3]

2.5 Medição de dose

A dosimetria avalia quantitativamente a dose de radiação recebida pelo corpo. [4] Os dosímetros de filme consistem num pequeno filme ("pacote à prova de luz"), encerrado numa caixa de plástico. Após a utilização (15 dias a 1 mês), os filmes são revelados e comparados com filmes iguais impressionados com doses conhecidas, e mudados de seguida. As vantagens destes

dosímetros estão no facto de serem baratos, de fácil manuseamento e processamento e permitirem um registo permanente. [3]

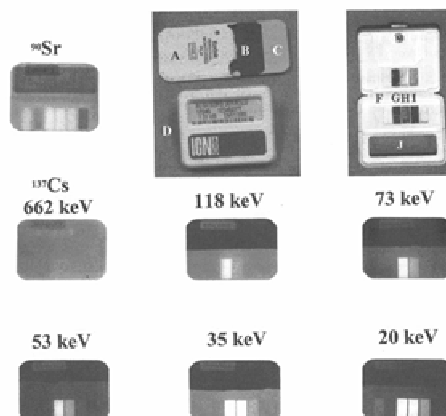


Figura 1 – Filmes dosimétricos

Os dosímetros termoluminescentes contêm cristais que, quando expostos a radiação ionizante, têm a capacidade de absorver e armazenar parte da energia incidente e de a libertar mais tarde sob a forma de luz (por ação de um agente excitador; calor do cristal que aquece). Têm a vantagem de serem reutilizáveis, muito mais sensíveis do que os filmes, mas mais caros e uma vez aquecidos apagam-se os registos. [3]



Figura 2 – Dosímetro termoluminescente.

Os dosímetros de bolso são os mais sensíveis. Providenciam leitura imediata mas necessitam de calibração diária. Só são capazes de detetar numa determinada gama, se for excedida, não fica registada. [3].



Figura 3 – Dosímetro de bolso.

No princípio de radioprotecção ALARA (*As Lowas Reasonably Achievable*) deve-se manter a exposição à radiação no mínimo possível, pois os valores da dose absorvida equivalente devem ser mantidos abaixo do nível máximo permitido. [3]

Existem três princípios de radioprotecção: tempo, distância e blindagem. O tempo gasto deve ser reduzido nas vizinhanças da fonte radioativa. A distância deve ser aumentada entre a fonte radioativa e indivíduo a proteger (lei do inverso do quadrado da distância). A blindagem utiliza material entre fonte de radiação e o ponto que se pretende proteger. A atenuação depende das propriedades físicas do material utilizado (número atómico, densidade, viscosidade). Para raios X comuns, os materiais mais utilizados são o chumbo e o betão. [3]

2.6 Importância da dosimetria

A dosimetria clínica tem por objetivo monitorizar a dose quando há exposição de pacientes e de profissionais de saúde à radiação nos diagnósticos quer em medicina ou nas terapias. Para funcionar como dosímetro de radiação, o dosímetro deve possuir pelo menos uma propriedade física que é função da quantidade dosimétrica medida e pode ser usada para a dosimetria da radiação com a calibração apropriada.

Em radioterapia é muito importante o conhecimento exato da dose absorvida pelos tecidos humanos, num ponto específico e a sua distribuição espacial, assim como a possibilidade de produzir a dose para um órgão de interesse no paciente. Neste sentido, a dosimetria *in vivo*, tem vindo a desempenhar um importante papel na confirmação da dose prescrita na radioterapia reduzindo as possibilidades de super e sub dosagem do volume tumoral. Em ambos os casos os efeitos podem significar a perda da hipótese de cura (sub dosagem) e aumento desnecessário da morbidade do paciente (super dosagem). [5]

Além destes aspetos a dosimetria *in vivo* é importante para o controlo da qualidade em radioterapia. Este controlo tem muitos aspetos que vão desde o paciente até ao aparelho a ser

usado e tem como princípio, garantir o tratamento adequado de um paciente, ou seja, garantir que a dose nas condições específicas do tratamento esteja correta, produzindo o menor dano possível aos tecidos sãos. [6]

Todas as etapas num processo de planeamento ou tratamento, são acompanhadas de incertezas nas quais podemos salientar as seguintes:

- Incertezas na localização e forma do volume-alvo;
- Falta de conformidade no algoritmo de cálculo de dose;
- Falta de conformidade na calibração do equipamento de tratamento;
- Movimentos involuntários do paciente;
- Variação da anatomia interna do paciente;
- Erros na preparação da máquina para o tratamento.

Nesta área, pode ser utilizada a dosimetria *in vivo* para identificar os desvios na administração de um tratamento e verificar e documentar a dose em estruturas críticas. Sistemas de dosimetria *in vivo* podem apresentar incertezas relativamente grandes, que devem ser conhecidas antes de sua utilização. A dosimetria *in vivo* é bastante útil em medições individuais em pacientes e deveria ser considerada em pelo menos, todas as primeiras sessões de tratamento, de todos os programas de controlo de qualidade.

Um bom dosímetro é caracterizado pela sua exatidão e precisão, linearidade, dependência da dose ou taxa de dose, a resposta em energia, a dependência direcional e a resolução espacial. No entanto, não existe um dosímetro que preencha todos estes requisitos, portanto os dosímetros e o sistema de leitura devem ser escolhidos, levando em conta as necessidades da situação da medição.

2.7 Dosímetro alanina/EPR

Como já vimos anteriormente, existem vários tipos de dosímetros, como várias formas. Atualmente, a dosimetria termoluminescente (TLD) é usada na maioria das vezes, já que os dosímetros TLD's apresentam pequenas dimensões e relativa facilidade nas calibrações, com a desvantagem de não fornecer a resposta imediatamente. Neste trabalho foi estudado e analisado o sistema de dosimetria por alanina/EPR que é uma técnica reconhecida internacionalmente como método dosimétrico padrão nas aplicações de altas doses. A alanina é um aminoácido tecido-equivalente, visto ter uma densidade aproximada à da água e não necessitar de correções de energia na gama de feixes terapêuticos típicos, apresentando um espectro de EPR bem resolvido (em altas doses) com um largo intervalo de linearidade permitindo assim a possibilidade de estimar a dose absorvida num determinado tecido após a exposição a uma radiação ionizante. A

alanina policristalina é usada como dosímetro de taxas de dose elevadas (HDR), podendo ser usada para taxas de dose de 10Gy ou mais, como dosímetro preciso para radioterapia. [1]

Ao expor a alanina a uma radiação ionizante, as suas propriedades naturais são alteradas, formando-se radicais livres ($CH_3CHCOOH$), que podem ser usados como uma medida da dose absorvida uma vez que provoca um comportamento paramagnético na molécula. Esta propriedade, aliada ao facto de a resposta paramagnética ser linear numa altíssima região de doses, permitiu classificar a alanina como um potencial dosímetro químico. [7, 8] Este sistema de dosimetria alanina/EPR tem ainda como vantagens o facto de ser um material barato, fácil de manusear, inerte, inócuo, fácil de se obter e a sua leitura não é destruída, pois permite uma nova análise em caso de dúvidas; muito pouca perda de sinal a longo prazo; a informação é cumulativa com a dose; não depende da energia envolvida quando irradiados e não depende da intensidade do sinal em relação à humidade e à temperatura. As maiores desvantagens deste sistema prendem-se com a impossibilidade de reutilização das pastilhas, o elevado custo do equipamento EPR e a dificuldade da leitura do sinal devido ao elevado ruído para dose mais baixas. Tendo por base os níveis estabelecidos e recomendados pelo protocolo de controlo de qualidade em radioterapia da Agência Internacional de Energia Atómica quer os dosímetros TLD quer os de alanina obedecem aos padrões definidos dentro do intervalo de doses onde são usualmente aplicados. [6]

Atualmente o dosímetro de alanina/EPR é testado em várias aplicações, que vão desde o mapeamento da distribuição da dose essencialmente em *fantomas* em braquiterapia até à monitorização de doses com altos níveis de exposição industrial.

2.8 Ressonância paramagnética eletrónica – EPR

EPR é uma técnica de espectroscopia que se aplica a materiais que possuem eletrões desemparelhados (materiais paramagnéticos). Quando as moléculas de um sólido exibem um paramagnetismo resultante de *spins* de eletrões desemparelhados, as transições podem ser induzidas entre estados de *spin*, pela aplicação de um campo magnético, seguida da aplicação de radiação eletromagnética, na gama de frequências das micro-ondas. O espectro de absorção resultante é analisado pela técnica de espectroscopia, que tem o nome de ressonância paramagnética eletrónica (EPR) ou ressonância de *spin* eletrónica (ESR). Esta é usada para identificar espécies químicas, como os radicais formados de uma molécula. [9]

Os espectros obtidos através da técnica EPR são normalmente caracterizados pelos parâmetros do Hamiltoniano de *spin*. Na perspetiva clássica, um eletrão pode ser considerado uma esfera carregada negativamente, a mover-se numa órbita circular em torno do núcleo, produzindo uma corrente circular na direção oposta ao movimento do eletrão. O eletrão possui

também um movimento de rotação em torno de seu próprio eixo, que resulta no aparecimento do *spin* eletrónico, $S = \frac{1}{2}$ que é uma quantidade de movimento angular: [10]

$$S = \sqrt{\frac{1}{2} \left(\frac{1}{2} + 1 \right)} \hbar = \frac{\sqrt{3}}{2} \hbar \quad (2.1)$$

Esta corrente produzida gera um campo magnético que é equivalente a um pequeno sistema de ímanes. Este íman pode ser colocado no centro do círculo e com orientação perpendicular ao plano da orbita. [11] O momento dipolo magnético, μ , caracterizado como propriedade relevante deste íman, é gerado pelo movimento orbital do eletrão e está relacionado com momento angular orbital, L , e com a massa do eletrão, m_e , da seguinte forma:

$$\mu = -\frac{e}{2m_e} \vec{L} \quad (2.2)$$

Esta relação pode ser simplificada, pois o parâmetro $\frac{e}{2m_e}$ é o chamado magnetão de Bohr, μ_B . Daí o facto de a relação ficar:

$$\mu = -\mu_B \vec{L} \quad (2.3)$$

É possível associar ao *spin* uma energia potencial magnética, que depende da orientação e do valor de μ :

$$U = \mu B = \pm \frac{1}{2} g \mu_B B \quad (2.4)$$

Um átomo com uma camada eletrónica incompleta possui um momento magnético orbital não nulo, o eletrão possui um momento cinético intrínseco, chamado de número quântico de *spin*, \vec{S} , que pode tomar os valores de $S = +\frac{1}{2}$, para estados de energia de *spin up*, e $S = -\frac{1}{2}$, para estados de energia de *spin down*.

No caso de termos vários eletrões num átomo, temos a necessidade de saber como se acoplam os momentos cinéticos. O acoplamento de *L-S* (*spin-órbita*) é a forma mais consistente entre momentos orbitais e de *spin*, para átomos não pesados. Neste processo há uma interação entre os momentos angulares orbitais dos eletrões, de forma a produzir um momento angular orbital total, \vec{L} , e por outro lado há uma interação entre os *spins* dos eletrões com o objetivo de

produzir um *spin* total, \vec{S} . Resumindo, os elétrons estão divididos em camadas com energias diferentes, sendo que em cada camada, o *spin* total e o momento angular são:

$$\hbar L = \hbar \sum_i l_i \quad (2.5)$$

$$\hbar S = \hbar \sum_i s_i \quad (2.6)$$

Em que l_i representa o momento angular orbital dos elétrons e o s_i representa o *spin* dos elétrons. Para uma camada cheia: $L = 0$ e $S = 0$. A interação é fraca entre o momento orbital e o *spin*, o que dá origem a um momento angular total, J . Este momento angular assume valores $L+S$; $L+S-1$; ...; $L-S+1$; $|L-S|$, sendo os valores próprios de L , S e J são dados por:

$$L^2 = \hbar^2 L(L+1) \quad (2.7)$$

$$S^2 = \hbar^2 S(S+1) \quad (2.8)$$

$$J^2 = \hbar^2 J(J+1) \quad (2.9)$$

Os respetivos momentos dos dipolos magnéticos, em função do magnetão de Bohr, $\mu_B = \frac{e\hbar}{2m_e}$, e sendo g o fator giromagnético, são:

$$\vec{\mu}_L = g_L \mu_B \vec{L} \quad (2.10)$$

$$\vec{\mu}_S = g_S \mu_B \vec{S} \quad (2.11)$$

Num material paramagnético, os momentos do dipolo magnético estão orientados aleatoriamente. Quando é aplicado um campo magnético externo sobre este, os momentos de dipolo tendem a orientar-se em torno da direção do campo. [12] A direção de rotação do *spin* que inicialmente era ao acaso torna-se a mesma ou a direção oposta ao campo magnético externo aplicado, \vec{B}_0 , como mostra a Figura 4.

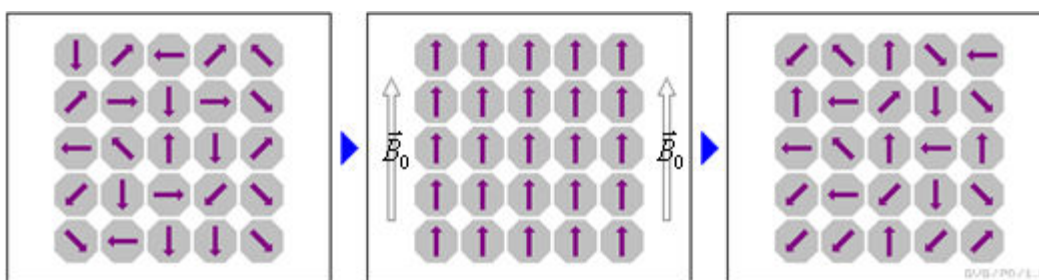


Figura 4 – Orientação dos spins do material paramagnético.

Como já referido, os estados de *spin up* e *spin down* apresentam energias diferentes que são dadas pelo Hamiltoniano. Na presença de \vec{B}_0 , o Hamiltoniano de um estado L e S é dado por:

$$H = \vec{\mu}_S \vec{B}_0 + \vec{\mu}_L \vec{B}_0 \quad (2.12)$$

Esta energia pode ser escrita em termos do momento magnético total J , da seguinte forma:

$$H = g_J \vec{\mu}_S J \vec{B}_0 \quad (2.13)$$

Sendo g_J o fator de Landé dado por:

$$g_J = 1 + \frac{J(J+1) + S(S+1) - L(L+1)}{2J(J+1)} \quad (2.14)$$

Quando se aplica um campo magnético, a linha espectral, que representa um nível energético, separa-se em duas ou mais linhas, ou níveis, chamando a este processo o efeito de Zeeman, que resulta do acoplamento L - S .

O sistema da EPR baseia-se na interação entre spins eletrónicos e campo magnético, podendo ser de quatro tipos: efeito de Zeeman eletrónico, o efeito de Zeeman nuclear, a interação hiperfina e a interação hiperfina isotrópica. [13]

O efeito de Zeeman, resultante do acoplamento L - S , é o desdobramento de uma linha espectral de um nível energético, em duas ou mais linhas (níveis), quando aplicado um campo magnético. O hamiltoniano desta interação é dado por:

$$H_1 = g\mu_B S_z \vec{B}_0 \quad (2.15)$$

Em que o campo magnético considera-se orientado segundo o eixo z , visto que, o momento magnético nessa orientação será de interesse para o hamiltoniano.

Outra interação é a do efeito de Zeeman nuclear que ocorre para os estados nucleares, devido ao momento angular intrínseco das partículas nucleares, na presença de um campo magnético. Associado ao momento angular nuclear I existe um momento magnético nuclear, com μ_N , sendo o magnetão nuclear:

$$\vec{\mu}_I = \frac{g_I \mu_N}{\hbar} \vec{I} \quad (2.16)$$

O hamiltoniano para este caso é dado por:

$$H_2 = g\mu_B \sum \vec{B}_0 I_z \quad (2.17)$$

Esta interação pode ser desprezada por ser muito mais fraca que a dada pela equação 2.13.

As interações magnéticas entre o núcleo e os eletrões em movimento no átomo são responsáveis pelos efeitos de estrutura hiperfina. No caso das orbitais S tem valor nulo, dado que a interação dipolo-dipolo se anula, devido à configuração orbital ser em forma de esfera. Neste caso o hamiltoniano é:

$$H_3 = -g\mu_B g_p \mu_B^n \left[\sum I_i \left(\frac{S}{r_i^3} \right) - 3 \sum \left(\frac{(I_i r_i)(r_i S)}{r_i^5} \right) \right] \quad (2.18)$$

- g_p - fator giromagnético do próton;
- I_i - *spin* nuclear equivalente de cada um dos núcleos;
- n - número de núcleos presentes;
- r_i - coordenada relativa entre os núcleos e o eletrão.

Por último, a interação hiperfina isotrópica, também chamada de interação de Fermi, ou interação de contacto, depende da densidade eletrónica sobre o núcleo, $|\Psi(0)|^2$, e da contribuição dos eletrões de camadas "s". Se só estiver esta interação envolvida, a constante de separação hiperfina [14], A_{iso} , que corresponde à interação do *spin* com cada um dos núcleos, pode ser calculada da seguinte forma:

$$A_{iso} = \frac{8\pi}{3} g\mu_B g_n \mu_B^n |\Psi(r_i = 0)|^2 \quad (2.19)$$

E o hamiltoniano é:

$$H_4 = A_{iso}(I_i S) \quad (2.20)$$

A técnica de EPR conjuga transições entre níveis de energia, de forma a obter as linhas espectrais do material que se pretende estudar, de acordo com um campo magnético variável, que é perpendicular ao campo magnético \vec{B}_0 , em que a frequência é tal que a energia dos fótons incidentes é a necessária para promover a transição. Emitindo fótons de igual frequência e variando o campo magnético, as transições acontecem a valores diferentes de \vec{B}_0 .

A ressonância ocorre quando o sistema magnético é excitado através de absorção de micro-ondas incidente de acordo com a seguinte equação:

$$h\nu = g\mu_B \vec{B}_0 + A_{iso} I_z \quad (2.21)$$

A radiação micro-ondas induz a transição das populações de eletrões de níveis de energia mais baixos para níveis de energia mais altos. São enviados fótons de uma determinada energia fazendo variar a campo magnético externo. Quando há uma diferença de energia entre os estados possíveis, com igual energia dos fótons, os eletrões absorvem essa energia e passam para um estado excitado de energia (nível de energia superior). Para além de aplicar um campo magnético, é também necessário proporcionar um campo magnético que atue na amostra e que seja perpendicular ao outro, com frequência ν .

Quando a condição de ressonância não é satisfeita, ou seja, estando fora da zona de ressonância, os fótons não têm a mesma frequência para se darem as transições entre níveis, o que torna a amostra totalmente transparente aos fótons.

Aumentando-se a potência de micro-ondas, de modo a que os níveis de energia mais altos sejam iguais a níveis de energia mais baixos, não haverá absorção de energia, havendo um decréscimo na intensidade do sinal EPR e o sistema de *spin* satura. [11] Para a técnica de EPR, é usado um campo magnético variável de 1 a 5 kG, a frequência usada mais comum é a micro-ondas entre os 8 e 10 GHz (banda X), sendo que esta possui as condições para que ocorra ressonância.

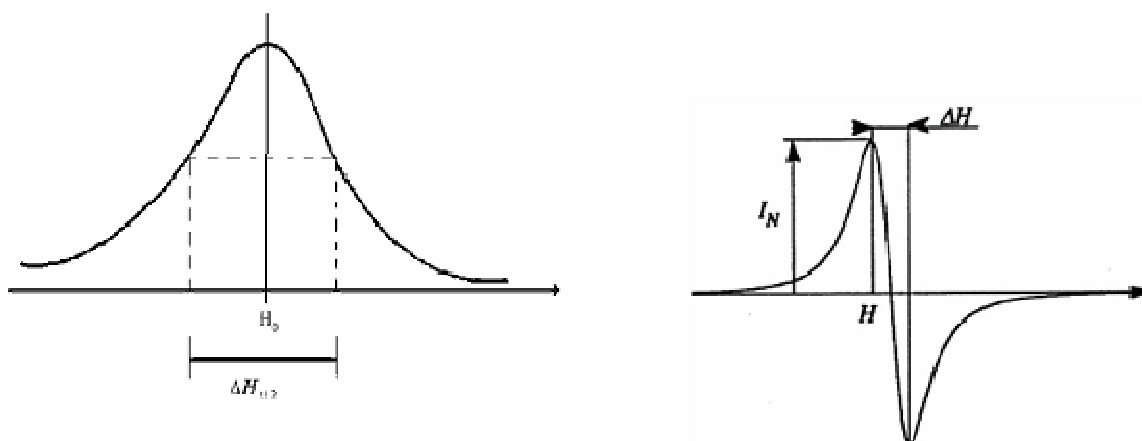


Figura 5 - Espectro típico de EPR (à esquerda) e respetiva derivada (à direita).

O sinal EPR pode ser caracterizado pelo valor do campo central, H , pela intensidade, I_N , ou pela largura a meia altura, ΔH . Através do valor de H obtemos o valor de g que vem expresso em Hz /G:

$$g = 0.71448331 \times 10^6 \times \frac{\nu_0}{H} \quad (2.22)$$

A largura a meia altura está relacionada com distribuição de valores de g e com a interação hiperfina. A intensidade I_N está relacionada com a densidade total de spins, N_{spins} . Com estes três parâmetros, a densidade total de spins pode ser dada por:

$$N_{spins} = K \frac{I_N \Delta H^2 H}{G_m H_{mod} \sqrt{P}} \quad (2.23)$$

sendo:

- K a constante obtida por calibração com uma amostra de DPPH (*Diphenylpicrylhydrazyl*);
- I_N a intensidade do sinal;
- ΔH a largura a meia altura do sinal;
- H o valor campo central do sinal; [4]
- G_m o ganho da medida;
- H_{mod} a amplitude do campo magnético de baixa frequência;
- P a potência de micro-ondas.

2.9 Espectrómetros EPR

Geralmente os espectrómetros de EPR operam a frequência constante com um campo magnético a variar linearmente na região de interesse. Os elementos básicos de um espectrómetro EPR são essencialmente uma fonte de micro-ondas de frequência constante e amplitude variável, uma ponte micro-ondas, permitindo aplicar à amostra a energia das micro-ondas, um campo magnético homogéneo e estacionário (para provocar o desdobramento de Zeeman), um campo a.c. (corrente alternada) sobreposto ao campo estacionário para permitir o varrimento contínuo da zona de absorção da amostra, um sistema de deteção para medir a energia eletromagnética absorvida e um registador.

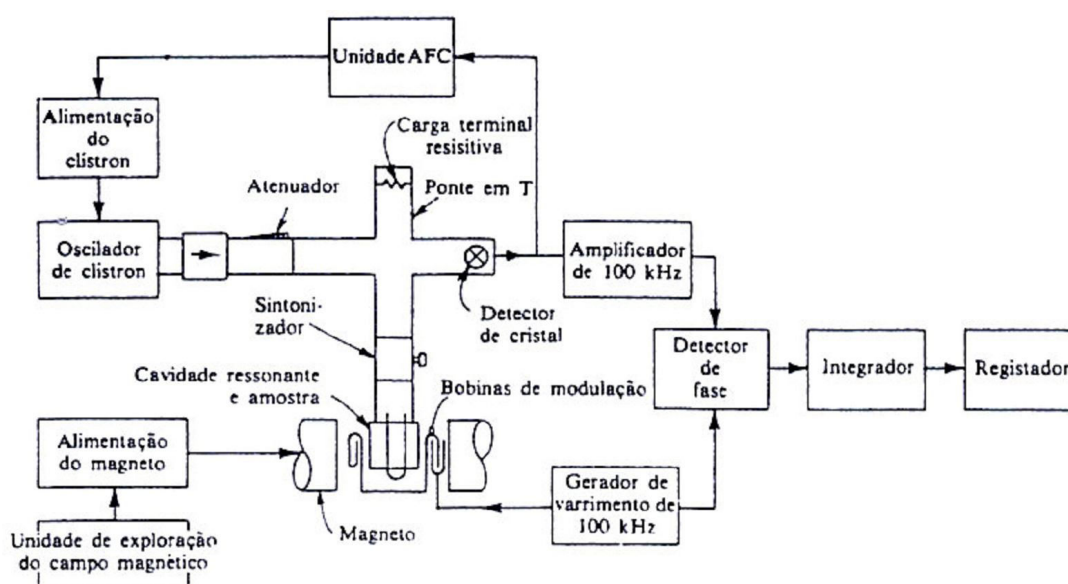


Figura 6 - Esquema do espectrómetro EPR. [15].

O equipamento é basicamente composto pelas seguintes unidades:

Eletroímã com fonte de alimentação e sistemas reguladores e de medida do campo magnético.

Gerador de micro-ondas (com válvula *Klystron*) com fonte de alimentação, unidade de estabilização de frequência (um atenuador que controla os níveis de energia no campo de micro-ondas) e potência.

Célula de absorção que é uma cavidade ressonante (onde a radiação de micro-onda é concentrada), obtida com uma secção de guia de onda fechada, em que o comprimento é determinado pela frequência de radiação. É nesta cavidade que é colocada a amostra. Na parede que liga a guia de onda à cavidade, existe uma pequena abertura designada de íris, que controla a quantidade de radiação que penetra na cavidade. Esta é altamente condutora, possibilitando a

formação de ondas eletromagnéticas estacionárias. Assim, para que a condição de ressonância seja atingida, a frequência do oscilador de micro-onda e a cavidade ressonante devem estar sintonizadas. Podem ser usadas vários tipos de cavidades ressonantes em medições de EPR.

- Sistemas de processamento e registo do sinal de EPR;
- Dispositivos para medidas em diferentes temperaturas. [4]

A amostra é introduzida na cavidade por um tubo para que a sua posição coincida com o máximo de campo magnético, permitindo a máxima absorção na ressonância. Se o campo magnético for variado de forma a levar os eletrões da amostra à ressonância, parte da radiação presente na cavidade é absorvida pela amostra, provocando uma alteração na interação da cavidade com o guia de onda, de forma que parte da potência de radiação é refletida de volta e enviada, através do circulador, para o detetor, que converte essa radiação refletida numa corrente elétrica mensurável.

Uma medida efetuada com EPR é realizada mantendo-se a frequência de micro-ondas constante e variando-se o campo magnético aplicado: variando-se a separação entre os níveis de energia até que haja uma relação entre a diferença energética entre esses níveis e o quantum de radiação. Os espectrómetros de EPR mais modernos atingem uma sensibilidade de cerca de 10^9 spins por mT ($1T = 10^{-4}$ Gauss) em condições *standard*. [4, 13]



Figura 7 - Espectrómetro EPR (Bruker ESP 300) utilizado na medição das doses absorvidas pela alanina, do Departamento de Física da Universidade de Aveiro.

As amostras para EPR podem ser líquidos, sólidos, soluções e até mesmo gases podem ser examinados. São necessárias apenas pequenas quantidades, os tubos porta-amostras geralmente têm diâmetro de alguns milímetros. Os tubos porta-amostras são geralmente feitos de quartzo e não de vidro, devido ao facto do quartzo não conter iões de ferro, uma vez que estes

interviriam no resultado final esperado do espetro. Isto significa que o quartzo não tem sinal de EPR.

2.10 Níveis de energia e espetro EPR da alanina

A alanina é um dos vinte aminoácidos presentes na natureza. Trata-se de um dos aminoácidos codificados pelo código genético e pode existir em duas formas isométricas: D - alanina ou L - alanina, que ocorrem naturalmente, ou na mistura de ambas, sendo as mais usadas na dosimetria a L - e a DL -. A alanina tem como funções converter a glucose do corpo em energia, eliminar o excesso de toxinas deste e protege as células durante uma intensa atividade aeróbia (corpo desgasta as proteínas musculares com o intuito de libertar energia). [13] Neste trabalho foi utilizada a DL - alanina. A sua fórmula é $CH_3CH(NH)_2COOH$ que está representada na Figura 8.

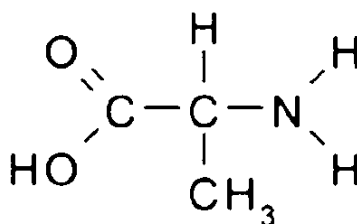


Figura 8 - Estrutura molecular da alanina.

Quando irradiada, as propriedades naturais da alanina são alteradas, formando-se radicais livres que dão à alanina um carácter paramagnético. Ao sujeitar-se o dosímetro de alanina à cavidade da EPR, este fica sujeito a um campo magnético constante, e as transições entre níveis de energia ocorre devido à aplicação de um campo magnético variável. O dosímetro encontra-se numa cavidade ressonante, que permite detetar a absorção de energia por parte dos radicais e sabe-se que a absorção de energia é proporcional ao número de momentos magnéticos existentes. [13]

Colocando o dosímetro de alanina na cavidade ressonante da EPR, este fica sob ação de um campo magnético constante. No entanto, quando se varia este campo magnético são provocadas transições entre níveis de energia, sendo então possível detetar a absorção de energia por parte dos radicais livres. Estas transições obedecem à relação:

$$h\nu = E_2 - E_1 \tag{2.24}$$

A condição de ressonância do momento magnético de um radical livre é dada por:

$$h\nu = 2\mu B_0 \tag{2.25}$$

onde:

- μ é o dipolo magnético;
- B_0 o campo magnético.

O momento magnético do radical livre é excitado e passa para um nível superior de energia, ao entrar em ressonância.

Durante muitos anos pensou-se que a alanina formava apenas só um tipo de radical, contudo verificou-se que existe a formação de três tipos de radicais, dois deles contribuindo para cerca de 90 a 95% do sinal obtido.

O primeiro radical identificado, R1, chamado de radical de alanina estável ou SAR (*Stable Alanine Radical*) [16], é formado através da libertação de um protão que provém do carbono (C_2), resultando num sinal EPR proveniente da interação do eletrão desemparelhado. O segundo radical, R2, resulta de uma interação hiperfina do protão do grupo metilo com três permutas não equivalentes com protões do grupo amino. [16] Este grupo não possui rotação livre mas os protões estão situados em posições que são determinadas pela difração e neutrões. Por fim o terceiro radical, R3, ainda pouco se sabe. Resulta de duas tensões hiperfinas, ambas com uma característica que é a ligação entre o eletrão desemparelhado e a rotação espontânea do grupo metilo, resultando na adição de um protão ao grupo carboxilo. [16] É provável que este radical possa ser o responsável pelo ruído do sinal de EPR, sendo um dos condicionantes na extração do sinal EPR para baixas doses, mas ainda não existem certezas em relação a este facto.

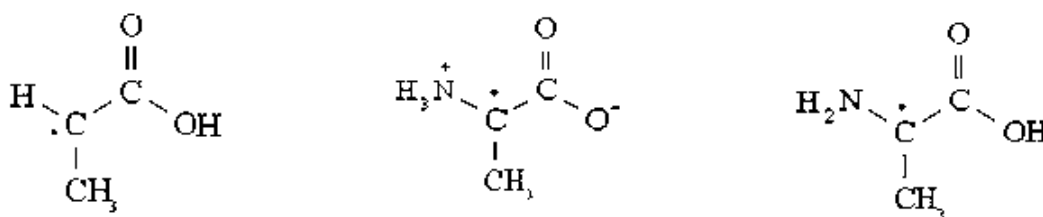


Figura 9 - Três radicais livres formados quando a alanina é irradiada. Da esquerda para a direita, estão dispostas as estruturas R1, R2 e R3.

2.11 EPR aplicado à alanina

Nos espetros de EPR da alanina irradiada, é considerando apenas o radical R1, e observa-se que os quatros núcleos de hidrogénio possuem a mesma constante de interação hiperfina, devido ao facto da temperatura ambiente e a agitação térmica provocada pelo eletrão nos núcleos serem semelhantes. A interação do eletrão desemparelhado na alanina irradiada é

restringida a quatro prótons, três do grupo metilo e o próton do carbono, isto porque o ^{12}C não possui *spin* próprio. A função de onda do eletrão desemparelhado é equivalente à de um eletrão numa orbital *s*, com um núcleo de *spin* total equivalente a 2, pois os quatro prótons são equivalentes. O resultado, para as orbitais *s*, é uma onda esférica onde a interação dipolo-dipolo se anula, logo $H_3 = 0$, devido ao Hamiltoniano ser nulo:

$$\int \Psi_s^* H_{d-d} \Psi_s d^3r = 0 \quad (2.26)$$

Em que o Hamiltoniano total é a soma dos hamiltonianos referidos anteriormente:

$$H = H_1 + H_2 + H_3 + H_4 \quad (2.27)$$

Uma vez que $H_3 = 0$ e H_2 é desprezado, e considerando que, devido ao campo magnético externo, o *spin* eletrónico está orientado preferencialmente na direção arbitrária *z*, obtém-se o Hamiltoniano total:

$$H = g\mu_B S_z + A_{iso} \sum I_{iz} S_z \quad (2.28)$$

em que *A* é a constante de interação hiperfina e *I* o *spin* nuclear equivalente. Este Hamiltoniano corresponde à alanina na forma cristalina pura. Considerando que $S_z = \pm 1/2$ e $I_z = \pm 2, \pm 1, 0$, os níveis de energia possíveis para este Hamiltoniano estão representados na figura abaixo.

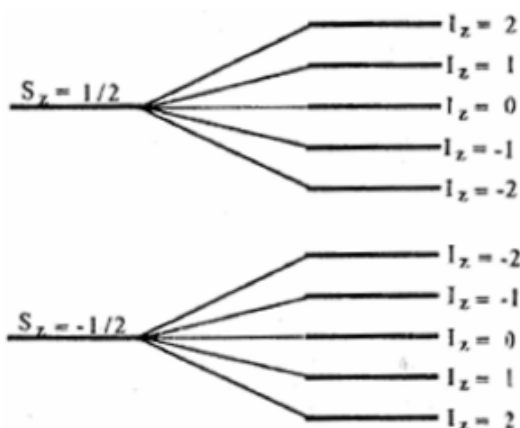


Figura 10 - Níveis de energia correspondentes ao eletrão desemparelhado ao interatuar com os quatro prótons e o campo magnético externo, descritos pela equação 2.28.

Da análise da figura podemos verificar que existem cinco transições permitidas, uma para cada valor de I_z em que $\Delta S = 1$ e $\Delta I = 0$. Induzindo a transição entre níveis, observam-se cinco linhas espectrais características da alanina irradiada, sendo estas obtidas a partir de um

campo magnético variável perpendicular ao campo B_0 , cuja frequência é adequada a que a energia dos fótons incidentes seja a necessária para promover a transição. O Hamiltoniano total corresponde à alanina cristalina, apesar de permitir descrever as cinco linhas espectrais. Para a alanina cristalina, as linhas dependem da orientação dos cristais relacionadas com o campo magnético.

As intensidades das linhas espectrais estão relacionadas pelo número de combinações distintas de *spins* nucleares que resultam num dos valores de I_z . Deste modo podemos obter:

- $I_z = 2$ de uma só forma, os quatro estão alinhados;
- $I_z = 1$ de quatro formas, três estão alinhados e um desalinhado;
- $I_z = 0$ de seis formas.

Assim, as intensidades das linhas estão na relação 1:4:6:4:1. [17]

2.12 Reconstrução teórica do espetro da alanina

Em relação ao radical R2 não existem medidas conclusivas. Considera-se um modelo relativamente similar ao do radical R1, com cinco transições, numa espécie de *shift* de cada uma relativa ao radical R1, para campos magnéticos mais altos (entre 8 e 12 Gauss).

Para o cristal de alanina, as linhas dependem da orientação dos cristais em relação ao campo magnético. No entanto, como neste trabalho foi utilizada alanina amorfa, os espetros não correspondem a nenhuma direção particular, pois todas as direções são equivalentes. Apesar desta formulação simples, o sinal de EPR da alanina irradiada apresenta complexidade. O uso da medida da intensidade pico-a-pico, referente ao pico central do espetro de EPR para determinar a dose de irradiação, apresenta enormes erros em situações de baixa dose e em espetros com muito ruído, pois é usual medir a intensidade considerando apenas um único centro paramagnético. [13]

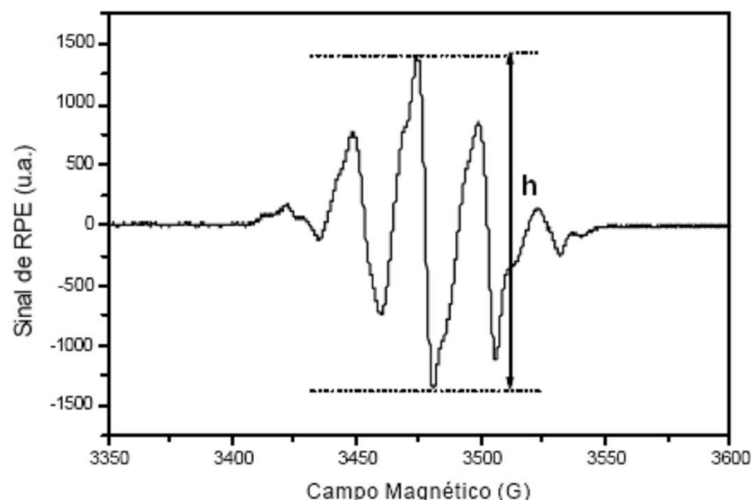


Figura 11 - Gráfico da medida da intensidade pico-a-pico do espectro da alanina. [4]

Por causa da presença do radical R2 verificou-se que cada uma das cinco linhas do espectro de EPR, se desdobrava em duas e assim o espectro da alanina pode ser melhor simulado, tendo em conta a existência dos radicais R1 e R2, cujas contribuições são, a existência de dez picos observados por EPR. [17, 18] Deste modo, atualmente o espectro da alanina irradiada é considerado como um conjunto de cinco linhas, em que cada uma se desdobra em duas. Este espectro, que é de difícil reconstrução, é modulado teoricamente a partir do espectro experimental de EPR, que representa uma probabilidade entre dois níveis de energia, podendo ser matematicamente representado por uma lorentziana ou gaussiana, dependendo da largura a meia altura (o que traduz um sinal mais "cristalino" ou mais "amorfo", respetivamente). Como foi utilizada alanina amorfa, os picos têm uma largura maior, logo deve fazer-se o ajuste a dez Gaussianas que representarão as dez transições verificadas por EPR (cinco picos duplicados). Como o sinal obtido diretamente pelo aparelho de EPR é uma derivada e as funções derivadas têm um ajuste matemático muito sensível a flutuações numéricas, foi utilizado o sinal integrado. [4] Depois do ajuste, a reconstrução final do sinal, efetuou-se com o método de *Levenberg-Marquadt* através dos softwares *OriginLab* e *PeakFit*.

CAPÍTULO 3. Procedimento Experimental

3.1 *Fabrico dos dosímetros*

Os dosímetros de alanina foram fabricados a partir da alanina em pó, *DL-Alanine* produzida pela *Sigma Aldrich* (ref. A7502- *Batch* #104k0123) com uma pureza de 99%.

Colocou-se a alanina pura em cápsulas plásticas, ou seja, dosímetros 100% alanina, com cerca de 4.9 mm de diâmetro e 10 mm de comprimento. O uso de cápsulas, além de facilitar o manuseamento dos dosímetros, também tem a vantagem de proteger a alanina hermeticamente, visto que esta poderá estar sujeita a alterações em contacto com agentes exteriores.



Figura 12 - Cápsulas de alanina.

3.2 *Curva de Calibração*

A curva de calibração relaciona a densidade de *spins* num dosímetro irradiado com a respetiva dose de irradiação. Para a realização da curva de calibração foi usado um *fantoma* composto por quatro placas de água sólida, sobrepostas, e no topo uma placa de cera, que serve para simular a zona cirúrgica e estimar a dose em determinados pontos, onde foram colocadas as cápsulas de alanina.

Fizeram-se 15 medidas com este *fantoma*, num intervalo de valores de dose de interesse entre 1Gy e 37,5Gy, para a realização da curva de calibração. Esta curva de calibração pode ser usada em praticamente todo o tipo de análise na radioterapia, desde que as condições de aquisição do sinal de EPR sejam as mesmas.

3.3 Escolha de parâmetros na aquisição de sinal EPR

A otimização dos sinais de EPR a partir dos diferentes parâmetros de aquisição foi estudada em trabalhos anteriores, através da variação de cada parâmetro e do cruzamento de dados. Também foi analisado o sinal da alanina variando os mesmos parâmetros que podem dificultar a obtenção de um bom resultado na medida. [4]

Os principais parâmetros utilizados no equipamento EPR são a modulação de amplitude, modulação de frequência, o tempo de conversão e a potência e a potência micro-ondas. [4]

Fazendo uma análise ao comportamento da alanina em trabalhos anteriores, constata-se que à medida que a amplitude vai aumentando, há um aumento da intensidade de sinal, embora se possa perder a estrutura fina do espectro. Por este motivo, normalmente utilizam-se valores baixos para a modulação de amplitude. Em relação à modulação em frequência, o seu aumento não traz uma melhoria significativa do sinal, mas permite obter menos ruído do sinal, principalmente em baixas doses. Verifica-se também uma pequena perda de resolução com o aumento da modulação de frequência, por isso, usa-se normalmente um valor de frequência não muito elevado. Com o aumento do tempo de conversão há uma diminuição do ruído, permitindo obter um sinal normalmente mais limpo. A fim de garantir a mínima flutuação possível, foi escolhido um valor elevado para o tempo de conversão. Em geral para se obter um bom sinal de amplitude, deve-se aumentar a potência de micro-ondas, a modulação de amplitude ou o tempo de conversão. O aumento de potência micro-ondas possui um senão, relacionado com um excessivo aumento na potência de micro-ondas que pode levar a uma distorção do sinal de EPR. O valor típico aconselhável, neste caso é 4,99 mW. [4, 13, 19]

Tabela 3 - Parâmetros de aquisição da EPR para a curva de calibração

<i>Parâmetros</i>	<i>Valor</i>
Frequência de micro-ondas	9.66(2112) GHz
Potência de micro-ondas	4.99 mW
Atenuação das micro-ondas	16 dB
Campo central	3450 G
Largura do campo magnético	200 G
Modulação da frequência	12.50 Hz
Modulação de amplitude	1.07 GHz
Ganho recebido	1×10^5
Constante de tempo	163.84 ms
Tempo de conversão	20.48 ms
Resolução do eixo do campo	2048
Número de scans	15

Após o ajuste das várias bandas teóricas, é possível obter os parâmetros necessários para calcular a densidade de *spins* obtida fazendo-se a soma das diversas contribuições individuais.

CAPÍTULO 4. Tratamento de dados e Discussão de resultados

4.1 Processo de reconstrução do Espectro

Devido aos equipamentos de EPR serem sensíveis, os resultados que se medem ou analisam são diretamente influenciados. Geralmente, para qualquer dose, baixa ou relativamente alta, o sinal gerado pelo equipamento EPR possui duas componentes de ruído. Uma componente de alta-frequência associada à eletrónica do equipamento e, outra de baixa frequência proveniente do acoplamento da cavidade de ressonância com o sistema de medida, que fomenta uma distorção na linha de base do sinal (*baseline*). Além disso pode existir um sinal de fundo na alanina não irradiada (*background*) proveniente do processo de fabricação dos dosímetros. [4]

No caso de um dosímetro de alanina irradiado a baixa dose (1 Gy), obtém-se um sinal pouco definido, em que as cinco linhas espectrais duplamente desdobradas são muito pouco perceptíveis, apresentando um enorme ruído.

Por outro lado, quando o dosímetro de alanina é irradiado a alta taxa de dose (cerca de 40 Gy), obtém-se um sinal bem definido e, neste caso são visíveis as cinco componentes principais duplamente degeneradas.

Para minimizar os efeitos indesejáveis de ruído ou de eventuais sinais nativos na *baseline* (cavidade + tubo) e no *background* (alanina não irradiada), foi efetuado um procedimento simples de aquisição do sinal de EPR, seguindo os seguintes passos:

- (a) Sinal do tubo porta-amostras vazio.
- (b) Sinal do dosímetro de alanina não irradiado.
- (c) Obter o sinal nativo do dosímetro de alanina não irradiado ($c=b-a$).
- (d) Sinal “em bruto” do dosímetro de alanina irradiado.
- (e) Obter sinal nativo do dosímetro de alanina irradiado ($e=d-a-c$). [4]

Após se obter um espectro nativo do dosímetro de alanina irradiado, efetua-se a integração do sinal de forma a determinar os parâmetros relevantes para o cálculo da densidade de *spins* existentes na amostra, tendo a vantagem de se obter mais facilmente um ajuste teórico correto e muito preciso das bandas espectrais correspondentes às transições de *spin*. Esta integração é efetuada com a ajuda do programa, já referido anteriormente, *OriginLab*.

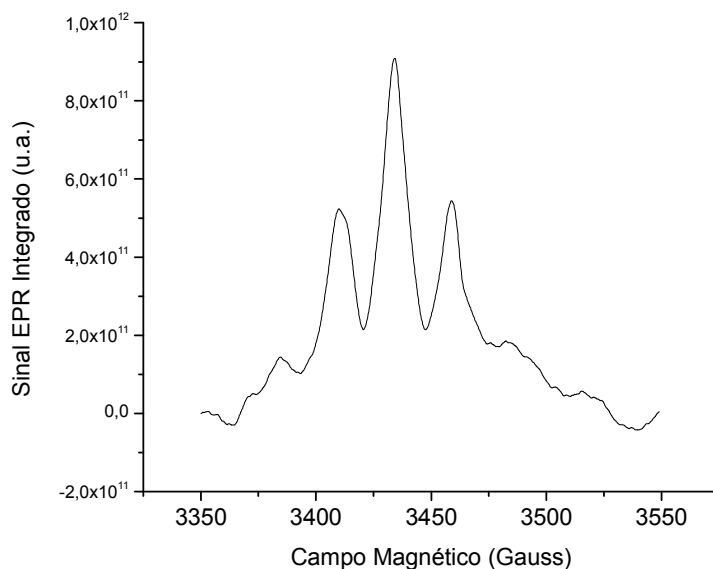


Figura 13 - Espectro integrado do sinal de EPR da figura anterior.

De seguida, com a ajuda do programa *PeakFit* e, com base nos valores integrados, procede-se à identificação dos cinco picos duplamente degenerados (os dez picos individuais) que constituem o sinal, obtendo-se também os parâmetros essenciais ao cálculo da densidade de spins, $I_N, \Delta H^2, H$, através do ajuste teórico das dez bandas do espectro integrado, sendo um ajuste gaussiano, devido ao facto de tratar-se de material amorfo o que faz os sinais serem longos, pois o material amorfo tende a alargar os sinais correspondentes às transições entre níveis de energia. [4, 13, 19]

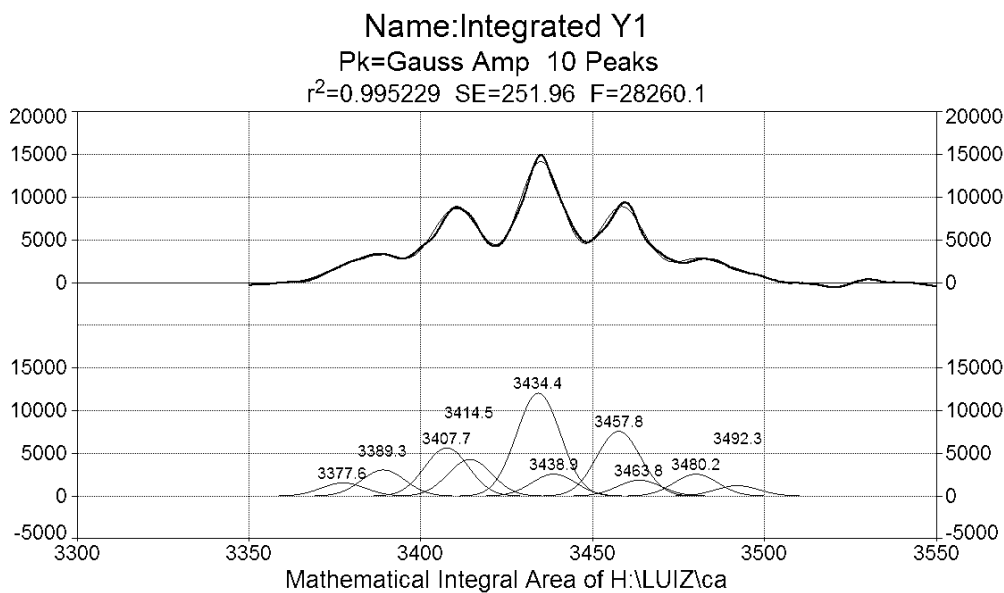


Figura 14 - Ajuste teórico das dez bandas do espectro integrado, com o *PeakFit*.

Este ajuste é feito devido ao conhecimento que temos das relações de intensidade entre os cinco picos (1:4:6:4:1), bem como conhecermos o valor de g de cada um dos cinco picos do principal radical da alanina e, fixando estes parâmetros, pode garantir-se uma relativa igualdade de condições a nível de ajuste para todas as amostras.[4]

Em relação ao segundo radical da alanina, utiliza-se a separação espectral em relação às bandas do primeiro radical que é entre 8 e 12 G (Gauss), no máximo, como critério para o ajuste relativo às intensidades. Estes valores (entre 8 e 12 G) para a separação são observados experimentalmente, visto que, não existe nenhuma teoria científica que explique.[4, 19]

Por fim, faz-se a integração dos dez picos, a partir dos valores encontrados com o intuito de se obter um sinal com comportamento igual ao sinal obtido por EPR, que é de facto uma derivada. A figura seguinte mostra que é possível fazer a comparação entre os valores experimentais e o ajuste teórico.

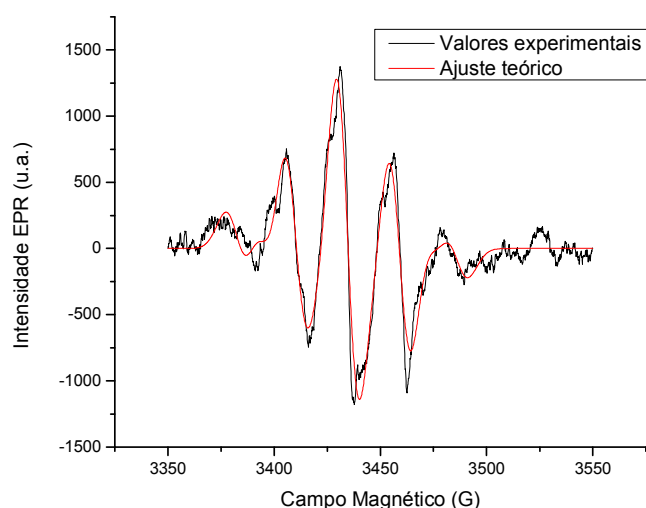


Figura 15 : Comparação do ajuste teórico com os valores obtidos.

Sabe-se que a reconstrução teórica do sinal de EPR é sempre efetuada de acordo com a equação da densidade de *spins* onde se obtém a densidade de radicais formados, no entanto, deve-se procurar os melhores valores para as várias variáveis da equação devido às interações a que estas estão sujeitas.

4.2 Curva de calibração

A parte experimental foi realizada no IPO - Porto e consistiu, numa primeira abordagem, na construção de uma curva de calibração para este método dosimétrico, associado ao tipo de

equipamento radioterapêutico em utilização. Esta curva de calibração relaciona a densidade de *spins* num dosímetro irradiado com a respetiva dose de irradiação. Para tal recorreremos a um equipamento de radioterapia de alta dose. O equipamento usado, visível na Figura 16 foi o acelerador linear de eletrões, *Varian – Clinac 2100C*, tendo-se efetuado previamente um plano dosimétrico de tempo de exposição de forma a corresponder às doses pretendidas.

As figuras seguintes mostram a localização dos dosímetros no campo 10x10 cm durante a irradiação para a curva de calibração.

No campo 10x10 cm existem nove locais possíveis de colocação dos dosímetros, e quatro fora deste que se identificam na Figura 17 como os pontos de dez a treze (apenas variam nas posições de x).

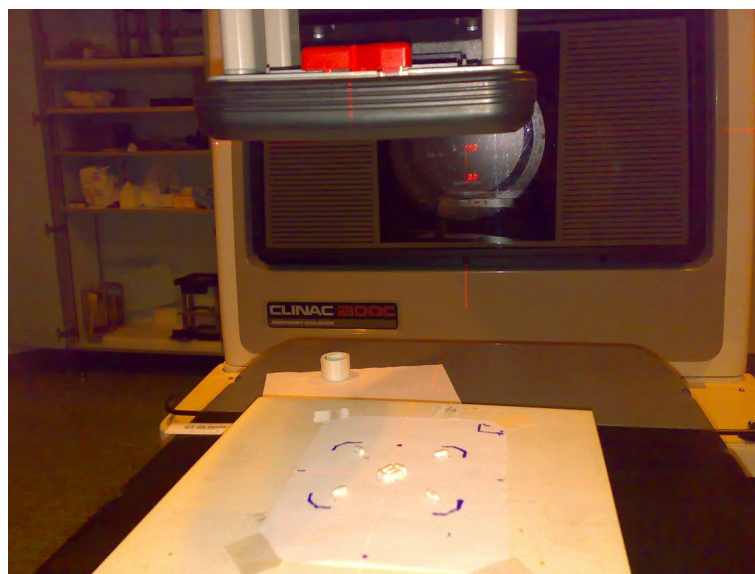


Figura 16 - Acelerador linear de eletrões da *Varian – Clinac 2100C*.

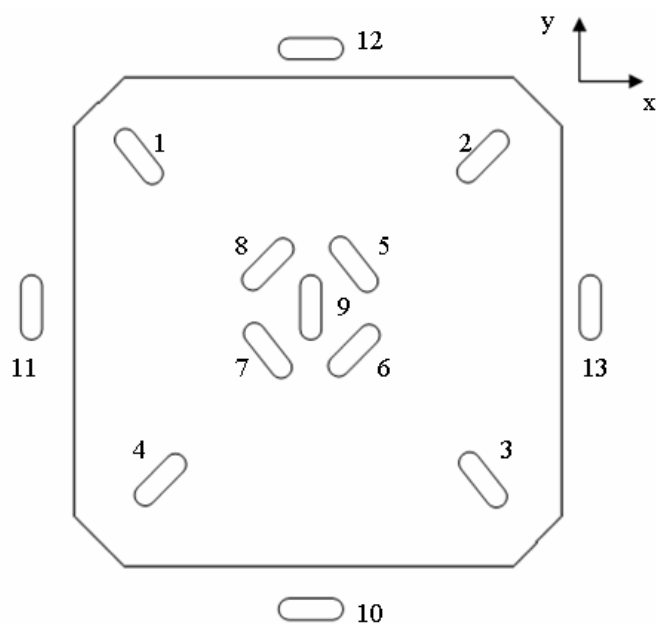


Figura 17 - Esquema do campo 10x10 irradiado com as diversas posições das cápsulas de alanina.

Visto que a resposta da alanina à irradiação não depende do tipo de radiação, dependendo apenas da quantidade total de energia absorvida, a curva de calibração obtida pode ser, em geral, aceite como uma relação entre a densidade de *spins* na alanina e a dose. Desta forma, esta curva de calibração pode ser usada em praticamente todo tipo de análise na radioterapia desde que as condições de aquisição do sinal de EPR sejam as mesmas.

A análise para a determinação teórica da dose foi realizada como já referido anteriormente. Foi efetuada a média dos dois dosímetros de cada valor de dose para o posterior cálculo do valor da densidade de *spins*. De notar que o valor final da média dos dois dosímetros é normalizado à massa dos mesmos.

Foram calculados os valores para a densidade de *spins*, através dos parâmetros I_N , ΔH^2 e H , obtidos a partir do ajuste teórico no *Peakfit* e através da equação 2.23, sendo G_m , H_{mod} e P parâmetros definidos.

Uma vez calculada a densidade de *spins*, determinou-se o gráfico para a curva de calibração e a relação linear entre a densidade de *spins* e a dose planeada.

Para os cálculos foi usada diretamente a relação $\frac{N_{\text{spins}}}{K}$ (uma vez que K é uma constante). O Gráfico 1 mostra a curva de calibração.

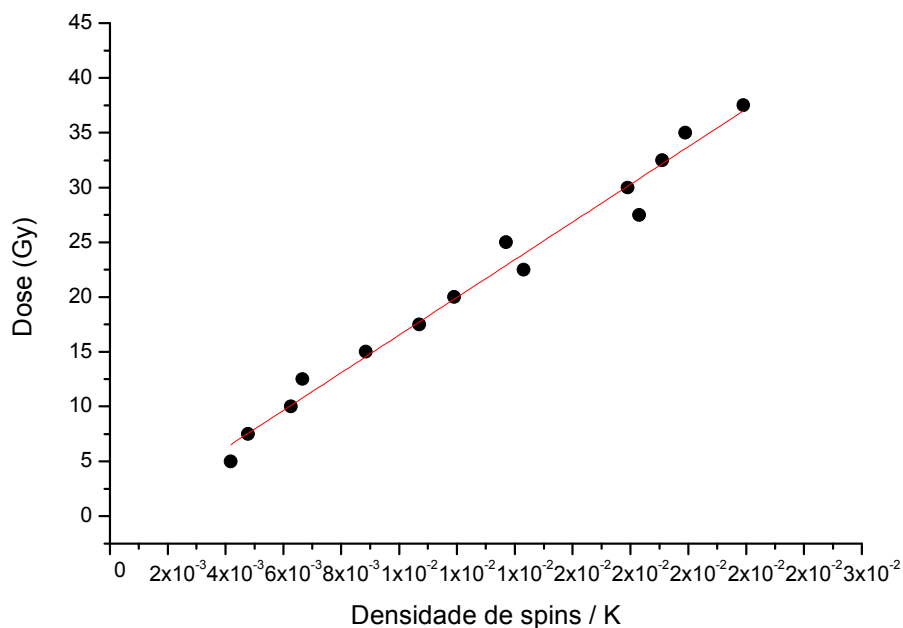


Gráfico 1 - Gráfico para a curva de calibração. Dose (Gy) em função da densidade de spins/K.

A curva de calibração apresentada mostra a relação linear entre a dose e a densidade de spins (N_{spins}), sendo a sua equação dada por:

$$Dose = 1,719 \times 10^3 \frac{N_{spins}}{K} - 0,665$$

O coeficiente de correlação é 0,98. A incerteza da medida é de 1.95 Gy. A curva de calibração determinada mostra claramente a possibilidade de uso desta técnica na dosimetria de alta dose em radioterapia. A precisão obtida confirma esta possibilidade.

A fim de testar a viabilidade deste método dosimétrico em condições intraoperatório, foram então realizadas três experiências, simulando uma situação típica de radioterapia associada aquelas condições. Neste caso, as dosagens mais usuais empregues (para uma irradiação única) variam entre cerca de 20 e 25 Gy. A fim de testar a metodologia desenvolvida no presente trabalho, foram seleccionadas três doses a testar, nomeadamente 20, 22 e 24 Gy.

Procedeu-se então à irradiação dos dosímetros segundo a configuração mostrada na Figura 17.

Com os dados obtidos por análise de EPR (de forma similar ao indicado anteriormente) recorreu-se à curva de calibração a fim de se determinar a dose associada a cada dosímetro irradiado de acordo com a sua posição no plano de irradiação (para cada valor de dose testada). Os resultados estão mostrados na tabela seguinte.

Tabela 4 - Resultados obtidos para as doses planeadas e as respetivas posições.

Posição \ Dose	Dose		
	20 Gy	22 Gy	24 Gy
Amostra 1	22,24 ± 1.95	22,99 ± 1.95	23,95 ± 1.95
Amostra 2	23,13 ± 1.95	23,81 ± 1.95	27,72 ± 1.95
Amostra 3	20,46 ± 1.95	24,63 ± 1.95	25,66 ± 1.95
Amostra 4	21,17 ± 1.95	22,17 ± 1.95	23,27 ± 1.95
Amostra 5	19,57 ± 1.95	23,81 ± 1.95	24,64 ± 1.95
Amostra 6	22,24 ± 1.95	22,17 ± 1.95	24,29 ± 1.95
Amostra 7	23,13 ± 1.95	23,32 ± 1.95	26,69 ± 1.95
Amostra 8	20,99 ± 1.95	22,99 ± 1.95	26,69 ± 1.95
Amostra 9	21,35 ± 1.95	21,35 ± 1.95	25,32 ± 1.95
Amostra 10	Não Aplicável (Não é medido nenhum sinal.)		
Amostra 11			
Amostra 12			
Amostra 13			

Com base no método de interpolação bidimensional de grelha *Renka-Cline* (disponibilizado pelo *OriginLab*) é possível fazer uma distribuição das curvas de isodose partindo dos valores de dose que são conhecidos para cada ponto de coordenada (x, y). Os resultados (para cada dose de teste) são mostrados nos gráficos seguintes.

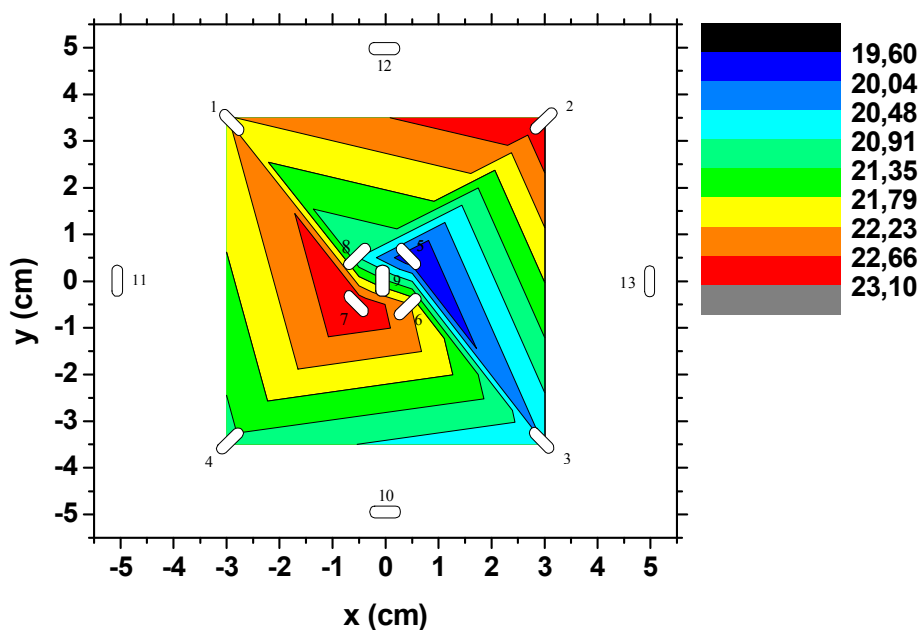


Gráfico 2 - Gráfico com a posição das cápsulas de alanina para a dose de 20 Gy.

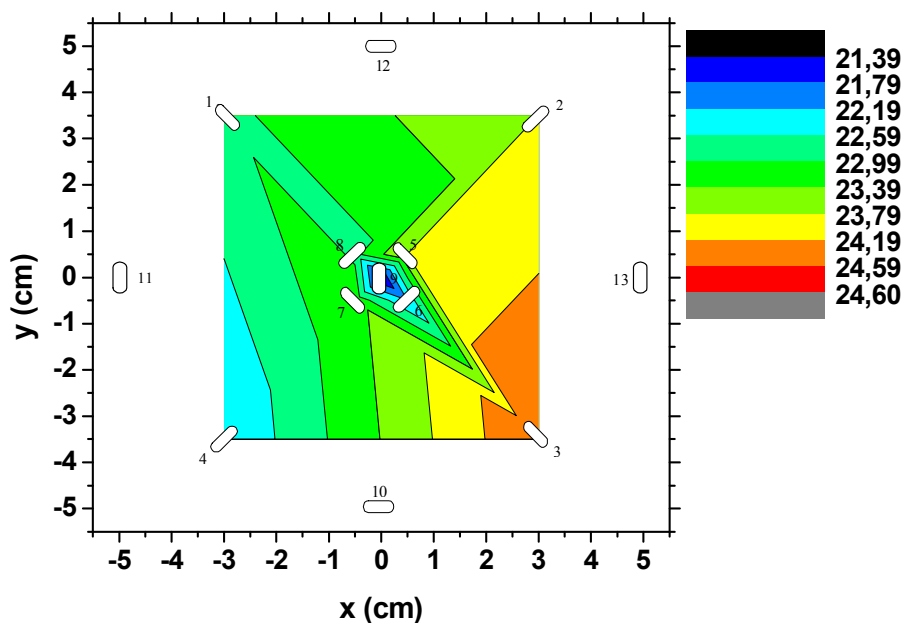


Gráfico 3 - Gráfico com a posição das cápsulas de alanina para a dose de 22 Gy.

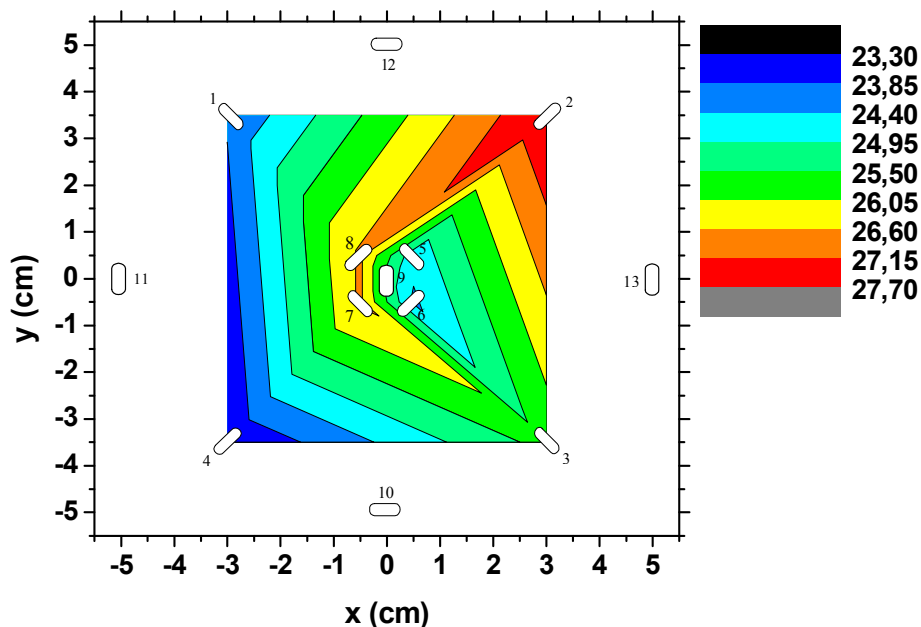


Gráfico 4 - Gráfico com a posição das cápsulas de alanina para a dose de 24 Gy.

Os valores obtidos (recorrendo à curva de calibração) têm um intervalo de incertezas determinado a partir das incertezas dos parâmetros da equação da reta respetiva.

Como se pode observar, existe uma significativa discrepância em termos de isodose dentro de cada plano e sobretudo a discrepância não segue especificamente um determinado sentido, i.e. as regiões de maior ou menor afastamento relativamente ao esperado não são coincidentes nas três dosagens testadas. Paralelamente, existem afastamentos significativos para

a mesma dose (de recordar que no plano limitado pelos dosímetros 1 – 4 seria de esperar doses determinadas idênticas) que não são de todo justificáveis apenas pelo intervalo de incertezas associado. Desta forma, parece relativamente claro que a dispersão encontrada terá eventualmente origem em alguma não uniformidade associada ao campo de irradiação cumulativamente com o mais possível desnivelamento horizontal do plano de irradiação (de notar que para as três doses de teste o suporte foi sempre retirado e recolocado).

Paralelamente, é possível verificar que existem zonas de irradiação que se interpenetram, em planos de doses diferentes o que poderá resultar num problema acrescido aquando do planeamento da radioterapia. De facto, verifica-se que para uma irradiação de 20 Gy encontram-se regiões no plano de isodose que é expectável (e medido) uma dose superior a 23 Gy; e que para uma irradiação de 24 Gy é igualmente possível encontrar regiões no respetivo plano de isodoses que se estima (e é medida) uma dose próxima de 23 Gy. Para o plano de isodoses intermédio (a que corresponde uma irradiação de 22 Gy) as sobreposições são naturalmente mais visíveis. Embora essas regiões (no limite quando se estudam os planos de isodoses para irradiações de 20 Gy e 24 Gy) não sejam as mesmas na matriz 2D usada (x, y), o que poderá ser minimizado aquando do planeamento, não deixa de constituir um problema acrescido numa situação real de radioterapia, tendo que ser tida em consideração.

A margem de incerteza obtida (perto de 2Gy, i.e. em média na ordem de $\pm 8\%$) está em linha com o que se obteve em trabalhos anteriores nesta área, usando a metodologia de extração de sinal de EPR através do cálculo da densidade de *spins*, embora haja a realçar que o refinamento (e metodologia numérica) ora empregue, no sentido de limitar, numa primeira fase os graus de liberdade do algoritmo privilegiando as intensidades relativas do sinal de EPR do radical R1 da alanina, e numa segunda fase o desvio dos picos de EPR do radical R2, relativamente ao primeiro, permitiu, pela primeira vez, uma significativa redução da margem de erro, incrementando assim a precisão do resultado. Sendo certo que o mesmo ainda é relativamente elevado, o contraste como que é usualmente obtido pela tradicional técnica da medida da intensidade pico-a-pico do sinal central de EPR do radical R1 é evidente: no caso particular do presente trabalho, e apenas como mera indicação, esta técnica tradicional (embora empregue numa região de doses em que o espectro de EPR já apresenta uma muito boa resolução) origina uma margem de incerteza superior a $\pm 20\%$, o que demonstra, uma vez mais, a viabilidade da técnica por nós desenvolvida e aperfeiçoada, da medida relativa da densidade de *spins*. Com a sistematização dos procedimentos empregues de prioridades nos graus de liberdade oferecidos ao algoritmo, bem como na definição numérica dos valores iniciais, foi igualmente possível minimizar de forma significativa o tempo de computação, dando assim lugar à possibilidade de uma maior generalização da técnica.

Como trabalho futuro a desenvolver, e para além de estender os testes de irradiação a campos diferentes (dimensões), seria de particular interesse testar doses com intervalos de valores diferentes, alargando a região de testes; simultaneamente seria desejável a continuação do desenvolvimento de algoritmos próprios de ajuste e extração da densidade de *spins* a partir dos espetros de EPR dos radicais R1 e R2 da alanina irradiada, com vista ao incremento da rapidez de cálculo, bem como da possibilidade de uma maior interação com o utilizador, propiciando uma maior facilidade e direcionamento para uma aplicação com base mais quotidiana, pese embora o custo acrescido do equipamento de EPR.

Conclusão

De acordo com os resultados obtidos ao longo deste trabalho foi possível verificar que a aplicação da dosimetria de alanina / EPR numa região de dose radioterapêutica de interesse intraoperatório apresenta, face ao atual estado da arte, uma mais-valia importante.

Usando como metodologia o cálculo da densidade de *spins* (contrariamente ao tradicional método de determinação de dose em função do valor da intensidade pico-a-pico da banda central do espetro) recorrendo a todas as bandas do espetro de EPR da alanina irradiada, permite minimizar o erro associado à flutuação do sinal de EPR aumentando naturalmente a resolução e precisão. Se por um lado obriga a um cálculo teórico acrescido para a reconstrução das bandas, evita contudo a necessidade da aplicação de elaborados algoritmos para “limpar” o sinal sendo apenas necessário ter em conta o conjunto *baseline + background* de um dosímetro não irradiado. Os resultados práticos indicam uma melhoria substancial na determinação de dose com limiares de incertezas relativamente pequenos nas doses testadas. Com estes dados torna-se assim possível a aplicação desta técnica para doses radioterapêuticas com alguma precisão.

A aplicação como teste, deste método à determinação de curvas de isodose mostrou a vantagem do aumento da precisão na obtenção do valor de dose, cujos resultados ficaram dentro do que se poderia esperar e embora com algumas discrepâncias, os resultados obtidos permitem desenhar um futuro enquadramento em áreas vitais de interesse de controlo na radioterapia intraoperatória.

Parece assim desta forma que o desenvolvimento deste trabalho mostrou um potencial acrescido na aplicação da alanina como dosímetro numa escala relativamente alargada de doses terapêuticas em especial para aplicações específicas intraoperatório e onde as altas doses empregues devem carecer de um controle o mais eficaz possível.

Bibliografia

1. Bushberg, J.T., et al., *The Essential Physics of Medical Imaging*. second ed. 2002, Philadelphia.
2. Clark, M.J. & Smith, F.B. *Nature*. 1988. **332**: p. 245.
3. Forshier, S., *Essentials of Radiation Biology and Protection*, ed. Delmar/Thomson Learning. 2002. 156.
4. Marques, C.A.F., *Aplicação da dosimetria de alanina/EPR em fantoma para a braquiterapia*. 2007, Relatório de Projeto da Licenciatura de Engenharia de Física: Universidade de Aveiro.
5. L.O.Franco and C.E.Almeida, *Dosimetria "In Vivo" em Radioterapia*, in *XI Congresso Brasileiro de Física Médica*. 2006: Laboratório de Ciências Radiológicas (LCR/UERJ), Rio de Janeiro, Brasil.
6. IAEA-TECDOC-1151, *Aspectos físicos de la garantía de calidad en radioterapia: Protocolo de control de calidad*, in *OIEA*. 2000: Viena, Austria.
7. F.Chen, D.T. Covas, and O. Baffa, *Appl. Radiat. Isot.* 2001. **55**: p. 55.
8. F.A.M.Silveira and O. Baffa, *Appl Radiat. Isot.* 1995. **55**: p. 827.
9. Malinen, E., et al., *Alanine Radicals, Part 3: Properties of the Components Contributing to the EPR Spectrum of X-Irradiated Alanine Dosimeters*. Radiation Research Society, 2003. **159**: p. 23.
10. C.R.Nave, *HyperPhysics - Quantum Physics*. 2005, George State University.
11. M.Ikeya, *New Applications of Electron Spin Resonance: Danting, Dosimetry and Microscopy*. 1993, Japan: World Scientific.

12. R.Eisberg and R.Resnick, *Física Quântica - Átomos, Moléculas, Sólidos, Núcleos e Partículas*. 1979, Rio de Janeiro: Campus.
13. Castro, Â.F.R.F., *Aplicação da Dosimetria de Alanina/ EPR na Radioterapia*. 2007, Dissertação de Mestrado: Universidade de Aveiro.
14. W.Weltner, *Magnetic Atoms and Molecules*. 1989, New York: Dover Publications, Inc.
15. Monteiro, T.M.M.R.C., *Luminescência de efeitos em amostras de GaP tipo n*, in *Tese de doutoramento*. 1993: Universidade de Aveiro.
16. G.Vanhaelewyn, et al., *Decomposition study of the electron paramagnetic resonance spectrum of irradiated alanine*. *Applied Radiation and Isotopes*, 2000. **56**: p. 387.
17. B.Rakvin, *Double modulation ESR study of irradiated alanine*. *Applied Radiation and Isotopes*, 1996. **47**: p. 1251.
18. A.Wiser, et al., *The influence of non-radiation induced ESR background signal from paraffin-alanine probes for dosimetry in the radiotherapy dose range*. *Applied Radiation and Isotopes*, 1993. **44**: p. 235.
19. Pinto, V.M.O.C., *Aplicação da dosimetria de alanina/EPR in vivo em braquiterapia MDR ginecológica*. 2008, Dissertação de Mestrado: Universidade de Aveiro.