

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

SEMENTES CERÂMICAS RADIOATIVAS
COM Ho-166 E Sm-153
COM PERSPECTIVA DE USO EM BRAQUITERAPIA

Autor: Eduardo Sarmiento Valente
Orientador: Prof. Tarcísio Passos Ribeiro de Campos

Belo Horizonte – MG

2010

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

Eduardo Sarmiento Valente

**SEMENTES CERÂMICAS RADIOATIVAS COM Ho-166 E Sm-153 COM
PERSPECTIVA DE USO EM BRAQUITERAPIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências e Técnicas Nucleares do Departamento de Engenharia Nuclear da Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Ciências e Técnicas Nucleares.

Área de concentração: Ciências das radiações

Linha de pesquisa: Aplicação das radiações à biomédica

Orientador: Prof. Tarcísio Passos Ribeiro de Campos

Belo Horizonte - MG

2010

AGRADECIMENTOS

Agradeço:

Ao Professor Tarcísio Passos Ribeiro de Campos, por ter realmente me orientado e pela prontidão para ensinar.

À Marilda, ao Guilherme e ao Rodrigo, pelo incentivo e pelo tempo que me deram para estudar e escrever.

Aos colegas do PCTN, pela colaboração nos experimentos, em especial, à Dra. Ethel M. Cuperschmid e à Luciana Batista Nogueira, M. Sc.

Aos colegas do CDTN também pela colaboração nos experimentos, em especial, ao Robson Cota, ao Francisco Carvalho, à Ângela Amaral, ao Geraldo Frederico Kastner, ao Fausto Maretti Jr., ao Paulo Fernando Oliveira, ao Luiz Otávio I. Sette Câmara e ao Zilmar Lima Lula.

Ao CDTN, por permitir e incentivar a elaboração dessa tese como parte das minhas atividades de trabalho.

Ao Departamento de Engenharia Nuclear da Escola de Engenharia da UFMG, por me aceitar como aluno.

**SEMENTES CERÂMICAS RADIOATIVAS COM Ho-166 E Sm-153 COM
PERSPECTIVA DE USO EM BRAQUITERAPIA**

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	6
LISTA DE TABELAS.....	9
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
RESUMO.....	12
ABSTRACT.....	14
I. INTRODUÇÃO.....	16
II. ESTADO DA ARTE.....	18
II.1. Descrição de trabalhos do Núcleo de Radiações Ionizantes (NRI) e outros.....	19
II.2. O decaimento radioativo por emissão de partículas β	22
II.2.1. O alcance das partículas β	28
II.3. Métodos de avaliação dosimétrica em radiação β	31
II.4. Considerações sobre células neoplásicas de linhagem HeLa.....	33
II.5. Os elementos químicos terras-raras - samário e hólmio.....	36
II.6. Síntese de sementes cerâmicas pela rota sol-gel.....	42
II.7. Ativação neutrônica e técnicas analíticas.....	45
II.7.1. Ativação neutrônica.....	46
II.7.1.1. O reator nuclear de pesquisas tipo TRIGA, IPR-R1.....	54
II.7.2. Análise por espectrometria gama.....	56
II.7.3. Análise por fluorescência de Raios-X e microscopia eletrônica.....	58
II.7.4. Análise por espectrometria de emissões atômicas (ICP-AES).....	59
II.7.5. Análise por difratometria de raios-X.....	63
III. APRESENTAÇÃO DA PROPOSTA.....	67
III.1. Objetivos.....	67
III.2. Características inovadoras.....	67
III.3. Justificativa.....	69
IV. METODOLOGIA.....	70
IV.1. Síntese de sementes cerâmicas.....	70
IV.2. Caracterização física.....	71
IV.3. Caracterização cristalográfica.....	71

	5
IV.4. Caracterização química	73
IV.5. Caracterização nuclear	76
IV.6. Irradiação das sementes no reator nuclear IPR-R1	76
IV.7. Avaliação da atividade induzida	79
IV.8. Alcance das partículas β do Sm-153 e do Ho-166 na água	80
IV.9. Cálculo da taxa de dose e da dose total depositada pela radiação β	81
IV.10. Dispersão dos radionuclídeos presentes nas sementes	83
IV.11. Avaliação da resposta de células neoplásicas <i>in vitro</i>	84
IV.12. Parâmetros característicos da semente como fonte radioativa	85
V. RESULTADOS E ANÁLISES	87
V.1. Síntese de sementes cerâmicas com samário e com hólmio	87
V.2. Caracterização física	88
V.3. Caracterização cristalográfica	89
V.4. Caracterização química	90
V.5. Caracterização nuclear	95
V.6. Atividade induzida nas sementes	97
V.7. Cálculo do alcance das partículas β do Sm-153 e do Ho-166	101
V.8. Cálculo da taxa de dose e da dose total depositada pela radiação β	102
V.9. Dispersão dos nuclídeos radioativos das sementes cerâmicas em SBF	109
V.9.1. Dispersão dos nuclídeos radioativos das sementes cerâmicas em SBF de curto tempo	109
V.9.2. Solubilidade das sementes cerâmicas em SBF de longo tempo	110
V.9.3. Dispersão dos nuclídeos radioativos das sementes cerâmicas <i>in vivo</i>	112
V.10. Resposta de células neoplásicas à radiação β do Sm-153 e do Ho-166	113
V.10.1. Experimentos com sementes de Sm-153 e Ho-166 com baixa atividade	113
V.10.2. Experimentos com sementes de Sm-153 e Ho-166 com maior radioatividade	118
V.10.3. Experimentos com sementes de Ho-166 com atividade variável	124
V.11. Parâmetros característicos da semente como fonte radioativa	129
VI. DISCUSSÃO	135
VII. CONCLUSÕES	138
VIII. PERSPECTIVAS DO TRABALHO	139
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	141

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esboço da distribuição estatística da energia das partículas β	24
Figura 2 - Espectro experimental da energia das partículas β^- do Ho-166	25
Figura 3 - Espectro experimental da energia das partículas β^+ do Ho-157	26
Figura 4 – Alcance extrapolado e máximo das partículas β em função da intensidade do feixe	29
Figura 5 - Relações possíveis entre órgãos fonte e órgãos alvo estabelecidas pelo MIRD	32
Figura 6 - Configuração do núcleo do reator tipo TRIGA IPR-R1	56
Figura 7 – Diagrama esquemático da tocha de quartzo para produção de plasma em argônio para AES	62
Figura 8 – Diagrama esquemático da incidência e reflexão de raios-X em planos cristalinos paralelos	64
Figura 9 – Difratorômetro de raios-X, marca Rigaku, modelo Última+	72
Figura 10 – Detalhe do porta-amostras do difratorômetro de raios-X, marca Rigaku, modelo Última+	73
Figura 11 – Detector de germânio hiperpuro, marca Camberra, com analisador multicanal, marca Camberra DSA 1000.	74
Figura 12 – Espectrômetro de emissão atômica (ICP-AES), marca Spectro, modelo Spectroflame	75
Figura 13 – Espectrômetro de fluorescência de raios-X, marca JEOL, modelo JXA-8900RL	75
Figura 14 – Ponto de acesso do tubo central (seta branca) e da mesa giratória (seta amarela) do reator nuclear tipo TRIGA, IPR-R1	77
Figura 15 – Dispositivo de posicionamento de amostras na mesa giratória do reator nuclear tipo TRIGA IPR-R1	78
Figura 16 – Ativímetro, marca CAPINTEC, modelo CRC-25R	80
Figura 17 – Sementes com samário após a síntese pela rota sol-gel	87
Figura 18 – Sementes com hólmio após a síntese pela rota sol-gel	88
Figura 19 – Espectro da difratometria de raios-X das sementes com samário	89
Figura 20 – Espectro da difratometria de raios-X das sementes com hólmio	90

Figura 21 – Espectro da fluorescência de raios-X por EDS da semente com samário.....	92
Figura 22 - Espectro da fluorescência de raios-X por EDS da semente com hólmio.....	92
Figura 23 – Imagem de microscopia de varredura eletrônica de corte longitudinal de semente com samário	93
Figura 24 – Imagem de microscopia de varredura eletrônica de corte transversal de semente com samário	94
Figura 25 – Imagem de microscopia de varredura eletrônica na borda da semente com samário em corte transversal.	94
Figura 26 – Espectro de radiação gama da semente com samário.	95
Figura 27 – Espectro da radiação gama de baixa energia da semente com hólmio	96
Figura 28 – Espectro da radiação gama de alta energia da semente com hólmio	97
Figura 29 – Fator de absorção de energia da radiação gama de 100 keV de uma fonte pontual na água em função da massa de água.....	108
Figura 30 – Frascos ampola contendo SBF e sementes com hólmio e samário imersas para teste de solubilidade.....	111
Figura 31 – Detalhe das sementes com samário imersas em SBF.....	111
Figura 32 – Aspecto do halo e do anel externo formado em torno da semente com Sm-153 no experimento com baixa atividade em cultura de células tumorais	114
Figura 33 – Detalhe do halo e do anel formado em torno da semente com Sm-153 no experimento com baixa atividade em cultura de células tumorais	114
Figura 34 – Aspecto do halo formado em torno da semente com hólmio em cultura de células tumorais.....	116
Figura 35 – Aspecto do halo formado em torno da semente com samário em cultura de células tumorais.....	116
Figura 36 – Suporte espaçador das sementes, usado no experimento com células tumorais da linhagem HeLa	118
Figura 37 – Aspecto do suporte espaçador das sementes, usado no experimento com células tumorais da linhagem HeLa, colocado no frasco de cultura	119
Figura 38 – Dispositivo para troca do fluido nutriente da cultura de células HeLa	120
Figura 39 – Aspecto do frasco de cultura de células da linhagem HeLa após coloração e sem o suporte das sementes de Ho-166, após 10 dias de exposição.....	121

Figura 40 – Detalhe da cultura de células da linhagem HeLa após a retirada das sementes de Ho-166 e coloração, após 10 dias de exposição	121
Figura 41 – Detalhe da cultura de células da linhagem HeLa após a retirada das sementes de Sm-153 e coloração, após 12 dias de exposição.....	122
Figura 42 – Aspecto do frasco de cultura de células depois de retirado o suporte das sementes com Ho-166 – 37 MBq (1 mCi) por semente.....	125
Figura 43 – Detalhe da cultura de células depois de retirado o suporte das sementes com...	125
Figura 44 – Aspecto do frasco de cultura de células depois de retirado o suporte das sementes com Ho-166 – 74 MBq (2 mCi) por semente.....	126
Figura 45 – Detalhe da cultura de células depois de retirado o suporte das sementes com...	126
Figura 46 – Aspecto do frasco de cultura de células depois de retirado o suporte das sementes com Ho-166 – 111 MBq (3 mCi) por semente.....	127
Figura 47 – Detalhe da cultura de células depois de retirado o suporte das sementes com...	127
Figura 48 – Diâmetro do halo com total ausência de células em função da atividade da semente com Ho-166, exposição de cinco dias	128
Figura 49 – Curva de atenuação das radiações gama do Ho-166 pela água.	131
Figura 50 – Curva de atenuação das radiações gama do Sm-153 pela água.	131
Figura 51 – Curva de atenuação das radiações gama do Ho-166 pelo vidro comum.....	132
Figura 52 – Curva de atenuação das radiações gama do Sm-153 pelo vidro comum.	132
Figura 53 – Curva de atenuação das radiações gama do Ho-166 pelo chumbo.....	133
Figura 54 – Curva de atenuação das radiações gama do Sm-153 pelo chumbo.....	133

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Isótopos do samário e respectivos percentuais de ocorrência na natureza	37
Tabela 2 – Energias máximas e médias das radiações β emitidas pelo Sm-153	38
Tabela 3 - Energia dos fótons gama emitidos pelo Sm-153.....	39
Tabela 4 – Energias máximas e médias das radiações β emitidas pelo Ho-166	41
Tabela 5 - Energia dos fótons gama emitidos pelo Ho-166	42
Tabela 6 – Substâncias que compõem a solução para síntese de sementes com samário pela rota sol-gel.....	70
Tabela 7 – Substâncias que compõem a solução para síntese de sementes com hólmio pela rota sol-gel.....	71
Tabela 8 – Substâncias que compõem o fluido corpóreo simulado (SBF)	84
Tabela 9 – Parâmetros físicos das sementes cerâmicas	88
Tabela 10 – Parâmetros físicos das sementes cerâmicas	89
Tabela 11 – Concentração de hólmio e samário em percentual da massa nas sementes cerâmicas determinada por INAA	91
Tabela 12 – Concentração de hólmio e samário em percentual da massa nas sementes cerâmicas determinada por ICP-AES	91
Tabela 15 – Atividade experimental das sementes com hólmio e samário irradiadas por 8 h no tubo central do reator nuclear IPR-R1	98
Tabela 16 - Cálculo da atividade de cada isótopo presente nas sementes com hólmio segundo a expressão (39).....	99
Tabela 17 - Cálculo da atividade de cada isótopo presente nas sementes com samário segundo a expressão (39).....	100
Tabela 18 – Atividade inicial em cada tubo de ensaio do experimento de dispersão de radionuclídeos <i>in vitro</i> de sementes de Ho-166.....	109
Tabela 19 – Diâmetro do halo com total ausência de células em função da atividade da semente com Ho-166, exposição de cinco dias.....	128
Tabela 20 – Energia da radiação gama de maior incidência do Sm-153, fatores de ocorrência e coeficiente de absorção linear	129

Tabela 21 – Energia da radiação gama de maior incidência do Ho-166, fatores de ocorrência e coeficiente de absorção linear 130

LISTA DE ABREVIATURAS

AAN – Análise por ativação neutrônica

CDTN - Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear

EC – (Electronic Capture) – Captura eletrônica

EDS – (Energy Dispersion Spectrometry) – Espectrometria por dispersão de energia

HDR – (High Dose Rate) – Alta taxa de dose

HPV – (Human Papiloma Vírus) – Vírus do papiloma humano

ICP-AES – (Inductively Coupled Plasma - Atomic Emission Spectrometry) – Espectrometria de emissões atômicas – plasma indutivamente acoplado

INAA – (Instrumental Neutron Activation Analysis) – Análise instrumental por ativação neutrônica

IPR-R1 – Instituto de Pesquisas Radioativas – Reator 1

LDR – (Low Dose Rate) – Baixa taxa de dose

LET – (Linear Energy Transference) – Transferência linear de energia

MDR – (Médium Dose Rate) – Média taxa de dose

MIRD – (Mediacal Internal Radiation Dose) – Dose clínica interna de radiação

NRI – Núcleo de radiações ionizantes

SBF – (Simulated Body Fluid) – Fluido corpóreo simulado

TRIGA – (Training Research and Isotopes – General Atomic) – Treinamento, pesquisa e radioisótopos

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo apresentar a caracterização física, química e nuclear das sementes cerâmicas com hólmio e samário incorporados em matriz cerâmica, produzidas pela rota sol-gel. Foi investigada a resposta biológica *in vitro*, macroscópica, com células tumorais de linhagem HeLa, em função da exposição à radiação β do Ho-166 e do Sm-153. Foi também avaliada a dispersão do material radioativo em fluido corpóreo simulado (SBF) e foi feito o cálculo da taxa de dose e da dose total depositada no volume delimitado pelo alcance das partículas β na água. A metodologia utilizada na caracterização físico-química e nuclear baseou-se nas seguintes técnicas: espectrometria por emissão atômica, análise por ativação neutrônica, espectrometria das radiações gama, espectrometria por fluorescência de raios-X e difratometria de raios-X. Em adição à solubilidade em SBF, um estudo piloto avaliou *in vivo* a dispersão de material radioativo de sementes implantadas em tecido muscular de coelho. Para a investigação da resposta biológica *in vitro*, foram preparados quatro experimentos nos quais as sementes radioativas foram colocadas diretamente em contato com as células em frascos de cultura confluenta. Os dois primeiros foram realizados com atividade das sementes em torno de 3,7 MBq (0,1 mCi) para o Sm-153 e 11,1 MBq (0,3 mCi) para o Ho-166. Não houve posicionamento espacial definido para as sementes nesses primeiros experimentos. Os experimentos subsequentes foram realizados com atividade que variaram entre 37 MBq (1 mCi) e 111 MBq (3 mCi) com posição definida das sementes no frasco de cultura. Os resultados mostraram a formação de halos com diâmetro máximo de 8 mm em torno das sementes onde houve drástica redução no número de células viáveis, em

consequência dos efeitos da radiação β . O cálculo das doses depositadas em água seguiu a metodologia estabelecida pelo MIRD bem como o cálculo da taxa de exposição durante a manipulação das sementes durante um implante. Esses cálculos encontraram taxas de dose que variaram entre 7 e 19 Gy/h e doses integradas entre 93 e 730 Gy, devidas à radiação β , no período de 6 meias-vidas dos radioisótopos Sm-153 e Ho-166. As taxas de dose calculadas a uma distância de um metro variaram entre 0,081 e 0,159 $\mu\text{Sv}/\text{h} \cdot \text{semente}$. Os resultados mostraram que as sementes cerâmicas produzidas possuem características físico-químicas adequadas ao uso proposto em braquiterapia como: dimensões reduzidas, concentração adequada de átomos alvo de samário ou hólmio e nenhuma dispersão de material radioativo em fluido corpóreo no período de até dez dias. Mostraram também que a concentração desses elementos na matriz cerâmica é suficiente para que as sementes sejam ativadas em reatores de baixo fluxo neutrônico, gerando radioatividade suficiente para a braquiterapia em altas taxas de dose. Os resultados obtidos nos experimentos *in vitro* foram encorajadores e demonstraram a capacidade que as sementes, com emissores de radiação β , têm para eliminar células tumorais. O alcance da radiação β , nos experimentos biológicos *in vitro*, foi compatível com o valor teórico e poderá ser usado como referência para o espaçamento entre sementes quando forem implantadas *in vivo*. Foram determinadas as características de solubilidade dos nuclídeos radioativos em fluido corpóreo simulado a curto e a longo prazo, e ficou demonstrado que, nos primeiros dias, não há solubilização mensurável. Foram obtidas indicações que a semente se dissolve de forma mensurável após alguns meses imersa em fluido corpóreo simulado. Concluiu-se que as sementes cerâmicas radioativas com emissores β tem perspectivas favoráveis para uso em braquiterapia de altas taxas de dose.

ABSTRACT

This work aimed to characterize physically, chemically and radioactively ceramics seeds with holmium and samarium embedded in ceramic matrix produced by sol-gel route. Biological response of HeLa cells was investigated macroscopically *in vitro* under the exposure to β radiation of Ho-166 and Sm-153. The dispersal of radioactive material in simulated body fluid (SBF) was made and the dose rate and total dose deposited in the volume delimited by the range of β particles in the water was calculated. The methodology used in physical, chemical and nuclear characterization was based on the following techniques: atomic emission spectrometry, neutron activation analysis, gamma spectrometry, X-ray fluorescence spectrometry and X-rays diffraction. In addition to the solubility in SBF, an *in vivo* pilot study assessed the dispersion of radioactive seeds implanted in rabbit muscle tissue. Four experiments were prepared to investigate the biological response *in vitro*, in which radioactive seeds were placed directly in contact with the cells in confluent culture flasks. The first two were done with seed's activity of 3.7 MBq (0.1 mCi) for the Sm-153 and 11.1 MBq (0.3 mCi) for Ho-166. There were no concerns with spatial positioning for seeds in those early experiments. The subsequent experiments were performed with activity ranging from 37 MBq (1 mCi) and 111 MBq (3 mCi) and with defined position of the seeds in the flask. The results showed the presence of halos with maximum diameter of 8 mm around the seeds where there was a drastic reduction in the number of viable cells as a result of the effects of β radiation. The calculation of dose deposited in water as well as the dose rate calculation of during handling of the seeds for an implant followed the methodology established by MIRD. These calculations found dose rates ranging from 7 to 19 Gy/h and

integrated doses between 93 and 730 Gy, due to β radiation, for 6 half-lives of radioisotopes Sm-153 and Ho-166. The dose rates calculated at a distance of one meter ranged between 0.081 and 0.159 $\mu\text{S/h.seed}$. The results showed that the ceramic seeds produced have physical and chemical characteristics suitable for the proposed use in brachytherapy as small dimensions, appropriate concentration of target atoms of samarium and holmium or no dispersal of radioactive material in body fluid during the first ten days of immersion. The experiments also showed that the concentration of these elements in the ceramic matrix is sufficient to be activated in low neutron flux reactors, generating sufficient radioactivity for brachytherapy in high dose rates. The results obtained in vitro experiments were encouraging and demonstrated the ability that seeds, with β -emitting elements, have to eliminate tumor cells. The range of β radiation in biological experiments in vitro was consistent with the theoretical value and may be used as reference for the seed spacing when implanted in vivo. The solubility characteristics of radioactive nuclides in simulated body fluid in the short and long term, demonstrated that in the early days, there is no measurable solubilization. Indications were obtained that the seed dissolves measurably after a few months immersed in simulated body fluid. Finally it could be seen that the radioactive ceramic seeds with β emitters have favorable perspectives for use in high dose rate brachytherapy.

I. INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas são, ainda hoje, um problema de saúde pública. Apesar de todos os esforços de cientistas e pesquisadores, muitas de suas apresentações permanecem sem controle, causando a morte de cerca de sete milhões de pessoas todos os anos no mundo (BUONO, BURGIO, HAMOUDEH, et al. 2007). Os recentes progressos da ciência para diagnóstico e controle não foram suficientes para fazer dela uma doença curável, embora tenham conseguido, em muitos casos, o controle total e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

A medicina nuclear tem feito enormes avanços no diagnóstico por imagens e no tratamento por novas técnicas de radioterapia. Essas vêm desempenhando importante papel no controle das neoplasias malignas, ora como terapia isolada, ora como coadjuvante nos tratamentos cirúrgicos e quimioterápicos.

A radioterapia destrói as células tumorais pela aplicação de radiação ionizante, seja no leito do tumor como complemento ao tratamento pós-operatório para eliminar células tumorais remanescentes, seja diretamente no tumor, quando a completa remoção deste não é indicada, considerando a necessidade de preservar um órgão importante acometido. A radioterapia tem se mostrado eficiente no controle de tumores e é, atualmente, a técnica mais usada para essa finalidade, sendo que duas de suas modalidades, a teleterapia e a braquiterapia, respondem pela maioria dos tratamentos.

A teleterapia consiste de um feixe de radiação ionizante externo ao corpo do paciente, que deposita uma dose de radiação fracionada no tumor. O tratamento tem duração de dias ou

semanas, dependendo da dose prescrita, da localização e do tipo do tumor a ser controlado. Modernos equipamentos de teleterapia modulam um feixe de radiação ionizante que gira em torno do centro do tumor de modo a preservar, tanto quanto possível, a integridade dos tecidos sadios adjacentes (LIVI, PAIAR, BUONAMICI et al., 2005).

Casos específicos de tumores podem ser tratados por outras técnicas de radioterapia como, por exemplo, a embolização arterial, na qual pequenas partículas com material radioativo são injetadas na corrente sanguínea; a radioterapia metabólica, em que compostos radioativos têm como alvo órgãos específicos; e a imunoradioterapia, na qual anticorpos específicos são usados como carreadores de radionuclídeos (BUONO, BURGIO, HAMOUDEH, et al. 2007). A braquiterapia intracavitária é, por sua vez, a técnica de controle tumoral na qual as fontes radioativas são colocadas o mais próximo possível do tumor, utilizando-se para isto uma cavidade natural do corpo, enquanto na braquiterapia intersticial, a fonte radioativa é posicionada no interior do tumor. Nesse último caso consegue-se melhor preservação dos tecidos e órgãos adjacentes. O implante das fontes radioativas pode ser temporário ou permanente. A modalidade de implante permanente faz uso frequente de fontes radioativas seladas, incorporando o radioisótopo I-125, encapsulado em tubos delgados de titânio.

O presente trabalho aborda esse tema de estudo, enfatizando a investigação sobre sementes com radioisótopos emissores de radiação β , incorporados em matriz cerâmica, para essa modalidade terapêutica.

II. ESTADO DA ARTE

As braquiterapias podem ser divididas em três tipos, segundo a taxa de dose aplicada no tumor. A braquiterapia de baixa taxa de dose (LDR) proporciona taxas de dose entre 0,4 e 2 Gy/h, sendo aplicada quando se faz necessário que os tecidos saudáveis se recuperem antes de outra sessão. A de média taxa de dose (MDR) aplica entre 2 e 12 Gy/h, e a de alta taxa (HDR), com valores maiores que 12 Gy/h, são aplicadas em tumores de próstata, por exemplo, quando se obtém efetivo controle tumoral com preservação de tecidos saudáveis (HERBA, THIRLWELL, 2002).

As fontes radioativas ideais para braquiterapia devem emitir radiações ionizantes com alcance limitado e com deposição de energia adequada para controle tumoral, mantendo, nas vizinhanças do tumor, doses absorvidas inferiores aos máximos permitidos e preservando, tanto quanto possível, os tecidos saudáveis. Os elementos emissores de partículas β servem a esse propósito, pois elas têm pequeno alcance no tecido humano. Como as emissões β são, na maioria dos casos, acompanhadas de várias radiações secundárias, como raios-X e gamas, é desejável que sejam escolhidos radionuclídeos cujas emissões β sejam de alta energia e as emissões secundárias de baixa energia para minimizar os efeitos indesejáveis nos tecidos adjacentes.

Outra característica importante e desejável em braquiterapia é que a meia-vida dos elementos radioativos seja pequena, para que a energia seja depositada no tumor de forma rápida, mas suficientemente duradoura para promover o controle tumoral.

Finalmente, é desejável que os elementos precursores tenham elevada seção de choque para absorção de nêutrons térmicos e epitérmicos, de modo a serem ativados com pouco tempo de irradiação em reatores de baixo fluxo neutrônico, como os reatores de pesquisa.

II.1. Descrição de trabalhos do Núcleo de Radiações Ionizantes (NRI) e outros

Atualmente alguns materiais têm sido usados como base de contenção para os radioisótopos utilizados em braquiterapia. Entre esses materiais estão colóides, polímeros, vidros, resinas, albuminas e lipossomas. Os vidros têm altíssima resistência à radiação, são totalmente insolúveis em água e completamente atóxicos. Entretanto, sua alta densidade pode causar sua imobilidade dentro de artérias quando usado em embolizações. Os colóides foram dos primeiros materiais usados em braquiterapia e consistem de compostos inorgânicos nos quais os radioisótopos são misturados tão homoganeamente quanto possível. Por conta de sua baixa densidade, são preferidos para uso em radioembolizações. As resinas representam boa base de contenção para radioisótopos (HAFELI, ROBERTS, PAUER, et al. 1995), no entanto, a sua estabilidade e solubilidade em fluido corpóreo devem ser avaliadas em cada caso para evitar o desprendimento dos radioisótopos e sua migração para locais indesejáveis. O Y-90, por exemplo, pode migrar para a medula óssea, causando mielossupressão se desprendido da matriz polimérica. Os lipossomas e as albuminas têm sido apenas pesquisados como transportadores de radioisótopos (BUONO, BURGIO, HAMOUDEH, et al. 2007).

O uso de material cerâmico com elementos radioativos incorporados em matriz vítrea vem sendo estudado pelo Núcleo de Radiações Ionizantes do Departamento de Engenharia Nuclear da Escola de Engenharia da UFMG, desde 1999, e o desenvolvimento de sementes cerâmicas ou biovidros, sintetizados pelo método sol-gel, representa processo viável de produção dessas sementes.

O método sol-gel de produção de cerâmicas envolve a hidrólise e a polimerização de precursores metálicos alcóxidos em solução aquosa (BRINQUER, SCHERER, 1990). Esse método vem sendo largamente usado para a produção de materiais agregados com alta pureza e homogeneidade e utiliza baixas temperaturas de processamento comparado a outros métodos de produção de cerâmicas.

Os biovidros com samário incorporado na matriz cerâmica apresentam características físico-químicas e biológicas interessantes para uso em braquiterapia de tumores de próstata, que incluem a biocompatibilidade, grande porosidade do material, tamanho da semente produzida e solubilidade em fluido corpóreo (ROBERTO, PEREIRA, CAMPOS, 2005). Implantes experimentais *in vivo* demonstraram a viabilidade do uso de biovidros para braquiterapia no que se refere à biocompatibilidade e a solubilidade em fluidos corpóreos (SILVA, CAMPOS, SIQUEIRA, et al. 2005).

Estudos experimentais demonstraram a viabilidade cirúrgica, por meio de implante em cérebro de coelho, de sementes cerâmicas não radioativas contendo samário, nos quais não se observaram efeitos deletérios no animal após 30 dias (SILVA, CAMPOS, SIQUEIRA, et al. 2005). Implante em fígado de coelho demonstrou que é possível a visualização das sementes

por ecografia de ultra-som, sendo esse recurso útil também para o posicionamento durante a implantação (CAMPOS, ANDRADE, COSTA, et al. 2005).

A incorporação do Sm-153 no polímero carboximetil-celulose demonstrou ser uma técnica promissora para braquiterapia intracavitária, uma vez que as membranas produzidas com essa técnica são flexíveis e resistentes para o uso (BARBOSA JR., CAMPOS, 2007). Também micro-esferas de vidro com Y-90 incorporado são disponíveis e comercializadas pela empresa MDS Nordion do Canadá, com o nome comercial de TheraSphere®, para tratamento de pacientes com tumores primários ou metastásicos com diâmetro médio das esferas de 25 μm (BUONO, BURGIO, HAMOUDEH, et al. 2007).

A visibilidade das sementes implantadas é de importância fundamental para a perfeita distribuição das mesmas no tumor com a finalidade de assegurar uma distribuição uniforme da dose, bem como evitar volumes não atingidos pela radiação. As sementes cerâmicas produzidas pela técnica sol-gel com samário e hólmio são pouco visíveis aos raios-X com energia compreendida entre 10 keV e 50 keV (NOGUEIRA, CAMPOS, 2007). Com a incorporação de agentes de contrastes, tais sementes podem ser visualizadas em aparelhos de raios-X convencionais (90-120 kV) em espessuras de até 10 cm (NOGUEIRA, CAMPOS, 2007). Também apresentam boa resposta ecográfica ao ultra-som, suficiente para que esse método seja usado para orientar a implantação das sementes tal como é feito para as sementes metálicas com I-125. Foi demonstrado que tais sementes apresentam excelente resposta radiológica à tomografia computadorizada (SILVA, CAMPOS, SIQUEIRA, et al. 2005).

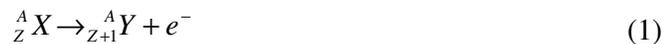
II.2. O decaimento radioativo por emissão de partículas β

A radiação β é o tipo mais comum do decaimento radioativo. Quase todos os nuclídeos instáveis são emissores β . Essa emissão corresponde a transição de estados energéticos do núcleo atômico, resultando na emissão de um elétron ou de um pósitron.

É ainda possível que o nuclídeo instável venha capturar um elétron orbital. No fenômeno de captura eletrônica, há alteração de uma unidade no número atômico enquanto o número de massa permanece inalterado (ARAMBURU, BISBAL, 1994).

A principal característica do decaimento β é que seu espectro de energias é contínuo, ou seja, em cada espectro de emissão β existem partículas de todas as energias compreendidas entre zero e um valor máximo, característico da espécie nuclear que o emitiu.

Rutherford e Soddy já demonstraram a origem nuclear dos elétrons emitidos, bem como as variações do número atômico em ± 1 unidade durante o decaimento β (GREENBERGER, HENTSCHEL, WEINERT, 2009):



para a emissão β^- ,



para a emissão β^+ e,



para a captura eletrônica.

Para isso, é necessário supor que no núcleo atômico excitado ocorram as transformações:



respectivamente. Essa suposição implica admitir que a diferença de massa atômica entre núcleos pais e núcleos filhos seja toda convertida na energia cinética carregada exclusivamente pelo elétron ou pelo pósitron ejetado, o que contraria os resultados experimentais nos quais se observa a distribuição contínua da energia da partícula β , de zero a um máximo característico daquela espécie nuclear. Por outro lado, experimentos realizados em uma câmara de Wilson (WIKIPEDIA, 2010) demonstraram que tampouco o princípio da conservação da quantidade de movimento era obedecido nos decaimentos β , ou seja, o decaimento β , como até então observado, contrariava todos os princípios da conservação aplicados à física nuclear, exceto o da conservação das cargas elétricas.

Foi com a intenção de resolver esses problemas, baseado principalmente na inviolabilidade do princípio da conservação da energia cinética, que Pauli, em 1931, propôs a existência de uma terceira partícula envolvida no decaimento β , o neutrino, que teria carga nula e massa de repouso também nula, mas que compartilharia a energia cinética com o elétron ejetado do núcleo (PAULI, 1934). Fermi, em 1934, em sua Teoria do Decaimento β , realizou pela primeira vez uma série de medições experimentais evidenciando a existência do neutrino (EVANS, 1955). Entre seus experimentos está a análise detalhada da forma do

espectro de energias da radiação β . A forma esperada desse espectro é a de uma curva Gaussiana simétrica, visto ser resultado da distribuição estatística da energia disponível na reação nuclear, dividida entre duas partículas, a β e o neutrino. Por causa da sua grande massa, o núcleo atômico em processo de decaimento β recebe uma parte infinitesimal dessa energia, sendo, portanto, desprezível a energia cinética por ele adquirida após a emissão da partícula. Se E é a energia total disponível para a reação nuclear e E_β a energia da partícula β , a energia do neutrino será, (TURNER, 2007)

$$E_\nu = E - E_\beta \quad (7)$$

Conclui-se que E_β e E_ν podem assumir qualquer valor entre zero e E , que é a energia máxima das partículas β emitidas por determinada espécie nuclear. O espectro esperado teria, portanto, a forma de uma distribuição estatística normal, sendo o ponto máximo da curva quando $E_\beta = E_\nu$, como ilustra a Figura 1.

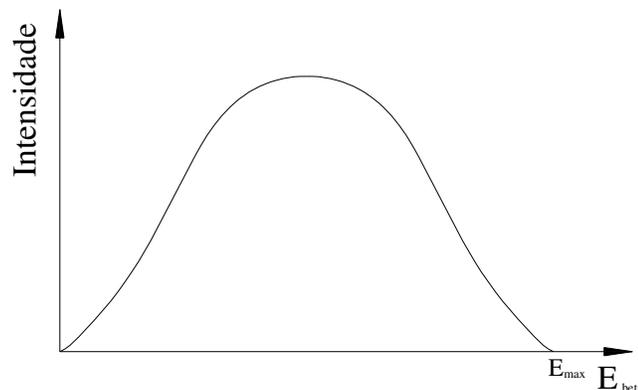


Figura 1 - Esboço da distribuição estatística da energia das partículas β

As medições experimentais de Fermi e todas as outras que foram feitas até hoje mostram seu espectro deformado em ambas as extremidades da curva de distribuição normal.

A partícula β^- , ainda nas proximidades do núcleo que a emitiu, está sujeita a uma força de origem coulombiana. Os β^- serão desacelerados pelas cargas positivas do núcleo atômico, sendo essa influência maior para partículas β^- de menor energia. Como consequência, o espectro conterá mais partículas de energia muito baixa do que o preconizado apenas por fatores estatísticos. O oposto ocorre com os β^+ que, ao serem acelerados na vizinhança do núcleo, produzirão espectro com menor número de partículas de baixa energia do que o esperado apenas por fatores estatísticos como ilustrado nas Figuras 2 e 3 (ELTON, 1966).

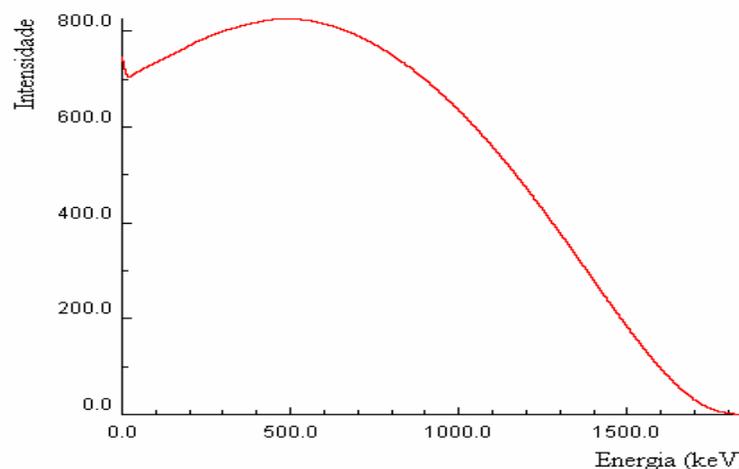


Figura 2 - Espectro experimental da energia das partículas β^- do Ho-166

Fonte: KOREA ATOMIC RESEARCH INSTITUTE – Nuclide Chart.

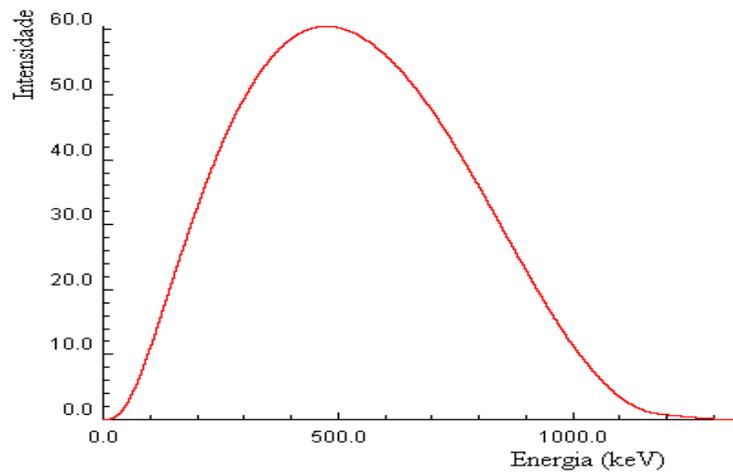


Figura 3 - Espectro experimental da energia das partículas β^+ do Ho-157

Fonte: KOREA ATOMIC RESEARCH INSTITUTE – Nuclide Chart.

O efeito coulombiano predomina até o nível da camada K de elétrons do átomo. A partir daí outro tipo de deformação do espectro da radiação β é produzido pelo potencial eletrostático exercido pela nuvem eletrônica do átomo que contribui com o efeito de redução das emissões β^- de baixa energia e de aumento das emissões β^+ de energias inferiores a 100 keV. Esses efeitos são mais notáveis em elementos com maior massa atômica (EVANS, 1955). A forma do espectro da radiação β é também influenciada pela massa do neutrino, e essa influência é maior próxima da região de E_{\max} (EVANS, 1955).

Diz a mecânica relativística que qualquer partícula cuja massa de repouso é nula somente pode ter energia cinética se sua velocidade é a da luz (EVANS, 1955). Portanto, os neutrinos resultantes do decaimento β têm sempre a velocidade da luz e quantidade de movimento dada pela expressão,

$$p_\nu = \frac{E_\nu}{c} = \frac{E_{\max} - E_\beta}{c} \quad (8)$$

Para valores de energia cinética de aproximadamente 511 keV, que é a massa de repouso do elétron $- m_0c^2$, neutrinos e partículas β têm quantidade de movimento p

comparáveis. Experimentos realizados nessa faixa de energia tornam possível o estudo das relações entre as quantidades de movimento das partículas envolvidas no decaimento β , evidenciando a existência do neutrino. Esses experimentos envolvem a medição da relação entre a quantidade de movimento da partícula β e o núcleo em recuo. Em todos os casos foi verificado que não há conservação do momento linear entre a partícula β e o núcleo em recuo e a quantidade de movimento que falta é exatamente aquela esperada para o hipotético neutrino com massa de repouso nula e energia cinética dada por $(E_{\max}-E_{\beta})$, considerada como a terceira partícula envolvida na reação nuclear (EVANS, 1955).

No processo de captura eletrônica (EC), como nos outros decaimentos β , a conservação do momento angular e da quantidade de movimento deve ser obedecida e, para isto, é necessário admitir a emissão de um neutrino. Entretanto, como o elétron capturado é sempre do mesmo nível energético, os neutrinos emitidos nesse processo são monoenergéticos (FRIEDLANDER, KENEDY, MACIAS, et al. 1981).

Pesquisas foram realizadas com a intenção de detectar o neutrino ou mesmo de medir seus parâmetros físicos e ainda assim não se conhece muito sobre eles (ANSELMANN, HAMPEL, HUESSER, et al. 1995). Os detectores para neutrinos são gigantescos, comparados aos detectores de outras partículas, e sua montagem é complexa e de custo muito elevado (ZAS, 2005). Estima-se que sua seção de choque para colisões elásticas seja da ordem de 10^{-43} cm^2 . Curiosamente, isso significa que um neutrino seria capaz de atravessar o sol sem sofrer uma colisão sequer, e que a espessura de chumbo necessária para atenuar um feixe de neutrinos em um fator de $1/e$, aproximadamente 0,37, é 10^{15} km (EVANS, 1955).

II.2.1. O alcance das partículas β

As partículas β , assim como qualquer outra partícula carregada, ao atravessarem a matéria, experimentam uma série de interações com os átomos do meio e perdem sua energia por colisões elásticas e inelásticas. Se o meio tem espessura suficiente, essas partículas chegam mesmo a parar seu movimento e a neutralizar-se eletricamente. A maior parte dessas interações ocorre com os elétrons orbitais dos átomos do meio, produzindo estados excitados ou ionizações.

As partículas β podem também interagir com o núcleo atômico de forma coulombiana ou na forma de reações nucleares sendo que, para essa última, é necessário que as partículas carregadas tenham grande quantidade de movimento. Portanto, considera-se que, para partículas β de baixa e média energia, até 3 MeV, as interações são essencialmente coulombianas mesmo no nível nuclear.

Quando uma partícula β passa nas proximidades de um núcleo atômico de elevado peso molecular, ela sofre mudança brusca de direção e desaceleração que, de acordo com as leis do eletromagnetismo clássico, resultam na emissão de radiação eletromagnética chamada de radiação de frenamento ou *bremsstrahlung*.

Portanto, partículas β perdem energia em sua trajetória em um meio material por três maneiras diferentes: ionização dos átomos, excitação dos átomos e radiação de frenamento. A ocorrência de um ou outro fenômeno depende da energia da partícula e do número atômico dos átomos do meio (ARAMBURU, BISBAL, 1994).

O caminho descrito por uma partícula β em um meio até a completa perda de sua energia cinética é longo e tortuoso devido às várias interações que sofre, mas o afastamento dessa partícula da sua origem é menor. Com isso podem-se definir duas grandezas distintas que são a trajetória e o alcance. Em termos práticos, o alcance é a maior distância da fonte de partículas β onde ainda ocorre alguma interação dela com o meio, ou seja, a penetração. Como apenas algumas partículas atingem o alcance máximo, R_m , devido à sua característica de distribuição estatística, é conveniente adotar o alcance extrapolado, R_{ex} , como o alcance efetivo das partículas β , como ilustrado na Figura 4.

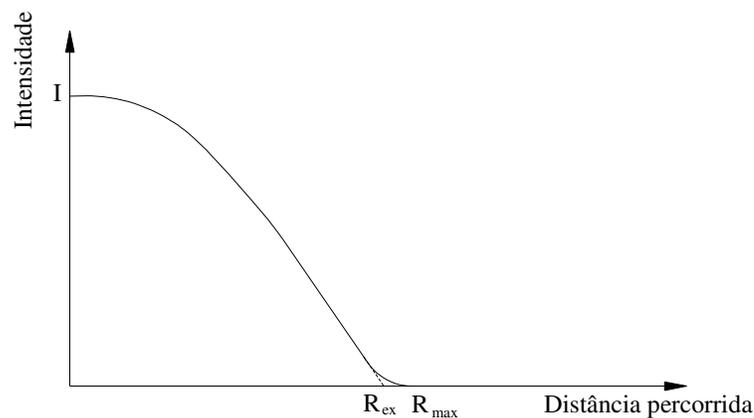


Figura 4 – Alcance extrapolado e máximo das partículas β em função da intensidade do feixe
 Fonte: ARAMBURU, X O and BISBAL, J J – Radiaciones Ionizantes.

É de extrema importância que se possa calcular o alcance das partículas β usadas em braquiterapia, pois essa grandeza está diretamente ligada à eficiência do controle tumoral, visto que a destruição das células tumorais ocorrerá em maior intensidade dentro do volume delimitado pelo alcance das partículas β . Normalmente, o alcance é expresso em unidades de massa por unidade de área que, ao levar em conta a densidade do meio de propagação das partículas, passa a se chamar alcance mássico (ARAMBURU, BISBAL, 1994).

$$R_m \text{ [g/cm}^2\text{]} = \rho \text{ [g/cm}^3\text{]} \cdot R \text{ [cm]} \quad (9)$$

onde ρ é a densidade do meio de propagação, R é o alcance das partículas β no meio e R_m é o alcance mássico.

Torna-se de grande interesse encontrar a relação matemática entre o alcance das partículas β e sua energia. Entretanto, devido à continuidade do espectro de energias das partículas β e às várias possibilidades de interação das partículas com a matéria, com complexas e variadas formas de transferência de energia em cada interação que apenas relações empíricas e estratificadas, por faixa de energia, são possíveis.

Para partículas β de 0,01 MeV a 3 MeV:

$$R_{ex} \text{ [g / cm}^2\text{]} = 0,412E^{(1,265-0,0954 \ln E)} \quad (10)$$

Para partículas β de 1 MeV a 20 MeV:

$$R_{ex} \text{ [g / cm}^2\text{]} = 0,530E - 0,106 \quad (11)$$

onde R_{ex} é o alcance extrapolado em g/cm^2 e E é a energia das partículas em MeV . Valores calculados por essas expressões têm precisa relação com a experimentação (EVANS, 1955).

Para fluxos de partículas β de alta intensidade, considera-se a chamada região de saturação onde o fluxo de partículas é muito alto e cuja fronteira está a 1/5 do alcance. A expressão matemática que relaciona a região de saturação com o fluxo de partículas é:

$$n = n_0 e^{-\mu R / 5} \quad (12)$$

onde n_0 é o número de partículas incidentes, n é o número de partículas que alcançam a fronteira da região de saturação no material absorvedor, R é o alcance das partículas β no meio e μ é o coeficiente mássico de absorção do material absorvedor. (KIANG, LEE, 1969).

II.3. Métodos de avaliação dosimétrica em radiação β

A dose de radiação depositada em pequenos volumes pelas partículas β não pode ser medida diretamente com precisão. Ela pode ser calculada baseada em fatores físicos e biológicos da fonte radioativa caso ela seja implantada *in vivo* (CEMBER, JOHNSON, 2009). Fatores físicos são a meia vida do isótopo, o tipo e a energia da radiação. Os fatores biológicos são de avaliação mais complexa, pois incluem a biocinética do radioisótopo, a meia vida biológica, a biodistribuição e o tempo de retenção das substâncias químicas envolvidas nos diversos órgãos.

A unidade de medida da dose de radiação depositada ou absorvida em determinado volume de tecido é, no sistema internacional de unidades, o gray. Essa unidade é definida como a energia absorvida em joules dividida pela massa do tecido em kg, portanto,

$$\text{dose de radiação absorvida} = \frac{E}{m} \text{ J/kg} \quad (13)$$

Considerando um volume muito maior do que o delimitado pelo alcance da radiação β , a energia absorvida será igual à energia emitida pela partícula. Essa situação é, na maioria das vezes, encontrada na prática, quando se lida com partículas α e β , e torna fácil o cálculo da

dose absorvida no tecido. No entanto, quando se considera fótons gama, cujo alcance é maior que o das partículas α e β , o cálculo da dose absorvida em pequenos volumes de tecido, devido a esses fótons, deve considerar o percentual de energia depositada por eles nesse volume.

O Comitê da Sociedade Americana de Medicina Nuclear criou um sistema formal de cálculo da dose interna absorvida por órgãos e tecidos humanos: Dose de Radiação Interna Médica, MIRD. Nesse sistema são estabelecidos dois volumes simulando órgãos humanos, nos quais um deles é considerado a fonte de radiação, e o outro, o órgão alvo, conforme mostrado na Figura 5.

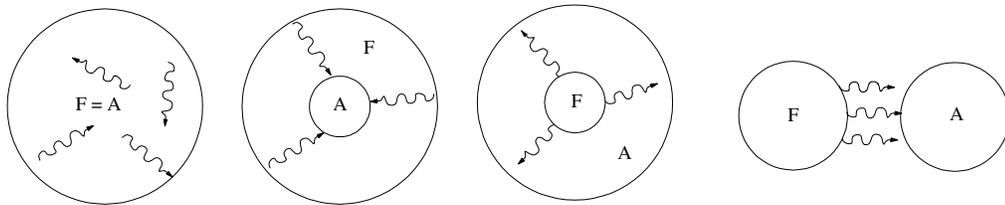


Figura 5 - Relações possíveis entre órgãos fonte e órgãos alvo estabelecidas pelo MIRD

Fonte: CEMBER, H, JOHNSON, T E - Introduction to Health Physics.

O sistema MIRD calcula a dose absorvida separando o cálculo em duas partes, uma, considerando fatores físicos da radiação, e outra, considerando fatores biológicos baseados na biocinética do radioisótopo desenvolvida em modelos de tecidos equivalentes (CEMBER, JOHNSON, 2009).

II.4. Considerações sobre células neoplásicas de linhagem HeLa

As células humanas morrem por dois processos distintos: necrose e apoptose. A morte celular por necrose ocorre quando a célula é impedida de manter suas funções vitais em consequência de lesões físicas, químicas ou causadas por fatores externos como temperaturas extremas, traumas ou produtos tóxicos. Podem ainda ocorrer lesões biológicas como as infecções por vírus ou bactérias. A necrose é facilmente identificada na microscopia pela observação do aumento de volume das células e pelos danos causados às organelas no citoplasma (FINK, COOKSON, 2005). Esse aumento de volume leva finalmente à ruptura da membrana citoplasmática e ao derramamento de material tóxico no espaço intercelular. Em organismos vivos, esse processo inicia uma reação inflamatória. Leucócitos, em especial neutrófilos e macrófagos, migram para o tecido necrosado e fagocitam os fragmentos celulares. A inflamação, nas necroses, é um processo natural e ajuda a evitar infecções removendo restos celulares. Evidentemente que, nas culturas celulares *in vitro*, o processo inflamatório não ocorre quando se provoca necrose nas células, mas características já citadas, como o aumento do volume celular e ruptura do citoplasma, estarão presentes (HORTA, YOUNG, 1999).

No processo de morte celular por apoptose, também chamada morte celular fisiológica, não há inchaço celular nem inflamação do tecido: é uma morte silenciosa e programada (FINK, COOKSON, 2005). Normalmente ocorre por necessidade de renovação celular ou por inviabilidade genética da célula. Na apoptose, o citoplasma permanece inalterado, assim como suas organelas. Entretanto, o núcleo sofre danos profundos, por vezes com derramamento do seu conteúdo genético no citoplasma. O conteúdo celular se fragmenta

em várias partes envoltas na membrana citoplasmática em forma de pacotes. Estes, normalmente, são fagocitados por macrófagos. Há casos em que as células apoptóticas não são fagocitadas e seus fragmentos permanecem no tecido exercendo funções atípicas como o revestimento externo da pele.

As radiações ionizantes, em sua interação com a matéria, têm a capacidade de provocar a radiólise de moléculas podendo danificar estruturas complexas e produzir radicais livres. As células vivas são formadas por estruturas moleculares complexas, como proteínas e bases nitrogenadas que formam os ácidos nucléicos sendo, portanto, susceptíveis à radiólise e à formação de radicais livres, cujas interações com o DNA podem prejudicar a viabilidade celular. Experimentos feitos com feixes delgados de radiação ionizante demonstram que doses de até 250 Gy, aplicadas ao citoplasma, não causam danos significativos à célula, enquanto, apenas 1 a 2 Gy aplicados ao núcleo produzem danos suficientes para causar a morte celular (HALL, 1993). A capacidade de regeneração das estruturas do citoplasma é muito maior que as estruturas do núcleo, principalmente o DNA. Outros experimentos demonstram que células cultivadas *in vitro*, depois de irradiadas, morrem por apoptose, após as primeiras mitoses, porque as aberrações cromossômicas induzidas pela radiação ionizante as tornam inviáveis (HALL, 1993). Ainda modificações estruturais das proteínas que compõem a membrana citoplasmática provocadas pela radiação podem levar à sua ruptura e conseqüente morte celular por necrose. Admite-se que a radiação ionizante seja indutora de necrose ou de apoptose celular. (MONTERSIL, O'MALLEY, 1998)

O estudo dos efeitos da radiação sobre células tumorais é, muitas vezes, realizado em culturas *in vitro*. Células da linhagem HeLa, de uso muito difundido em estudos experimentais, são oriundas do carcinoma uterino muito agressivo que, em 1951, acometeu a

Sra. **Henrietta Lacks**, uma americana que vivia em Baltimore nos Estado Unidos. Após a biópsia, células do tecido tumoral foram enviadas ao médico pesquisador, Dr. George Otto Gey, para diagnóstico, pelo médico do hospital Johns Hopkins onde estava internada a Sra. Lacks. Dr. Gey multiplicou essas células *in vitro* e descobriu ter em mãos uma linhagem especial de células. Naquela ocasião não havia leis americanas que obrigassem pesquisadores a pedir autorização à família do paciente para a utilização, em pesquisas, de material de biópsias. Por essa razão, Dr. Gey distribuiu amostras daquelas células entre pesquisadores do mundo todo e, até hoje, são utilizadas em diversas pesquisas, sendo a mais famosa delas o desenvolvimento da vacina para poliomielite realizada pelo Dr. Jonas Salk (SKLOOT, 2000). Estima-se que hoje existam mais células HeLa vivas no mundo do que células normais da Sra. Lacks enquanto ela foi viva.

O que torna as células HeLa especiais é a característica que têm de serem eternamente reprodutíveis, diferentemente de outras linhagens de células que param a duplicação na 52ª geração, conhecido como limite de Hayflick (SCIENCE BLOGS, 2009). Essa característica é proporcionada por mutação genética, que evita o encurtamento dos telômeros do DNA durante a duplicação celular. Alguns pesquisadores consideram que as células HeLa pertencem a uma nova espécie, porque o número de cromossomos é diferente do das células humanas devido a uma mutação induzida pelo vírus HPV, causador do câncer cervical (HELA CELLS, 2009).

II.5. Os elementos químicos terras-raras - samário e hólmio

O samário é um elemento químico situado na tabela periódica na série dos lantanídeos. Esse elemento pertence ao grupo dos chamados terras-raras. Tal grupo foi assim denominado porque seus óxidos, as chamadas terras, eram raramente encontrados nos minerais disponíveis na época do seu descobrimento.

O samário é um metal branco prateado, relativamente estável em contato com o ar, descoberto pela análise de raias espectrais e identificado como elemento químico, em 1879, por Lecoq de Boisbaudran. Sua ocorrência se dá em vários minerais que contêm terras-raras, mas a monazita é o minério que apresenta a maior concentração desse elemento. O samário aparece também como produto de fissão em reatores nucleares. A separação e purificação comercial do samário são feitas por troca iônica, sendo que o metal é produzido por redução do óxido Sm_2O_3 simultaneamente com o óxido de lantânio. A separação dos dois metais é feita posteriormente por destilação. Sua estrutura cristalográfica é romboédrica na temperatura ambiente.

Por conta da alta seção de choque, tanto para nêutrons térmicos como para epitérmicos, o samário tem aplicação em barras de controle de reatores nucleares e em outros elementos absorvedores de nêutrons. Os isótopos naturais do samário são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1 – Isótopos do samário e respectivos percentuais de ocorrência na natureza

Isótopo	Ocorrência (%)
^{144}Sm	3,1
^{147}Sm	15,0
^{148}Sm	11,3
^{149}Sm	13,8
^{150}Sm	7,4
^{152}Sm	26,7
^{154}Sm	22,7

Fonte: KOREA ATOMIC RESEARCH INSTITUTE – Nuclide Chart.

Os isótopos Sm-144, Sm-150 e Sm-152, são estáveis, e o Sm-147, Sm-148 e Sm-149 são radioativos emissores de partículas α .

O samário tem estados de oxidação +3 e +2 e pode se apresentar sob a forma de sais como: cloreto, sulfato, brometo e nitrato. Esse último, um sal amarelado bastante solúvel em água. Outras características físico-químicas do samário são:

Número atômico – 62

Massa atômica – 150,36

Ponto de fusão – 1074 °C

Ponto de ebulição – 1794 °C

Densidade – 7,52 g/L

O Sm-152, quando submetido a fluxo de nêutrons térmicos e epitérmicos, forma o isótopo radioativo Sm-153, por meio da reação nuclear $^{152}\text{Sm}(n,\gamma)^{153}\text{Sm}$, e decai preferencialmente por emissão de partículas β^- , com meia-vida de 46,3 horas, transformando-se no elemento estável Eu-153. A energia máxima das partículas β é 803 keV.

Nas Tabelas 2 e 3 são apresentadas as energias das radiações β e γ , respectivamente, do Sm-153 com seus valores máximos, médios e intensidade relativa em percentual de ocorrência.

Tabela 2 – Energias máximas e médias das radiações β emitidas pelo Sm-153

E_{\max} (keV)	E_{med} (keV)	Intensidade relativa (%)
803	265,2	17,5
710,8	228,2	0,41
694	226,1	49,6
656,6	221,8	0,036
641	200,3	32,2
538,4	165,5	0,001
223,2	61,9	0,0025
173,5	47,3	0,065
171,7	46,8	0,07
150,5	40,7	0,0009
126,3	33,9	0,0109
114,0	30,4	0,025
106,7	28,5	0,0008
101,6	27,0	0,0256
95,1	25,3	0,0154
89,5	23,7	0,0015
47,8	12,6	0,0006
44,4	11,7	0,00005

Fonte: KOREA ATOMIC RESEARCH INSTITUTE – Nuclide Chart.

Tabela 3 - Energia dos fótons gama emitidos pelo Sm-153

Energia (keV)	Intensidade relativa
54,1934	0,0065
68,2557	0,0043
69,6730	16,26
75,42213	1,17
83,36717	0,62
89,48595	0,56
96,8825	0,025
97,4310	2,84
103,18012	100
124,9	0,031
151,6345	0,038
166,5548	0,0021
172,85307	0,270
412,05	0,0072
424,4	0,0070
436,9	0,0050
462,0	0,006
463,6	0,049
509,15	0,0070
521,3	0,025
531,40	0,210
533,2	0,107
539,1	0,073
542,7	0,0077
545,75	0,0030
554,94	0,0165
578,75	0,0115
584,55	0,0039
590,96	0,0037
596,7	0,039
598,3	0,0070
603,6	0,0155
609,5	0,049
617,9	0,0025

A Tabela 3 apresenta apenas fótons com incidência relativa maior que 0,002. Para valores de incidência percentual, multiplicar por 0,298 (KOREA ATOMIC ENERGY RESEARCH INSTITUTE, 2009).

O hólmio também é um dos elementos da série dos lantanídeos e tem a particularidade de ser o mais paramagnético dos metais conhecidos, além de ser o mais raro das terras-raras. Suas aplicações são, portanto, limitadas e, entre elas, está o uso do óxido de hólmio como material refratário.

Esse elemento químico foi descoberto também por análise de raios espectrais, em 1878, por Jacques-Louis Soret e Marc Delafontaine e, em pesquisa independente em 1879, por Per Teodor Cleve, que fez a sua separação química do érbio e do túlio. O pesquisador Cleve deu ao elemento recém-descoberto o nome latinizado da capital da Suécia, Holmia, sua cidade natal.

O hólmio ocorre em alguns minerais, mas é também produto de fissão encontrado em reatores nucleares. O método clássico de separação e purificação é a cristalização fracionada seguida de precipitação, mas, recentemente, a tecnologia da separação iônica tem produzido grandes quantidades de óxido de hólmio. A forma metálica tem cor prateada e é obtida pela redução do fluoreto de hólmio, HoF_3 . Existe apenas um isótopo estável, o Ho-165, porém, vários radioisótopos artificiais são conhecidos. Seu comportamento químico é típico das terras-raras, formando vários sais, entre eles o nitrato de hólmio, $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3$.

As características físico-químicas do hólmio são:

Número atômico – 67

Massa atômica – 164,93

Ponto de fusão – 1470 °C

Ponto de ebulição – 2720 °C

Densidade – 8,78 g/L

O Ho-165, quando submetido a fluxo de nêutrons térmicos e epitérmicos, forma o isótopo radioativo Ho-166, por meio da reação nuclear $^{165}\text{Ho}(n,\gamma)^{166}\text{Ho}$, e decai preferencialmente por emissão de partículas β^- , com meia-vida de 26,8 horas, transformando-se no elemento estável Er-166. A energia máxima das partículas β^- é 1855 keV.

Nas Tabelas 4 e 5 são apresentadas as energias das radiações β^- e γ , respectivamente, do Ho-166 com seus valores máximos, médios e intensidade relativa em percentual de ocorrência.

Tabela 4 – Energias máximas e médias das radiações β^- emitidas pelo Ho-166

E_{\max} (keV)	E_{med} (keV)	Intensidade (%)
1854,7	693,6	50,0
1773,1	650,9	48,7
1068,0	369,0	0,0061
394,0	114,9	0,95
325,7	105,1	0,0024
191,5	51,9	0,307
23,4	5,9	0,0362

Fonte: KOREA ATOMIC RESEARCH INSTITUTE – Nuclide Chart.

Tabela 5 - Energia dos fótons gama emitidos pelo Ho-166

Energia (keV)	Intensidade (%)
80,574	6,71
184,4	0,0020
520,8	0,00033
674,0	0,0194
705,3	0,0131
785,89	0,0119
1263,08	0,0014
1379,4	0,93
1447,59	0,00098
1528,2	0,0002
1581,89	0,187
1662,48	0,120
1749,91	0,0277
1830,49	0,0085

Fonte: KOREA ATOMIC RESEARCH INSTITUTE – Nuclide Chart.

II.6. Síntese de sementes cerâmicas pela rota sol-gel

O método sol-gel de produção de cerâmicas é um processo simples mas lento, tomando, aproximadamente, cinco dias, desde a preparação da solução até a retirada das sementes da forma de Teflon^{®*}. O processo passa por seis etapas e o conhecimento dos mecanismos físico-químicos envolvidos em cada uma delas é fundamental para a obtenção de uma cerâmica de boa qualidade. A adequação de cada etapa e a escolha da composição dos precursores determinará a qualidade da cerâmica produzida:

*Teflon[®] - Marca registrada Du Pont.

- Moldagem

Logo após o preparo da solução, é possível moldá-la na forma mais adequada ao uso. As formas devem ser, preferencialmente, de fácil desmoldagem ao final do processo. Foram utilizadas formas de Teflon^{®*}.

- Gelificação

Depois da mistura dos componentes na ordem correta, inicia-se o processo de gelificação por meio de reações de hidrólise e condensação. Nessa etapa, partículas coloidais se formam e cresce o número de colisões entre elas, até que começam a se unir por condensação. Essa fase é caracterizada por aumento repentino na viscosidade do líquido formando um sólido frágil chamado gel.

- Envelhecimento

As alterações na estrutura do gel não cessam, uma vez que as reações de condensação ainda não terminaram. A essa fase é dado o nome de envelhecimento. Nesse momento, os principais fenômenos que ocorrem são: policondensação, sinerese, que é a contração do gel com expulsão da fase líquida contida nos poros e coalescimento, que é a redução da área da superfície do gel. A fase de envelhecimento dura muitas horas, nas quais se mantém o gel em temperatura que varia de 25 °C a 80 °C.

*Teflon[®] - Marca registrada Du Pont.

- Secagem

Durante a fase de secagem, os líquidos são removidos dos poros do gel. Quanto maiores os poros mais facilmente serão removidos. Os colóides têm poros de dimensões grandes, cerca de 100 nm, e são facilmente secados, mas os géis formados pela rota da hidrólise dos alcóxidos, têm poros pequenos, cerca de 10 nm, e, durante a secagem, aparecem tensões elevadas na estrutura do gel. Quando essas tensões são maiores que a resistência do gel, ocorre a formação de trincas e ele fica frágil. Alguns cuidados para controlar as tensões durante essa fase podem melhorar a qualidade da cerâmica formada, tais como: evaporação lenta; evaporação em alta temperatura e alta pressão, adição de surfactantes para diminuir a tensão superficial na fronteira sólido-líquido, obtenção de poros com tamanhos semelhantes para reduzir as tensões capilares diferenciais.

- Estabilização

Nessa fase, ocorre aumento significativo da densidade, da resistência mecânica e da dureza do gel, pela ocorrência dos seguintes fenômenos:

- remoção das hidroxilas remanescentes e de radicais oxigenados residuais por policondensação;
- pirólise de compostos e grupos orgânicos presentes no gel;
- oxidação do carbono livre;
- estabilização térmica.

A estabilização converte o gel em uma estrutura amorfa semelhante à dos vidros produzidos por fusão.

- **Densificação**

Nessa fase, os poros do gel são fechados pela exposição à alta temperatura. Hidróxidos e água absorvidos antes dessa fase podem prejudicar o bom resultado da síntese. (HENCH, 1998),(CAO, HENCH, 1996).

Com esse método de síntese é possível produzir sementes de dimensões variadas e com concentrações diferentes de hólmio e samário, adequando as mesmas à aplicação desejada.

II.7. Ativação neutrônica e técnicas analíticas

Conceitos de ativação neutrônica serão apresentados para melhor entendimento do cálculo da atividade teórica dos elementos ativados no reator nuclear IPR-R1.

A caracterização físico-química das sementes cerâmicas será também feita por técnicas analíticas descritas a seguir.

II.7.1. Ativação neutrônica

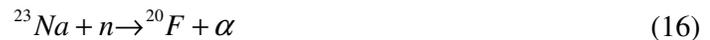
A ativação neutrônica é a irradiação de um núcleo atômico com nêutrons para produzir uma espécie radioativa, um radionuclídeo. O número de radionuclídeos produzidos na amostra depende do número de núcleos-alvo, do fluxo de nêutrons e da probabilidade de ocorrência da reação nuclear, também chamada seção de choque. Quando o produto da ativação neutrônica é radioativo, ele decairá com sua meia-vida característica. Portanto, o crescimento da atividade da amostra dependerá da taxa de ativação e da taxa de decaimento dos núcleos.

Os nêutrons gerados em reatores nucleares têm ampla faixa de energia que varia de 0,025 eV, chamada energia térmica, até vários MeV, sendo que a faixa situada entre 0,5 eV e 1 MeV é chamada faixa de energia epitérmica, na qual o valor de 0,5 eV, limite inferior, é definido como a energia mínima para um nêutron atravessar uma placa de Cádmio de 1 mm de espessura.

O núcleo atômico, quando captura um nêutron, fica em estado de excitação transitória e se livra do excesso de energia, após a captura, pela emissão de fótons γ , prótons, partículas β ou partículas α . O tipo de reação nuclear que ocorrerá nessas circunstâncias e, conseqüentemente, o produto da ativação dependem da energia do nêutron incidente. A reação mais comum que ocorre sob um fluxo de nêutrons térmicos é a captura radiativa $X(n,\gamma)Y$ na qual a radiação γ é emitida imediatamente após a excitação do núcleo e é chamada de γ pronto, como no caso da excitação do alumínio:



As outras possibilidades de desexcitação do núcleo, quando submetido a fluxo de nêutrons rápidos, são representadas pelas reações $X(n,p)Y$ e $X(n,\alpha)Y$, como no caso do P-31 e do Na-23:



A radiação γ , os prótons e as partículas α produzidas por essas reações nucleares são emitidas espontaneamente e detectadas somente durante o processo de ativação. É possível ainda verificar a ocorrência das três reações nucleares, (n,γ) , (n,p) e (n,α) , em um mesmo núcleo-alvo como o Na-23:



Portanto, em um fluxo de nêutrons de baixa e alta energias, a ativação do Sódio-23 irá produzir três diferentes radionuclídeos, ${}^{20}\text{F}$, ${}^{24}\text{Na}$ e ${}^{23}\text{Ne}$. No entanto, a ativação neutrônica poderá também produzir isótopos estáveis de determinado nuclídeo. Se o nuclídeo será estável ou não, dependerá da relação entre o número de nêutrons e prótons do isótopo produzido. Para elementos de baixo Z , essa relação é próxima de 1,0, e, para elementos de alto Z , chega a 1,5. O Sódio-23 é estável e tem 12 nêutrons e 11 prótons e relação n/p pouco maior que 1,0 enquanto o Sódio-22 e o Sódio-24 são instáveis. Exemplo de elemento estável produzido por ativação neutrônica é o Magnésio-25, produzido a partir do Magnésio-24.

Durante o processo de ativação neutrônica, o crescimento do número de átomos de determinado radionuclídeo é proporcional ao fluxo de nêutrons: quanto maior o fluxo, maior será a taxa de ativação de modo que:

$$\text{Taxa de ativação} \propto \text{Fluxo de nêutrons } (\Phi) \quad (19)$$

A taxa de ativação é também proporcional ao número de núcleos-alvo presentes na amostra:

$$\text{Taxa de ativação} \propto \text{Número de núcleos-alvo } (N) \quad (20)$$

O número de núcleos-alvo é dado pela expressão:

$$N = \frac{N_A}{A} \quad (21)$$

onde N é o número de núcleos-alvo, N_A é o número de Avogadro e A é a massa atômica do elemento.

Para uma massa m de um elemento qualquer o número de núcleos-alvo é determinado pela expressão:

$$N = m \cdot \frac{N_A}{A} \quad (22)$$

Um elemento natural é, na maioria dos casos, composto de vários isótopos estáveis e quando se considera apenas um desses isótopos a expressão (22) deve ser corrigida pelo fator abundância isotópica do núcleo-alvo (Θ), assim:

$$N = \Theta \cdot m \cdot \frac{N_A}{A} \quad (23)$$

Essa expressão é válida para elementos de meia vida longa, sendo que para elementos de meia vida curta e média ela deve ser corrigida pelo fator de decaimento, como será mostrado adiante.

Do que foi visto anteriormente pode-se afirmar que a taxa de ativação é proporcional ao fluxo de nêutrons e ao número de núcleos-alvo presentes, traduzida pela expressão:

$$\text{Taxa de ativação} \propto \Phi \cdot N \quad (24)$$

Considerando que a constante de proporcionalidade representa a probabilidade de o nêutron ser capturado pelo núcleo-alvo, definida como seção de choque (σ), a expressão (24) fica:

$$\text{Taxa de ativação} = \sigma \cdot \Phi \cdot N \quad (25)$$

onde σ é a seção de choque dos núcleos-alvo para a reação de captura de nêutrons em cm^2 , Φ é o fluxo de nêutrons em $n/\text{cm}^2 \cdot \text{s}$, e N o número de núcleos-alvo. Substituindo-se N da expressão (25) pela expressão (23) temos para a taxa de ativação

$$\text{Taxa de ativação} = \frac{\sigma \cdot \Phi \cdot \Theta \cdot m \cdot N_A}{A} \quad (26)$$

A seção de choque de um nuclídeo para uma determinada reação nuclear representa a área exposta à partícula incidente e é expressa em *barn* que é equivalente a 10^{-24} cm^2 . Importante também é saber que cada isótopo estável de um mesmo elemento possui diferentes seções de choque para a mesma reação nuclear. Consequentemente, um isótopo de seção de choque elevada será muito mais ativado que outro de menor seção de choque presente na mesma amostra. Além de ser diferente para isótopos diferentes, a seção de choque para absorção de nêutrons varia com a energia do nêutron para um mesmo núcleo-alvo, de tal maneira que, para elementos de baixo Z e nêutrons térmicos, essa variação é inversa e linearmente proporcional à velocidade do nêutron. Esses elementos são chamados absorvedores $1/v$. Geralmente, as tabelas de seção de choque para absorção de nêutrons referem-se aos nêutrons com energia térmica, o que representa a velocidade média de 2200 m/s . Os valores (σ_γ) encontrados nessas tabelas referem-se às reações de captura radiativa (n,γ), visto que é a mais comum das reações nucleares de captura neutrônica.

Nem todos os núcleos-alvo são absorvedores $1/v$. Existem aqueles cuja seção de choque para absorção de nêutrons mais energéticos, na faixa de energias epitérmicas, é maior que para energias térmicas. Ocorrem na região epitérmica variações bruscas nos valores das seções de choque de determinados núcleos-alvo chamadas de ressonâncias, e nessa região, a seção de choque é considerada como a integral das ressonâncias (I_γ). Pode-se observar nos valores de seção de choque tabulados que para elementos leves os valores de σ_γ e I_γ são parecidos - os absorvedores $1/v$. Entretanto, para elementos pesados, pode haver diferenças de várias ordens de grandeza entre os dois valores, (MUGHABGHAB, 1984). Para esses elementos a seção de choque para energia epitérmica tem que ser considerada no cálculo da taxa de ativação por ativação neutrônica e a expressão (25) ganha mais um termo e fica,

$$\text{Taxa de ativação} = (\sigma_{\gamma} \cdot \Phi_{th} \cdot N) + (I_{\gamma} \cdot \Phi_{epi} \cdot N) \quad (27)$$

onde Φ_{th} é o fluxo de nêutrons térmicos e Φ_{epi} é o fluxo de nêutrons epitérmicos.

Quando o produto da ativação neutrônica é um núcleo estável, a quantidade de núcleos produzidos é facilmente calculada a partir da expressão da taxa de ativação multiplicando-a pelo tempo de irradiação, t .

$$\text{Taxa de ativação} = \sigma \cdot \Phi \cdot N \quad (28)$$

$$\text{Número de núcleos} = \sigma \cdot \Phi \cdot N \cdot t \quad (29)$$

Entretanto, quando o núcleo produzido é radioativo, sua taxa de decaimento deverá ser considerada nesse cálculo. Sendo N' a quantidade de núcleos radioativos presentes em um dado instante na amostra, a taxa de decaimento será proporcional a N' . Portanto, tem-se:

$$\frac{dN'}{dt} = -\lambda N' \quad (30)$$

onde λ é a constante de proporcionalidade definida como constante de decaimento característica de cada radionuclídeo. Integrando-se de $t = 0$ a $t = t$, a quantidade de radionuclídeos que ainda não decaiu é:

$$N' = N'_0 \cdot e^{(-\lambda \cdot t)} \quad (31)$$

Dessa expressão resulta a definição de meia vida quando $N' = \frac{N'_0}{2}$:

$$\frac{N'_0}{2} = N'_0 e^{(-\lambda T_{1/2})} \quad (32)$$

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} \quad (33)$$

Portanto, se o produto da ativação neutrônica é radioativo, ele será produzido a uma taxa definida pela expressão (28) e decairá a uma taxa definida pela expressão (30), e a taxa de produção do radionuclídeo será:

$$\frac{dN^*}{dt} = \sigma \cdot \Phi \cdot N - \lambda N^* \quad (34)$$

Substituindo e integrando a expressão para encontrar a quantidade de radionuclídeos resultante, tem-se,

$$N^* = \frac{\sigma \cdot \Phi \cdot N \cdot (1 - e^{(-\lambda t)})}{\lambda} \quad (35)$$

onde N^* é a quantidade de radionuclídeos resultante. A atividade será, portanto,

$$\lambda \cdot N^* = \sigma \cdot \Phi \cdot N \cdot (1 - e^{(-\lambda t)}) = A_0 \quad (36)$$

do que se conclui que o crescimento da atividade induzida ao longo do tempo de irradiação depende da meia vida do isótopo produzido. Para determinado fluxo de nêutrons observa-se que a atividade induzida em um tempo de irradiação muito longo tende a estabilizar-se em um valor máximo, chamado atividade de saturação, e tem como expressão,

$$A_s = \sigma \cdot \Phi \cdot N \quad (37)$$

onde σ é a seção de choque dos núcleos-alvo para a reação de captura de nêutrons em cm^2 , Φ é o fluxo de nêutrons em $n/cm^2.s$ e N o número de núcleos-alvo. A atividade de saturação depende, portanto, apenas da seção de choque do núcleo-alvo e do fluxo de nêutrons.

Finalmente, após algumas substituições, chega-se a uma expressão para a atividade induzida em um fluxo de nêutrons

$$A_0 = \frac{m \cdot \Theta}{A} \cdot N_A \cdot \sigma \cdot \Phi \cdot (1 - e^{(-\lambda t)}) \quad (38)$$

que, considerando o tempo de decaimento após a irradiação e os fluxos de nêutrons térmicos e epitérmicos, fica

$$A_0 = \frac{m \cdot \Theta}{A} \cdot N_A \cdot [(\sigma_\gamma \cdot \Phi_{th}) + (I_\gamma \cdot \Phi_{epi})] \cdot (1 - e^{(-\lambda t)}) \cdot e^{(-\lambda t_d)} [Bq] \quad (39)$$

onde m é a massa do elemento a ser irradiado em gramas, Θ é o fator abundância isotópica do núcleo-alvo, A é a massa atômica do elemento, N_A é o número de Avogadro, Φ_{th} é o fluxo de nêutrons térmicos em $n/cm^2.s$, Φ_{epi} é o fluxo de nêutrons epitérmicos em $n/cm^2.s$, σ_γ é a seção de choque para captura de nêutrons do núcleo-alvo em cm^2 , I_γ é a seção de choque integral nas ressonâncias do fluxo epitérmico do núcleo-alvo em cm^2 , λ é a constante de decaimento do radionuclídeo produzido, t é o tempo de irradiação em segundos e t_d é o tempo de decaimento após a irradiação em segundos (PARRY, 2003).

II.7.1.1. O reator nuclear de pesquisas tipo TRIGA, IPR-R1

O reator de pesquisas do Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN) é constituído de um poço com seis metros de profundidade e 1,9 metros de diâmetro, preenchido com água desmineralizada, no fundo do qual está o núcleo do reator, constituído de 63 elementos combustíveis de Urânio enriquecido a 20% no isótopo de massa atômica 235. É um reator do tipo TRIGA (Training, Research and Isotopes – General Atomic), projetado para pesquisas nucleares, treinamento primário de operadores de centrais nucleares e produção de radioisótopos. Sua potência térmica, atualmente, é de 250 kW, mas a potência licenciada de operação é de 100 kW. O controle da reação nuclear é realizado por meio de três barras de absorção de nêutrons. Uma de controle fino da potência, outra de controle grosso, e uma de segurança que opera totalmente retirada do núcleo. O reator possui característica geométrica que o faz intrinsecamente seguro. Isso significa que, mesmo que todas as barras de controle sejam retiradas do núcleo, a potência não aumentará indefinidamente, mas estabilizará em nível considerado seguro. A refrigeração do núcleo se faz por circulação forçada da água do poço, com troca de calor com o ambiente externo pelo circuito secundário. Na atual configuração, o reator possui três posições para irradiação de amostras que são: a mesa giratória em torno do núcleo, onde o fluxo de nêutrons térmicos é de $6,6 \times 10^{11} \text{ n/cm}^2.s$, o tubo central do núcleo, onde o fluxo de nêutrons térmicos é de $2,8 \times 10^{12} \text{ n/cm}^2.s$ (ZANGIROLAMI, 2009), e o sistema pneumático de transporte de amostras. Esse sistema está posicionado fora do refletor de grafita existente em torno do núcleo. O baixo fluxo de nêutrons térmicos nessa região é utilizado para ativação de amostras de meia-vida curta para análise por ativação neutrônica. O fluxo de nêutrons epitérmicos no tubo central do núcleo é $2,6 \times 10^{11} \text{ n/cm}^2.s$ (ZANGIROLAMI, 2009). A monitoração e o controle da potência são

realizados por quatro canais que são: o canal de partida, o canal linear de potência, o canal logarítmico de potência e o canal de potência percentual. A potência do reator é proporcional ao fluxo de nêutrons e cada canal de monitoração tem seu próprio detector, sendo que o de partida utiliza câmara de fissão e os demais, câmaras de ionizações, compensadas para radiação gama onde é necessário. Além da potência, são monitorados na mesa de controle os níveis de radiação no ambiente, a temperatura e a condutividade da água de refrigeração, a posição das barras de controle e o período do reator, que é o tempo necessário para que a potência seja multiplicada por 2,718, grosso modo, chamado de tempo de dobramento (GENERAL ATOMIC, 1961).

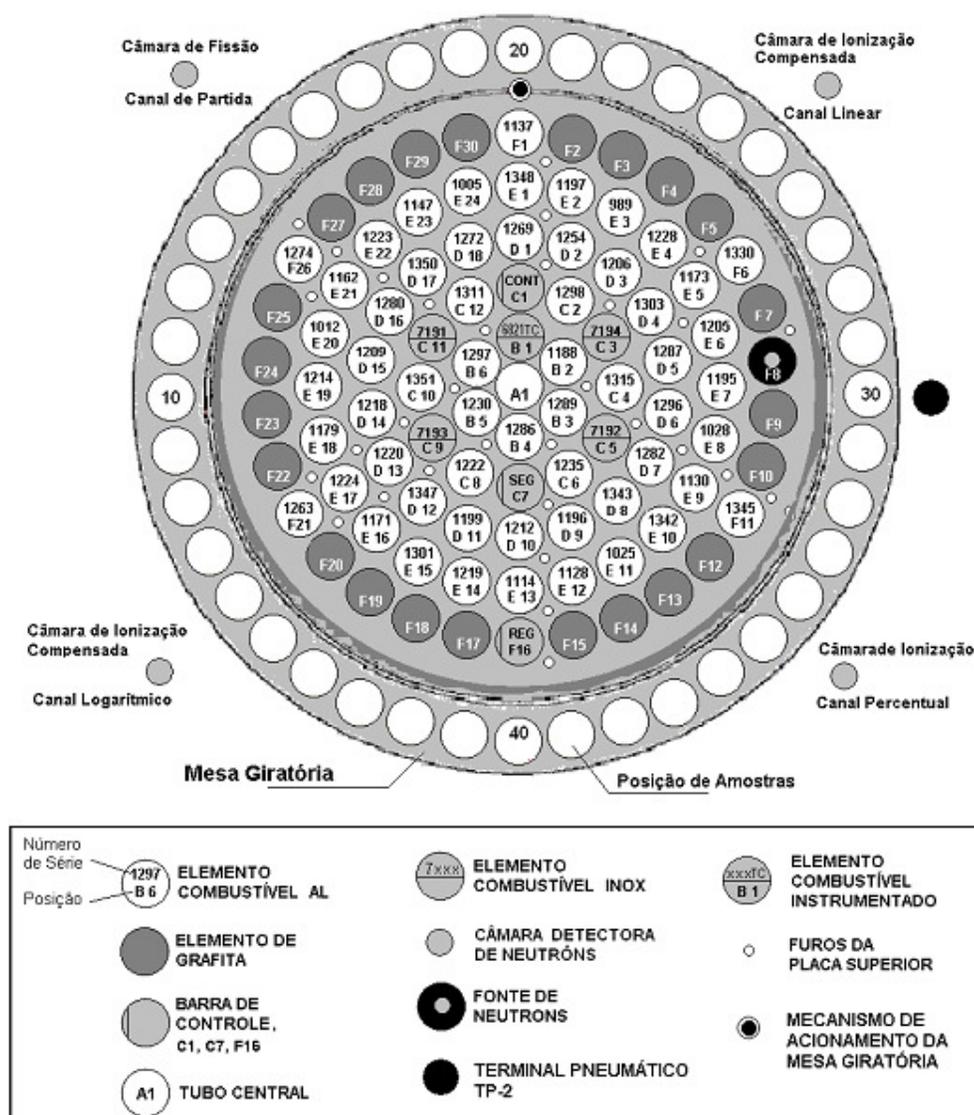


Figura 6 - Configuração do núcleo do reator tipo TRIGA IPR-R1

II.7.2. Análise por espectrometria gama.

A análise por espectrometria gama consiste em submeter uma substância ao fluxo de nêutrons e, em seguida, medir a atividade induzida nos vários átomos que compõem essa substância. A irradiação é feita com nêutrons cujo espectro de energia é amplo. No entanto, aqueles com energia na faixa chamada térmica geralmente são os que induzem maior

radioatividade nos elementos químicos. A radioatividade resultante é medida por espectrometria da radiação gama emitida por cada radioisótopo formado. Como cada radioisótopo produzido no processo de ativação neutrônica possui características de decaimento próprias, tais como a meia vida e a energia da radiação gama emitida, é possível efetuar determinações qualitativas e quantitativas dos elementos presentes na amostra por comparação com padrões ou com dados tabelados existentes.

O espectro da radiação gama emitida por uma substância é coletado por um analisador multicanal com detector semiconductor de germânio hiperpuro. As características do detector devem ser escolhidas para maior eficiência de detecção e maior resolução do espectro obtido, sendo o mais comum o de três polegadas de diâmetro, que tem 30% da eficiência do detector de iodeto de sódio de mesma dimensão, mas cuja resolução, e isso é mais importante para um espectro preciso, é de 1,6 keV na energia de 1332 keV (PARRY, 2003). É desejável que o detector tenha a mesma eficiência em toda a faixa de energias do espectro.

A espectrometria gama, feita após a irradiação de uma substância em um fluxo de nêutrons é chamada análise por ativação neutrônica (AAN). Ela foi descoberta, em 1936, por G. Hevessy e H. Levy, que notaram que amostras contendo certos elementos terras raras ficavam altamente radioativas quando colocadas nas proximidades de uma fonte de nêutrons. Explicado o fenômeno, puderam reconhecer a utilidade da técnica de indução de radioatividade em substâncias seguidas da determinação do espectro da radiação gama a fim de identificar qualitativa e quantitativamente os elementos presentes na amostra.

A AAN é um método de análise não destrutivo que permite, em alguns casos, determinar concentrações de até 40 elementos em uma única amostra. Para essa análise

multielementar, os elementos são divididos em três grupos classificados pela meia-vida dos radioisótopos produzidos pela ativação com nêutrons:

- 1- Meia-vida curta: de até quinze horas
- 2- Meia-vida média: de seis horas a cinco dias
- 3- Meia-vida longa: maior que cinco dias

O Ho-166 e o Sm-153 são elementos de meia vida média de 26,7 horas e 46,8 horas, respectivamente, e têm sensibilidade de 100 pg para a AAN.

II.7.3. Análise por fluorescência de Raios-X e microscopia eletrônica

O método analítico por fluorescência de raios-X baseia-se no princípio fundamental de que todo átomo excitado emite radiação eletromagnética com frequências compreendidas entre o visível e os raios-X. Dispondo-se de um método de detectar com eficiência e precisão qualquer desses comprimentos de onda, teremos um método analítico qualitativo e quantitativo. A excitação dos átomos, sob análise, pode ser feita com calor, com raios-X, com radiação γ ou com partículas subatômicas aceleradas, preferencialmente os elétrons. Esses, ao colidirem com elétrons orbitais de um átomo qualquer, provocam um salto para um nível quântico de maior energia. No seu retorno ao orbital de origem, ou seja, na desexcitação do átomo, fótons de radiação eletromagnética são emitidos com energia equivalente à diferença de energia de cada orbital envolvido na transição.

As sondas eletrônicas de micro análise utilizam feixe de elétrons de um micron de diâmetro focalizado na superfície da amostra posicionada por meio de microscopia eletrônica de varredura. A área analisada é de um micron de diâmetro e a penetração do feixe na superfície é também de um micron, totalizando o volume analisado de um micron cúbico. A energia dos elétrons do feixe de excitação pode ser ajustada de 5 keV a 50 keV, sendo a maioria das análises feitas na faixa de 10 keV a 25 keV. Existe relação entre o número atômico do elemento a ser analisado, a energia dos elétrons e o orbital, K, L ou M a ser excitado, de maneira que o operador da microsonda pode escolher esses parâmetros para obter melhores resultados na análise. Além de fazer uma análise multielementar, as microsondas eletrônicas podem fazer uma varredura sobre a amostra, analisando vários pontos em uma mesma seção.

O limite de detecção do método analítico por fluorescência de raios-X é inferior à concentração dos elementos analisados neste trabalho e o estado sólido das amostras favorece o uso dessa técnica visto que ela não se aplica às amostras líquidas.

II.7.4. Análise por espectrometria de emissões atômicas (ICP-AES)

Assim como a análise por fluorescência de raios-X, a análise por espectrometria de emissão atômica (AES) mede a energia do fóton emitido pelo átomo em processo de desexcitação. Como já visto anteriormente, a desexcitação de um átomo ocorre quando um elétron orbital que recebeu um salto quântico de energia retorna ao seu orbital primitivo e o

excesso de energia é liberado em forma de radiação eletromagnética. A energia desse fóton é dada pela equação de Planck:

$$E = h\nu \quad (40)$$

onde E é a diferença de energia entre os níveis do salto quântico, h é a constante de Planck e ν é a frequência da radiação eletromagnética emitida. Como $\nu = \frac{c}{\lambda}$, a equação de Planck fica:

$$E = \frac{hc}{\lambda} \quad (41)$$

onde c é a velocidade da luz no vácuo e λ é o comprimento de onda da radiação eletromagnética emitida.

Cada elemento químico tem seu conjunto característico de emissões de fótons devido às transições de níveis energéticos e, portanto, um conjunto único de comprimentos de onda emitidos durante os processos de desexcitação. Nesse conjunto estão comprimentos de onda que vão da região do ultravioleta ao raio-X no espectro eletromagnético.

A técnica de análise por espectrometria de emissões atômicas na região do ultravioleta é mais comumente usada por reunir características de boa precisão, exatidão, flexibilidade e baixo custo quando comparada com técnicas analíticas que usam outras regiões do espectro como a fluorescência de raios-X. Os dispositivos usados, tais como fotomultiplicadoras, têm baixo custo e são de fácil fabricação e, além disso, a radiação ultravioleta não é ionizante e não necessita de proteção adicional para operadores, nem licenciamento de instalações.

Nas técnicas de espectrometria atômica mais utilizadas para determinação de elementos químicos, a amostra é decomposta por calor intenso, tornando-se uma nuvem de gases aquecidos contendo átomos livres dos elementos de interesse. Na AES a amostra é submetida à alta temperatura suficiente para causar, além da dissociação em átomos, grande quantidade de colisões entre os átomos que provocam sua ionização. Esses átomos excitados, ao se desexcitarem, emitem radiações eletromagnéticas específicas que permitem a determinação da sua concentração na amostra.

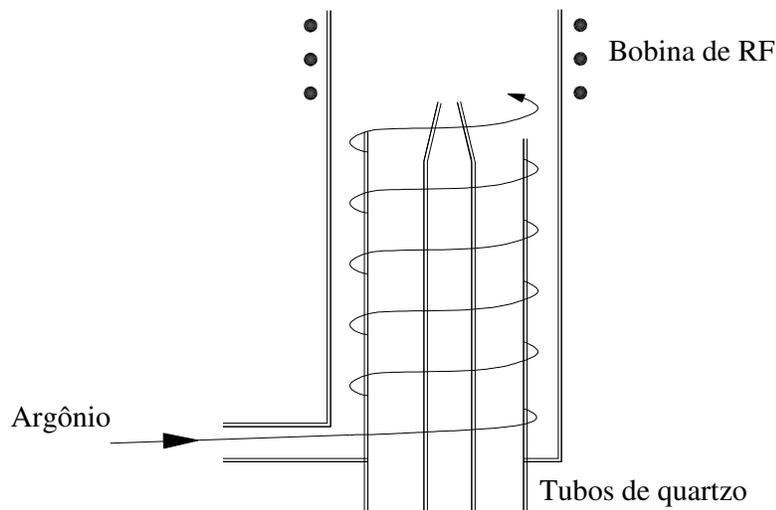
O que há de diferente nas diversas técnicas de análise baseadas na espectrometria atômica é a forma de aquecimento da amostra que pode ser feita por meio de chamas, fornos, descargas elétricas e laser, cada uma com um nível de dissociação das moléculas e com aplicação mais adequada. Chamas e fornos atingem temperaturas de até 4000 K e são capazes de dissociar a maior parte das moléculas em átomos livres em seu estado energético fundamental, sendo, portanto, de uso preferencial na espectrometria de absorção atômica. Entretanto, átomos, cujo potencial de ionização é baixo, podem ser analisados por espectrometria de emissão atômica com aquecimento produzido por chamas ou fornos, como o caso do lítio, sódio e potássio.

As descargas elétricas constituem outro método de atomização de amostras em espectrometria atômica. Por muitos anos foram a fonte de calor mais utilizada valendo-se de arcos elétricos de alta tensão produzidos em atmosfera de gases inertes obtendo temperaturas de até 7500 K.

Atualmente, outras fontes de calor por descarga elétrica, os plasmas, têm sido utilizadas para a atomização de amostras em AES. Nesse contexto, o plasma é definido como

qualquer forma da matéria que contenha mais que 1% de elétrons livres e íons positivos em quantidades aproximadamente iguais, além de átomos e moléculas neutras (CHARLES, 1989). Outra característica importante dos plasmas é que eles são condutores elétricos e sofrem influência dos campos magnéticos. Os plasmas utilizados em espectrometria atômica são de gases inertes ionizados e o estado da arte da produção desses plasmas é por acoplamento indutivo e descarga elétrica em argônio onde as temperaturas obtidas são da ordem de 8000 K (MANNING, GROW, 1997).

Os espectrômetros de emissão atômica por plasma acoplado indutivamente têm uma tocha, onde ele é formado, composta de três cilindros de quartzo dispostos concêntricamente como mostrado na Figura 7.



Fonte: Manual de operação do espectrometro Spectroflame - Spectro.

Figura 7 – Diagrama esquemático da tocha de quartzo para produção de plasma em argônio para AES

A produção do plasma tem início quando o argônio é insuflado pelo cilindro mais externo com entrada tangencial de modo a produzir um fluxo espiral ascendente em direção à

região do plasma no topo da tocha. A bobina de radiofrequência colocada nessa região recebe um sinal de 40 MHz e potência de até 5 kW, que provoca intensa agitação dos átomos do argônio. Nesse momento, uma descarga elétrica ioniza alguns átomos de argônio e estes são acelerados pelo campo eletromagnético criado pela bobina e produzem mais ionizações por colisões com outros átomos de argônio. A agitação iônica nessa região é tão intensa que a temperatura sobe à cerca de 8000 K dissociando parte dos átomos de argônio e criando um plasma suspenso no centro da bobina de RF. Estando assim constituída a fonte de calor para a excitação dos átomos da amostra a ser analisada, ela é pulverizada em um aerossol e insuflada no plasma pelo cilindro de quartzo central. Este insuflamento faz um furo no plasma e, quando os átomos da amostra saem do outro lado da nuvem de plasma excitados, emitem a radiação eletromagnética característica da sua desexcitação.

Os limites de detecção dos elementos hólmio e samário pela técnica analítica de emissão atômica por plasma induzido são 0,4 ppb e 2 ppb, respectivamente, (MANNING, GROW, 1997), e estão muito abaixo dos teores esperados para esses elementos nas cerâmicas utilizadas neste trabalho.

II.7.5. Análise por difratometria de raios-X

A determinação das características cristalográficas da cerâmica produzida pela rota sol-gel será feita por difratometria de raios-X.

As substâncias que se organizam de forma cristalina regular o fazem, de acordo com o pesquisador francês Bravais, em 1848, em 14 arranjos diferentes, chamadas redes de Bravais.

Qualquer que seja a rede cristalina de determinada substância, esta se organizará de tal maneira que existirão planos cristalinos paralelos em direções definidas. A distância que separa esses planos cristalinos está compreendida entre 1 e 2 Å, a mesma ordem de grandeza dos comprimentos de onda da radiação que, no espectro eletromagnético, é chamado de raio-X. Tal como a luz visível, os raios-X têm, com redes cristalinas, interações semelhantes de refração, difração e reflexão, visto que as dimensões da rede são semelhantes ao comprimento de onda dos raios-X.

O fenômeno da difração acontece essencialmente pela existência de certas relações de fase entre duas ou mais ondas, de tal modo que, se dois raios-X de um mesmo feixe monocromático percorrem caminhos de comprimentos diferentes antes de se juntarem novamente, haverá diferença de fase entre eles. Essa diferença de fase poderá reduzir ou aumentar a amplitude resultante do feixe de acordo com a diferença de fase existente ao final da trajetória. Se o feixe de raios-X, 1, 2 e 3 incide sobre os planos de um cristal, como mostrado na Figura 8, o feixe refletido 1', 2' e 3' terá amplitude diferente da incidente, devido à diferença de fases existentes entre os três raios-X refletidos, em consequência das diferenças de comprimento das trajetórias. Evidentemente, a distância entre os planos deve ser da ordem de grandeza do comprimento de onda dos raios-X incidentes.

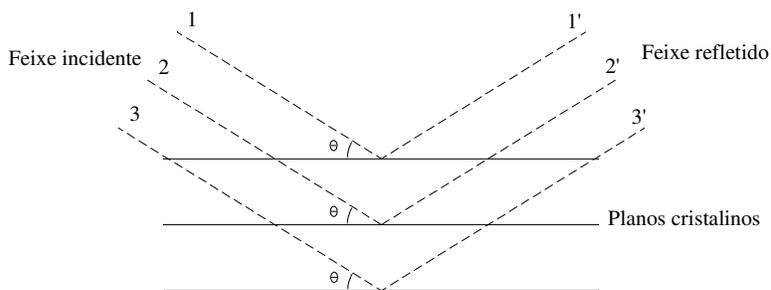


Figura 8 – Diagrama esquemático da incidência e reflexão de raios-X em planos cristalinos paralelos

À primeira vista pode parecer que a difração de raios-X em estruturas cristalinas é semelhante à reflexão da luz visível em espelhos planos, visto que, em ambos os fenômenos, o ângulo de incidência é igual ao de reflexão, entretanto, os dois fenômenos diferem em pelo menos três aspectos: (1) o feixe difratado em cristais é constituído de raios-X refletidos em todos os planos encontrados no caminho do feixe incidente, enquanto a reflexão da luz visível ocorre em um plano apenas, (2) a difração de raios-X monocromáticos ocorre em determinado ângulo Θ , enquanto a reflexão da luz visível ocorre para todos os ângulos de incidência e (3) a reflexão da luz visível por um espelho é quase de 100%, enquanto a intensidade do feixe de raios-X refratado é muito menor que a do feixe incidente (CULLITY, 1967).

A expressão matemática, chamada Lei de Bragg, relaciona o comprimento de onda do raio-X incidente λ com a distância entre os planos cristalinos d e o ângulo de incidência Θ da seguinte forma:

$$\lambda = 2d \cdot \sin \Theta \quad (42)$$

desde que λ seja menor que $2d$. Essa condição impõe, por exemplo, que um cristal não provoque difração em uma luz ultravioleta cujo comprimento de onda é cerca de 500 Å.

Utilizando-se de raios-X de comprimento de onda conhecido e medindo-se o ângulo Θ , é possível determinar a distância entre os vários planos de um cristal e assim inferir suas características únicas em análise estrutural. Evidentemente substâncias amorfas não produzirão difração dos raios-X, pois espalharão os mesmos em todas as direções impedindo a análise de parâmetros de cristalização.

A difratometria de raios-X é uma técnica indicada para a investigação da estrutura cristalina das cerâmicas utilizadas neste trabalho, porque utiliza amostras sólidas e necessita de pequeno volume de material para a análise. Pode ser realizada com as amostras na forma em que se encontram ou pode utilizar amostras trituradas para aumento da sensibilidade.

III. APRESENTAÇÃO DA PROPOSTA

III.1. Objetivos

Este trabalho propõe fazer a caracterização física, química e radioativa das sementes com hólmio e samário, incorporados na matriz cerâmica, produzidas pela rota sol-gel. Além da caracterização proposta, o trabalho tem, ainda, os seguintes objetivos:

- Avaliar, *in vitro*, a eficiência das sementes cerâmicas radioativas na eliminação de células neoplásicas malignas em culturas.
- Determinar as características de dispersão dos componentes radioativos das sementes em fluido corpóreo simulado no curto e no longo prazos.
- Calcular a taxa de dose e a dose absorvida no volume delimitado pelo alcance das partículas β de cada semente.
- Calcular a taxa de dose a que estarão submetidos os indivíduos envolvidos na implantação das sementes.

III.2. Características inovadoras

A braquiterapia intersticial é atualmente realizada, quase que exclusivamente, com sementes metálicas compostas de tubo delgado de Titânio, com 0,8 mm de diâmetro, cerca de 5 mm de comprimento e preenchido com material cerâmico, no qual é adsorvido o elemento

I-125. As extremidades desse tubo delgado são fechadas com solda de alta tecnologia e precisão.

Definitivamente o conjunto de características das sementes assim construídas não constitui o que se idealiza para uma semente radioativa para implantes intersticiais. Em primeiro lugar, o fato de serem metálicas as torna inabsorvíveis pelo corpo humano e como defesa diante da sua presença, o organismo humano as envolve em tecido fibroso algum tempo após o implante. Esse processo natural do corpo humano, no caso de implantes múltiplos em órgão ou glândula, exclui parcialmente ou, em alguns casos, totalmente, a glândula. Em segundo lugar o I-125 é um radioisótopo emissor de fótons γ com energia característica de 35,4 keV e meia-vida de 59,4 dias, valores que, associados, permitem concluir que a taxa de dose depositada no tumor é baixa e o tempo que o paciente permanece com uma fonte radioativa em seu corpo é superior a cinco meias vidas, próximo a um ano. A radiação gama do I-125, apesar de ser de baixa energia, tem maior poder de penetração do que partículas β . Isso faz com que o volume de tecido no qual a energia da radiação é depositada seja maior, via de regra, extrapolando os limites do tecido tumoral.

A incorporação de radioisótopos emissores de partículas β , tais como Ho-166 e Sm-153, em matrizes cerâmicas, é uma outra solução para braquiterapia intersticial. A transferência linear de energia (LET) das partículas β é maior que a da radiação gama do I-125 e a taxa de dose depositada no tumor é maior para a mesma atividade, proporcionando a total deposição da dose terapêutica em menor tempo e em volume aproximadamente esférico em torno da semente. Além das partículas β , o Ho-166 e o Sm-153 emitem radiação gama de 80 keV e 103 keV, respectivamente, que contribuem pouco para a dose total aplicada ao

tumor. Ainda como característica desejável, o material radioativo dessas sementes não tem solubilidade significativa em fluido corpóreo, o que evita sua migração para outras partes.

III.3. Justificativa

As sementes radioativas para braquiterapia disponíveis no mercado brasileiro são exclusivamente as de I-125 descritas anteriormente. A comercialização dessas sementes em escala mundial é possível porque o I-125 tem meia-vida de aproximadamente 60 dias e chega ao seu destino com atividade suficiente para a terapia. Um radioisótopo emissor de partículas β e que tenha meia-vida curta, características consideradas importantes para a eficiência da terapia, só seria viável se produzido próximo aos centros de medicina nuclear e radioterapia. Portanto, a viabilidade de produção das sementes cerâmicas com Sm-153 ou Ho-166 trará aos centros de medicina nuclear e radioterapia brasileiros a autonomia na obtenção de ferramentas para braquiterapia e poderão contar, em futuro próximo, com sementes radioativas de alta eficiência terapêutica.

É necessário dizer que o desenvolvimento dessas sementes tem grande importância econômica, visto que pode tornar o país independente da importação das sementes de I-125. Além disso, representa um passo adiante no desenvolvimento científico e tecnológico da radioterapia brasileira, visto estar sendo desenvolvido em instituição acadêmica do governo brasileiro, cumprindo assim, também, função social importante.

IV. METODOLOGIA

IV.1. Síntese de sementes cerâmicas

As sementes cerâmicas utilizadas neste trabalho serão sintetizadas pelo método sol-gel que envolve a hidrólise e a polimerização de precursores metálicos alcóxidos em solução aquosa (BRINQUER, SCHERER, 1990). Nessa síntese foram seguidos os protocolos descritos na literatura (HENCH, 1998) e os estabelecidos no Departamento de Engenharia Nuclear da UFMG. Os componentes das receitas foram calculados para produzir 4 mL de solução que, após os processos de gelificação, envelhecimento, secagem e tratamento térmico, produzem cerâmicas com 20%, em peso, de samário ou hólmio.

Tabela 6 – Substâncias que compõem a solução para síntese de sementes com samário pela rota sol-gel

Substância	Peso (g)
Tetraetil Ortosilicato - $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$	1,49
Nitrato de Cálcio Hidratado – $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	0,73
Água desmineralizada – H_2O	1,03
Solução 2N de Ácido Nítrico – HNO_3	0,17
Nitrato de samário	0,65

Tabela 7 – Substâncias que compõem a solução para síntese de sementes com hólmio pela rota sol-gel

Substância	Peso (g)
Tetraetil Ortosilicato - $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$	1,49
Nitrato de Cálcio Hidratado – $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	0,73
Água desmineralizada – H_2O	1,03
Solução 2N de Ácido Nítrico – HNO_3	0,17
Nitrato de hólmio	0,57

IV.2. Caracterização física

Como caracterização física foram medidas as dimensões médias de um lote de 20 sementes com hólmio e 20 sementes com samário, utilizando-se um paquímetro marca Mitutoyo com precisão de 0,1mm. A massa das sementes foi medida também nos lotes de 20 sementes em balança com precisão de 1 micrograma, marca Mettler Toledo, modelo AG285, e a densidade média de cada semente foi calculada a partir dos dados obtidos nessas medições.

IV.3. Caracterização cristalográfica

Foi realizada a análise cristalográfica da cerâmica que compõe as sementes por difratometria de raios-X no difratômetro marca Rigaku® modelo Última+ do laboratório de mineralogia do Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, ilustrado nas Figuras 9 e

10. Foram utilizadas, nessa análise, sementes cerâmicas com hólmio e samário não irradiadas. Também foram analisadas as sementes com hólmio 30 dias depois de irradiadas, quando a sua atividade estava em níveis de radiação de fundo. As cerâmicas foram trituradas para melhorar a sensibilidade da análise.



Figura 9 – Difratorômetro de raios-X, marca Rigaku, modelo Última+



Figura 10 – Detalhe do porta-amostras do difratômetro de raios-X, marca Rigaku, modelo Última+

IV.4. Caracterização química

A caracterização química das sementes foi realizada por diferentes técnicas analíticas, com o objetivo de aumentar a confiabilidade das determinações quantitativas dos elementos que entram na composição das mesmas. Foram utilizadas as técnicas de análise instrumental por ativação neutrônica (INAA), a espectrometria por emissão atômica com aquecimento a plasma indutivamente acoplado (ICP-AES) e a fluorescência de raios-X por dispersão de energia (EDS). Na ativação neutrônica foi usado analisador multicanal, marca Camberra, modelo DSA-1000, com detector de germânio hiperpuro Camberra, modelo GC5019, mostrado na Figura 11. Na espectrometria por emissão atômica foi utilizado espectrômetro marca SPECTRO Analytical Systems, modelo Spectroflame, mostrado na Figura 12. Na fluorescência de raios-X foi usado o espectrômetro de microanálise, marca JEOL, modelo

JXA-8900RL, mostrado na Figura 13, com o qual foram tomadas imagens das sementes com samário por microscopia de varredura eletrônica.



Figura 11 – Detector de germânio hiperpuro, marca Camberra, com analisador multicanal, marca Camberra DSA 1000.



Figura 12 – Espectrômetro de emissão atômica (ICP-AES), marca Spectro, modelo Spectroflame

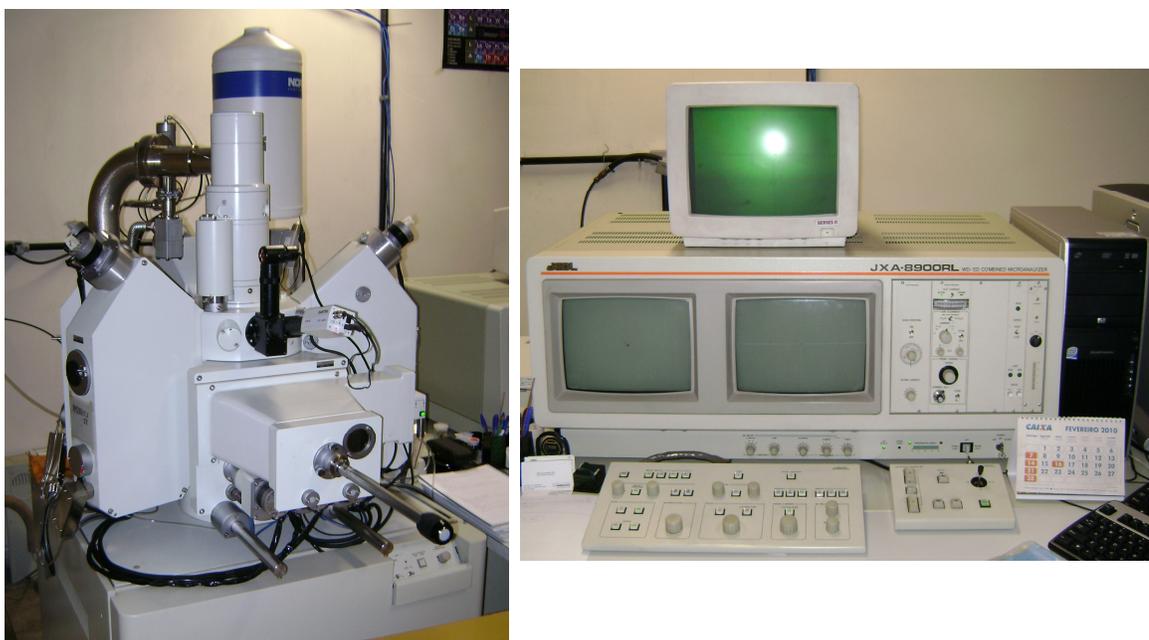


Figura 13 – Espectrômetro de fluorescência de raios-X, marca JEOL, modelo JXA-8900RL

IV.5. Caracterização nuclear

A caracterização nuclear das sementes foi realizada por espectrometria gama. Essa técnica analítica permite determinar, com excelente grau de certeza, a composição isotópica das amostras pela análise das energias e amplitudes dos picos encontrados no espectro. Os dados obtidos foram comparados com valores tabulados das energias dos radioisótopos emissores de radiação gama. Foi utilizado detector de germânio hiperpuro, marca Camberra, modelo GC5019, associado a um analisador multicanal, também Camberra, modelo DSA-2000. Os detectores de germânio têm como principal característica a excelente resolução do espectro em detrimento da eficiência de contagens. Essa característica o torna o instrumento de escolha para espectrometria gama para identificação de nuclídeos.

IV.6. Irradiação das sementes no reator nuclear IPR-R1

O tubo central do reator IPR-R1 possui dispositivo de irradiação que cumpre algumas funções como posicionar a amostra no centro geométrico do núcleo na posição de maior fluxo neutrônico, manter a amostra isolada da água de refrigeração do núcleo e, obviamente, permitir a introdução e a retirada da amostra pela parte superior do poço, como ilustrado na Figura 14.

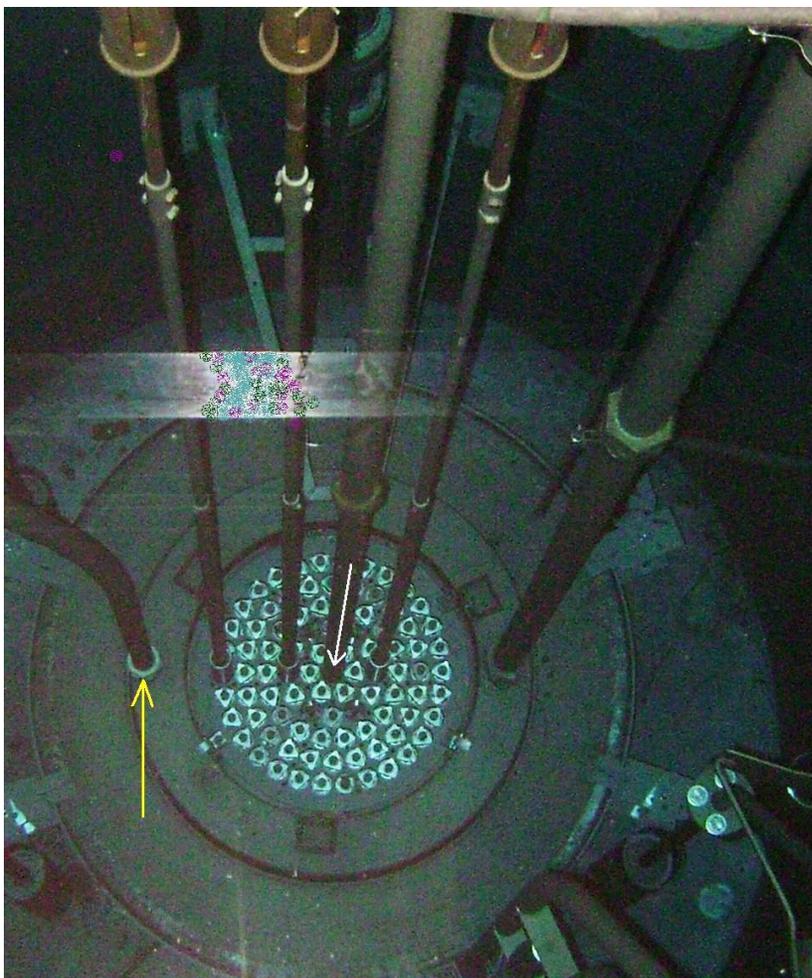


Figura 14 – Ponto de acesso do tubo central (seta branca) e da mesa giratória (seta amarela) do reator nuclear tipo TRIGA, IPR-R1

A mesa giratória para irradiação de amostras consiste de um anel com 40 posições acessadas uma por vez, onde são colocadas as espécimes a serem irradiadas como mostrado na Figura 15. O fluxo neutrônico é diferente em cada posição devido a sua localização em torno do núcleo próximo a estruturas que deformam o fluxo neutrônico em alguns pontos da periferia do núcleo.

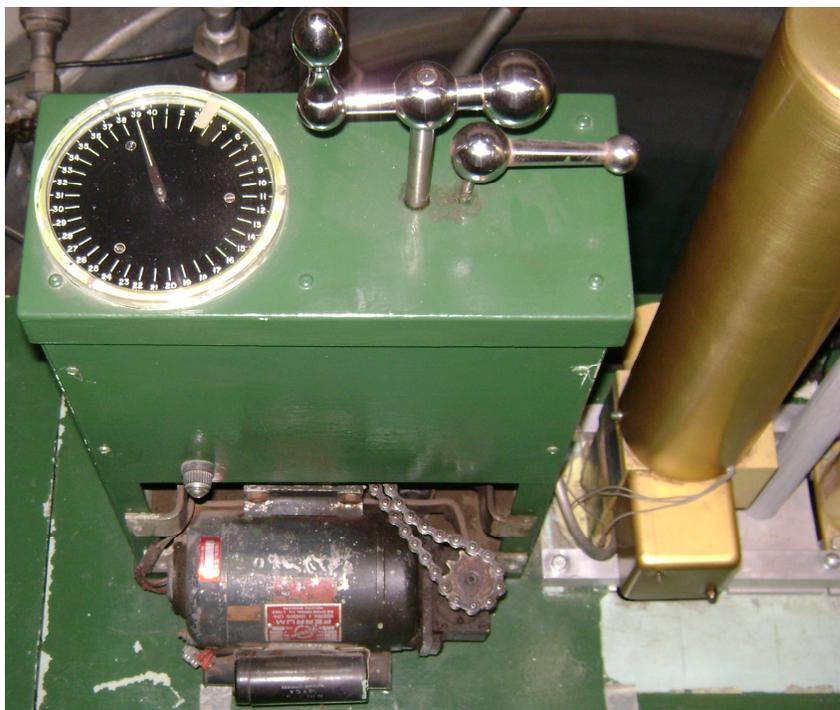


Figura 15 – Dispositivo de posicionamento de amostras na mesa giratória do reator nuclear tipo TRIGA IPR-R1

As sementes cerâmicas, por serem de pequena dimensão, podem ser irradiadas em grande quantidade, em porta amostras de polietileno, que são introduzidos no tubo central antes da partida do reator, lá permanecendo pelo tempo determinado para atingir a atividade necessária. Após a irradiação, deve-se esperar cerca de 50 minutos para retirar as sementes, pois o suporte de alumínio do porta-amostras fica ativado e há que se esperar por seu decaimento. Em seguida, a atividade das sementes é medida e elas são montadas no aplicador e acondicionadas na blindagem de transporte.

Para o primeiro experimento de resposta das células neoplásicas *in vitro* foram irradiadas 3 sementes com samário e 3 com hólmio na mesa giratória na posição 40, onde o fluxo de nêutrons térmicos é de $6,6 \times 10^{11} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$ e o fluxo de nêutrons epitérmicos é de

$3,01 \times 10^{10} \text{ n/cm}^2.s$. Para os demais experimentos, as sementes foram irradiadas no tubo central do núcleo onde o fluxo de nêutrons térmicos é $2,8 \times 10^{12} \text{ n/cm}^2.s$ e o fluxo epitérmico é $2,6 \times 10^{11} \text{ n/cm}^2.s$. Todas as amostras foram irradiadas por oito horas e retiradas do reator em até uma hora após o término da irradiação para permitir o decaimento do alumínio da embalagem de irradiação, cuja meia-vida é de 2,24 minutos. A espera é unicamente por razões de segurança e proteção radiológica.

IV.7. Avaliação da atividade induzida

A atividade das sementes foi calculada pela expressão (39) construída por desenvolvimento matemático na seção II.7.1, que leva em conta parâmetros do reator IPR-R1, medidos experimentalmente, bem como conceitos teóricos da ativação neutrônica.

A atividade das sementes foi medida após a irradiação em ativímetro, marca CAPINTEC, modelo CRC-25R, ilustrado na Figura 16, cujo erro percentual declarado pelo fabricante é da ordem de 2%, respeitada a geometria padrão requerida pelo equipamento.



Figura 16 – Ativímetro, marca CAPINTEC, modelo CRC-25R

IV.8. Alcance das partículas β do Sm-153 e do Ho-166 na água

É importante saber o alcance calculado das partículas β emitidas pelo Sm-153 e pelo Ho-166, visto que esse parâmetro determina, teoricamente, o volume em torno da semente no qual haverá a deposição da dose de radiação devida à emissão beta. Essa estimativa da abrangência da radiação torna-se conservadora, pois observações feitas em outras técnicas de braquiterapia mostram que as células exterminadas pela radiação são absorvidas, dando lugar à aproximação de outras células tumorais, trazendo-as para dentro do volume alcançado pelas partículas β . Portanto, espera-se que a eficiência da braquiterapia com sementes cerâmicas radioativas seja maior do que a preconizada teoricamente.

A expressão matemática (10) foi utilizada neste trabalho para o cálculo do alcance teórico das partículas β do Ho-166 e do Sm-153.

IV.9. Cálculo da taxa de dose e da dose total depositada pela radiação β

O modelo de relação entre órgão fonte e órgão alvo do sistema MIRD, que se assemelha ao que foi utilizado nos experimentos realizados neste trabalho, é o que considera a fonte emitindo radiação dentro do órgão alvo. Outra consideração a ser feita é que a fonte tem dimensões reduzidas se assemelhando a uma fonte pontual no interior do órgão.

Segundo o sistema estabelecido pelo MIRD, e de acordo com a expressão (13), temos que para uma fonte radioativa com atividade A , a taxa dose absorvida pelo tecido, dentro do alcance da partícula emitida será:

$$\dot{D} = \frac{A \cdot E}{m} \text{ Gy/s} \quad (43)$$

onde \dot{D} é a taxa de dose absorvida em grays por segundo, A é a atividade da fonte radioativa em bequerel, E é a energia depositada em cada desintegração em joules e m a massa do volume de tecido alcançado pelas partículas em kg . Se considerarmos a contribuição de cada energia emitida por um radioisótopo deve-se multiplicar a expressão acima pelo fator de ocorrência.

$$\dot{D} = \frac{A \cdot E \cdot C}{m} \text{ Gy/s} \quad (44)$$

Sendo $A = A_0 e^{-\lambda t}$ e integrando a expressão entre $t = 0$ e $t = 6$ meias vidas do isótopo, obteremos a dose total depositada no tecido para cada energia de partícula emitida:

$$D = \int_0^{6T_{1/2}} \frac{A_0 e^{-\lambda t} \cdot E \cdot C}{m} dt \quad (45)$$

na qual, D é a dose total depositada em Gy , $T_{1/2}$ é a meia vida do isótopo em s , A_0 é a atividade inicial da fonte em Bq , λ é a constante de decaimento do isótopo, t é o tempo em s , E é a energia da radiação em J , C é o fator de ocorrência de decaimentos com a energia considerada e m é a massa do volume de tecido alcançado pelas partículas em kg que, após a integração, fica:

$$D = \frac{A_0 \cdot E \cdot C}{m\lambda} (1 - e^{-\lambda t}) \quad (46)$$

com t variando de 0 a seis meias-vidas do radioisótopo.

Para efeito de cálculo da taxa de dose e da dose absorvida nesse volume, as seguintes considerações serão feitas:

- Semente imersa em água.
- Toda a energia das partículas β é absorvida no volume esférico delimitado pelo alcance das mesmas.
- O cálculo leva em conta apenas as radiações β de maior incidência percentual.
- O valor da energia das partículas β é médio.
- O tempo de atuação da semente é de 6 meias vidas – $6T_{1/2}$.

Os radioisótopos Sm-153 e Ho-166 emitem, além de partículas β de alta energia, radiação gama de 103 keV e 80 keV, respectivamente, que não serão considerados no cálculo da dose depositada.

IV.10. Dispersão dos radionuclídeos presentes nas sementes

Foram realizados experimentos de solubilidade das cerâmicas em fluido corpóreo simulado (SBF) para avaliar a dispersão dos radionuclídeos imediatamente após a imersão e a longo prazo. Essa avaliação é necessária porque as sementes são fontes abertas nas quais não existem barreiras de contenção do radioisótopo.

O fluido corpóreo simulado, (SBF), é uma mistura de substâncias dissolvidas em água desmineralizada que reproduz de forma muito aproximada as características do fluido encontrado no corpo humano. No preparo da solução, deve-se manter a temperatura em $36,5^{\circ}\text{C} \pm 1,5^{\circ}\text{C}$ e adicionar os componentes da fórmula na ordem em que são apresentados na Tabela 8, aguardando a dissolução completa de um antes de acrescentar o outro (KOKUBO, TAKADAMA, 2006). A composição que será usada neste trabalho é apresentada na Tabela 8.

Tabela 8 – Substâncias que compõem o fluido corpóreo simulado (SBF)

Substância	Quantidade
Água desmineralizada – H ₂ O	qsp 1000ml
Cloreto de Sódio - NaCl	7,99 g
Carbonato de Sódio – NaHCO ₃	0,35 g
Cloreto de Potássio – KCl	0,22 g
Fosfato de Potássio – K ₂ HPO ₄	0,17 g
Ácido Clorídrico 1N – HCl	40 ml
Cloreto de Cálcio – CaCl ₂	0,28 g
Sulfato de Sódio – Na ₂ SO ₄	0,071
3(Hidroximetilaminometano) – CNH ₃ (CH ₂ OH) ₃	6,06 g

Foram colocadas três sementes com hólmio irradiadas em cada frasco contendo 15 mL de SBF e um frasco, também com 15 mL de SBF, foi mantido sem sementes para controle do experimento.

Ainda no que concerne à dispersão dos radionuclídeos das sementes, foi realizado um experimento piloto *in vivo*, com implante de cinco sementes irradiadas em tecido muscular de coelho, por meio do qual foi avaliada a presença de radioatividade nas fezes e na urina do coelho durante cinco dias.

IV.11. Avaliação da resposta de células neoplásicas *in vitro*

O núcleo de radiações ionizantes (NRI) do Departamento de Engenharia Nuclear da UFMG mantém culturas de células tumorais da linhagem HeLa para pesquisas e essas

culturas foram utilizadas nos experimentos deste trabalho para avaliação da resposta *in vitro* das células tumorais em presença da radiação β do Ho-166 e do Sm-153.

As sementes cerâmicas radioativas com Sm-153 e com Ho-166, com atividades distintas, foram colocadas em contato com células HeLa, com tempos de exposição variáveis, para se avaliar a resposta de tais células às radiações β .

As culturas de células neoplásicas usadas neste trabalho, cultivadas em frascos de 25 mL, são mantidas em estufa com temperatura controlada e estabilizada em 37 °C e em atmosfera de CO₂. Os frascos com as sementes irradiadas foram colocados em blindagens de chumbo de 3 mm de espessura e assim mantidos pelo tempo requerido para a realização do experimento. Depois disso, as sementes foram retiradas e depositadas em blindagem de chumbo, com aproximadamente 10 mm de espessura, até seu decaimento total. A manipulação das sementes radioativas, desde a sua irradiação até seu armazenamento final para decaimento, foi feita segundo as normas de radioproteção estabelecidas para trabalhadores da área nuclear.

IV.12. Parâmetros característicos da semente como fonte radioativa

Considerando que as sementes cerâmicas irradiadas são fontes radioativas, é interessante que se conheça alguns dos seus parâmetros, tais como: atenuação produzida por materiais triviais e a taxa de emissão por unidade de massa pela expressão:

$$\dot{E} = \frac{A_0(Bq)}{m(g)} \quad (47)$$

A taxa de emissão por unidade de massa foi calculada a partir dos resultados obtidos na caracterização física e nuclear das sementes.

Foram também realizados experimentos de medição da redução da taxa de contagem com a utilização de chumbo, água e vidro comum como anteparos de blindagem e os resultados serão apresentados em forma de gráficos.

É importante saber a taxa de exposição a que estarão submetidos os indivíduos que executarão os implantes. O cálculo dessa taxa é feito pela expressão (CEMBER, JOHNSON, 2009):

$$\Gamma = 3,54 \times 10^{-5} \sum_i f_i \times E_i \times \mu_i \frac{Sv \cdot m^2}{MBq \cdot h} \quad (48)$$

na qual f_i é o fator de ocorrência do decaimento por radiação gama com energia E_i em MeV e μ_i é o coeficiente de absorção linear para fótons gama de energia E_i que tem valor, praticamente constante para energias compreendidas entre 60 keV e 2 MeV. Essa expressão é derivada de outra mais geral, na qual foram considerados que o meio é o ar e a distância da fonte é de um metro.

Assume-se que a proteção para a radiação β tenha sido adotada com a utilização de barreiras de materiais leves como plásticos ou vidros de espessura suficiente para bloquear partículas beta com energia em torno de 1800 keV no caso do hólmio.

V. RESULTADOS E ANÁLISES

V.1. Síntese de sementes cerâmicas com samário e com hólmio

A síntese de materiais cerâmicos pela rota sol-gel é basicamente um processo experimental e com características de empirismo, de forma tal, que várias tentativas podem ser realizadas até que se consiga um bom resultado. No presente trabalho, foram feitas muitas sínteses, a última delas com bom resultado. As sementes obtidas foram utilizadas nos experimentos e nas caracterizações. O aspecto das sementes obtidas está mostrado nas Figuras 17 e 18.

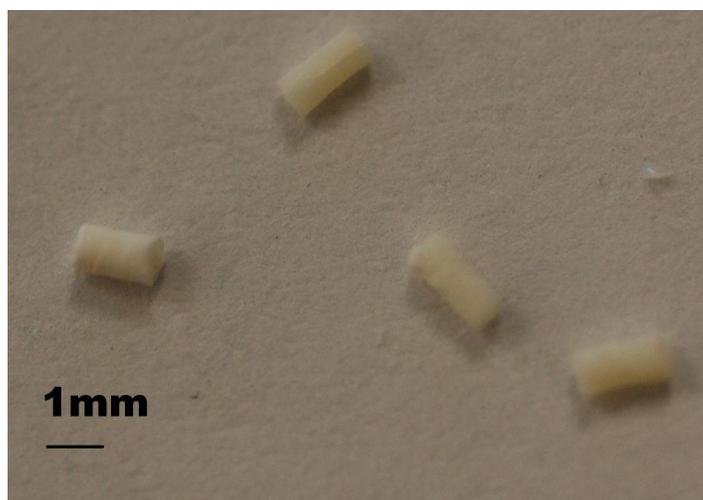


Figura 17 – Sementes com samário após a síntese pela rota sol-gel

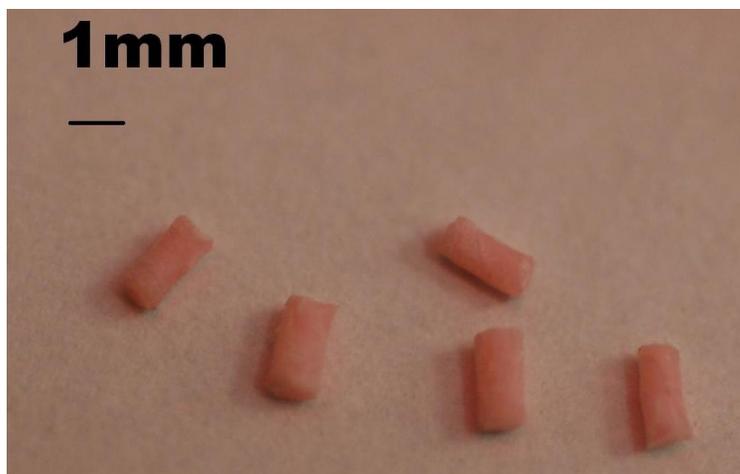


Figura 18 – Sementes com hólmio após a síntese pela rota sol-gel

V.2. Caracterização física

As sementes cerâmicas com hólmio e samário produzidas pela rota sol-gel no dia 9/10/2008 apresentaram boa conformação e delas foi separado um lote de cada espécie para serem utilizados nos experimentos. As características físicas das sementes são mostradas nas Tabelas 9 e 10:

Tabela 9 – Parâmetros físicos das sementes cerâmicas

	Diâmetro médio ± DP (mm)	Comprimento médio ± DP (mm)	Tamanho da amostra
Sementes com hólmio	0,75±0,06	1,62±0,08	20
Sementes com samário	0,75±0,06	1,68±0,10	20

Tabela 10 – Parâmetros físicos das sementes cerâmicas

	Massa média ± DP (mg)	Densidade média ± DP (g/cm ³)	Tamanho da amostra
Sementes com hólmio	1,81±0,09	2,52±0,12	20
Sementes com samário	1,68±0,11	2,26±0,10	20

V.3. Caracterização cristalográfica

A análise cristalográfica das sementes cerâmicas, realizada por difratometria de raios-X, revelou estrutura amorfa com algumas incrustações de fases cristalinas do samário. O espectro obtido nessa análise é mostrado nas Figuras 19 e 20, nas quais se pode observar o pico, no ângulo de 31°, que evidencia a presença da fase cristalina do samário. No restante do espectro, nada além de amorfismo é evidenciado. Espectro semelhante foi obtido das sementes com hólmio, depois de irradiadas, mostrando que a irradiação não alterou a característica de amorfismo.

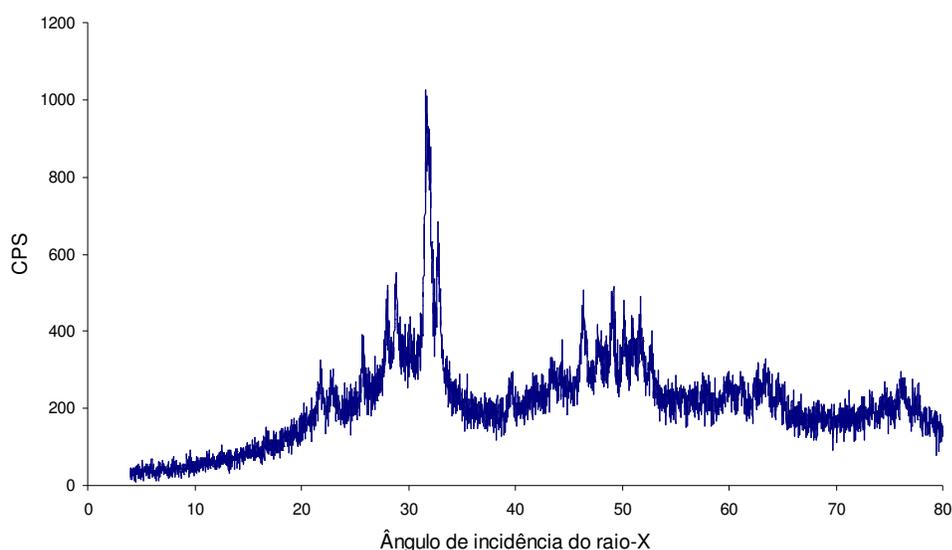


Figura 19 – Espectro da difratometria de raios-X das sementes com samário

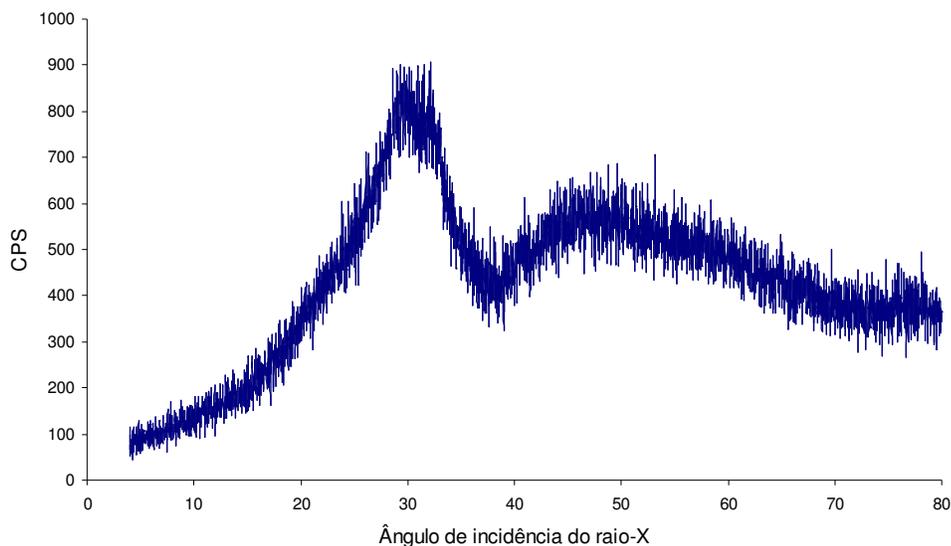


Figura 20 – Espectro da difratometria de raios-X das sementes com hólmio

V.4. Caracterização química

As técnicas analíticas por INAA e ICP-AES permitiram quantificar a presença de Ho-166 e Sm-153 nas sementes, sendo que os demais elementos presentes não atingiram a atividade mínima necessária para a execução das análises. Esse fato é bastante conveniente, pois não se deseja outro radioisótopo senão aqueles emissores de radiação β nas sementes. Entretanto, a título de complementação das análises, o resultado da fluorescência de raios-X apresenta, qualitativamente, a presença de todos os elementos esperados nas cerâmicas, além do ouro, cuja presença é resultado da preparação das amostras, nas quais é depositado a vácuo um filme molecular desse elemento para torná-las condutoras de calor.

O resultado da análise por ativação neutrônica para a semente com Ho-166 e Sm-153 é mostrado na Tabelas 11.

Tabela 11 – Concentração de hólmio e samário em percentual da massa nas sementes cerâmicas determinada por INAA

Amostra	Concentração (%)	Amostra	Concentração (%)
Ho-1	20,9±0,7*	Sm-1A	19±1*
Ho-2	20,2±0,9*	Sm-2A	19±1*
Ho-3	21,5±0,5*	Sm-3A	18±1*

*Erros determinados pelo método K_0 e pelas condições de análise.

Os resultados da análise por emissão atômica em plasma realizado em uma segunda alíquota dos mesmos lotes das cerâmicas com Ho-166 e com Sm-153 são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 – Concentração de hólmio e samário em percentual da massa nas sementes cerâmicas determinada por ICP-AES

Amostra	Concentração (%)	Amostra	Concentração (%)
Ho.1-13/5/08	23±3*	Sm.1-13/7/07	18,6±0,4*
Ho.2-13/5/08	19±3*	Sm.2-13/7/07	17,5±0,4*
Ho.3-13/5/08	24±3*	Sm.3-13/7/07	20,2±0,4*

*Erros determinados pela metodologia e condições de análise.

Os resultados obtidos estão de acordo com a expectativa, visto que, no preparo das sementes pela rota sol-gel, a massa dos componentes foi calculada para se obter cerâmicas com 20% em peso de cada elemento.

O resultado da análise por fluorescência de raios-X está mostrado nas Figuras 21 e 22 nas quais pode-se observar a presença dos elementos Ca, Si, Sm e Ho ao longo das sementes e medidos em regiões distintas.

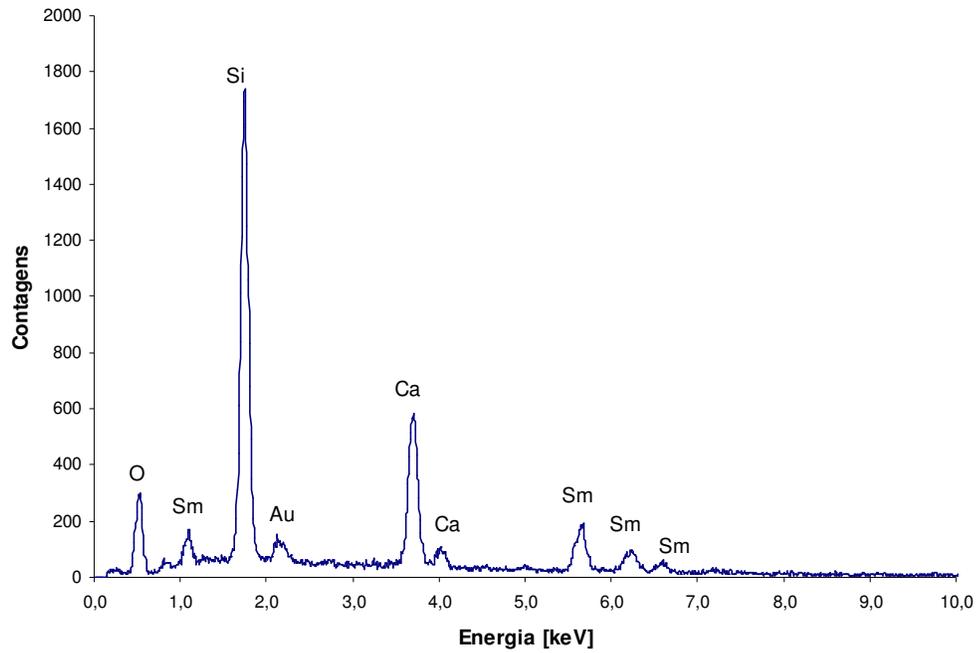


Figura 21 – Espectro da fluorescência de raios-X por EDS da semente com samário

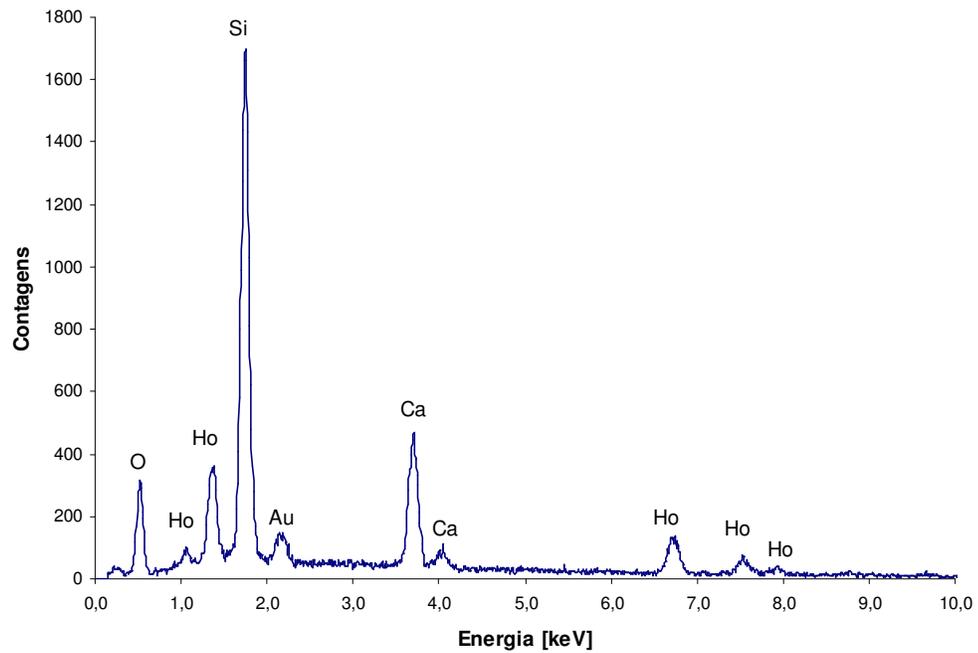


Figura 22 - Espectro da fluorescência de raios-X por EDS da semente com hólmio

A espectrometria por fluorescência de raios-X, realizada em pontos diferentes, demonstrou que os elementos estão homogeneamente distribuídos ao longo das sementes e apresentam extrema semelhança entre os espectros, tornando dispensável a apresentação de todos. Os picos mostrados nos espectros são referentes às emissões de raios-X característicos de cada elemento presente nas sementes. O elemento ouro aparece nos espectros devido à deposição de filme condutor sobre as amostras por exigência da técnica de análise.

As Figuras 23, 24 e 25 mostram imagens da semente com samário obtidas por microscopia de varredura eletrônica.

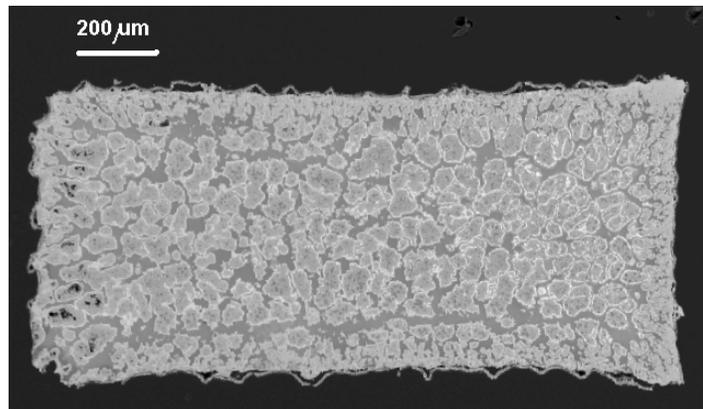


Figura 23 – Imagem de microscopia de varredura eletrônica de corte longitudinal de semente com samário

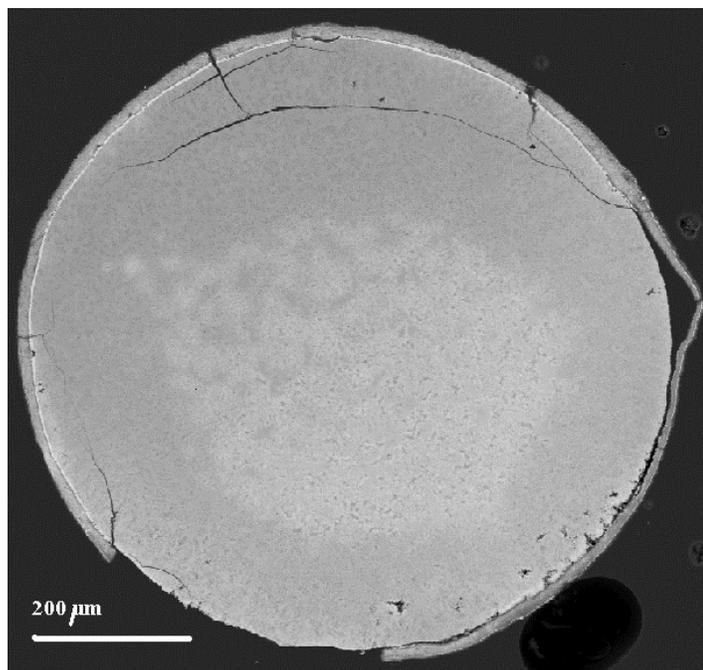


Figura 24 – Imagem de microscopia de varredura eletrônica de corte transversal de semente com samário

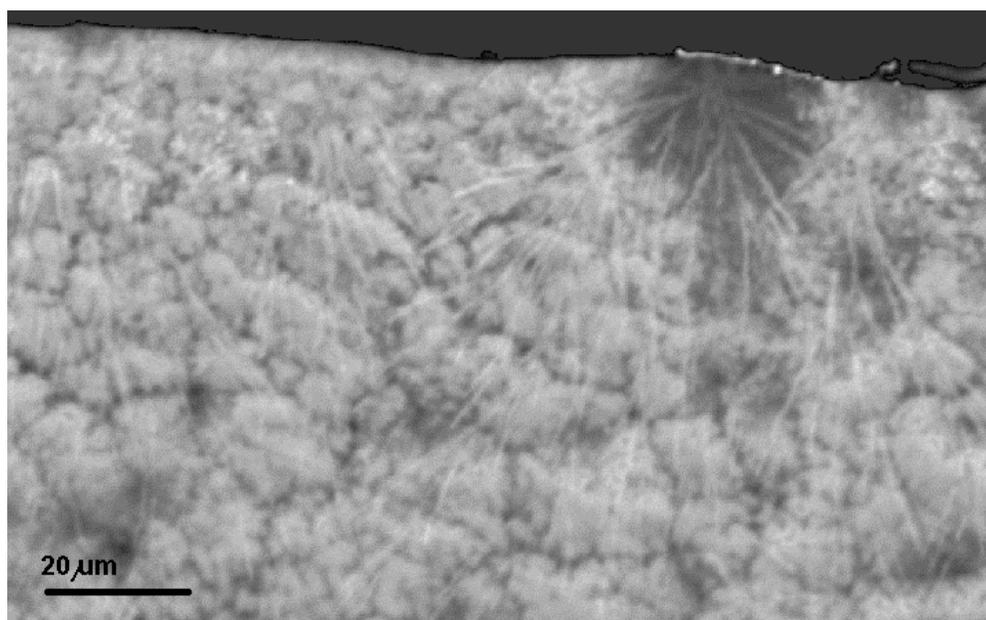


Figura 25 – Imagem de microscopia de varredura eletrônica na borda da semente com samário em corte transversal.

V.5. Caracterização nuclear

Os espectros da radiação gama obtidos para cada grupo de sementes com samário e com hólmio são mostrados e evidenciam a presença de Sm-153 e Ho-166 exclusivamente. A ativação de outros isótopos que compõem as sementes, cuja seção de choque para captura de nêutrons é desprezível, não atinge níveis detectáveis, não sendo, portanto, evidenciados nos espectros coletados. Os picos observados nos espectros correspondem aos fótons gama de maior percentual de ocorrência, sendo que os de muito baixo percentual de ocorrência, na escala em que os gráficos foram feitos, não aparecem, embora estejam presentes. De acordo com os padrões analíticos da espectrometria gama, é clara a presença de Sm-153 e Ho-166 como únicos radioisótopos mensuráveis nas sementes cerâmicas.

A Figura 26 mostra o espectro da radiação γ do Sm-153.

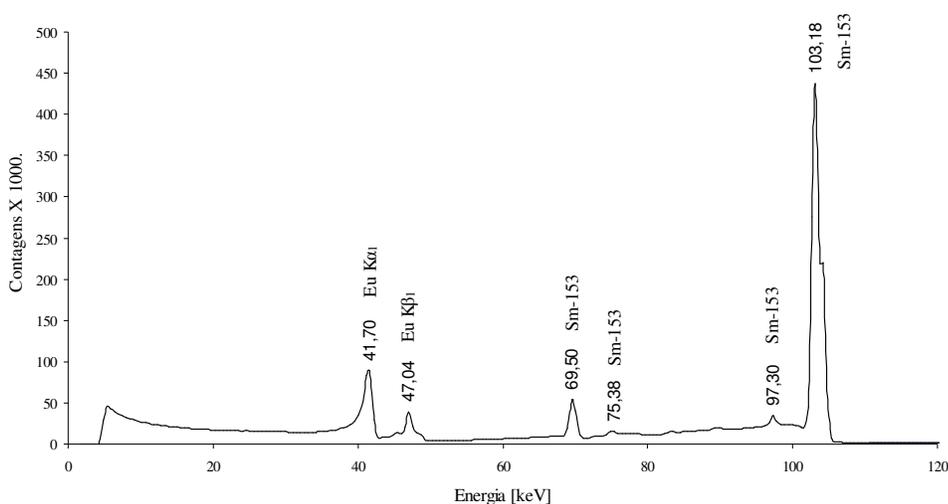


Figura 26 – Espectro de radiação gama da semente com samário.

Observa-se que os fótons gama de maior incidência do samário aparecem nitidamente no espectro, enquanto os de menor incidência não são evidenciados, quando mostrados na escala adotada e com o tempo de aquisição de 2000 segundos. A análise do espectro não revelou a presença de nuclídeos inesperados na amostra em teores mensuráveis. Os fótons de 41,7 keV e 47,04 keV que aparecem no espectro do samário são raios-X característicos do Eu-153, nuclídeo filho do Sm-153.

As Figuras 27 e 28 mostram o espectro da radiação γ do Ho-166.

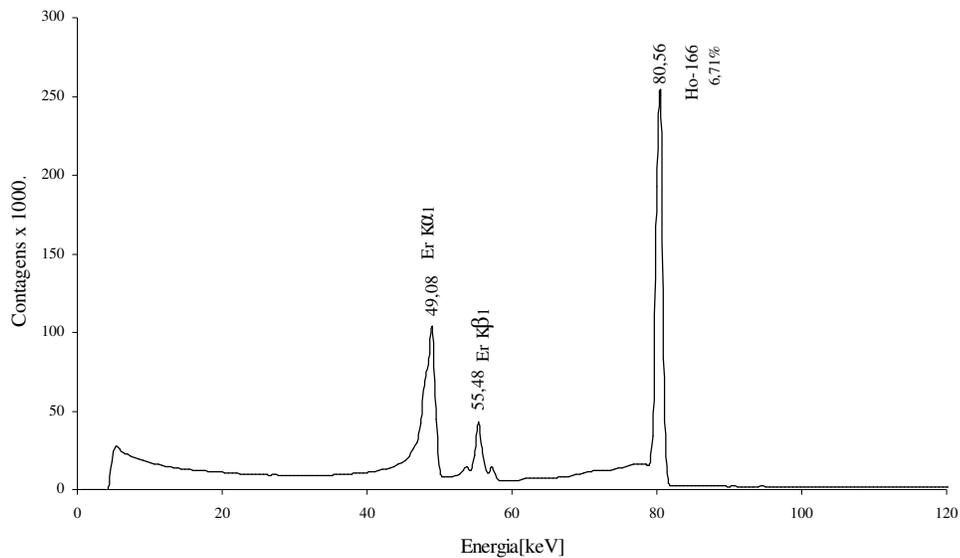


Figura 27 – Espectro da radiação gama de baixa energia da semente com hólmio

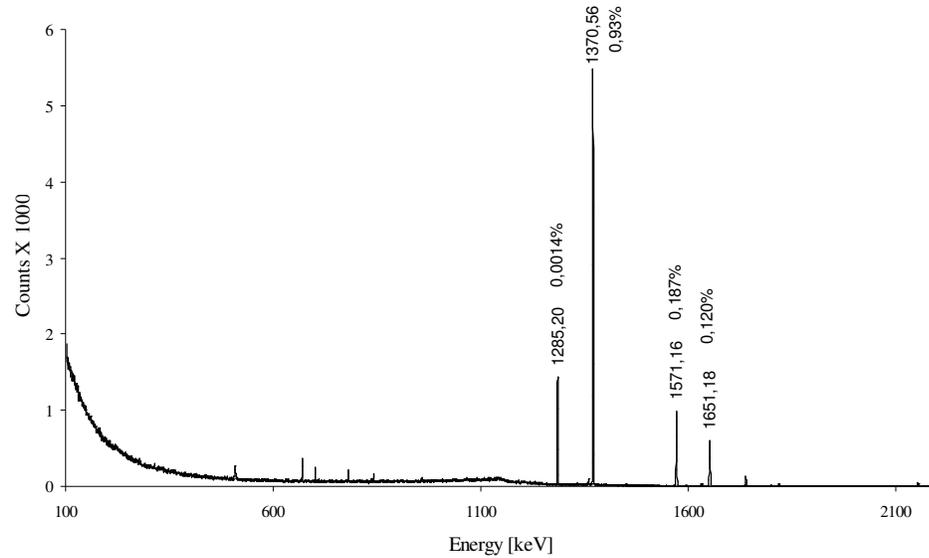


Figura 28 – Espectro da radiação gama de alta energia da semente com hólmio

O espectro da radiação gama da Figura 27 evidencia, de forma visível, apenas os fótons de maior incidência característicos do Ho-166 e na Figura 28 pode-se notar, em escala vertical ampliada, a presença de fótons de menor incidência. Os fótons de 49,09 keV e 55,49 keV que aparecem no espectro do hólmio são raios-X característicos do Er-166, nuclídeo filho do Ho-166.

V.6. Atividade induzida nas sementes

As sementes cerâmicas com hólmio e samário foram irradiadas durante 8 horas no tubo central do núcleo e as atividades foram medidas uma hora após o término da irradiação, com ativímetro marca CAPINTEC, modelo CRC-25, e estão mostradas na Tabela 15.

Tabela 13 – Atividade experimental das sementes com hólmio e samário irradiadas por 8 h no tubo central do reator nuclear IPR-R1

	Atividade de cada semente em MBq (mCi)	Nº de sementes
Ho-166	132,1±2,6 (3,57±0,07)	6
Sm-153	39,6±0,8 (1,07±0,02)	6

As Tabelas 16 e 17 mostram o valor teórico da atividade induzida em cada elemento que compõe as sementes, calculado por meio da expressão (38). Os resultados obtidos pelo cálculo demonstram que a atividade dos radionuclídeos presentes nas sementes é desprezível, exceto aqueles de interesse para a braquiterapia, Ho-166 e Sm-153.

Tabela 14 - Cálculo da atividade de cada isótopo presente nas sementes com hólmio segundo a expressão (39)

Elemento	m [g]	A	Θ	σ_{γ} [cm ²]	I_{γ} [cm ²]	Isótopo produzido	Meia vida	Meia vida [s]	Massa atômica do isótopo produzido	Atividade da semente - A ₀ [MBq]	Atividade da semente - A ₀ [mCi]
Si-30	0,0006697	29,97	0,03100	1,07E-25	7,00E-25	Si-31	157,3 m	9438,0	30,975	1,36E-01	3,66E-03
Ho-165	0,0004160	164,93	1,00000	5,80E-23	6,70E-22	Ho-166	26,76 h	96336,0	165,930	9,32E+01	2,52E+00
Ca-40	0,0006977	39,96	0,96940	4,10E-25	2,20E-25	Ca-41	103000 a	3,2E+12	40,960	7,55E-08	2,04E-09
Ca-44	0,0000173	43,96	0,02086	8,40E-25	5,90E-25	Ca-45	162,61 d	1,4E+07	44,955	1,76E-05	4,74E-07
Ca-46	0,0000000	45,95	0,00004	7,40E-25	9,00E-25	Ca-47	4,536 d	391910,4	46,954	1,72E-09	4,64E-11
Ca-48	0,0000013	47,95	0,00187	1,09E-24	4,84E-25	Ca-49	8,718 m	523,1	48,953	8,51E-07	2,30E-08

Massa da semente [g] = 0,001810

Tempo de irradiação [s] = 28800

Tempo de decaimento [s] = 3600

Constante de Avogadro = 6,02E+23

Fluxo térmico [n/cm².s] = 2,80E+12

Fluxo epitérmico [n/cm².s] = 2,60E+11

$$A_0 = \frac{m \cdot \Theta}{A} \cdot N_A \cdot [(\sigma_{\gamma} \cdot \Phi_{th}) + (I_{\gamma} \cdot \Phi_{epi})] \cdot (1 - e^{(-\lambda t)}) \cdot e^{(-\lambda t_d)} [Bq]$$

Tabela 15 - Cálculo da atividade de cada isótopo presente nas sementes com samário segundo a expressão (39)

Elemento	m [g]	A	Θ	σ_γ [cm ²]	I_γ [cm ²]	Isótopo produzido	Meia vida	Meia vida [s]	Massa atômica do isótopo produzido	Atividade da semente - A ₀ [MBq]	Atividade da semente - A ₀ [mCi]
Si-30	0,0006697	29,97	0,03100	1,07E-25	7,00E-25	Si-31	157,3 m	9438,0	30,975	1,36E-01	3,66E-03
Sm-144	0,0000104	143,91	0,03100	1,64E-24	1,91E-24	Sm-145	340 d	2,9E+07	144,913	4,67E-06	1,26E-07
Sm-152	0,0000898	151,91	0,26750	2,06E-22	2,97E-21	Sm-153	46,27 h	166572,0	152,922	1,43E+01	3,86E-01
Sm-154	0,0000762	153,92	0,22700	8,39E-24	3,63E-23	Sm-155	22,3 m	1338,0	154,924	3,45E-01	9,33E-03
Ca-40	0,0006977	39,96	0,96940	4,10E-25	2,20E-25	Ca-41	103000 a	3,2E+12	40,960	7,55E-08	2,04E-09
Ca-44	0,0000173	43,96	0,02086	8,40E-25	5,90E-25	Ca-45	162,61 d	1,4E+07	44,955	1,76E-05	4,74E-07
Ca-46	0,0000000	45,95	0,00004	7,40E-25	9,00E-25	Ca-47	4,536 d	391910,4	46,954	1,72E-09	4,64E-11
Ca-48	0,0000013	47,95	0,00187	1,09E-24	4,84E-25	Ca-49	8,718 m	523,1	48,953	8,51E-07	2,30E-08

Massa da semente [g] = 0,001680

Tempo de irradiação [s] = 28800

Tempo de decaimento [s] = 3600

Constante de Avogadro = 6,02E+23

Fluxo térmico [n/cm².s] = 2,80E+12

Fluxo epitérmico [n/cm².s] = 2,60E+11

$$A_0 = \frac{m \cdot \Theta}{A} \cdot N_A \cdot \left[(\sigma_\gamma \cdot \Phi_{th}) + (I_\gamma \cdot \Phi_{epi}) \right] \cdot (1 - e^{(-\lambda \cdot t)}) \cdot e^{(-\lambda \cdot t_d)} [Bq]$$

A diferença observada entre os valores calculados e os valores medidos da atividade das sementes se deve a fatores como:

- variações de geometria durante a medição em ativímetro;
- posicionamento das sementes no tubo central do reator IPR-R1, durante a irradiação, em fluxo diferente daquele utilizado no cálculo;
- influência de amostras muito absorvedoras, próximas ao tubo central do reator IPR-R1.

V.7. Cálculo do alcance das partículas β do Sm-153 e do Ho-166

De acordo com as definições de alcance estabelecidas na seção II.2.1, para partículas β do Sm-153, cuja energia máxima é 803 keV, o alcance mássico em g/cm^2 , segundo a expressão (10), será:

$$R_{ex} = 0,412 \times 0,803^{(1,286)}$$

$$R_{ex} = 0,310 \text{ g/cm}^2$$

E o alcance na água será:

$$R = R_{ex}[\text{g/cm}^2] \div 1,0 [\text{g/cm}^3]$$

$$R = 3,1 \text{ mm}$$

Portanto, o volume no qual a dose de radiação será depositada corresponde, aproximadamente, a uma esfera cujo raio é 3,1 mm.

Para partículas β do Ho-166, cuja energia máxima é 1854,7 keV, o alcance mássico em g/cm^2 será:

$$R_{ex} = 0,412 \times 1,854^{(1,206)}$$

$$R_{ex} = 0,867 \text{ g/cm}^2$$

E o alcance na água será:

$$R = R_{ex}[\text{g/cm}^2] \div 1,0 [\text{g/cm}^3]$$

$$R = 8,67 \text{ mm}$$

Novamente, o volume no qual será depositada a dose de radiação devida às partículas β , corresponde, aproximadamente, a uma esfera cujo raio é 8,6 mm.

V.8. Cálculo da taxa de dose e da dose total depositada pela radiação β

Os resultados mostrados na seção anterior sugerem que a semente implantada em tecido tumoral depositaria a dose radioativa em volume esférico cujo raio seria o alcance da radiação β calculado pela expressão (10).

Para as sementes com Sm-153, temos:

$$A_0 = 1 \text{ mCi} = 37 \text{ MBq}$$

$R_{Sm} = 3,1 \text{ mm}$, calculado na seção VI.6.

$$E_1 = 265,2 \text{ keV} - 17,5\%$$

$$E_2 = 226,1 \text{ keV} - 49,6\%$$

$$E_3 = 200,3 \text{ keV} - 32,2\%$$

e

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}[s]} = \frac{0,693}{46,5 \times 3600} \therefore \lambda = 4,14 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$$

O fator de conversão usado será: $1 \text{ MeV} = 1,6 \times 10^{-13} \text{ joules}$, e

$$1 \frac{\text{J}}{\text{kg}} = 1 \text{ Gy}$$

Os valores de energia e o percentual de decaimentos com cada valor constam da Tabela 1.

O volume e a massa de água delimitados pelo alcance das partículas β de maior energia do Sm-153 podem ser calculados como se segue:

$$V_{Sm} = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot R_{Sm}^3$$

$$V_{Sm} = 0,124 \text{ cm}^3$$

$$m = 0,124 \times 10^{-3} \text{ kg}$$

De acordo com a equação (44) aplicada à energia E_1 , a taxa de dose inicial produzida pela energia E_1 do Sm-153 será:

$$\dot{D}_{E_1} = \frac{37 \times 10^6 \cdot 0,265 \cdot 1,6 \times 10^{-13} \cdot 0,175}{0,124 \times 10^{-3}} = 2,21 \times 10^{-3} \text{ Gy/s}$$

$$\dot{D}_{E_1} = 7,97 \text{ Gy/h}$$

A dose total depositada na água em seis meias vidas pela radiação β com energia E_1 será, de acordo com a expressão (46):

$$D_{E_1} = \frac{37 \times 10^6 \cdot 0,265 \cdot 1,6 \times 10^{-13} \cdot 0,175}{4,14 \times 10^{-6} \cdot 0,124 \times 10^{-3}} (1 - e^{-4,14 \times 10^{-6} \cdot 1,0 \times 10^6})$$

$$D_{E_1} = 526,2 \text{ Gy}$$

A taxa de dose inicial produzida pela energia E_2 do Sm-153 será:

$$\dot{D}_{E_2} = \frac{37 \times 10^6 \cdot 0,226 \cdot 1,6 \times 10^{-13} \cdot 0,496}{0,124 \times 10^{-3}} = 5,35 \times 10^{-3} \text{ Gy/s}$$

$$\dot{D}_{E_2} = 19,26 \text{ Gy/h}$$

A dose total depositada na água em seis meias vidas pela radiação β com energia E_2 será:

$$D_{E_2} = \frac{37 \times 10^6 \cdot 0,226 \cdot 1,6 \times 10^{-13} \cdot 0,496}{4,14 \times 10^{-6} \cdot 0,124 \times 10^{-3}} (1 - e^{-4,14 \times 10^{-6} \cdot 1,0 \times 10^6})$$

$$D_{E_2} = 1272,0 \text{ Gy}$$

A taxa de dose inicial produzida pela energia E_3 do Sm-153 será:

$$\dot{D}_{E_3} = \frac{37 \times 10^6 \cdot 0,200 \cdot 1,6 \times 10^{-13} \cdot 0,322}{0,124 \times 10^{-3}} = 3,07 \times 10^{-3} \text{ Gy/s}$$

$$\dot{D}_{E_3} = 11,07 \text{ Gy/h}$$

A dose total depositada na água em seis meias vidas pela radiação β com energia E_3 será:

$$D_{E_3} = \frac{37 \times 10^6 \cdot 0,200 \cdot 1,6 \times 10^{-13} \cdot 0,322}{4,14 \times 10^{-6} \cdot 0,124 \times 10^{-3}} (1 - e^{-4,14 \times 10^{-6} \cdot 1,0 \times 10^6})$$

$$D_{E_3} = 730,7 \text{ Gy}$$

Para as sementes com Ho-166, temos:

$$A_0 = 1 \text{ mCi} = 37 \text{ MBq}$$

$R_{\text{Ho}} = 8,7 \text{ mm}$, calculado na seção VI.6

$$E_1 = 693,6 \text{ keV} - 50,0\%$$

$$E_2 = 650,9 \text{ keV} - 48,7\%$$

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2} [s]} = \frac{0,693}{26,8 \times 3600} \therefore \lambda = 7,18 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$$

Os valores de energia e o percentual de decaimentos com cada valor constam da Tabela 3.

O volume e a massa de água delimitados pelo alcance das partículas β de maior energia do Ho-166 são calculados como segue:

$$V_{Ho} = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot R_{Ho}^3$$

$$V_{Ho} = 2,73 \text{ cm}^3$$

$$m = 2,73 \times 10^{-3} \text{ kg}$$

A taxa de dose inicial produzida pela energia E_1 do Ho-166 será:

$$\dot{D}_{E_1} = \frac{37 \times 10^6 \cdot 0,694 \cdot 1,6 \times 10^{-13} \cdot 0,5}{2,73 \times 10^{-3}} = 0,75 \times 10^{-3} \text{ Gy/s}$$

$$\dot{D}_{E_1} = 2,71 \text{ Gy/h}$$

A dose total depositada na água em seis meias vidas pela radiação β com energia E_1 será:

$$D_{E_1} = \frac{37 \times 10^6 \cdot 0,694 \cdot 1,6 \times 10^{-13} \cdot 0,5}{7,18 \times 10^{-6} \cdot 2,73 \times 10^{-3}} (1 - e^{-7,18 \times 10^{-6} \cdot 0,58 \times 10^6})$$

$$D_{E_1} = 103,1 \text{ Gy}$$

A taxa de dose inicial produzida pela energia E_2 do Ho-166 será:

$$\dot{D}_{E_2} = \frac{37 \times 10^6 \cdot 0,650 \cdot 1,6 \times 10^{-13} \cdot 0,487}{2,73 \times 10^{-3}} = 0,68 \times 10^{-3} \text{ Gy/s}$$

$$\dot{D}_{E_2} = 2,47 \text{ Gy/h}$$

A dose total depositada na água em seis meias vidas pela radiação β com energia E_2 será:

$$D_{E_2} = \frac{37 \times 10^6 \cdot 0,650 \cdot 1,6 \times 10^{-13} \cdot 0,487}{7,18 \times 10^{-6} \cdot 2,73 \times 10^{-3}} (1 - e^{-7,18 \times 10^{-6} \cdot 0,58 \times 10^6})$$

$$D_{E_2} = 94,1 \text{Gy}$$

Para as sementes de Ho-166 com 111 MBq (3 mCi), utilizadas em experimentos neste trabalho, os valores para a taxa de dose e dose absorvida total são:

$$A_0 = 3 \text{ mCi} = 111 \text{ MBq}$$

$$\dot{D}_{E_1} = 8,12 \text{Gy/h}$$

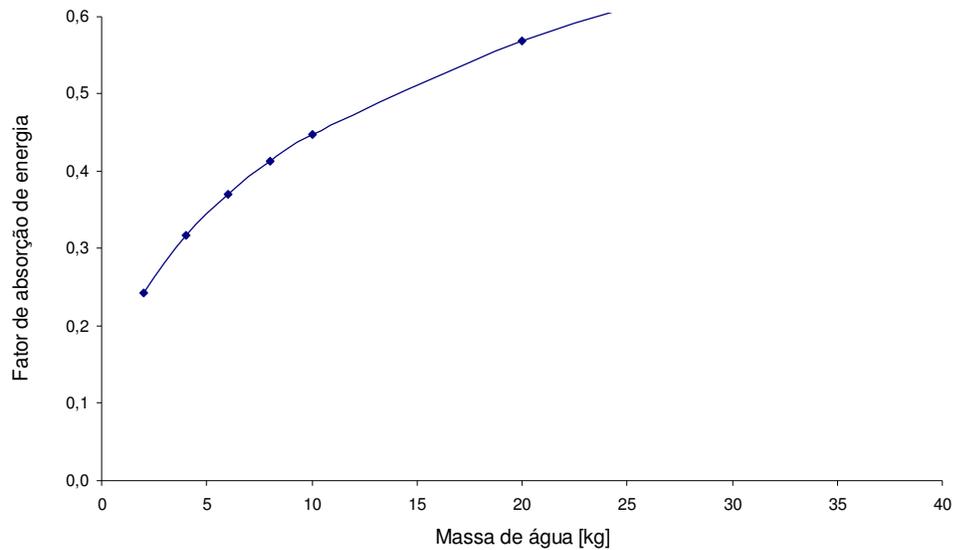
$$D_{E_1} = 309,1 \text{Gy}$$

$$\dot{D}_{E_2} = 7,41 \text{Gy/h}$$

$$D_{E_2} = 282,2 \text{Gy}$$

A radiação gama emitida pelo Sm-153 e pelo Ho-166 contribui com uma fração muito pequena nos valores da taxa de dose e na dose absorvida total dentro do volume de água delimitado pelo alcance das β . Tabelas publicadas no *The Journal of Nuclear Medicine* (BROWNELL, ELLET, REDDY, 1968) deram origem ao gráfico mostrado na Figura 29, no qual se pode aproximar, por extrapolação, que a fração da energia dos fótons absorvida na

água ou no tecido humano é cerca de 12 keV para a energia de 100 keV, em uma massa de água de aproximadamente 2 g. Comparada com 650 keV depositados por uma das β do Ho-166, a contribuição da radiação gama é desprezível.



Fonte: CEMBER, H, JOHNSON, T E - Introduction to Health Physics.

Figura 29 – Fator de absorção de energia da radiação gama de 100 keV de uma fonte pontual na água em função da massa de água

Os valores calculados das taxas de dose depositadas na água para as sementes utilizadas neste trabalho indicam que é possível a braquiterapia de alta taxa de dose (HDR) se utilizadas *in vivo*. A braquiterapia de alta taxa é muito eficiente no controle de determinados tumores como os de próstata (HERBA, THIRLWELL, 2002).

V.9. Dispersão dos núclídeos radioativos das sementes cerâmicas em SBF

V.9.1. Dispersão dos núclídeos radioativos das sementes cerâmicas em SBF de curto tempo

Foram preparados quatro tubos de ensaio com 10 mL de SBF cada, colocados em suporte e imersos em banho-maria à temperatura de 37°C. Em cada tubo de ensaio, de números 2, 3 e 4, foram colocadas três sementes radioativas com hólmio com atividade total média de 12,9±1,1 MBq (0,35±0,03 mCi). O tubo de ensaio de número 1 foi mantido sem amostras para ser usado como elemento de controle do experimento. Os tubos de ensaio foram agitados levemente a cada 12 horas e antes de cada coleta de SBF. A atividade em cada tubo, medida com ativímetro CAPINTEC, modelo CRC-25R, é mostrada na Tabela 18.

Tabela 16 – Atividade inicial em cada tubo de ensaio do experimento de dispersão de radionuclídeos *in vitro* de sementes de Ho-166

Tubo de ensaio	Atividade total em MBq (mCi)
1	0,07 (0,002±)
2	15,95 (0,431±)
3	12,58 (0,340±)
4	14,06 (0,380±)

Atividade de fundo durante o experimento – 0,093 MBq (2,5 µCi).

Durante o experimento foram colhidas amostras de 5 mL de cada tubo de ensaio, com intervalo de aproximadamente 24 horas entre coletas, e, após a medição da atividade, o volume coletado foi devolvido ao tubo original. Nos cinco dias que durou o experimento, as medidas de atividade em cada tubo não foram superiores à radiação de fundo de 2 μCi , demonstrando que, nos primeiros cinco dias, não houve solubilização dos radionuclídeos das sementes cerâmicas com Ho-166 suficiente para produzir uma atividade mensurável. O resultado desse experimento sugere que o material radioativo ficará restrito à área do implante, não ocorrendo sua difusão nos tecidos onde não se deseja sua presença durante as cinco primeiras meias-vidas do radioisótopo.

V.9.2. Solubilidade das sementes cerâmicas em SBF de longo tempo

O objetivo desse experimento foi avaliar a possibilidade de solubilização das sementes cerâmicas em SBF após seu completo decaimento radioativo. Nesse momento não haveria a preocupação com a dispersão de nuclídeos radioativos.

Três lotes com oito sementes cada, um de cerâmicas com samário, outro de cerâmicas com hólmio, e o terceiro de cerâmicas com hólmio irradiadas, mas já sem atividade, foram colocadas em um frasco estéril e lacrado com tampa de borracha e anel de alumínio, com 15 mL de SBF cada, mostrados na Figura 30 e 31.



Figura 30 – Frascos ampola contendo SBF e sementes com hólmio e samário imersas para teste de solubilidade

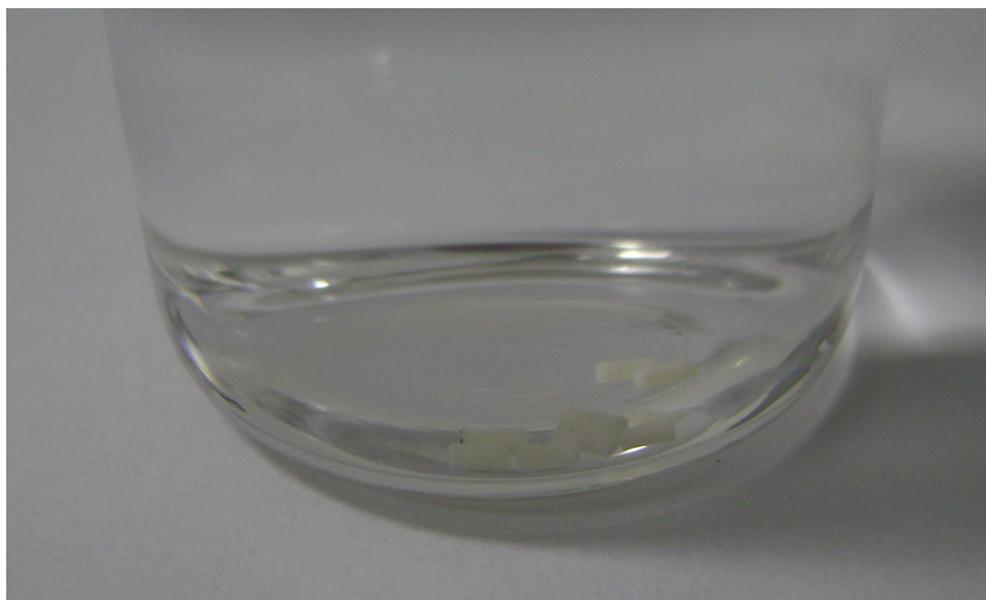


Figura 31 – Detalhe das sementes com samário imersas em SBF

Os frascos permaneceram em temperatura ambiente e foram agitados levemente uma vez por dia. Após dois meses, as concentrações de hólmio, samário no SBF foram medidas por espectrometria de emissão atômica, (ICP-AES), não sendo encontradas quantidades mensuráveis de hólmio ou de samário nas três amostras.

V.9.3. Dispersão dos nuclídeos radioativos das sementes cerâmicas *in vivo*

Do mesmo lote de sementes de samário, cinco foram implantadas em tecido muscular de coelho, com atividade de 11,1 MBq (0,3 mCi) cada uma, para avaliação da dispersão inicial do material cerâmico *in vivo*. Nos cinco dias subsequentes à implantação, foram feitas medições de radioatividade na urina e nas fezes do coelho, coletadas a cada três horas, como método de avaliação da dispersão dos radioisótopos da cerâmica em fluido corpóreo. Todas as medições apresentaram níveis de radiação equivalentes à radiação de fundo.

Os resultados dos experimentos *in vitro* e o implante *in vivo*, indicam que, na fase inicial do implante, a cerâmica não apresenta solubilidade significativa em fluido corpóreo mantendo, assim, o material radioativo restrito à região do implante. Há evidências radiográficas que, em implantes prolongados, também em coelhos, as sementes foram parcialmente absorvidas após alguns meses (SILVA, CAMPOS, SIQUEIRA, et al. 2005).

V.10. Resposta de células neoplásicas à radiação β do Sm-153 e do Ho-166

V.10.1. Experimentos com sementes de Sm-153 e Ho-166 com baixa atividade

O primeiro experimento de avaliação da resposta das células tumorais à radiação β foi realizado apenas com sementes de Sm-153. Três sementes com 3,7 MBq (0,1 mCi) medidas no ativímetro marca CAPINTEC, modelo CRC25R, foram colocadas separadamente sobre a cultura, sem controle da posição, e deixadas por cinco dias em estufa com atmosfera de CO₂ e temperatura controlada de 37 °C. No quinto dia do experimento as sementes foram retiradas e as células tiveram seu crescimento interrompido com a supressão do fluido nutriente. Posteriormente foram lavadas com metanol e coradas com violeta genciana.

O resultado obtido evidenciou a presença de um disco claro com grande redução do número de células seguido de anel escuro e de um anel claro concêntricos, como mostrado nas Figuras 32, e 33. Vários pequenos halos foram formados além dos maiores sob as sementes. É provável que tenham sido formados por fragmentos de sementes originados no manuseio e que foram jogados dentro do frasco de cultura inadvertidamente.

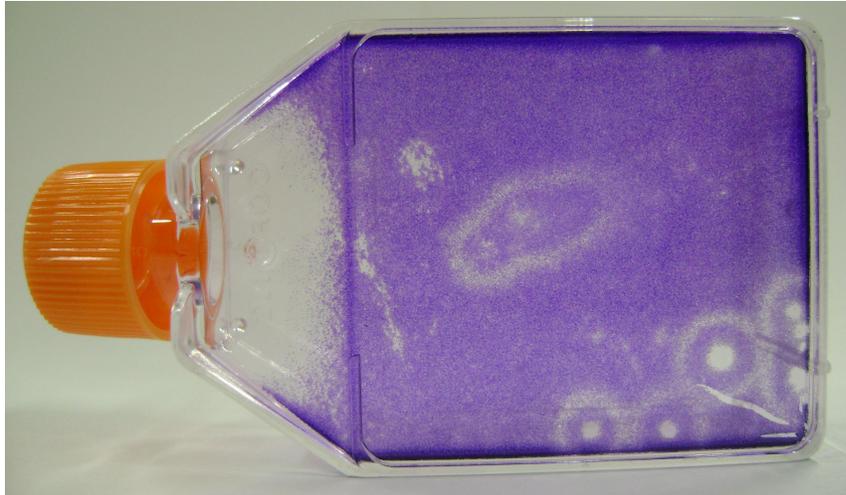


Figura 32 – Aspecto do halo e do anel externo formado em torno da semente com Sm-153 no experimento com baixa atividade em cultura de células tumorais

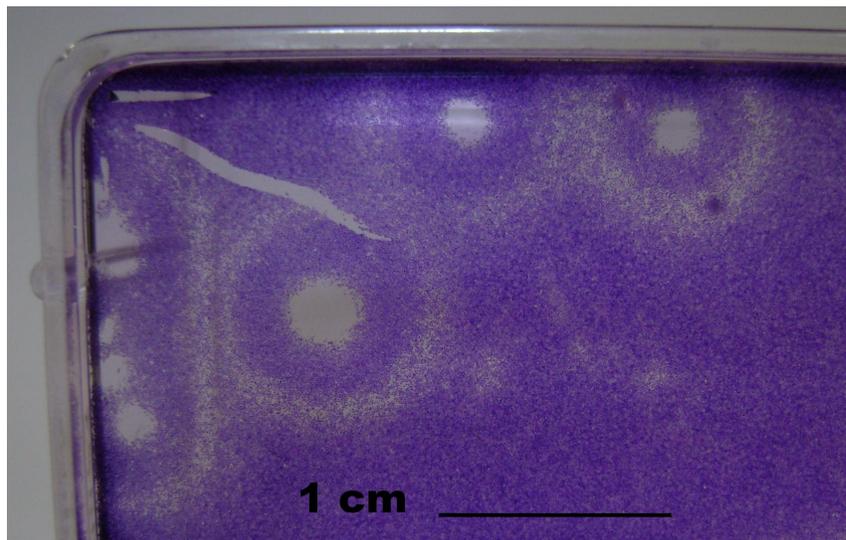


Figura 33 – Detalhe do halo e do anel formado em torno da semente com Sm-153 no experimento com baixa atividade em cultura de células tumorais

No processo de necrose celular, a célula aumenta de volume e a membrana citoplasmática se rompe derramando o conteúdo citoplasmático no espaço intercelular. Considerando que as células presentes no anel escuro estariam em processo de necrose, devida à radiação ionizante, com liberação de material tóxico no meio intercelular, a morte das células adjacentes à borda externa do anel constitui uma hipótese viável.

O segundo experimento de avaliação da resposta das células tumorais à radiação β foi realizado da seguinte maneira: três sementes com Ho-166 e três com Sm-153 foram colocadas separadamente sobre a cultura, sem controle da posição, e deixadas por cinco dias em estufa com atmosfera de CO₂ e temperatura controlada de 37 °C. As atividades de cada uma das três sementes foram 3,7 MBq (0,1 mCi) de Sm-153 e 11,1 MBq (0,3 mCi) de Ho-166, medidas no ativímetro, marca CAPINTEC, modelo CRC25R.

No quinto dia do experimento as sementes foram retiradas e as células tiveram seu crescimento interrompido com a supressão do fluido nutriente. Posteriormente foram lavadas com metanol e coradas com violeta genciana.

O resultado do experimento é apresentado em fotografias microscópicas de parte dos frascos de cultura como ilustra as Figuras 34 e 35. Houve a formação de halo em torno de cada semente com diâmetro de aproximadamente 6 mm para as sementes com Ho-166 e de 3 mm para as sementes com Sm-153. Ao microscópio ótico, esse halo apresentou imagens de fragmentos de células tumorais no centro e, no seu entorno, uma região de completa ausência de células, indicando que elas foram mortas pela radiação e removidas por natural desprendimento do frasco. Células que são induzidas à morte perdem a capacidade de produzir proteínas de aderência e, conseqüentemente, se desprendem do fundo do frasco de

cultura. Em torno desse halo, há um anel escuro indicando presença de células que permaneceram aderidas ao frasco e que apresentam maior capacidade de coloração, por estarem diferenciadas possivelmente devido ao processo de necrose.

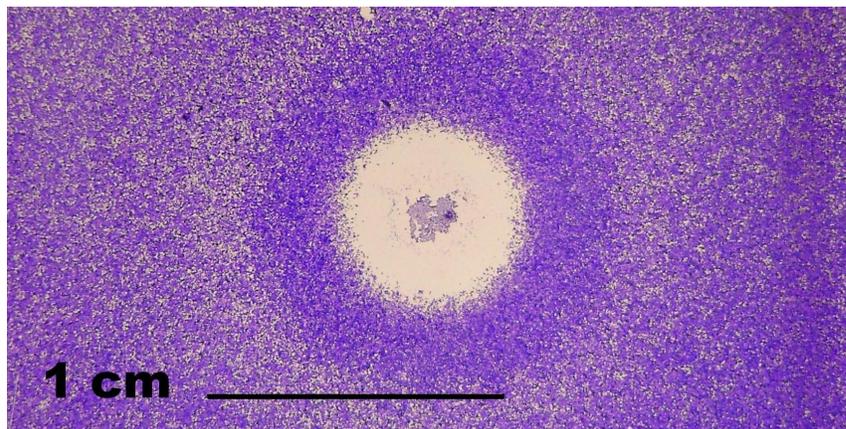


Figura 34 – Aspecto do halo formado em torno da semente com hólmio em cultura de células tumorais

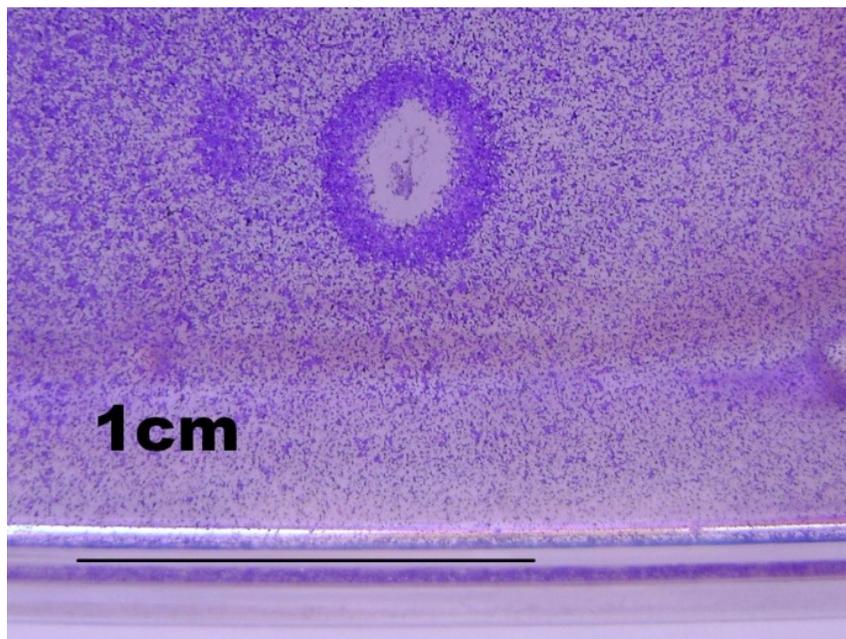


Figura 35 – Aspecto do halo formado em torno da semente com samário em cultura de células tumorais

A observação microscópica dos resultados desse experimento mostrou fragmentos celulares aderidos ao plástico do frasco, oriundos das células que estavam muito próximas das sementes evidenciadas por manchas azuis no centro dos halos. Essa região recebeu alta dose de radiação, e nela as células morreram provavelmente por necrose, com danos irreparáveis em todas as estruturas celulares. Também é provável que as células localizadas em distância intermediária, na parte clara do halo morreram, tanto por apoptose, causada por danos irreparáveis na estrutura de seu DNA (HALL, 1993), quanto por necrose, quando outras estruturas celulares, tais como a membrana citoplasmática, sofreram danos provocados pela radiação. O anel escuro em torno do halo claro, observado ao microscópio ótico, mostrou grande número de células com formas diferenciadas entre células de aparência normal, mas em menor número. Tais células diferenciadas estão provavelmente em processo de necrose, por terem recebido dose menor de radiação ionizante por estarem a uma distância que poucas partículas β alcançam. Observou-se que essas células, mesmo em processo de necrose, estão ainda aderidas ao conjunto de células neoplásicas.

Esses experimentos foram considerados orientativos para definir as características macroscópicas de efeitos biológicos observados em experimentos *in vitro*. Essas observações motivaram a investigação aprofundada desses achados, em experimentos com sementes de maior atividade.

V.10.2. Experimentos com sementes de Sm-153 e Ho-166 com maior radioatividade

Outro experimento foi realizado com a intenção de investigar a aparência desses halos em situações onde existisse a ordenação espacial entre as sementes. Com essa finalidade foi construído um suporte de acrílico com fixadores de arame de aço inoxidável e espaçadores de fios de nylon como mostram as Figuras 36 e 37. Esse arranjo foi necessário devido à possibilidade de alteração da posição das sementes por simples movimentação dos frascos, ou mesmo sua flutuação no meio de cultura. Essa tendência à flutuação e à movimentação sobre o líquido nutriente foi observada durante a realização dos experimentos anteriores.

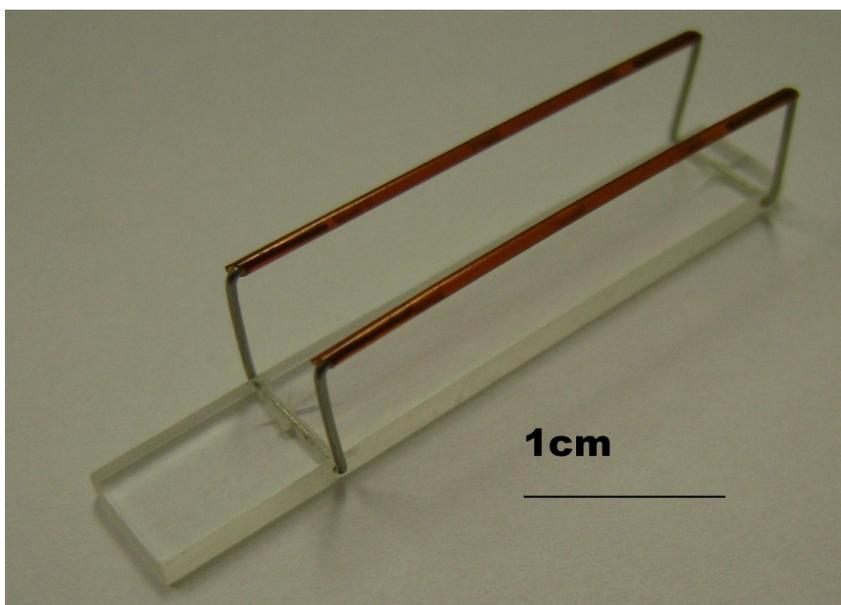


Figura 36 – Suporte espaçador das sementes, usado no experimento com células tumorais da linhagem HeLa

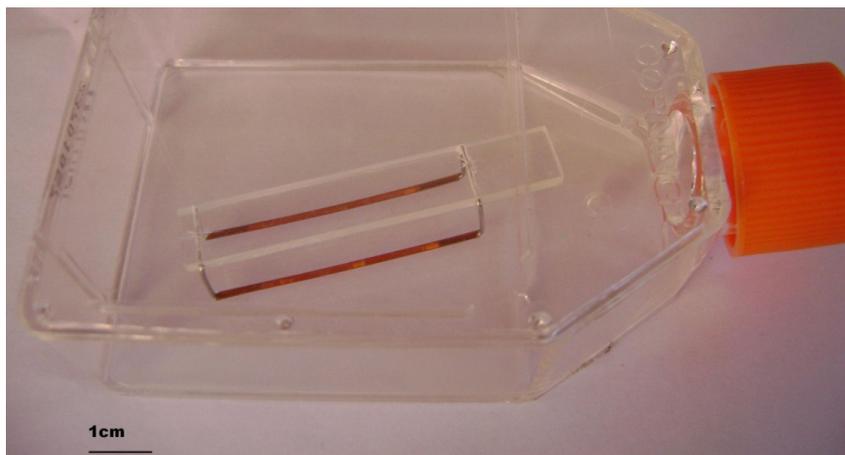


Figura 37 – Aspecto do suporte espaçador das sementes, usado no experimento com células tumorais da linhagem HeLa, colocado no frasco de cultura

As sementes foram posicionadas no interior de tubos poliméricos delgados com os espaçadores e nessa posição foram irradiadas por 8 horas no tubo central do núcleo do reator IPR-R1. Após a irradiação, a atividade obtida foi, em média, 111 MBq (3 mCi) por semente com Ho-166 e 37 MBq (1 mCi) por semente com Sm-153. Foram, então, posicionadas nos suportes e colocadas sobre a cultura de células onde permaneceram por período de aproximadamente dez meias-vidas do isótopo presente em cada grupo de sementes. Portanto, as com Ho-166 permaneceram na cultura por dez dias e as com Sm-153, 12 dias.

Para que o experimento fosse realizado, sem alteração nas posições dos suportes das sementes, foi necessária a construção de um dispositivo, como mostrado na Figura 38, para troca do fluido nutriente da cultura visto que, no máximo a cada cinco dias, este era substituído a fim de manter a nutrição das células em níveis adequados ao crescimento da cultura.

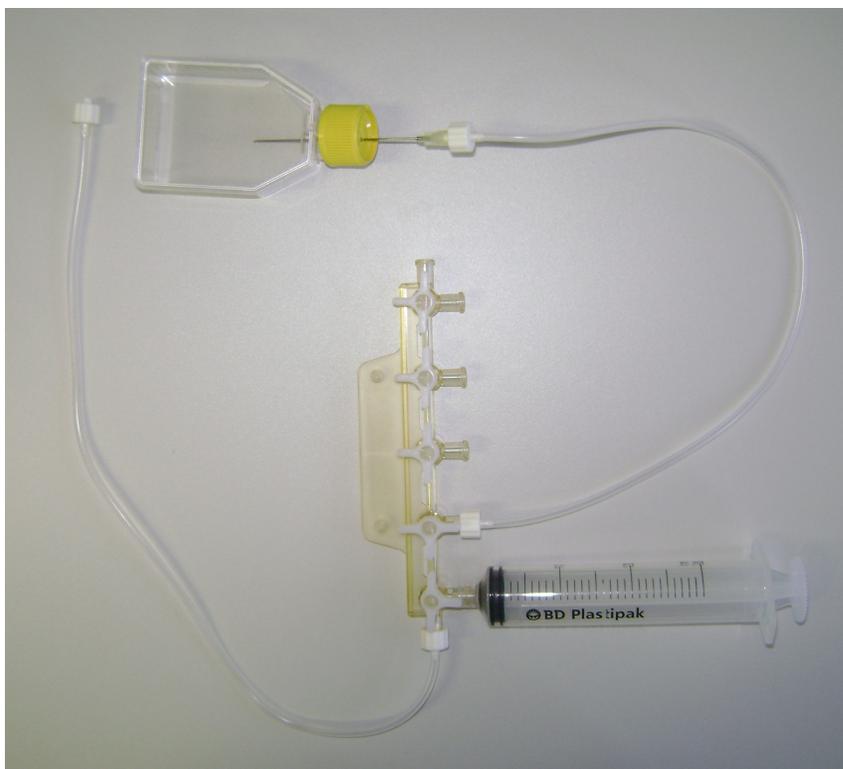


Figura 38 – Dispositivo para troca do fluido nutriente da cultura de células HeLa

Ao fim do período, as células foram submetidas ao mesmo procedimento de lavagem e coloração dos experimentos anteriores.

Os resultados visuais macroscópicos dos halos são mostrados nas Figuras 39 e 40 para o hólmio e na Figura 41 para o samário.

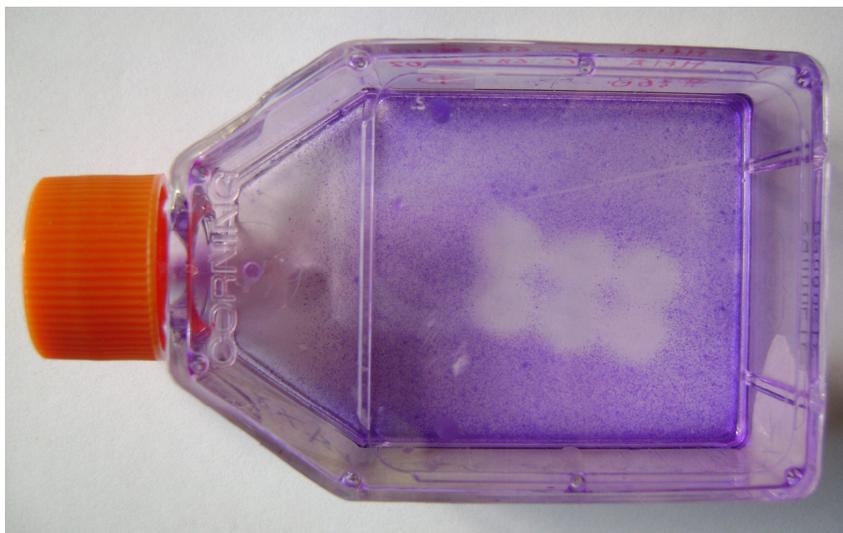


Figura 39 – Aspecto do frasco de cultura de células da linhagem HeLa após coloração e sem o suporte das sementes de Ho-166, após 10 dias de exposição

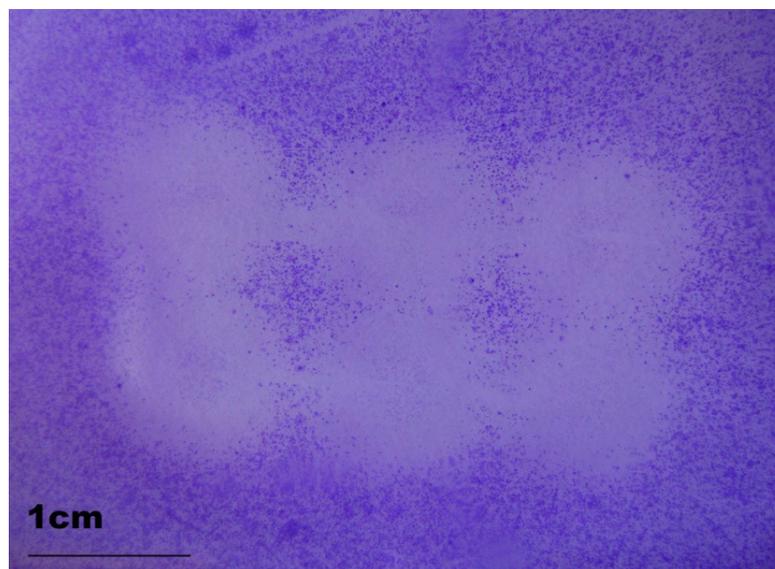


Figura 40 – Detalhe da cultura de células da linhagem HeLa após a retirada das sementes de Ho-166 e coloração, após 10 dias de exposição

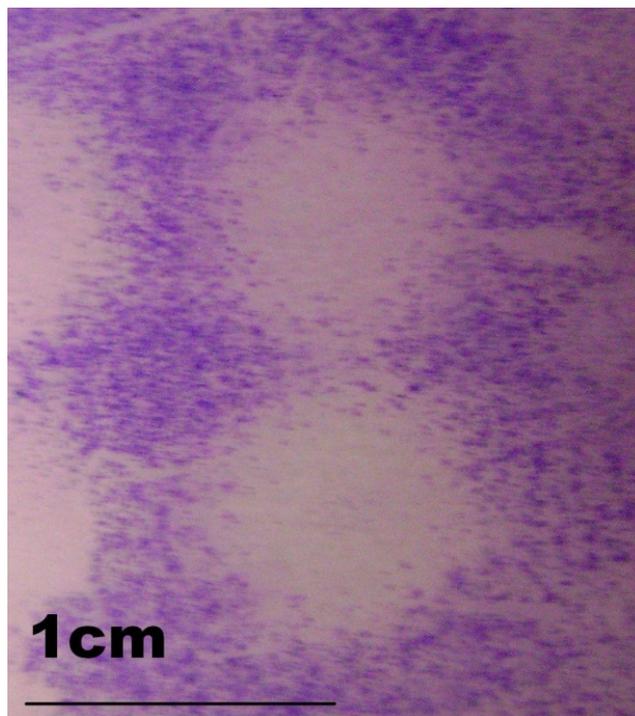


Figura 41 – Detalhe da cultura de células da linhagem HeLa após a retirada das sementes de Sm-153 e coloração, após 12 dias de exposição

Os resultados apresentados nas Figuras 39, 40 e 41 novamente evidenciam a capacidade de eliminação das células neoplásicas da linhagem HeLa, *in vitro*, em um raio de ação compatível com o alcance das partículas β calculado na seção VI.6 anterior, desde que se considere que a dose de radiação é totalmente depositada a uma distância menor que o alcance das partículas β . Essa consideração é razoável, visto que o número de partículas β que alcançam a distância máxima é pequeno. Outro fato notável observado nesse experimento é que o anel claro e o halo escuro em torno das sementes não apareceram. Observa-se que a diferença desse experimento com os anteriores foi o tempo de exposição, isto é, cinco e dez dias, respectivamente. No experimento de cinco dias, há a presença de um anel de cor mais

intensa em torno do halo, e no experimento de dez dias não há esse anel. Sugerimos anteriormente que o anel representa células em processo de necrose ainda aderidas ao frasco. Elas são visíveis quando os frascos são expostos à radiação e corados após cinco dias. Entre o período de cinco e dez dias, supõe-se que tais células completem seu processo de morte por necrose ou apoptose e assim percam aderência e, conseqüentemente, se desprendam do frasco. Também é possível esperar que as células neoplásicas com alto índice mitótico, que estão fora do alcance das partículas β , continuem seu processo de multiplicação se alastrando pelo leito da cultura. A atividade da semente, após cinco dias, é de aproximadamente 3% da atividade inicial. Dessa forma, após a taxa de dose de radiação ser reduzida a valores mínimos, o halo produzido pode ter seu diâmetro máximo diminuído pela ávida necessidade das células neoplásicas vivas adjacentes ao halo continuarem a crescer em direção ao centro. O resultado do experimento de longa duração foi a formação de halos de menor diâmetro e sem a presença do anel escuro após coloração.

Supõe-se que, com sementes implantadas em tumor *in vivo* não ocorra esse efeito porque o tumor colaba em torno da semente tão logo as células mais próximas são eliminadas e, também porque as sementes seriam implantadas próximas o suficiente para haver intercessão entre os volumes de controle de cada uma delas.

V.10.3. Experimentos com sementes de Ho-166 com atividade variável

Um grupo de experimentos foi realizado com a finalidade de investigar os halos e sua formação em função da atividade das sementes. Para tanto, foram novamente irradiadas sementes de hólmio e investigados halos formados pelas sementes com atividades de 37 MBq (1 mCi), 74 MBq (2 mCi) e 111 MBq (3 mCi) aproximadamente. Essas sementes foram colocadas nos suportes já descritos e mantidas na cultura por cinco dias. As sementes de Sm-153 foram preteridas nesse experimento porque apresentaram halos menores nos primeiros experimentos. Apesar de terem a mesma concentração, em peso, que as sementes de hólmio, o samário natural apresenta vários isótopos estáveis com diferentes percentuais de ocorrência, sendo que a do Sm-152, precursor do Sm-153, é 26,7%. O hólmio natural apresenta um único isótopo estável, o Ho-165 cuja incidência é de 100%. Por essa razão, entre outras, a atividade induzida nas sementes de hólmio é maior que a de samário para sementes de mesma massa total.

Os resultados do experimento são mostrados nas Figuras 42 a 47.

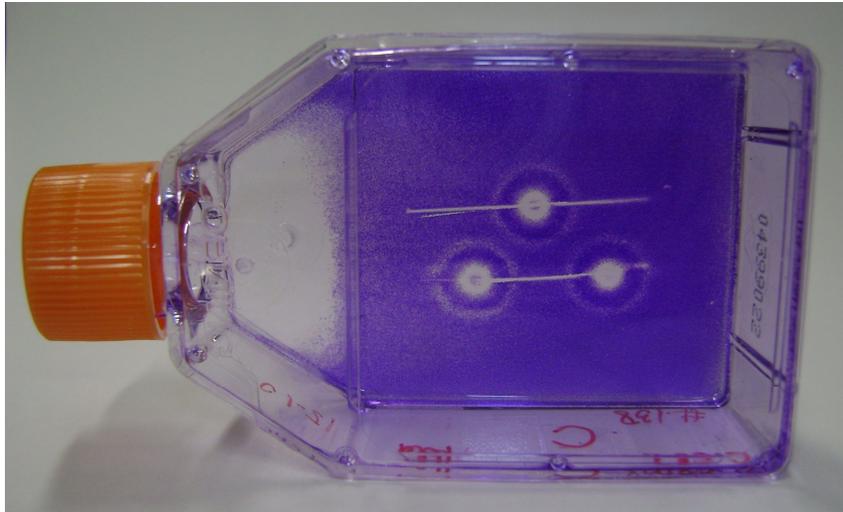


Figura 42 – Aspecto do frasco de cultura de células depois de retirado o suporte das sementes com Ho-166 – 37 MBq (1 mCi) por semente.

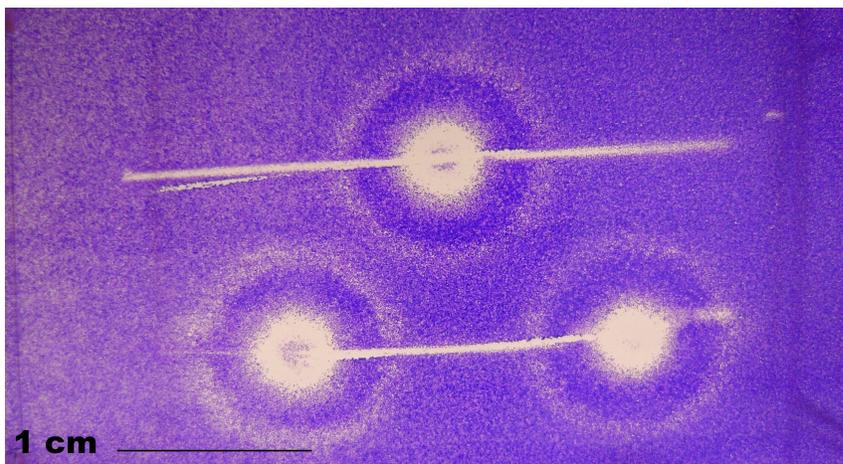


Figura 43 – Detalhe da cultura de células depois de retirado o suporte das sementes com Ho-166 – 37 MBq (1 mCi) por semente.

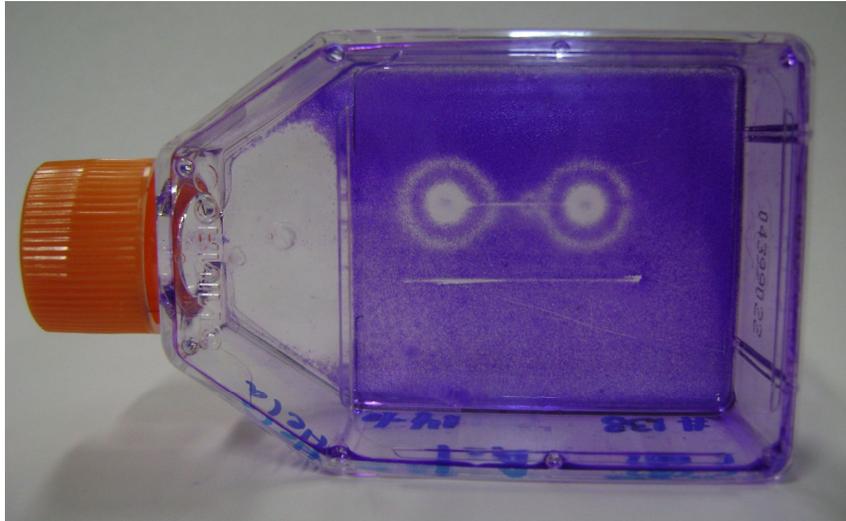


Figura 44 – Aspecto do frasco de cultura de células depois de retirado o suporte das sementes com Ho-166 – 74 MBq (2 mCi) por semente.

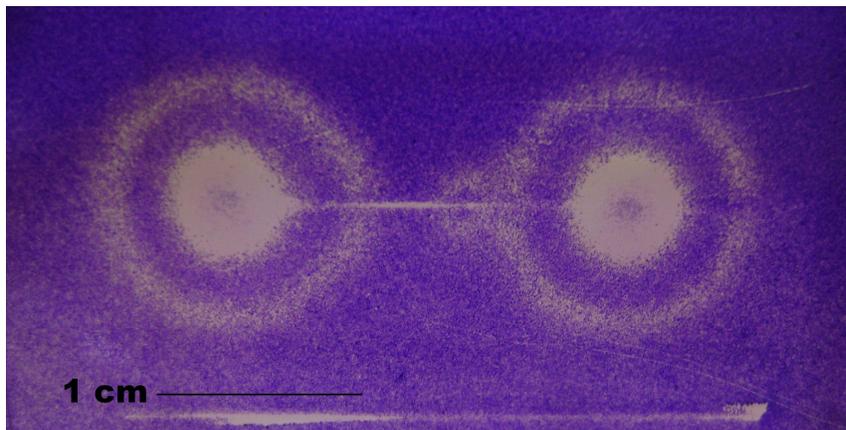


Figura 45 – Detalhe da cultura de células depois de retirado o suporte das sementes com Ho-166 – 74 MBq (2 mCi) por semente.

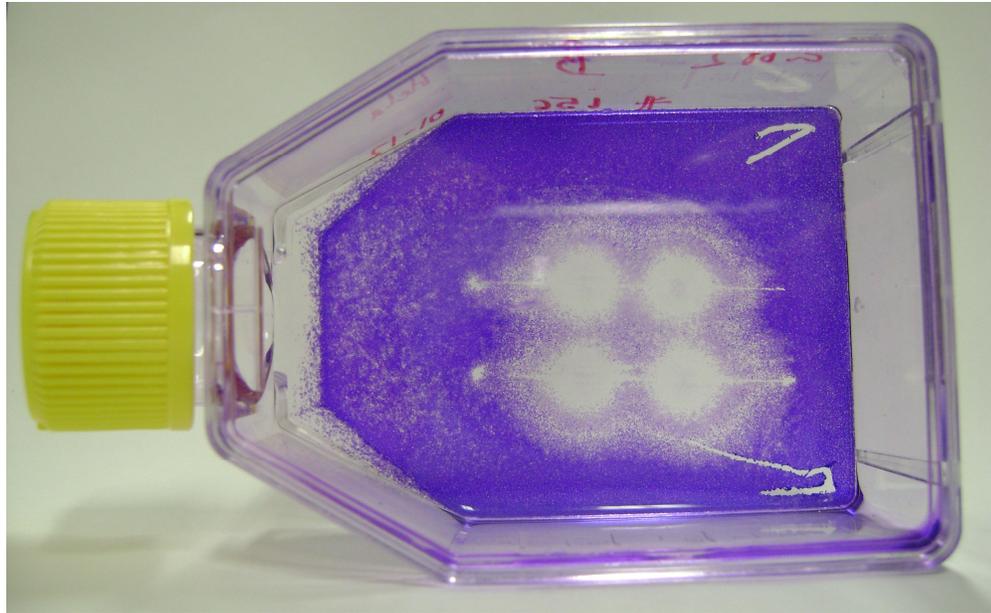


Figura 46 – Aspecto do frasco de cultura de células depois de retirado o suporte das sementes com Ho-166 – 111 MBq (3 mCi) por semente.

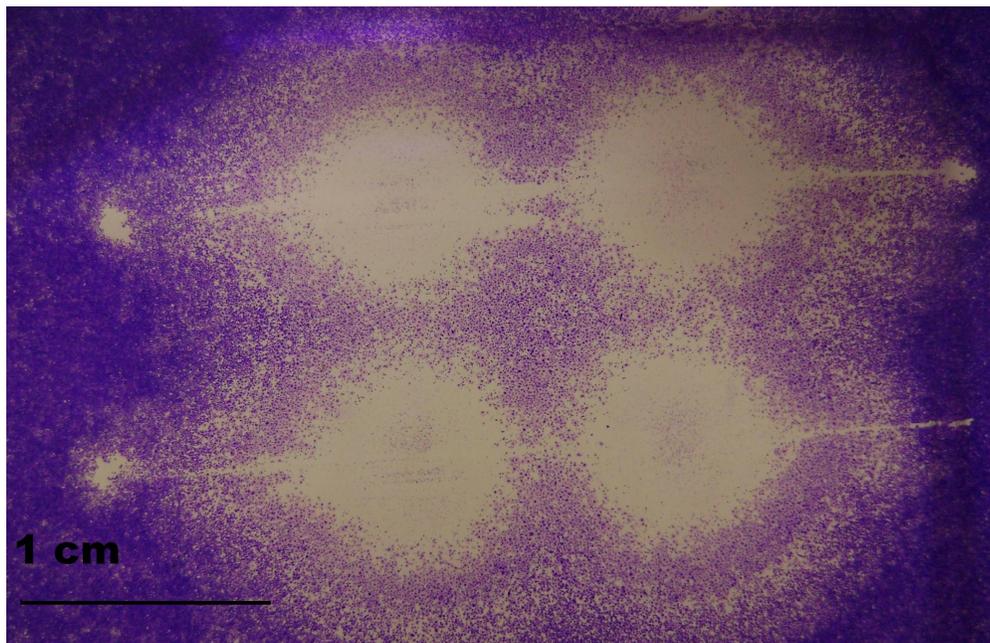


Figura 47 – Detalhe da cultura de células depois de retirado o suporte das sementes com Ho-166 – 111 MBq (3 mCi) por semente.

Foi evidenciada em todos os experimentos com 37 MBq (1 mCi), 74 MBq (2 mCi) e 111 MBq (3 mCi) a presença do mesmo padrão de formação de halos e anéis observado em experimentos anteriores. É possível notar que o diâmetro dos halos varia em função da atividade da semente. Esse resultado é apresentado na Tabela 19 e na Figura 48.

Tabela 17 – Diâmetro do halo com total ausência de células em função da atividade da semente com Ho-166, exposição de cinco dias

Atividade em MBq (mCi)	Diâmetro (mm)
37 (1)	3,8±0,1
74 (2)	5,4±0,1
111 (3)	7,2±0,1

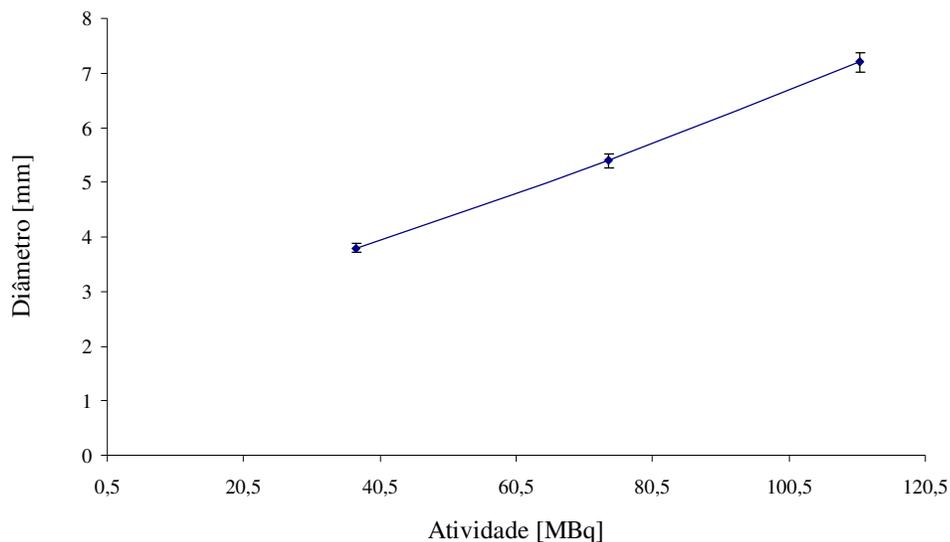


Figura 48 – Diâmetro do halo com total ausência de células em função da atividade da semente com Ho-166, exposição de cinco dias

Para melhor investigar esses achados são necessárias técnicas microbiológicas com a utilização de sondas especiais, o que levaria o escopo deste trabalho a outra área de conhecimento. Fica proposta, portanto, a investigação futura desses halos por biologia molecular, bem como a implantação das sementes em tumores induzidos *in vivo* para avaliação do controle tumoral.

V.11. Parâmetros característicos da semente como fonte radioativa

O cálculo da taxa de exposição por unidade de atividade e distância radial ao quadrado para uma fonte pontual unitária é feito pela expressão (48). Serão considerados no cálculo os fótons gama de maior incidência percentual dos núclídeos Sm-153 e Ho-166. Os dados para o cálculo da taxa de exposição das sementes com Sm-153 são apresentados na Tabela 20.

Tabela 18 – Energia da radiação gama de maior incidência do Sm-153, fatores de ocorrência e coeficiente de absorção linear

Energia (keV)	Fator de ocorrência - f	Coeficiente de absorção linear (m ⁻¹)
69,7	0,048	0,0035
97,4	0,008	0,0035
103,2	0,298	0,0035

Para o Sm-153 com atividade $A_0 = 37 \text{ Mbq}$ (1 mCi) por semente, temos:

$$\Gamma_{Sm} = 0,00432 \cdot \frac{\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2}{\text{MBq} \cdot \text{h}}$$

Considerando a taxa de dose a uma distância de 1 metro, teremos:

$$\dot{D}_{Sm} = 0,00432 \times \frac{37 MBq}{(1)^2 m} \cdot \frac{\mu Sv \cdot m^2}{MBq \cdot h}$$

$$\dot{D}_{Sm} = 0,159 \cdot \frac{\mu Sv}{h \cdot semente}$$

Os dados para o cálculo da taxa de exposição das sementes com Ho-166 são apresentados na Tabela 21.

Tabela 19 – Energia da radiação gama de maior incidência do Ho-166, fatores de ocorrência e coeficiente de absorção linear

Energia (keV)	Fator de ocorrência - f	Coeficiente de absorção linear (m⁻¹)
80,5	0,067	0,0035
1379,4	0,009	0,0035

Para sementes com Ho-166 com atividade de 111 MBq (3 mCi), que emite dois fótons gama de maior incidência percentual, teremos:

$$\Gamma_{Ho} = 0,0022 \frac{\mu Sv \cdot m^2}{MBq \cdot h}$$

$$\dot{D}_{Ho} = 0,0022 \frac{37 MBq}{(1)^2 m} \frac{\mu Sv \cdot m^2}{MBq \cdot h}$$

$$\dot{D}_{Ho} = 0,081 \frac{\mu Sv}{h \cdot semente}$$

Os gráficos de atenuação das radiações do Ho-166 e do Sm-153, para os materiais normalmente encontrados em laboratório, poderão ser utilizados para a escolha de anteparo de blindagem usados durante os implantes. Essas curvas são mostradas nas Figuras 49 a 54.

Curvas de atenuação da radiação pela água:

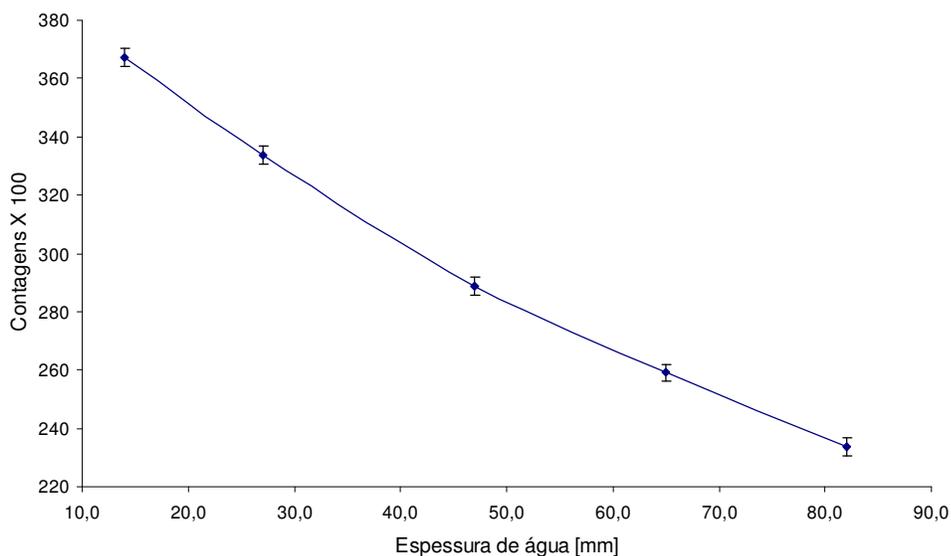


Figura 49 – Curva de atenuação das radiações gama do Ho-166 pela água.

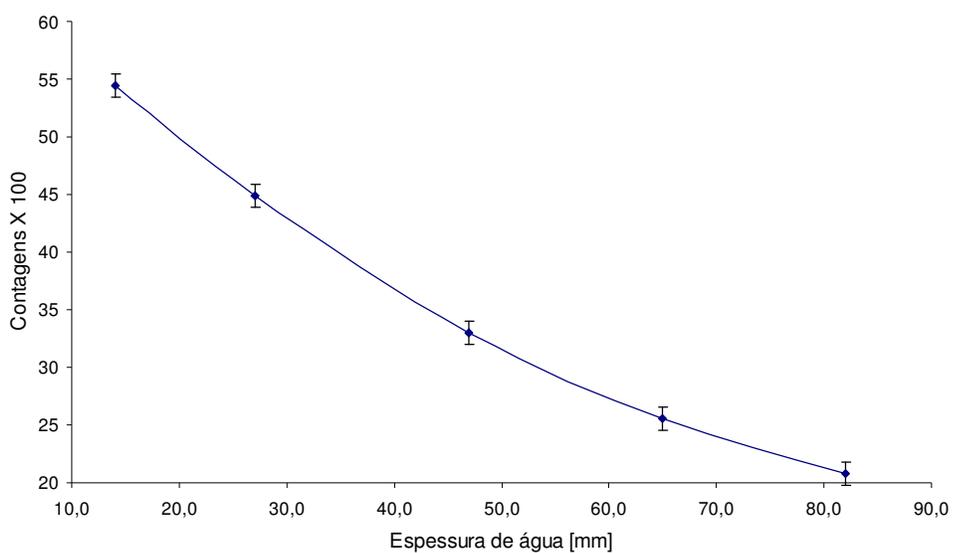


Figura 50 – Curva de atenuação das radiações gama do Sm-153 pela água.

Curvas de atenuação da radiação gama pelo vidro comum:

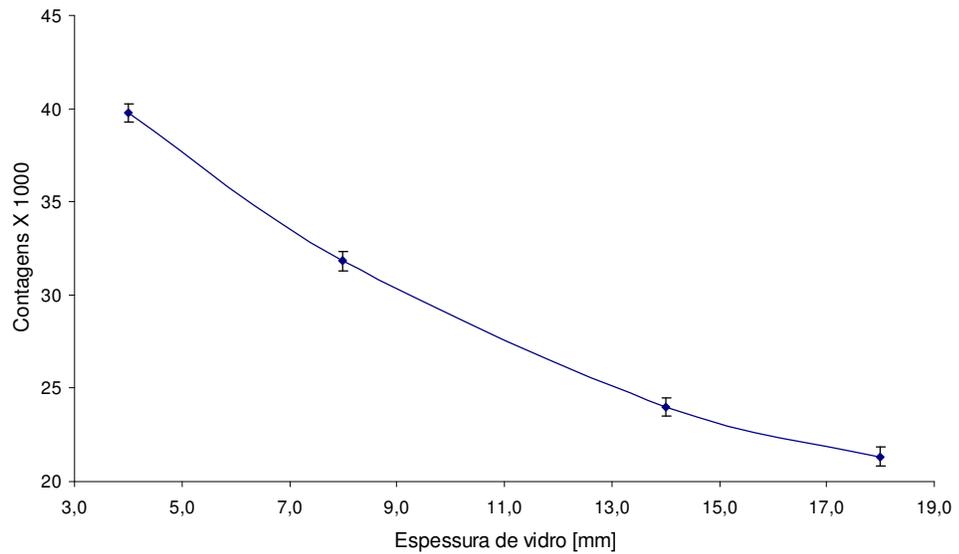


Figura 51 – Curva de atenuação das radiações gama do Ho-166 pelo vidro comum.

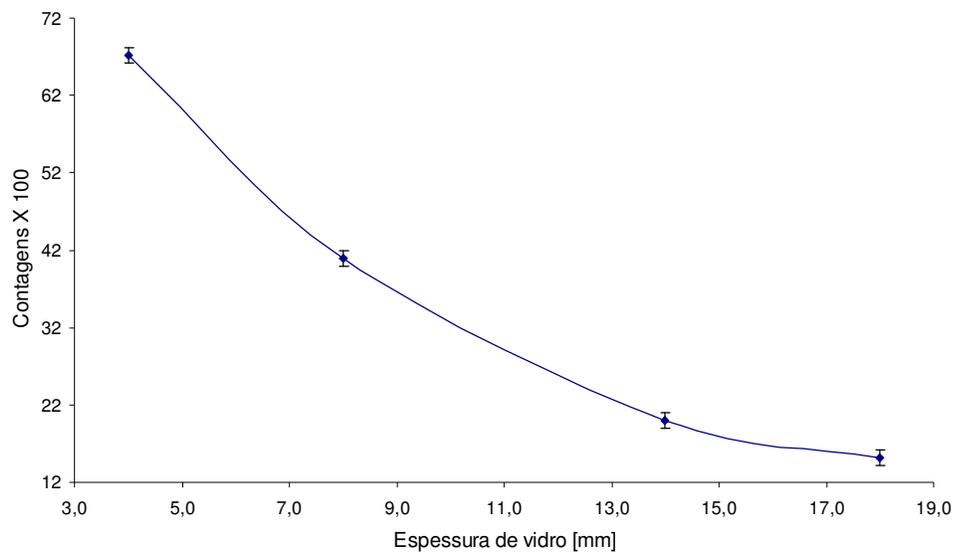


Figura 52 – Curva de atenuação das radiações gama do Sm-153 pelo vidro comum.

Curvas de atenuação da radiação gama pelo chumbo:

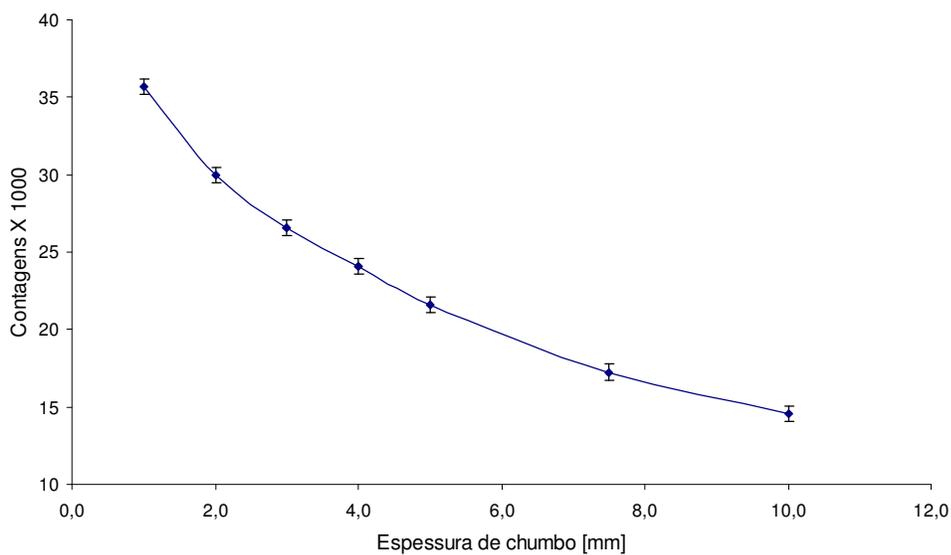


Figura 53 – Curva de atenuação das radiações gama do Ho-166 pelo chumbo.

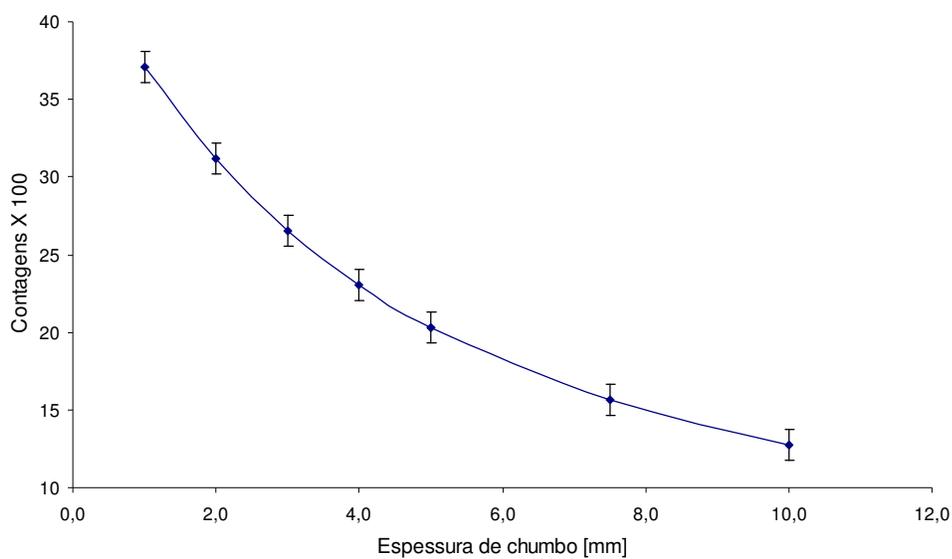


Figura 54 – Curva de atenuação das radiações gama do Sm-153 pelo chumbo.

Com cerca de 150 mm de água, que normalmente estará associada a alguma espessura de vidro comum, é possível reduzir à metade a intensidade da radiação emitida pelas sementes de hólmio. Assim, uma barreira que permita o manuseio das mesmas é facilmente conseguida com materiais triviais. O vidro requer cerca de 20 mm para reduzir à metade a intensidade da radiação gama com as energias emitidas pelo Ho-166 e pelo Sm-153. O chumbo, com pequena espessura, pode ser usado como blindagem para caixas ou frascos de armazenamento das sementes, bem como para recipiente de material para descarte enquanto aguarda-se o decaimento completo dos radioisótopos.

As curvas apresentadas foram obtidas com dados experimentais em laboratório e não seguem exatamente a lei exponencial de atenuação, $I = I_0 e^{-\mu x}$, porque o coeficiente de atenuação μ é definido para cada material e para determinada energia de fótons gama. O Ho-166 e o Sm-153 emitem radiação gama de diversas energias e também o fator de *build-up* influencia na realização do experimento.

A taxa de emissão inicial por unidade de massa calculada a partir dos dados obtidos nas caracterizações realizadas é:

$$TE_{Ho} = \frac{132,1 \times 10^6}{0,00181} = 72,98 \times 10^9 \frac{dps}{g}$$

para as sementes de hólmio, e

$$TE_{Sm} = \frac{39,6 \times 10^6}{0,00168} = 23,57 \times 10^9 \frac{dps}{g}$$

para as sementes de samário.

VI. DISCUSSÃO

Neste trabalho foi feita a caracterização física, química e radioativa das sementes com hólmio e samário, incorporados na matriz cerâmica, produzidas pela rota sol-gel. Além da caracterização proposta, o trabalho teve, também, os seguintes objetivos:

- Avaliar, *in vitro*, a eficiência das sementes cerâmicas radioativas na eliminação de células neoplásicas malignas em culturas.
- Determinar as características de dispersão dos componentes radioativos das sementes em fluido corpóreo simulado a curto e a longo prazos.
- Calcular a taxa de dose e a dose absorvida no volume delimitado pelo alcance das partículas β de cada semente.
- Calcular a taxa de exposição com finalidade de proteção radiológica dos indivíduos envolvidos na implantação das sementes.

O uso de Sm-153 e Ho-166 em braquiterapia é atrativo devido às suas propriedades de decaimento que são, para o samário: emissão de partículas β com energia máxima de 803 keV, emissão de radiação gama de 103 keV e meia-vida de 46,2 horas e, para o hólmio: emissão de partículas β com energia máxima de 1854 keV, emissão de radiação gama de 80,5 keV e meia-vida de 26,8 horas. As dimensões das sementes de 0,75 mm de diâmetro e 1,8 mm de comprimento são apropriadas para uso em braquiterapia e significa que podem ser implantadas usando a mesma técnica aplicada para as sementes metálicas de I-125. Elas são colocados dentro de agulhas hipodérmicas longas providas de êmbolo e cada semente é lançada dentro do tumor à medida em que se retira a agulha segurando o êmbolo. Dimensões

menores das sementes já foram obtidas por pesquisadores do NRI e podem também ser utilizadas depois de irradiadas reduzindo o efeito do agulhamento do tumor. O diâmetro das sementes cerâmicas obtidas neste trabalho é 0,05 mm menor que o das sementes metálicas atualmente utilizadas em braquiterapia e a técnica de implantação pode ser semelhante, portanto, sem introduzir metodologias diferentes.

A composição química das cerâmicas, Si, Ca, O, Ho ou Sm, bem como a indetectável taxa de solubilidade dos compostos radioativos, indicam que as mesmas são inertes em fluido corpóreo. Demonstrou-se, pelos experimentos piloto *in vivo* e *in vitro*, que não haverá dispersão de elementos radioativos nas primeiras dez meias-vidas do nuclídeo, quando implantadas. Entretanto, há evidências de uma lenta solubilização em fluido corpóreo simulado detectadas em trabalhos de outros pesquisadores do grupo NRI (SILVA, CAMPOS, SIQUEIRA, et al. 2005). Também não foram observados sinais de toxicidade das cerâmicas e de seus compostos químicos, tais como morte celular, nos experimentos *in vitro* com células tumorais. Compostos de samário já são amplamente utilizados no combate à dor óssea provocada por neoplasias. (OLIVEIRA, 1994). Portanto, não se espera toxicidade proveniente das sementes utilizadas neste trabalho se usadas em humanos. Sementes com hólmio foram implantadas em coelho sem que se observasse efeito deletério no animal, sugerindo ausência de toxicidade desse elemento químico.

No que se refere às características radioativas das sementes, espera-se que elementos emissores de radiação β , incorporados em matriz cerâmica, sejam adequados à braquiterapia como se depreende dos experimentos *in vitro* com células HeLa. A transferência linear de energia da partícula β é suficiente e adequada para provocar a morte de células tumorais, no seu raio de alcance, possivelmente por necrose e por apoptose. As taxas de dose e a dose total

depositada, calculadas para o volume delimitado pelo alcance das partículas β do hólmio, de até 15,5 Gy/h e 591 Gy respectivamente são consideradas altas e adequadas para braquiterapia HDR.

O raio de ação da semente com Ho-166 com 111 MBq (3 mCi) de atividade permitirá, nos estudos a serem realizados futuramente, o implante *in vivo* com espaçamento entre sementes de até 14 milímetros. Se comparadas com as sementes metálicas atualmente usadas esse espaçamento é maior significando que menos sementes cerâmicas podem ter a mesma eficiência terapêutica das sementes metálicas.

As sementes com hólmio se mostraram mais favoráveis às futuras pesquisas porque adquirem maior atividade no mesmo tempo de irradiação que as de samário. No entanto, resolvido o problema da baixa concentração do isótopo Sm-152, com o uso de samário enriquecido, essa semente será igualmente eficiente do ponto de vista da ativação neutrônica.

Do ponto de vista da radioproteção dos indivíduos que manipularão sementes radioativas para implantes, infere-se, a partir dos cálculos efetuados, que elas não receberão doses de radiação maiores do que as máximas admitidas para indivíduos ocupacionalmente expostos, mesmo que a operação de implantação seja feita sem blindagens entre o paciente e o médico. Para maior segurança, e isto é sempre desejável, uma barreira de vidro e água de 20 mm e 80 mm de espessura, respectivamente, é suficiente para reduzir a exposição em cerca de 70%.

VII. CONCLUSÕES

Conclui-se que:

- As sementes cerâmicas radioativas sintetizadas pela rota sol-gel são adequadas para uso em braquiterapia. Elas têm baixa solubilidade inicial em SBF, mantêm o radioisótopo restrito ao local do implante, podem ser moldadas em dimensões desejáveis e são biocompatíveis, ou seja, produzem pequena reação inflamatória *in vivo*.
- Os elementos químicos samário e hólmio são facilmente incorporados à matriz cerâmica das sementes em percentuais de massa elevados que podem ser variados de acordo com a necessidade de se obter outras concentrações. O uso de nitrato de samário enriquecido no isótopo Sm-152 torna as sementes produzidas com ele tão eficientes quanto as de hólmio, do ponto de vista da ativação neutrônica.
- Os radioisótopos gerados pela ativação neutrônica do Sm-152 e do Ho-165 são emissores de radiação β de alta energia. Ambos os precursores possuem alta seção de choque para nêutrons epitérmicos que torna sua ativação facilmente conseguida em reatores de baixo fluxo de nêutrons.
- A taxa de dose calculada no volume restrito ao alcance das partículas β do Sm-153 e do Ho-166 na água é alta o suficiente para propiciar a braquiterapia de alta taxa de dose (HDR), bastante adequada no controle de células tumorais de linhagem HeLa.

- A resposta *in vitro* das células tumorais de linhagem HeLa foi macroscopicamente identificada nas culturas pela presença de uma região na qual houve uma drástica redução do número de células em torno da semente, envolvida por uma região com células em processo de morte iminente.
- A manipulação das sementes durante o procedimento de implante não é motivo de preocupação do ponto de vista da radioproteção, visto que as taxas de exposição calculadas são baixas.
- Anteparos feitos de materiais triviais como vidro e água de pouca espessura são suficientes para aumentar a segurança dos indivíduos expostos.

VIII. PERSPECTIVAS DO TRABALHO

Os trabalhos desenvolvidos no NRI, em suas várias linhas de pesquisa, são, em sua maioria, complementares e sequenciais. Assim como este trabalho deu continuidade a outros que estudaram as cerâmicas sintetizadas pela rota sol-gel, o mesmo terá sequência com trabalhos que investigarão os processos biológicos e bioquímicos resultantes da interação da radiação β com as estruturas celulares, bem como os implantes em tumores induzidos em animais.

Das futuras pesquisas, espera-se que sejam determinados os seguintes parâmetros:

- Distanciamento entre as sementes implantadas.
- Formas de manuseio e aplicação das sementes.

- Monitoração de taxas reais de exposição a que os indivíduos envolvidos no implante estarão submetidos.
- Comparação da eficácia das sementes com samário e com hólmio em implantes *in vivo*.
- Atividade mínima das sementes requerida para controle tumoral.
- Dosimetria do paciente implantado.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAMBURU, X. O. and BISBAL, J. J.. Radiaciones Ionizantes – Utilizacion y riesgos-I. Barcelona, Espanha, Centre de Publicaciones del Campus Nord, 472 p. 1994.
- AMIEL, S. and Contributors. Nondestructive Activation Analysis. Amsterdam-Netherlands, Elsevier Publishing Company, 369 p. 1981.
- ANSELMANN, P., HAMPEL, W., HEUSSER, G., KIKO, J., KIRSTEN, T., LAUBENSTEIN, M., PERNICKA, E., PEZZONI, S., RÖNN, U., SANN, M., SCHLOSSER, C., WINK, R., WÓJCIK, M., AMMON, R. V., EBERT, K. H., FRITSCH, T., HEIDT, D., HENRICH, E., STIEGLITZ, L. *ET AL.* GALLEX solar neutrino observations: complete results for GALLEX II. Physics Letters B, Volume 357, Issues 1-2, p. 237-247, 1995.
- BARBOSA JR., I. L., CAMPOS, T. P. R.. System for radiation delivery applied to brachytherapy using CMC as polymeric vehicle. In: 19th INTERNATIONAL CONGRESS OF MECHANICAL ENGINEERING, Brasília-DF, 2007.
- BRINQUER, C. J. and SCHERER, G. W.. Sol-gel Science-The physics and chemistry of sol-gel processing. San Diego, USA, Academic Press Inc., 1990.
- BROWNELL, G. L., ELLETT, W. R., REDDY, A. R. Absorbed Fractions for Photon Dosimetry. Journal of Nuclear Medicine, Estados Unidos, v. 9, p. 29-39, 1968.
- BUONO, S., BURGIO, N., HAMOUDEH, M., FESSI, H., HILTBRAND, E., MACIOCCO, L., and MEHIER-HUMBERT, S.. Brachytherapy: State of the Art and Possible Improvements. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, Estados Unidos, v. 7, p. 411-424, 2007.

- CAMPOS, T. P. R., ANDRADE, J. P.L., COSTA, I.T., TEIXEIRA, C. H.. A radioactive seed implant on a rabbit's liver following a voxel model representation for dosimetric proposals. In: 2005 INTERNATIONAL NUCLEAR ATLANTIC CONFERENCE - INAC 2005. Santos-SP, 2005.
- CAO, W., HENCH, L. L. Bioactive Materials. *Ceramics International*, v. 22, p. 493-507, 1996.
- CEMBER, H., JOHNSON, T. E. *Introduction to Health Physics*. Estados Unidos, The McGraw-Hill Companies Inc., 843 p, 2009.
- CHARLES, B. BOSS, FREEDEN, KENNETH J.. *Concepts, Instrumentation, and Techniques in Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry*. Estados Unidos, The Perkin Elmer Company, 66 p. 1989.
- CULLITY, B. D., *Elements of X-ray diffraction*. Estados Unidos, Addison-Wesley Publishing Company Inc, 514 p, 1967.
- ELTON, L. R. B.. *Introductory Nuclear Theory*. Aberdeen, Inglaterra, The University Press, 332 p. 1966.
- EVANS, R. D. *The Atomic Nucleus*. Boston, Estados Unidos da América, McGraw-Hill Book Company, 972 p. 1955.
- FINK, SUSAN L., COOKSON, BRAD T. *Apoptosis, Pyroptosis and Necrosis: Mechanistic Description of Dead and Dying Eukaryotic Cells*. *Infection and Immunity*, Seattle, Washington, April, p. 1907-1916, 2005.

- FRIEDLANDER, G., KENEDY, J. W., MACIAS, E. S., MILLER, J. M.. Nuclear and Radiochemistry. Nova York, Estados Unidos da América, John Willey & Sons, 684 p. 1981.
- GENERAL ATOMIC. TRIGA Mark I Research Reactor Operation Manual. United States, 1961.
- GREENBERGER, D., HENTSCHEL, K., WEINERT, F. Compendium of Quantum Physics, Heidelberg, Alemanha, Springer Berlin Heidelberg, p. 630-632, 2009.
- HAFELI, U.O., ROBERTS, W. K., PAUER, G. J., KRAEFT, S. K., MACKLIS, R. M. Stability of biodegradable radioactive rhenium-186 and rhenium-188 microspheres after neutron activation. Applied Radiation and Isotopes, v. 27, n° 10, p. 269-274, 1995.
- HELA CELLS, 2009; disponível em <<http://helacells.com>>, acessado em 19/01/2010.
- HALL, ERIC J. Radiobiology for the Radiologist. Nova York, Estados Unidos, J.B. Lippincott Company, 478 p. 1993.
- HENCH, L. L. Biomaterials: a forecast for the future. Biomaterials, v. 19, p. 1419-1423, 1998.
- HERBA, M. J. and THIRLWELL, M. P. Semin. Oncol., v. 29, p. 152, 2002.
- HORTA, M. F. e YOUNG, J. D. Ciência hoje. v. 25, n° 150, 1999.
- KIANG, G. C., LEE, L. Study of the coating thickness measurement by the method of filtering backscattered beta particles. Chinese Journal of Physics, v. 7, n° 1, 1969.

- KOKUBO, T., TAKADAMA, H. How usefull is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomaterials*, Elsevier, nº 27, p. 2907-2915, 2006.
- KOREA ATOMIC ENERGY RESEARCH INSTITUTE. Nuclide Chart, disponível em <http://atom.kaeri.re.kr/>, acessado em 19/11/2009.
- LIVI, L., PAIAR, F., BUONAMICI, F. B., SCOCCIANI, S., MELDOLESI, E., SCOTTI, V., BASTIANI, P., CARDILLO, C. D., DETTI, B., FONDELLI, S., SIMONTACCHI, G., MUNGAI, R., RUSSO, S., MUNGAI, V., AND BITI, G. Accelerated Intensity-Modulated External Radiotherapy as a New Technical Approach to Treat the Index Quadrant After Conserving Surgery in Early Breast Cancer – A Preliminary Study. *Tumori*, nº 91, p. 227-232, 2005.
- MANNING, J. THOMAS, GROW, WILLIAM R., Inductively Coupled Plasma - Atomic Emission Spectrometry. *The Chemical Educator*, Valdosta, Estados Unidos, v. 2, nº 1, p. 1-19, 1997.
- MONTERSIL, C., O'MALLEY, K., MURPHY, D., SEYMOUR, C. B. Apoptosis and other effects of radiation in normal human urothelial cells, *Radiation Oncology Investigations*, v. 5, p. 150-152, 1998.
- MUGHABGHAB, S. F. Neutron Resonance Parameters and Thermal Cross Section, Part B. Academic Press, 1984.
- NOGUEIRA, L. B., CAMPOS, T. P. R.. Radiological visibility of micro seeds in a antropometric and antropomorphic phantom. In: 2007 INTERNATIONAL NUCLEAR ATLANTIC CONFERENCE - INAC 2007. Santos-SP, 2007.
- OLIVEIRA Jr., J. O. Dor Oncológica. *Oncologia Brasileira*, v. 14, p. 5-11, 1994.

- PARRY, S. J. Handbook of Neutron Activation Analysis. Surrey, United Kingdom, Viridian Publishing, 243 p. 2003
- PAULI, W., Rapports du Septième Conseil de Physique Solvay, Paris, Gauthier-Villars & Cie, cap. 17 seção 2, 1934.
- ROBERTO, W. S., PEREIRA, M., CAMPOS, T. P. R.. Desenvolvimento e Análises de Sementes Sintetizadas Através da Rota Sol-Gel para Implantes em Tumores de Próstata. Tese (Doutorado em Ciências e Técnicas Nucleares), Programa de Pós-graduação em Ciências e Técnicas Nucleares, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, xxx p. 2005.
- ROBERTO, W. S., OLIVEIRA, A. H., PEREIRA, M. M., CAMPOS, T. P. R.. In-vivo and i-vitro evaluation of glasses prepared by the sol-gel method for cancer treatment. In: IIIº CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE ÓRGÃOS ARTIFICIAIS E BIOMATERIAIS. Campinas-SP, 2004.
- SCIENCE BLOGS, 2009; disponível em <http://scienceblogs.com.br/rainha/2009/09/recordando_henrietta_lacks_imo.php> acessado em 18/12/2009.
- SKLOOT, REBECCA. Herietta's Dance. Johns Hopkins Magazine, April, 2000.
- SILVA, GIANE X. O., CAMPOS, T. P. R., SIQUEIRA, S. L. and MACIEL, M. B.. The surgical viability and radiological monitoring of brain implants of bioactive micro-seeds in animal model. Brazilian Archives of Biology and Technology. Brasil, v. 48, p. 119-123, 2005.
- TURNER, J. E. Atoms, Radiation and Radiation Protection. Weinheim, Alemanha, Willey-VCH, 575 p. 2007.

- WIKIPEDIA, 2010, disponível em <http://en.wikipedia.org/wiki/Cloud_chamber> acessado em 20/01/2010.
- ZANGIROLAMI, D. M., Fluxo neutrônico a 100kW nos terminais de irradiação do reator TRIGA IPR-R1. Dissertação (Mestrado em Ciências e Técnicas Nucleares), Programa de Pós-graduação em Ciências e Técnicas Nucleares, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 101 p. 2009.
- ZAS, E.. Neutrino detection with inclined air showers. New Journal of Physics, Alemanha, IOP Publishing Ltd, v. 7, 2005.