



**ESCOLA DE TALENTOS DO INSTITUTO PRINCIPIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

Filipe Campos Ribeiro

**Novas Fronteiras da Radioterapia:
FLASH-RT e Análise de Resultados em
Simulação Monte Carlo**

Orientadora:

Prof. Dra. Juliana Fernandes Pavoni

Coorientadores:

Bel. Victor Hugo Vasconcellos Nogueira Silva

Bela. Laiane Simões Mito

SÃO PAULO – SP

Julho de 2026

Novas Fronteiras da Radioterapia: FLASH-RT e Análise de Resultados em Simulação Monte Carlo

Filipe Campos Ribeiro¹, Laiane Simões Mito², Victor Hugo V. Nogueira Silva², Juliana Fernandes Pavoni²

¹ Escola de Talentos – Instituto Principia, Rua Pamplona, 145, São Paulo - SP

² Universidade de São Paulo, Av. Bandeirantes, 3900, Ribeirão Preto - SP

AGRADECIMENTOS

Este trabalho teve como inspiração a curiosidade em investigar as novas tecnologias da ciência que unem os princípios físicos de escalas incrivelmente pequenas ao propósito de salvar vidas. Esse trabalho e essa experiência só foram possíveis graças ao programa da Escola de Talentos do Instituto Principia, que há dois anos me proporciona oportunidades inimagináveis.

Portanto, agradeço sinceramente aos Professores Dr. Marcelo Guzzo e Dr. Ricardo Matheus por todo o apoio e acompanhamento e por dirigirem a Escola de Talentos com tamanho entusiasmo e notório afinho.

Meus agradecimentos aos Professores Dr. Ricardo Matheus, Dr. André Paschoal e Dr. Leonardo de Lima pela paciência e disposição e por todos os momentos durante as aulas e reuniões dos primeiros dois anos da Escola de Talentos.

Agradeço ao coordenador Welington Barbosa, que organiza todos os encontros e sempre os torna inesquecíveis, por ser a fonte de apoio de todos os alunos da Escola de Talentos. Agradeço à veterana Laura Maeda Shida, que, como minha mentora, me guiou e me tranquilizou durante esse processo a partir de suas experiências na instituição e como estudante universitária.

Meus sinceros agradecimentos à Professora Dra. Juliana Fernandes Pavoni, ao Victor Hugo Vasconcellos Nogueira Silva e à Laiane Simões Miotto pela atenção, o companheirismo, o tempo e o apoio durante o desenvolvimento deste trabalho. Suas orientações foram imprescindíveis, pois conferiram a este estudo maior critério acadêmico, além de me proporcionarem experiências e ensinamentos que levarei para o resto da minha jornada.

Agradeço aos meus amigos e colegas da Escola de Talentos, que foram fonte de inspiração e apoio e aos meus amigos de longa data, que sempre me incentivaram a seguir o caminho da ciência e que compartilham das minhas conquistas. Nesse sentido, agradeço especialmente ao João Gabriel Camargo da Mata pelo apoio durante o desenvolvimento do trabalho.

Agradeço à minha família, em especial, ao Ricardo Pavie Ribeiro, meu pai, à Evilen Campos, minha mãe, e ao Danilo Campos Ribeiro, meu irmão, por serem minha fonte eterna de inspiração e por toda a confiança e carinho ao longo de minha vida.

Resumo

A radioterapia FLASH (FLASH-RT) é uma nova modalidade de tratamento cuja viabilidade clínica vem sendo investigada desde a observação do efeito FLASH, isto é, o aumento da diferenciação da resposta do tecido saudável em relação ao tumor. Seu mecanismo biológico ainda não é completamente compreendido e algumas hipóteses tentam relacioná-lo à respostas imunes, ao sequestro de radicais livres e à depleção de oxigênio. Portanto, a fim de explorar e investigar a hipótese da depleção de oxigênio e coleta de radiais, foram conduzidas simulações com método Monte Carlo com base e referência em aplicações clínicas e protocolos de tratamento. **Metodologia:** as simulações foram feitas com o programa TOPAS e sua extensão TOPAS-nBio. Foram obtidos os espectros de energia de um feixe de elétrons de 12 MeV em sua profundidade de máxima dose em água e de um feixe de transmissão de prótons de 200 MeV na profundidade de 10 cm em água por meio de um espaço de fase. Então, com esse espaço de fase, irradiou-se uma caixa d'água micrométrica sob os regimes de taxa de dose convencional (CONV) e taxas de dose ultra-altas (FLASH) para gerar produtos de radiólise e calcular o valor G (número de espécies químicas geradas a cada 100 eV depositados no meio) dos produtos e, assim, analisar o consumo de O_2 e a cinética de produção de H_2O_2 no meio. A análise foi feita para três diferentes níveis de concentração de O_2 no meio: 5 μM , para simular tumor hipóxico; 40 μM , para simular tecido normóxico; e 250 μM , para simular células *in vitro*. **Conclusão:** os resultados foram satisfatórios, mostraram a ocorrência da hipóxia transitória e do efeito diferencial entre os ambientes de normóxia e hipóxia. Além disso, os dados possibilitaram uma análise e comparação da dependência e relação do consumo de O_2 e produção de H_2O_2 com os níveis de concentração de O_2 no meio.

Palavras-chave: FLASH-RT; radioterapia FLASH; efeito FLASH; taxas de dose ultra-altas; hipóxia transitória; Monte Carlo.

Abstract

FLASH radiotherapy (FLASH-RT) is a novel treatment modality whose clinical feasibility has been investigated since the observation of the FLASH effect, i.e., the enhanced differential response of healthy tissue relative to the tumor. Its biological mechanism is not yet fully understood, and several hypotheses attempt to relate it to immune responses, oxygen depletion, and radical scavenging. Therefore, to explore and investigate the oxygen depletion and radical scavenging hypothesis, Monte Carlo simulations were conducted based on clinical applications and treatment protocols. **Methodology:** The simulations were performed using the TOPAS software and its TOPAS-nBio extension. The energy spectra of a 12 MeV electron beam at its depth of maximum dose in water and a 200 MeV transmission proton beam at a depth of 10 cm in water were obtained through a phase space. Subsequently, using this phase space, a micro-metric water box was irradiated under conventional dose rate (CONV) and ultra-high dose rate (FLASH) regimes to generate radiolysis products and calculate the G-value (number of chemical species generated per 100 eV deposited in the medium) of the products, thereby analyzing O₂ consumption and H₂O₂ production kinetics in the medium. The analysis was performed for three different O₂ concentration levels in the medium: 5 μ M to simulate a hypoxic tumor, 40 μ M to simulate normoxic tissue, and 250 μ M to simulate in vitro cells. **Conclusion:** The results were satisfactory, demonstrating the occurrence of transient hypoxia and the differential effect between normoxic and hypoxic environments. Furthermore, the data enabled an analysis and comparison of the dependence and relationship of O₂ consumption and H₂O₂ production with the O₂ concentration levels in the medium.

Keywords: FLASH-RT; FLASH radiotherapy; FLASH effect; ultra-high dose rates; transient hypoxia; Monte Carlo.

Sumário

1	INTRODUÇÃO	2
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	4
2.1	INTERAÇÃO DA RADIAÇÃO IONIZANTE COM A MATÉRIA	4
2.1.1	<i>PARTÍCULAS CARREGADAS</i>	5
2.1.2	<i>FÓTONS</i>	9
2.1.3	<i>ATENUAÇÃO DE FÓTONS</i>	18
2.1.4	<i>LET</i>	22
2.2	RADIOBIOLOGIA	23
2.2.1	<i>RADIAÇÃO E RESPOSTA BIOLÓGICA</i>	23
2.2.2	<i>5 Rs DA RADIOTERAPIA</i>	26
2.3	MÁQUINAS DA RADIOTERAPIA	27
2.3.1	<i>TELECOBALTOTERAPIA</i>	27
2.3.2	<i>LINAC</i>	29
2.4	RADIOTERAPIA FLASH	31
2.4.1	<i>EFEITO FLASH</i>	31
2.4.2	<i>MECANISMO DE AÇÃO</i>	32
2.5	TECNOLOGIAS E PROJETOS PARA REALIZAÇÃO DE TRATAMENTOS FLASH	34
2.5.1	<i>DEFT</i>	35
2.5.2	<i>LWFA</i>	36
2.5.3	<i>PHASER</i>	37
2.6	FUTURO DA RADIOTERAPIA FLASH	39
3	METODOLOGIA	40
3.1	MONTE CARLO	41
3.2	SIMULAÇÕES	42
3.2.1	<i>ESPAÇO DE FASE</i>	43
3.2.2	<i>RADIÓLISE</i>	46
4	RESULTADOS	49
5	DISCUSSÕES	54
6	CONCLUSÃO	58

1 INTRODUÇÃO

Tudo começou com um experimento com um tubo de raios catódicos conduzido pelo físico alemão Wilhelm Conrad Röntgen, em Wurtzburgo, em 1895. Ele estava trabalhando com um tubo de Crookes coberto por uma blindagem de papelão preto, quando notou uma linha escura, que seria uma sombra, em um pedaço de papel com platino-cianeto de bário ao ligar a corrente. Após identificar esse fenômeno, investigou-o até concluir que era um tipo de radiação, até então desconhecido, e, portanto, chamou-a de raio X [1].

Em 1896, o físico francês Antoine Henri Becquerel, em seus experimentos, investigava as impressões nas chapas fotográficas oriundas da radiação emitida pelo sal de urânio, mas sem receber excitação alguma de radiação e mantido no escuro. Becquerel entendeu esse novo fenômeno de tal forma que essas radiações invisíveis, cujos efeitos eram análogos aos efeitos produzidos pelos raios X, poderiam ser radiações emitidas por fosforescência, mas cujo período de atividade era muito maior do que aquele das luminosas emitidas pela mesma substância. Até abandonar esse estudo, Becquerel acreditava que esse fenômeno era semelhante à luz, pois se refletia e se refratava, diferentemente dos raios X, e que era alguma forma de fosforescência invisível. Além disso, Becquerel percebeu que o urânio metálico também emitia essa radiação, mas preferiu considerá-la uma exceção à aprofundar-se nos estudos. Assim, esse campo de estudo permaneceu estagnado por muito tempo, pois muitas das conclusões e resultados experimentais de Becquerel não eram condizentes com a realidade e não foram observados em experimentos conduzidos por outros cientistas [2].

Em 1898, na França, Marie Curie se propôs a encontrar outros materiais que emitissem a mesma radiação do urânio. Em abril do mesmo ano, com o uso de uma câmara de ionização, descobriu que o tório era um desses materiais. Assim, ao perceber que o fenômeno não era único ao urânio metálico, Curie passou a chamar de radioativas as substâncias que emitiam raios Becquerel. Notoriamente, Curie indagou-se a respeito de um fato um tanto quanto estranho: a pechblenda (ou uraninita) e a calcolita (ou torbernita), que são dois minerais de urânio, são muito mais ativos do que o urânio puro. Isso a levou à suposição de que haveria outro elemento ali que, puro, seria mais radioativo que o urânio [2].

Posteriormente, em esforços para descobrir o que seria esse novo elemento, separou os constituintes da pechblenda e obteve um material unido ao bismuto que era 400 vezes mais ativo do que o urânio puro. Curie, então, sugeriu que esse material fosse chamado de polônio, em lembrança ao seu país de origem, Polônia. Após o trabalho sobre o polônio, Marie Curie questiona a existência da reflexão, refração e polarização afirmadas por Becquerel sobre os raios de Becquerel e, com base nos estudos de Elster e Geitel, nega a intensificação da radioatividade pela exposição ao Sol. Além disso, chamando a atenção para o fato de que os elementos radioativos eram os de maior número atômico, ela defendia que a radioatividade era uma propriedade atômica. Posteriormente, Marie e Pierre Curie descobriram o rádio, que é mais radioativo que o polônio [2].

Após as descobertas dos raios X e da radioatividade, os médicos e pesquisadores começaram a perceber que a exposição à radiação causava diversos tipos de danos. Em 1897, T.C. Gilchrist publicou um relato de 23 casos de danos causados pela exposição excessiva aos raios X. Outro caso marcante foi o do médico brasileiro Álvaro Alvim, que faleceu em 1928 após ter suas duas mãos amputadas devido às lesões causadas pela exposição às radiações. Logo, percebeu-se que a radiação causava respostas biológicas e que poderia ser utilizada como forma de tratamento contra o câncer. Assim, dispositivos rudimentares como bombas de rádio e cobalto foram criados com o intuito medicinal da radiação. No entanto, esses tratamentos careciam seriamente de mecanismos de proteção ao tecido saudável, visto que o conhecimento acerca da dosimetria e de outros mecanismos de tratamento estava em processo de desenvolvimento inicial. Nessa época, a Braquiterapia, em que pequenas cápsulas, de formatos variados, contendo rádio eram colocadas em contato com o tumor, foi muito praticada e a radioterapia era feita com doses únicas e sem protocolos bem estabelecidos. Portanto, apesar de curar doenças até então incuráveis, danos severos a curto e a longo prazo ao tecido saudável eram muito frequentes [3, 4].

Em 1920, Henri Coutard e Claudius Regaud demonstraram a maior eficiência da radioterapia com o fracionamento das doses em preservar o tecido saudável dos pacientes, comparada à radioterapia de dose única, que foi amplamente utilizada em seus primeiros anos. O tratamento com o fracionamento de dose ocorria de tal modo que as frações deveriam ser de quantidades iguais, e o período de tratamento deveria ser predeterminado a fim de estabelecer uma dose total e suas frações. A lógica do valor de cada dose é a seguinte: se for muito alta, a toxicidade ao tecido saudável será excessiva e, se for muito baixa, não haverá um controle tumoral satisfatório. Para maior segurança e eficácia, as doses alcançáveis eram baixas e o tratamento era seguido à risca, exceto quando os acompanhamentos clínicos indicavam que fosse preciso aumentar ou diminuir o período do tratamento ou o valor das doses [5].

Com o tempo, surgiram os aceleradores lineares (LINACs), que possibilitaram tratamentos mais avançados com raios X e com feixe de elétrons, e foram substituindo gradativamente as bombas de cobalto, que eram mais compactas e acessíveis. Quando a vantagem física do uso de feixes de íons pesados na radioterapia foi descoberta, máquinas capazes de acelerar prótons (ciclotrons e síncrotrons) para uso clínico foram criadas, o que constituiu um grande avanço na ciência, que tinha como pilar os princípios de Henri Coutard.

Os tratamentos com LINAC são feitos tanto com feixe de elétrons quanto com feixe de fótons. Para o tratamento com feixe de fótons, a máquina acelera um feixe de elétrons, que é, então, direcionado a um alvo de conversão para a produção de raios X. Para o tratamento com feixe de elétrons, em vez de haver um alvo de conversão, há uma lâmina de espalhamento, cuja função é alargar o feixe. Ao final do caminho percorrido, é posto um filtro aplainador, o qual atenua e uniformiza o feixe para o tratamento, mas também reduz a taxa de dose entregue. Posteriormente, com o desenvolvimento de novas modalidades, como a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) e a radioterapia estereotáxica (SRT), surgiu o interesse nos tratamentos sem

o filtro aplainador, que permitia o uso de doses não uniformes e de maiores taxas de dose [6]. Por exemplo, o LINAC TrueBeam (Varian) [7] opera, com um feixe de fótons, com uma taxa de dose máxima de 600 UM/min (unidades monitoras por minuto) com o filtro aplainador e de 2400 UM/min sem, as quais correspondem à, respectivamente, 0,1 Gy/s e 0,4 Gy/s, para uma calibragem de 1 cGy/UM.

A radioterapia convencional, que utiliza baixas taxas de dose e usufrui do princípio do fracionamento de dose, era vista como insubstituível até que, em 2014, o Dr. Vincent Favaudon provou o contrário [8]. Em seu estudo, Favaudon tratou um rato com câncer de pulmão com uma taxa de dose ultra-alta (≥ 40 Gy/s) em apenas 90 ms. O resultado observado, em relação à radioterapia convencional, foi um controle tumoral similar e uma redução considerável nos efeitos a curto e longo prazo nos tecidos saudáveis do murino. Desde então, a radioterapia com taxas de dose ultra-altas, conhecida como radioterapia FLASH, ganhou espaço no meio acadêmico. Embora os mecanismos biológicos responsáveis pelo efeito FLASH não sejam inteiramente compreendidos, a principal hipótese é a do sequestro de radicais livres pelos agentes antioxidantes e da depleção de oxigênio, após a irradiação, associada à recombinação e ao aniquilamento dos radicais. Esses fenômenos poderiam diminuir a fixação dos danos causados ao tecido saudável, preservando, ao mesmo tempo, a eficácia terapêutica sobre o tumor.

A fim de explorar com mais afinco o efeito FLASH e, especialmente, a hipótese do sequestro de radicais livres e da depleção de oxigênio, foram conduzidas simulações com o método Monte Carlo, com base e referência em aplicações clínicas e protocolos de tratamento.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 INTERAÇÃO DA RADIAÇÃO IONIZANTE COM A MATÉRIA

A radiação ionizante é toda radiação capaz de ionizar os átomos do meio que atravessa. Assim, durante um tratamento de radioterapia, a deposição de energia ocorre por meio da ionização e da excitação dos materiais do meio, devido às diversas interações entre as partículas. Os livros utilizados como base e referência nessa seção são os livros "Física das Radiações", de Emico Okuno e Elisabeth Yoshimura [9], e "Física da Radioterapia", de Luiz A.M. Scaff [10].

As radiações ionizantes são classificadas em diretamente ionizantes e indiretamente ionizantes. As diretamente ionizantes, como elétrons, prótons e partículas alfa, são caracterizadas por possuírem carga elétrica e esse detalhe impacta a forma como elas interagem com o meio, que é por meio da força coulombiana. Por outro lado, as indiretamente ionizantes, como os fótons (raios X e raios gama) e os nêutrons, não possuem carga elétrica. Então, os fótons, por exemplo, interagem com o meio produzindo partículas carregadas secundárias, que são as responsáveis pelas ionizações.

2.1.1 PARTÍCULAS CARREGADAS

A interação das partículas carregadas com o meio ocorre por meio da força coulombiana. No entanto, o feixe de partículas ao penetrar no meio, diferentemente do feixe de fótons, não diminui em quantidade, mas sim em energia média das suas partículas. Nesse sentido, após cada tipo de colisão, as partículas carregadas transferem sua energia ao meio, depositando dose nele. Consequentemente, o feixe perde energia progressivamente à medida que atravessa o material, sendo atenuado.

Essas interações podem ser classificadas de acordo com o alvo envolvido, elétrons ou núcleos atômicos, e com a quantidade de energia transferida em cada evento. A colisão suave, ou inelástica com o átomo, ocorre quando a partícula interage com o átomo por inteiro ou com as camadas eletrônicas de maior E_{lig} . Aqui, a partícula carregada perde pouca energia, é pouco defletida e causa, geralmente, apenas excitação, e raramente ionização. Na colisão dura, ou inelástica com e^- fortemente ligado, ocorre uma colisão frontal da partícula carregada com um e^- de camada interna. Aqui, ocorre a ionização do átomo, há grande perda de energia e, caso o e^- ejetado tenha energia cinética suficiente para sair da trajetória da partícula incidente, ele é chamado de raio delta e pode causar outras ionizações em áreas adjacentes. Na colisão elástica com o núcleo, a partícula sofre uma grande deflexão ao se aproximar do núcleo, mas sem perda de energia. Por outro lado, na colisão inelástica com o núcleo, ocorre a deflexão da partícula e há grande perda de energia, que é transformada em raios X de freamento. A aniquilação do pósitron acontece quando um pósitron com baixa energia cinética se aniquila com um e^- em repouso. Caso o pósitron seja aniquilado em velocidade, dá-se o nome de aniquilação em voo. Por fim, as reações nucleares ocorrem quando a partícula incidente interage diretamente com o núcleo ou algum nucleon (constituente do núcleo) individualmente. Na radioterapia, essa interação ocorre com pouquíssima frequência, uma vez que é predominante na escala de GeV.

A seção de choque, ou probabilidade da ocorrência, de cada interação acima depende da velocidade, massa e carga da partícula incidente e, também, do parâmetro de impacto, que diz respeito à distância da trajetória da partícula ao centro das forças atuantes sobre ela.

A perda de energia das partículas carregadas é quantificada pelo poder de freamento (*stopping power*). O poder de freamento diz respeito à média de energia perdida por unidade de distância percorrida, sendo uma ponderação da perda de energia cinética de cada partícula (ΔK) para cada tipo de interação, pela probabilidade de cada interação ocorrer. Ele é representado por S ou $\frac{dE}{dx}$ [$\text{MeV} \cdot \text{cm}^{-1}$] e o poder de freamento mássico, que normaliza o valor pela densidade do meio, é representado por s ou $\frac{dE}{\rho dx}$ [$\text{MeV} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$].

Além disso, as expressões do poder de freamento das partículas carregadas pesadas (PCP) são distintas das expressões do poder de freamento das partículas carregadas leves (PCL). Isso se dá principalmente pela diferença de massa entre as PCL e as PCP. Por um lado, as partículas pesadas, como os prótons, ao interagirem com os elétrons do meio, sofrem menos deflexões e perdem menos energia, o que resulta em um feixe cuja trajetória é próxima à sua

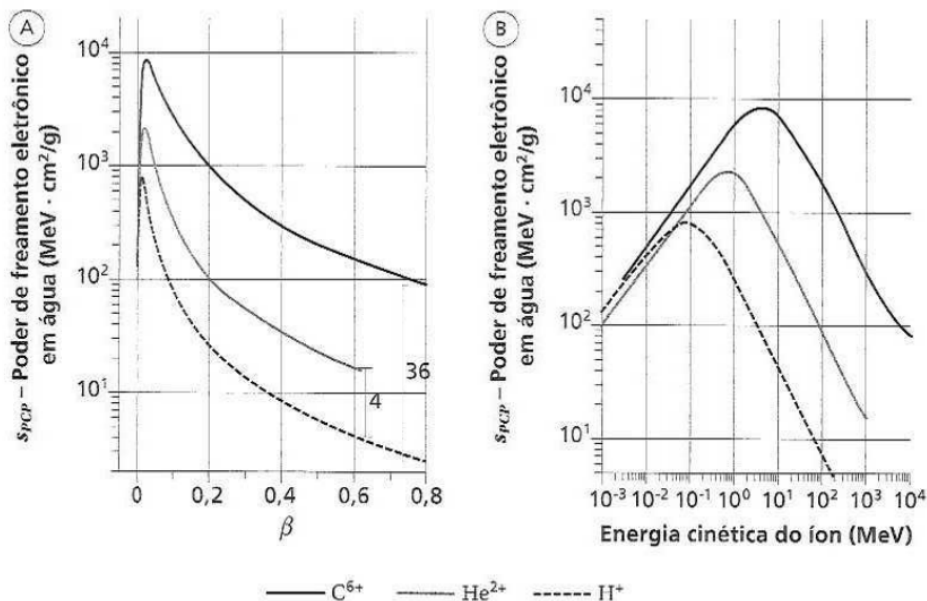
direção inicial ao longo do trajeto. Por outro lado, as partículas leves, como os elétrons, ao interagirem com os elétrons do meio, perdem mais energia e são mais defletidas, o que resulta em um caminho tortuoso.

Para o poder de freamento de partículas carregadas pesadas (PCP), são consideradas apenas as colisões suave e dura, exceto para energias muito baixas, em que se considera também a colisão elástica com o núcleo. Os choques ocorrem de forma contínua até a energia cinética da radiação se aproximar da energia de agitação da temperatura ambiente. Não há expressão analítica que descreva o poder de freamento de PCP, pois existem dificuldades em relação ao cálculo da perda de energia e da mudança de carga ao longo do trajeto. Para minimizar o problema quanto à mudança de carga, define-se uma carga efetiva da partícula, que diminui à medida em que o íon perde energia cinética. Apesar de não haver expressão analítica, a equação (2.1) representa uma aproximação do poder de freamento mássico por colisão (s_C) para um caso de carga fixa do íon (ze) e velocidade da partícula (βc) muito maior que a velocidade dos elétrons nas camadas eletrônicas. Portanto, ela é falha para baixas energias. A unidade de medida obtida é $[\text{MeV} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}]$.

$$s_C = 0,3071 \frac{Z}{A} \left(\frac{z}{\beta} \right)^2 \left[13,8373 + \ln \left(\frac{\beta^2}{1 - \beta^2} \right) - \beta^2 - \ln I - \frac{C}{Z} \right], \quad \text{sendo} \quad \beta = \frac{v}{c} \quad (2.1)$$

em que C é o poder de freamento por colisão, Z é o número atômico, A é a massa atômica, I é o potencial de excitação médio do átomo, ze e β são, respectivamente, a carga e a razão entre a velocidade da partícula (v) e a velocidade da luz (c).

Figura 2.1: (A) Poder de freamento mássico eletrônico em relação à velocidade (βc) para próton, partícula alfa e íon de carbono incidentes em água. (B) Mesmo poder de freamento, mas em função da energia cinética dos íons.

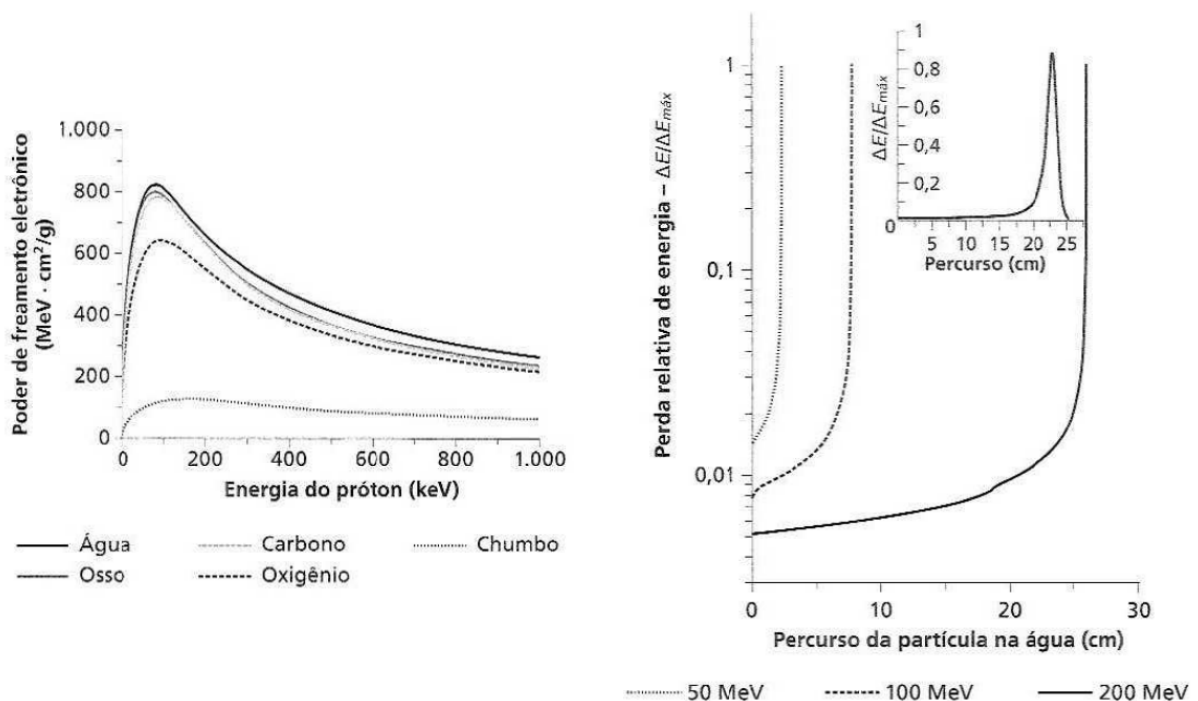


Fonte: Livro "Física das Radiações"[9].

Decorre-se da equação (2.1) que não há dependência em relação à massa da partícula, ou seja, íons de diferentes massas, mas com velocidades e cargas idênticas, possuem o mesmo poder de freamento. Além disso, o poder de freamento decresce com o aumento do número atômico do material e cresce com o quadrado da carga da partícula. O impacto da última observação recai, principalmente, sobre o alcance da partícula (quanto maior a carga, menor o alcance).

O comportamento de entrega de dose pelos feixes de PCP não é uniforme ao longo de todo o seu trajeto. Em razão do poder de freamento de PCP ser inversamente proporcional à energia do feixe, próximo ao final da trajetória do feixe, há um pico de dose, onde se deposita a maior parte da energia, que recebe o nome de pico de Bragg (*Bragg Peak*). Com base no gráfico de poder de freamento mássico em função da velocidade das partículas (Figura 2.1), percebe-se que o s_{PCP} aumenta à medida que a velocidade das partículas diminui. Assim, à medida que a partícula atravessa o meio e perde energia cinética, seu poder de freamento aumenta.

Figura 2.2: Gráfico da esquerda: poder de freamento mássico eletrônico em função da energia de prótons incidentes em água, osso compacto, grafite (carbono), oxigênio e chumbo. Valores obtidos da base de dados PSTAR. Gráfico da direita: perda relativa de um único próton em três energias diferentes em função do percurso na água. O gráfico menor representa a perda relativa de energia de um feixe de prótons de 200 MeV.

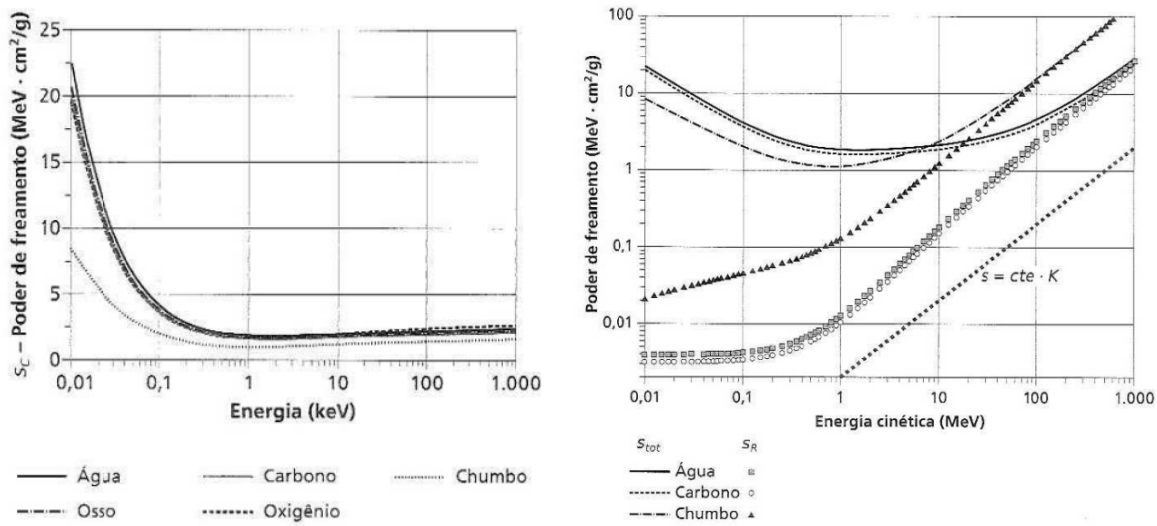


Fonte: Livro "Física das Radiações"[9].

As partículas leves, cujo exemplo principal na radioterapia é o elétron, atingem altíssimas velocidades com maior facilidade do que as partículas pesadas e, por isso, é necessário atribuir uma análise relativística ao seu estudo, o que implica um grau de complexidade maior.

Ademais, os processos radiativos ¹ ganham mais importância. Portanto, o poder de freamento é dividido em s_R e s_C para separar os processos radiativos das colisões, respectivamente. O poder de freamento do elétron e o do pósitron são levemente diferentes. Isso deve-se ao efeito de troca, em que o elétron, ao sofrer uma colisão dura com outro da mesma espécie (outro elétron), só pode transferir até metade de sua energia cinética para uma partícula diferente, mas de mesma massa. No entanto, essa diferença é pequena e geralmente não é considerada.

Figura 2.3: Imagem à esquerda: Gráfico do poder de freamento mássico por colisão (s_C) para elétrons incidindo em água, osso, carbono, oxigênio e chumbo em função da energia. Imagem à direita: Gráfico do poder de freamento mássico por radiação (símbolos) e do poder de freamento mássico total (linhas) para elétrons incidentes em água, carbono e chumbo em função da energia da partícula. A linha pontilhada $s = cte \cdot K$ mostra uma dependência linear com a energia. Valores de ambos os gráficos obtidos com a base de dados ESTAR.



Fonte: Livro "Física das Radiações"[9].

Pela Figura 2.3, percebe-se que s_C diminui acentuadamente para valores intermediários de energia e, para altas energias, cresce lentamente. Apesar desse comportamento de aumento do poder de freamento com a perda de energia cinética, não ocorre nenhum pico de Bragg. Isso deve-se ao fato de que as trajetórias dos elétrons são espalhadas, tendo em vista as grandes deflexões. Assim, a deposição de dose ocorre de forma mais homogênea, diferentemente da dose depositada por prótons, cujo feixe possui menor espalhamento de partículas ao longo do caminho no meio irradiado.

O poder de freamento por radiação representa a energia cinética perdida na produção de raios X de freamento por unidade de distância percorrida e é dado por:

$$s_R = \left(\frac{dE}{\rho dx} \right)_R = 5,8 \cdot 10^{-28} \cdot \frac{N_A Z^2}{A} (K + m_e c^2) \bar{B}_R \quad (2.2)$$

em que K é a energia cinética do e^- , Z e A são, respectivamente, o número atômico e a massa

¹Processos radiativos estão relacionados à produção ou absorção de radiação eletromagnética após uma interação.

atômica do meio, $\bar{B}_R$ é uma função lentamente crescente de K e de Z e a unidade de medida de s_R é $[\text{MeV} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}]$.

Pela Figura 2.3, percebe-se que as relações de s_C com Z (Figura 2.4) e com a energia (Figura 2.3) são majoritariamente decrescentes, enquanto as de s_R com Z (Figura 2.4) e com a energia (Figura 2.3) são crescentes. Essa diferença de comportamento de s_R e s_C com a energia implica uma predominância de um sobre o outro para determinadas regiões de energia. De uma forma visual, pode-se perceber a predominância das colisões e das perdas por produção de radiação pelo gráfico na Figura 2.4, em que a divisória é delimitada pelas energias em que $s_R = s_C$.

Essa análise também pode ser feita por meio da determinação de y , que é a contribuição de s_R para o poder de freamento total ($s_T = s_R + s_C$):

$$y = \frac{s_R}{s_R + s_C} = \frac{S_R}{S_R + S_C} \quad (2.3)$$

em que y é a fração da energia cinética perdida que foi transferida em forma de raios X de freamento. Contudo, isso é para cada energia de elétron. Então, para obter um valor médio de y que represente o rendimento de radiação produzida ao longo de todo o caminho (Y), utiliza-se a seguinte expressão:

$$Y = \bar{y} = \frac{1}{K_0} \int_0^{K_0} y(K) dK \quad (2.4)$$

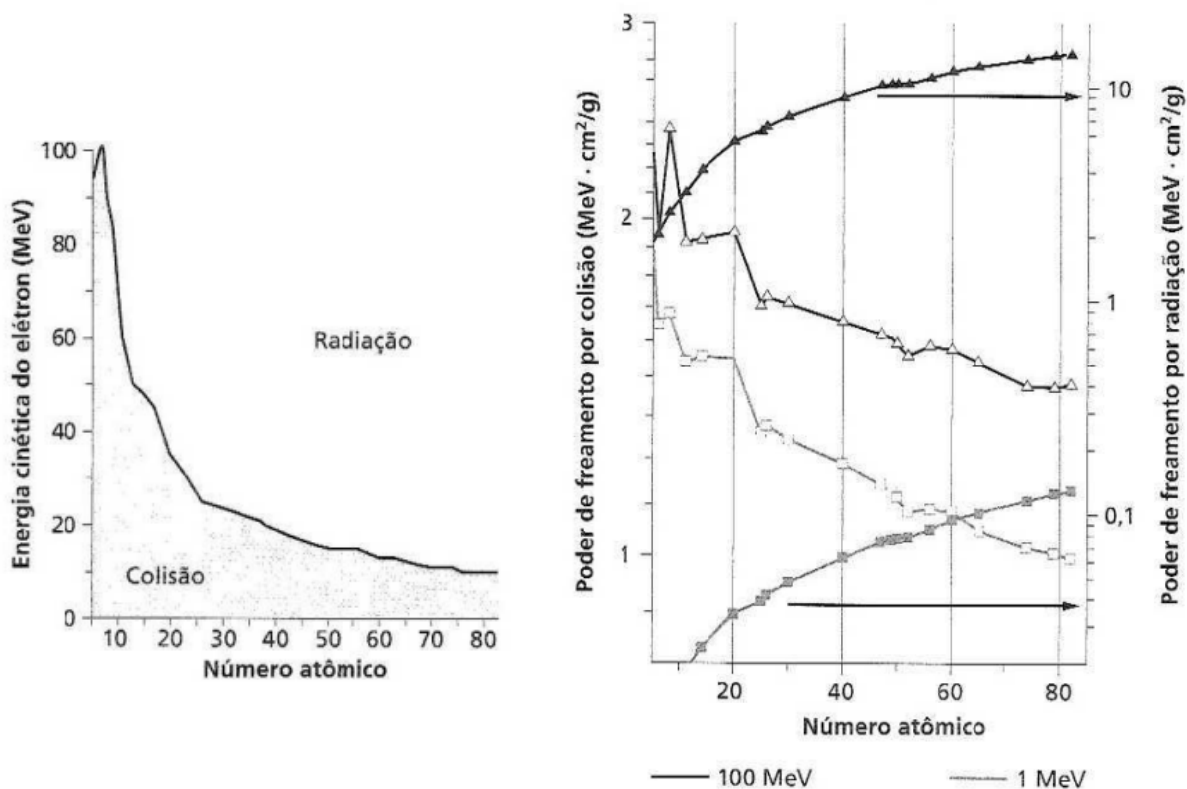
em que K_0 é a energia cinética inicial, K é a energia cinética do elétron no intervalo $[0, K_0]$ e y é a contribuição do poder de freamento por radiação para cada valor de K . Em decorrência do aumento de s_R com a energia, o rendimento Y também é crescente com a energia, de maneira quase linear.

2.1.2 FÓTONS

Aqui, os dois tipos de radiações ionizantes que serão consideradas são os raios X e os raios γ . A principal diferença entre essas duas radiações está em sua origem. Enquanto os raios X são produzidos a partir de eventos na eletrosfera do átomo, os raios γ necessariamente são produzidos em produção de pares ou em decaimentos radioativos.

Para a produção de raios X, usa-se um esquema em que um alvo de alto ponto de fusão e elevado número atômico, geralmente o tungstênio (W) ou o molibdênio (Mo), é bombardeado por elétrons que tem origem em um cátodo e são acelerados por uma fonte de tensão que opera em ordens de quilovoltagem. Quando esses elétrons atingem o alvo, a produção de raios X pode ocorrer de duas formas: pela desaceleração do elétron incidente, causada pela atração eletrostática do núcleo (radiação de freamento); ou pela interação com os átomos do alvo, resultante do salto quântico de um elétron de uma camada mais externa para preencher a lacuna deixada por um elétron ejetado (radiação característica).

Figura 2.4: Imagem à esquerda: Regiões de predominância de perdas por colisão e por radiação. A curva representa os valores de energia e número atômico em que $s_R = s_C$. Imagem à direita: Gráfico do poder de freamento mássico por colisão (símbolos vazios, escala à esquerda) e por radiação (símbolos cheios, escala à direita) para elétrons de energias de 1 MeV (quadrados) e 100 MeV (triângulos) em função do número atômico do meio. Valores obtidos da base de dados ESTAR.



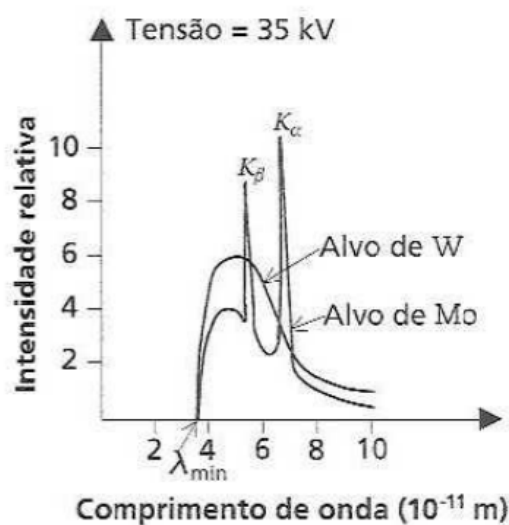
Fonte: Livro "Física das Radiações"[9].

No primeiro caso, os fótons produzidos são chamados de raios X de freamento ou de *Bremsstrahlung*, possuem um espectro contínuo e sua energia independe do material do meio, mas depende do grau de deflexão de sua trajetória e da energia do elétron incidente. No segundo e último caso, os fótons são chamados de característicos justamente por apresentarem um espectro característico do átomo de onde o elétron foi ejetado. A energia do fóton será a diferença entre a energia total do elétron na camada mais externa (inicial) e a energia total na camada mais interna (final).

Um detalhe importante é que, caso os elétrons incidentes tenham energia cinética maior ou igual à energia de ligação das camadas eletrônicas internas do alvo, pode ocorrer a produção simultânea de raios X de freamento e característicos. A intensidade da radiação de freamento cresce em função do aumento da tensão de aceleração, um comportamento intrínseco à sua natureza de espectro contínuo, diferentemente da radiação característica.

Os raios γ tem origem em um decaimento nuclear, quando um núcleo ainda se encontra excitado após a emissão de um decaimento alfa ou beta. Quando esse processo acontece, não ocorre transmutação e a energia do fóton emitido é a diferença entre dois níveis de energia do

Figura 2.5: Espectro de raios X de 35 kV com alvo de molibdênio (Mb) e com alvo de tungstênio (W).



Fonte: Livro "Física das Radiações"[9].

núcleo ($h\nu$), que pertence a um espectro característico do radionuclídeo, com valores discretos. Eles também podem ser gerados em processos de aniquilação de pares, quando uma partícula e sua antipartícula interagem, de forma a se aniquilarem, e suas energias de repouso e cinética são integralmente convertidas em radiação eletromagnética (raios γ).

A seção de choque para fótons, ou a probabilidade de interação dos fótons com o meio, depende principalmente da energia do fóton incidente e das propriedades do meio, como o número atômico efetivo. Nesse viés, o conhecimento da seção de choque será de fundamental valor para o estudo da atenuação linear dos feixes, uma vez que elas estão diretamente relacionadas ao coeficiente de atenuação linear, que caracteriza a redução da intensidade do feixe à medida que este atravessa um material.

Nas energias de feixes usados na Física Médica, apenas quatro interações são consideradas relevantes para os tratamentos: espalhamento coerente, efeito Compton, efeito fotoelétrico e produção de pares. Assim, cada interação tem sua seção de choque e, a soma de suas contribuições resulta na seção de choque total, que determina a probabilidade global de interação dos fótons no meio.

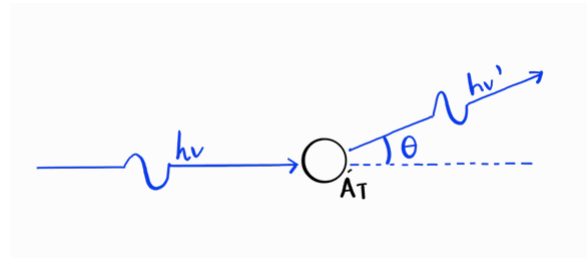
O espalhamento coerente, ou espalhamento Rayleigh, é uma interação do fóton incidente com o átomo do material como um todo. Isso ocorre de maneira que o fóton, geralmente em baixas energias, interage com a nuvem eletrônica do átomo e é redirecionado com energia praticamente igual à inicial em outra direção. Por conservação de momento, o núcleo sofre um pequeno recuo, mas quase nenhuma energia é transferida ao átomo e, por tal motivo, considera-se que não há transferência de energia para o meio.

O número atômico Z e a energia do fóton ($h\nu$) influenciam a frequência e o ângulo de espalhamento de forma que as maiores deflexões tendem a ocorrer para Z mais elevados e

energias mais baixas, mas a direção de espalhamento normalmente é muito próxima à direção incidente. A relação da seção de choque do espalhamento coerente é dada por:

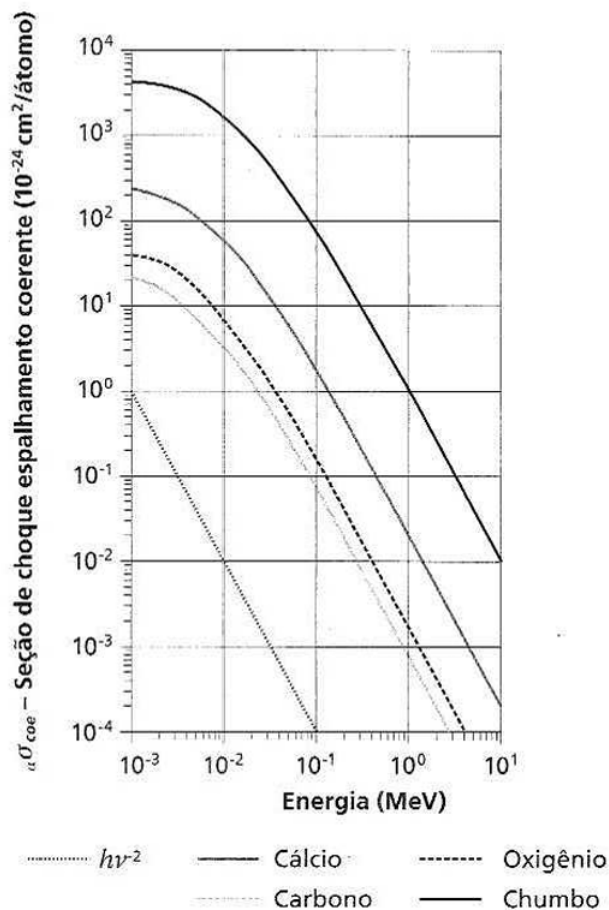
$$\sigma_{co} \propto \left(\frac{Z}{h\nu} \right)^2 \quad (2.5)$$

Figura 2.6: Esquema do espalhamento coerente.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 2.7: Gráfico da seção de choque do espalhamento coerente para cálcio, carbono, oxigênio e chumbo. A reta em linha pontilhada indica variação com potência (-2) de $h\nu$. Valores obtidos a partir da base de dados XCOM.



Fonte: Livro "Física das Radiações"[9].

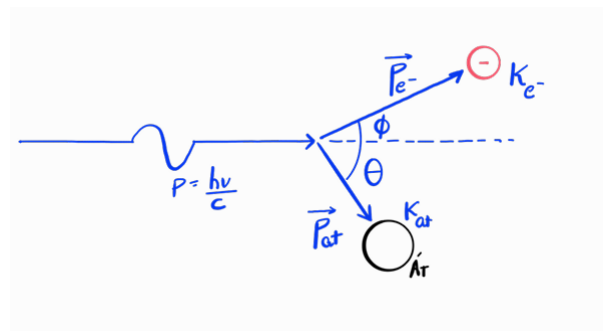
O efeito fotoelétrico é uma interação do fóton com o átomo do meio, em que o fóton é completamente absorvido pelo átomo e, com a ejeção de um elétron de sua camada, uma pequena parcela da energia é transformada em energia cinética do átomo.

Para o efeito fotoelétrico, dado o esquema na Figura 2.8, valem as seguintes relações segundo às leis de conservação de energia e momento linear:

$$\frac{h\nu}{c} = p_{e^-} \cos \theta + p_{at} \cos \phi \quad (2.6)$$

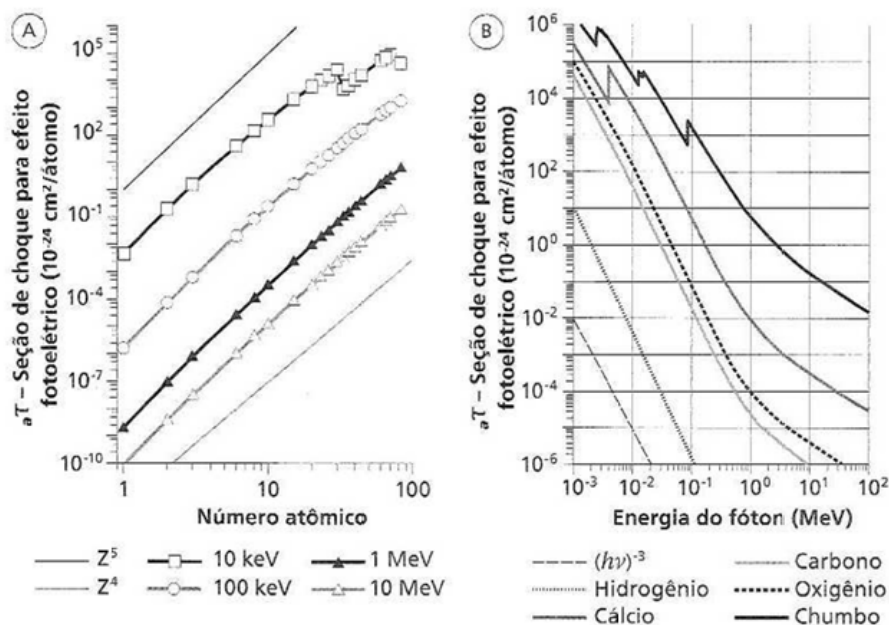
$$h\nu = K_{e^-} + K_{at} + E_{lig} \quad (2.7)$$

Figura 2.8: Esquema do efeito fotoelétrico.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 2.9: Gráficos da seção de choque para efeito fotoelétrico em função do número atômico para algumas energias de fóton incidente (A) e em função da energia do fóton para alguns elementos químicos (B). Valores obtidos a partir da base de dados XCOM.



Fonte: Livro "Física das Radiações"[9].

Após a ejeção do elétron, o íon se desexcita pela emissão de raios X característicos ou elétrons Auger. Estes últimos são elétrons, geralmente vindos da mesma camada ou de uma mais externa do que a daquele que preencheu a lacuna interna, que recebem a diferença de energia do salto quântico e são ejetados do átomo.

Nota-se também que as escalas de energia aqui tratadas são muito maiores do que aquelas observadas no efeito fotoelétrico explicado por Einstein. A diferença é simplesmente que o efeito fotoelétrico na radioterapia acontece com maior frequência nas camadas mais internas da eletrosfera.

A seção de choque do efeito fotoelétrico não é descrita analiticamente, pois obtê-la envolve uma elevada complexidade. Por tal razão, utilizam-se extrapolações numéricas a partir de resultados experimentais. Na Figura 2.9, percebe-se a relação diretamente proporcional da seção de choque atômica com o número atômico Z e, também, a relação inversa dela com a energia do fóton. Cabe destacar que as descontinuidades e picos no gráfico em função da energia estão associados às energias de ligação (E_{lig}) de camadas cada vez mais internas.

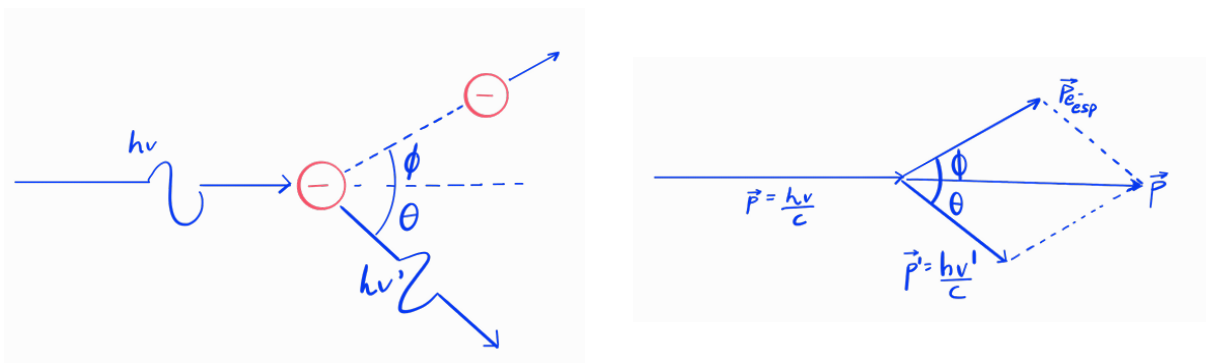
A distribuição angular dos elétrons liberados pelo fóton mostra que, para energias crescentes, a deflexão em relação à direção do fóton incidente diminui. Por outro lado, a deflexão é quase perpendicular para energias menores, pois essa é a direção do campo elétrico associado ao fóton.

O efeito Compton, ou espalhamento inelástico, é uma colisão direta entre o fóton incidente e um elétron livre ² da camada de valência de um átomo do meio. O fóton é absorvido e reemitido em outra direção e há grande transferência de energia ao elétron, dada por:

$$K_{e^-} = h(\nu - \nu') \quad (2.8)$$

em que K_{e^-} e $h(\nu - \nu')$ representam, respectivamente, a energia cinética do elétron ejetado e a diferença entre a energia do fóton incidente ($h\nu$) e a energia do fóton reemitido ($h\nu'$).

Figura 2.10: Imagem à esquerda: Esquema do efeito Compton. Imagem à direita: Representação dos momentos no efeito Compton.



Fonte: Elaborado pelo autor.

²Nesse caso, o elétron é considerado livre quando $h\nu \gg E_{lig}$, em que E_{lig} é a energia de ligação do elétron.

Seguem da Figura 2.10 as seguintes relações de conservação de energia e momento linear:

$$\frac{h\nu'}{c} \sin\theta = p \sin\phi \quad \text{e} \quad \frac{h\nu}{c} = p \cos\phi + \frac{h\nu'}{c} \cos\theta \quad (2.9)$$

Ao adotar a relação relativística de momento linear $p = \frac{m_0 v}{\sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}}}$ e definir $\alpha = \frac{h\nu}{m_e c^2}$, tem-se:

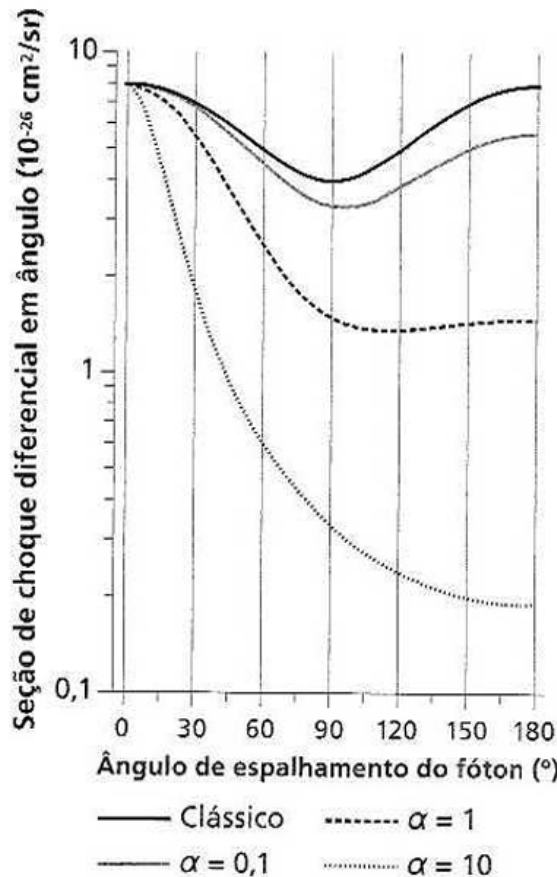
$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + \alpha(1 - \cos\theta)} \quad (2.10)$$

Como observação adicional, depreende-se da equação (2.5) que, caso haja retroespalhamento ($\theta = 180^\circ$), a energia do fóton não se anula, possuindo valor:

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + 2\alpha} \quad (2.11)$$

Isso mostra que, no efeito Compton, o fóton sempre será espalhado e o fóton incidente nunca será absorvido em sua totalidade.

Figura 2.11: Gráfico da seção de choque diferencial em ângulo de acordo com Klein e Nishina para diferentes valores de $\alpha = \frac{h\nu}{m_e c^2}$.

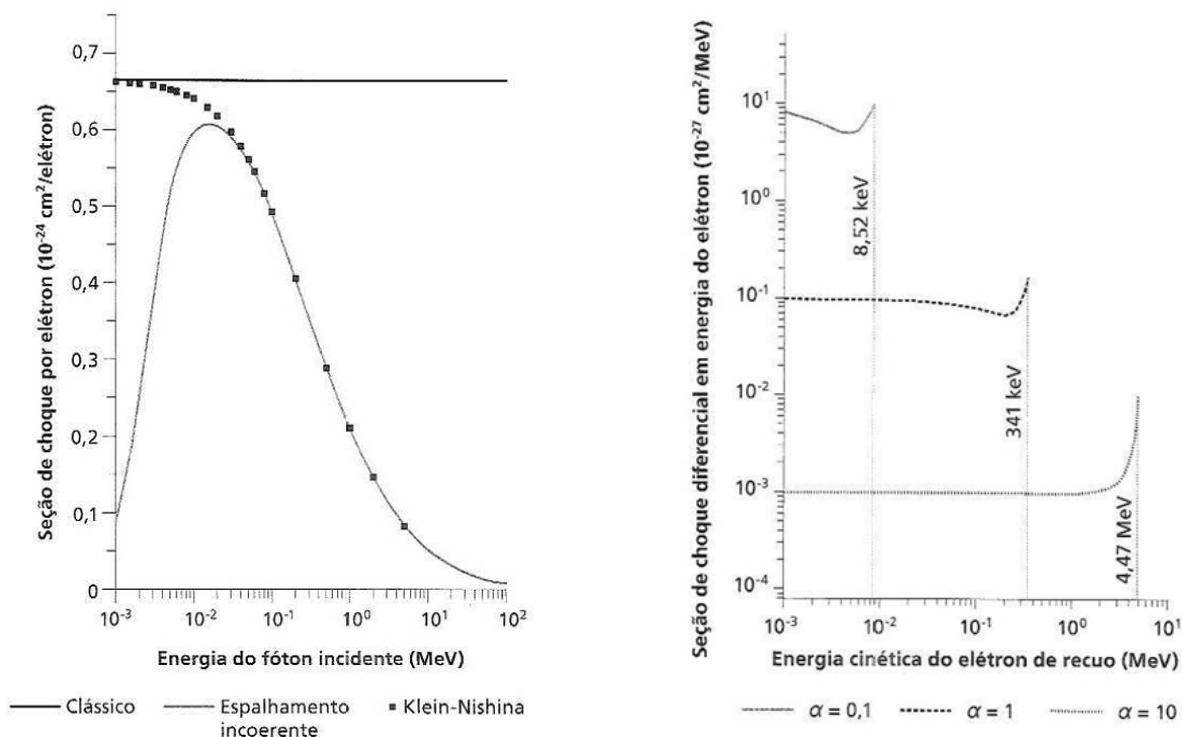


Fonte: Livro "Física das Radiações"[9].

A seção de choque do efeito Compton é analisada primeiramente em função do ângulo de espalhamento (seção de choque diferencial em ângulo), mas também há aquela associada à energia transferida (seção de choque em função da energia transferida). A primeira mostra a probabilidade de o fóton ser espalhado para uma direção deslocada de um ângulo θ em relação à direção do feixe incidente. Especificamente, representa a probabilidade de o fóton ser espalhado na região compreendida entre dois cones com ângulos de abertura θ e $\theta + d\theta$. Esse cálculo é feito para cada elétron; portanto, para obter a seção de choque do átomo (σ), basta multiplicar o resultado por Z .

É importante frisar que as expressões de Klein-Nishina, que consideram o elétron livre e em repouso, apresentam divergências em relação ao modelo corrigido, que leva em conta os elétrons ligados e com energia cinética. A Figura 2.12 mostra essa disparidade entre ambos os modelos:

Figura 2.12: Imagem à esquerda: Gráfico da seção de choque por elétron para espalhamento de um fóton em função de sua energia de acordo com os resultados obtidos por Thompson (Clássico), Klein e Nishina e, também, os resultados mais recentes e aceitos para o espalhamento incoerente. Imagem à direita: Gráfico da seção de choque diferencial em energia transferida por elétron segundo Klein-Nishina. As retas pontilhadas indicam as energias máximas dos elétrons após a interação.



Fonte: Livro "Física das Radiações"[9].

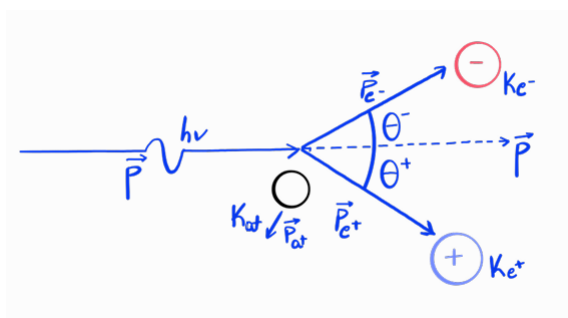
Percebe-se na Figura 2.12 que a diferença ocorre para fótons de baixa energia, região na qual o elétron ainda não pode ser considerado livre.

A seção de choque diferencial em energia transferida calcula a probabilidade de a energia transferida do fóton ao elétron estar entre K e $K + dK$. Dessa forma, obtém-se o espectro de

energia do efeito Compton.

A produção de par elétron-pósitron é fruto da interação de um fóton de energia mínima de 1,022 MeV (massa de repouso do par) com o campo coulombiano de um núcleo. Além disso, esse é o efeito predominante em altas energias, pois sua seção de choque cresce com o aumento da energia do fóton, como visto na Figura 2.14.

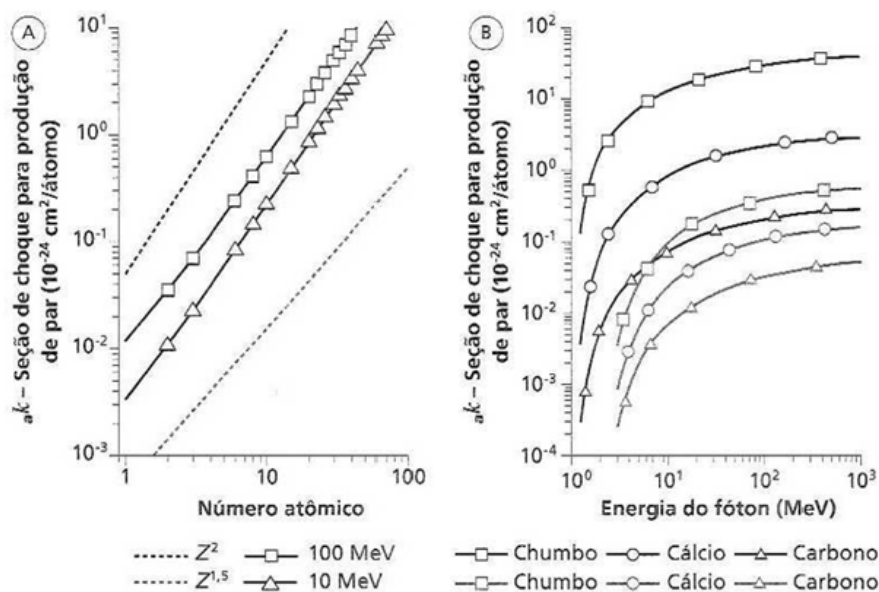
Figura 2.13: Esquema produção de par.



Fonte: Elaborado pelo autor.

O fóton tem sua energia inteiramente transformada em massa de repouso e energia cinética de um par partícula-antipartícula, sendo o par elétron-pósitron o mais comum na escala de energia da radioterapia.

Figura 2.14: Gráficos da seção de choque para a produção de par em função do número atômico para algumas energias de fóton incidente (A) e em função da energia do fóton para alguns elementos químicos (B). As curvas em cinza no gráfico (B) referem-se à produção de tripleto. Valores obtidos a partir da base de dados XCOM.

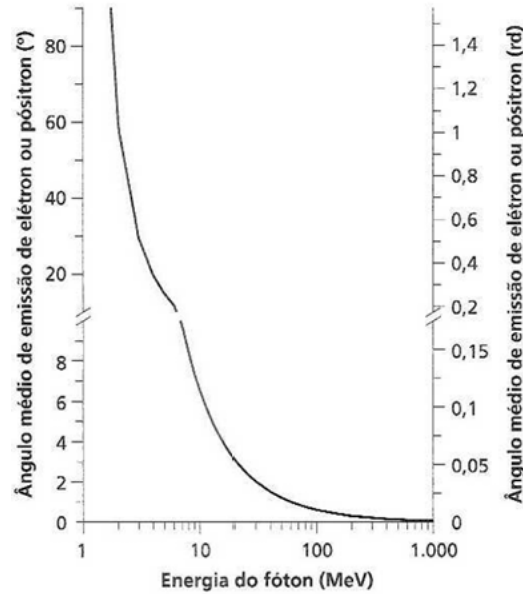


Fonte: Livro "Física das Radiações"[9].

Para a produção de par, a seção de choque também é complexa para ser descrita analiticamente e envolve artifícios matemáticos fora do escopo deste trabalho. No entanto, sabe-se

que a seção de choque da produção de par (κ) cresce aproximadamente com Z^2 (entre $Z^{1,5}$ e Z^2) e aumenta com a energia do fóton incidente. Sobre a distribuição angular do par, ela se aproxima da direção do fóton incidente à medida que a energia do fóton aumenta, como visto na Figura 2.15.

Figura 2.15: Gráfico do ângulo médio de emissão de elétron ou pósitron em graus (°) e em radianos (rd) em função da energia do fóton.



Fonte: Livro "Física das Radiações"[9].

2.1.3 ATENUAÇÃO DE FÓTONS

A atenuação de um feixe de radiação é a redução de sua intensidade à medida que atravessa e interage com um meio material, e estudá-la é fundamental para entender o comportamento do feixe em diferentes materiais e diferentes energias. O feixe monoenergético é aquele caracterizado por fótons que possuem a mesma energia que, portanto, possui um espectro de emissão discreto e, portanto, sua atenuação pode ser descrita em função da quantidade do feixe, ou seja, do número de fótons. A expressão a seguir descreve o número de fótons restantes (N) em função do número de fótons iniciais (N_0), do coeficiente de atenuação linear (μ) e da distância x percorrida no meio:

$$N = N_0 e^{-\mu x} \quad (2.12)$$

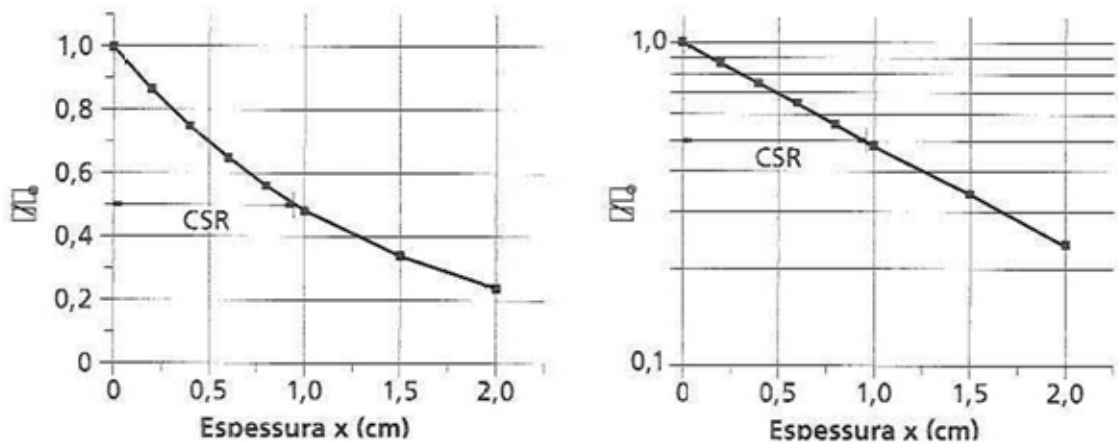
Uma relação equivalente pode ser feita para a intensidade do feixe:

$$I = I_0 e^{-\mu x} \quad (2.13)$$

em que I_0 e I são as intensidades iniciais e na profundidade x , respectivamente.

O conhecimento da atenuação do feixe ao longo da espessura de um material é essencial para a proteção radiológica, pois permite estimar a intensidade da radiação transmitida e dimensionar adequadamente as blindagens utilizadas em instalações e procedimentos que empregam radiação ionizante, incluindo aplicações médicas. A Figura 2.16 mostra a atenuação de um feixe monoenergético atravessando uma placa de chumbo.

Figura 2.16: Intensidade (N/N_0) de um feixe de raios γ de 1,25 MeV em função da espessura em cm de uma placa de chumbo.



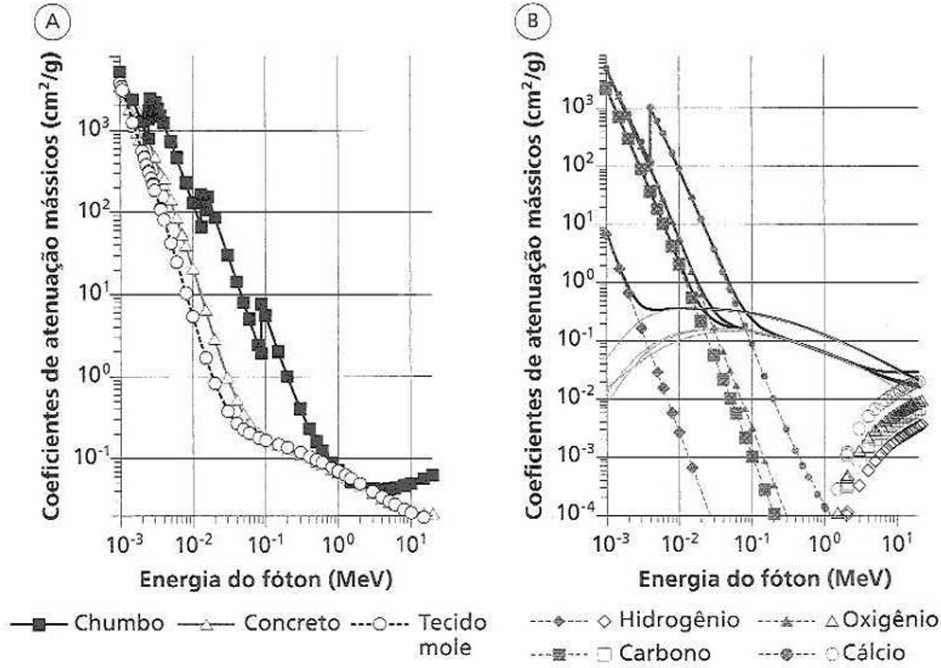
Fonte: Livro "Física das Radiações"[9].

Por outro lado, a atenuação de feixes polienergéticos está relacionada ao fato de o feixe ser composto por fótons de diferentes energias, os quais, conseqüentemente, possuem diferentes coeficientes de atenuação. Portanto, o cálculo da atenuação do feixe se torna mais complexo. Em geral, os fótons menos energéticos tendem a interagir mais com a matéria do que os mais energéticos. Esse fenômeno faz com que o feixe "endureça" à medida que atravessa o meio, o que resulta em um feixe cuja energia média cresce ao longo de sua trajetória, devido à maior proporção de fótons de alta energia remanescentes. Para a caracterização do espectro de feixes polienergéticos, frequentemente realizam-se simulações com o método Monte Carlo, pois a coleta de dados experimentais com a devida precisão é difícil de ser feita. Essa é uma forma de obter parâmetros fundamentais para determinar a qualidade do feixe, garantindo seu uso com máxima segurança.

Apesar das diferenças entre a atenuação de feixes monoenergéticos e polienergéticos, o coeficiente de atenuação linear (μ) permanece como uma das grandezas mais importantes na descrição da interação da radiação com a matéria. Esse coeficiente expressa a probabilidade de um fóton ser removido do feixe por unidade de comprimento percorrido no material, seja por absorção ou por espalhamento para fora da direção original de propagação. Ele é calculado a partir da soma dos coeficientes de atenuação por cada interação:

$$\mu = \mu_{coe} + \mu_{com} + \mu_{foto} + \mu_{par} \quad (2.14)$$

Figura 2.17: Gráficos do coeficiente de atenuação mássico com a energia do fóton. (A) coeficientes totais para chumbo, concreto (composto de O - 57,5%, Si - 30,5%, Ca - 4,3%, H - 2,2%, Al - 2%, Na - 1,5%, K - 1%, Fe - 0,64%, C - 0,25% e Mg - 0,13%) e tecido mole (O - 70,8%, C - 14,3%, H - 10,2%, N - 3,4%, P, S e K - 0,3%, Na e Cl - 0,2%); (B) coeficientes mássicos parciais para efeito fotoelétrico (símbolos cheios unidos por retas tracejadas), efeito Compton (linhas claras) e produção de par (símbolos vazios), e total (linha grossa) para H, C, O e Ca.



Fonte: Livro "Física das Radiações"[9].

em que a relação entre a seção de choque de valor σ e o seu respectivo coeficiente de atenuação linear (μ) se dá por:

$$\mu = n\sigma \quad (2.15)$$

em que $n = \frac{N_A \rho}{M}$ é a densidade volumétrica do átomo. Assim, é possível escrever o coeficiente de atenuação linear em função das seções de choque individuais:

$$\mu = (\sigma_{coe} + \sigma + \tau + \kappa) \frac{N_A \rho}{M} \quad (2.16)$$

onde N_A é o número de Avogadro, ρ é a densidade mássica [$\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$] e M é a massa molar [$\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$].

Também é utilizado o coeficiente de atenuação mássico $\left(\frac{\mu}{\rho}\right)$ [$\text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$], pois ele é normalizado pela densidade do meio e, portanto, sofre menos variação com mudanças no estado físico do material.

Embora esses coeficientes descrevam a probabilidade de interação dos fótons com a matéria, eles não indicam a quantidade de energia efetivamente transferida ao meio. Essa energia é aquela que foi cedida às partículas carregadas em forma de energia cinética, pela interação dos fótons. A energia média transferida ao meio (E_{tr}) pode ser calculada pela energia transferida em cada fenômeno, ponderada pela sua respectiva probabilidade de ocorrência. Aqui, a seção

de choque coerente (σ_{coe}) é desconsiderada, visto que nesse processo quase toda a energia do fóton é preservada. Dessa forma, tem-se:

$$E_{tr} = \left[\frac{\sigma}{\rho}(E_{tr\sigma}) + \frac{\tau}{\rho}(E_{tr\tau}) + \frac{\kappa}{\rho}(E_{tr\kappa}) \right] \frac{\rho}{\mu} \quad (2.17)$$

em que

$$E_{tr\sigma} = h(\nu - \nu') \quad (2.18)$$

$$E_{tr\tau} = h\nu - E_{lig} + \sum K_{Auger} \quad (2.19)$$

$$E_{tr\kappa} = h\nu - 2m_e c^2 \quad (2.20)$$

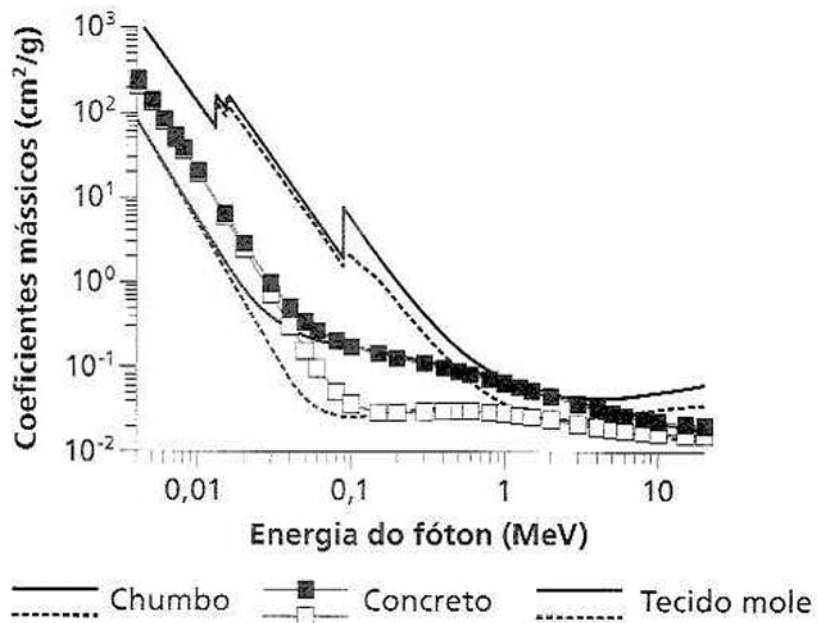
No entanto, a E_{tr} não é necessariamente igual à energia média absorvida (E_{ab}), pois nem toda a energia cinética das partículas será convertida em ionizações. Portanto, a relação entre ambas as grandezas é expressa por

$$E_{ab} = (1 - g)E_{tr} \quad (2.21)$$

Nessa equação, g é a fração da energia transferida pelos fótons aos elétrons a qual é irradiada, e não convertida em ionizações no meio. Nota-se que g e Y representam, essencialmente, o mesmo conceito. Contudo, enquanto o fator g analisa a fração de energia transferida ao meio pelo feixe de fótons que foi transformada em raios X de freamento, Y analisa a fração da energia cinética inicial dos elétrons que foi transformada em raios X de freamento. Portanto, estabelece-se que:

$$g = Y(E_0) \quad (2.22)$$

Figura 2.18: Gráfico do coeficiente de atenuação linear e de absorção de energia com $h\nu$. Linhas cheias e pontos cheios referem-se ao coeficiente mássico de atenuação e as linhas tracejadas e pontos vazios referem-se ao coeficiente de mássico de absorção de energia.



Fonte: Livro "Física das Radiações"[9].

2.1.4 LET

A energia transferida pelos fótons às partículas carregadas não é necessariamente absorvida no ponto em que ocorre a interação. À medida que essas partículas atravessam o meio, elas perdem energia por sucessivas interações com os átomos e moléculas do material. A quantidade de energia transferida ao meio por unidade de distância percorrida é chamada de transferência linear de energia (LET, *Linear Energy Transfer*) representa, que também pode ser interpretada como a densidade linear de ionizações. Matematicamente, a LET é definida como:

$$L_{\infty} = \frac{dE}{dx}. \quad (2.23)$$

em que (dE) representa a energia média transferida pela partícula carregada ao meio em um elemento infinitesimal de sua trajetória, e (dx) corresponde ao comprimento infinitesimal percorrido pela partícula. Sua medida no SI é [$J \cdot m^{-1}$], mas é comumente expressa em [$keV \cdot \mu m^{-1}$]. Para as partículas carregadas, considera-se que toda a energia perdida em interações de colisão é absorvida localmente pelo meio. Nesse caso, a LET coincide numericamente com o poder de freamento por colisão S_C . No caso do feixe de fótons, a LET representa a energia transferida ao meio pelos elétrons secundários que foram gerados nos processos de interação Compton, produção de par e efeito fotoelétrico.

É importante destacar que existem múltiplas formas de calcular a LET média em diferentes situações, assunto que é discutido com maior enfoque por Kalholm et al. [11].

Embora o LET forneça informações sobre a transferência de energia ao longo da trajetória das partículas carregadas, em dosimetria o principal interesse é quantificar a energia efetivamente absorvida pelo meio irradiado. Para isso, utiliza-se a grandeza dose absorvida (D), definida como a quantidade de energia depositada pela radiação ionizante por unidade de massa do meio:

$$D = \frac{d\epsilon}{dm} \quad (2.24)$$

Nessa definição, $d\epsilon$ é a energia absorvida pelo meio de massa dm , e D é expressa em $J \cdot kg^{-1}$ no Sistema Internacional de Unidades, o que equivale ao gray (Gy) [12]. Dessa forma, para o cálculo da dose absorvida pelo meio (D), é necessário obter, em cada ponto do espaço, a seguinte relação:

$$D = \frac{s_C}{\rho} \frac{N}{S} = \frac{L_{\infty} \phi}{\rho} = \frac{dE}{dm} \quad (2.25)$$

Nessa relação, N é o número de partículas que incidiram na área S do volume de massa dm e massa específica ρ . A razão $N/S = \phi$ representa a fluência de partículas, sendo esta a nomenclatura mais utilizada. Ademais, para o cálculo da dose absorvida média ($\bar{D}$), em um volume maior, utiliza-se a expressão simplificada:

$$\bar{D} = N \frac{\bar{E}_C}{m}. \quad (2.26)$$

em que $\bar{E}_C$ é a quantidade média de energia perdida por uma partícula em colisões ao longo do material de massa m .

2.2 RADIOBIOLOGIA

A radiobiologia estuda os efeitos da radiação ionizante nos sistemas biológicos e é de extrema importância para a radioterapia, sobretudo para a compreensão e exploração da janela terapêutica. A janela terapêutica é um conceito que se refere à diferenciação da resposta entre os tecidos saudáveis e os tumorais, sendo o princípio que viabiliza a aplicação clínica da radiação ionizante. Para a elaboração desta seção, foi adotado como base principal o livro "Radiobiologia: Da Bancada à Clínica", de Helena Regina Comodo Segreto [13].

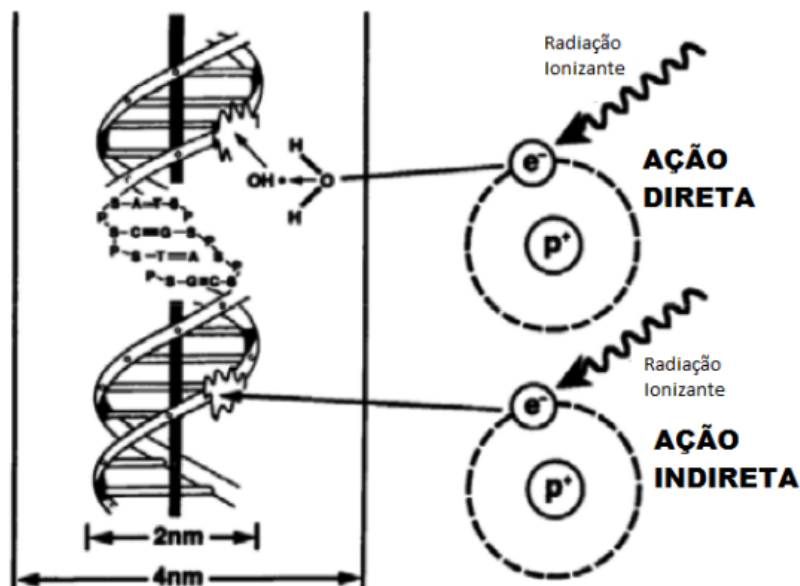
2.2.1 RADIAÇÃO E RESPOSTA BIOLÓGICA

A deposição de energia pela radiação ionizante desencadeia uma série de processos físicos, físico-químicos e químicos que podem resultar em danos às estruturas celulares. Existem dois tipos de efeitos da radiação estudados neste tópico: o efeito direto e o efeito indireto. O primeiro ocorre quando elétrons são ejetados após a absorção de energia pelo meio biológico e interagem diretamente com as moléculas biológicas, causando lesões. O segundo se manifesta quando o meio celular, composto predominantemente por água, absorve a radiação e gera radicais livres que, por sua vez, lesionam a molécula de DNA. Os radicais livres são átomos, moléculas ou íons que possuem um elétron desemparelhado e, portanto, são extremamente reativos. O efeito direto é responsável por aproximadamente 30% do dano biológico, enquanto o efeito indireto é responsável por aproximadamente 70%. Para feixes de partículas carregadas, a quantidade de danos diretos é ligeiramente superior àquela encontrada em feixes de fótons, devido ao seu maior LET.

Após a absorção da radiação, as moléculas de água sofrem radiólise, originando espécies altamente reativas, como os radicais hidroxila ($\bullet\text{OH}$), hidrogênio ($\text{H}\bullet$) e o elétron aquoso (e_{aq}^-). Essas espécies reagem com biomoléculas, especialmente o DNA, produzindo radicais orgânicos ($\text{R}\bullet$) e promovendo danos celulares. Na presença de oxigênio, esses radicais orgânicos reagem rapidamente para formar radicais peróxido ($\text{R}\bullet\text{O}_2$) e outros produtos oxidados mais estáveis. Esse processo, conhecido como fixação pelo oxigênio, torna os danos ao DNA mais permanentes e reduz a probabilidade de reparo celular. Dessa forma, tecidos bem oxigenados apresentam maior radiosensibilidade do que tecidos hipóxicos. Em síntese, os radicais livres causam danos ao DNA por estresse oxidativo, enquanto o oxigênio fixa esses danos, impedindo qualquer reparo, processo conhecido como fixação pelo oxigênio. Para quantificar a influência dos níveis de oxigenação sobre os danos, utiliza-se o *Oxygen Enhancement Ratio* (OER), definido como

a razão entre as doses entregues ao tecido hipóxico e normóxico necessárias para produzir a mesma reação biológica. O OER diminui com o aumento do LET.

Figura 2.19: Ilustração dos efeitos direto e indireto da radiação na célula.



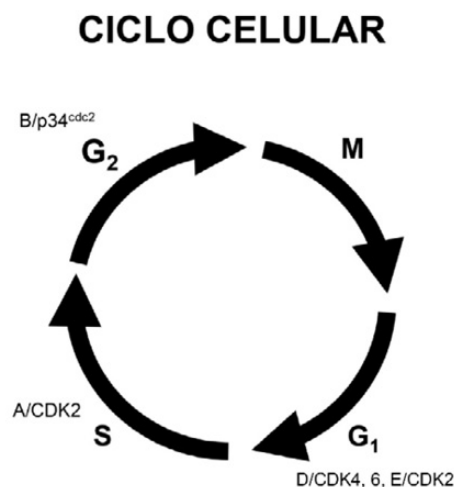
Fonte: Liberal [14].

Dentro das células, os principais alvos dos efeitos direto e indireto são o ácido desoxirribonucleico (DNA) e a membrana plasmática. O dano ao DNA é o principal mecanismo de controle tumoral, pois, ao lesionar essa molécula, sua estrutura é alterada e, caso não seja reparada ou seja reparada incorretamente, a célula perde a sua capacidade replicativa, culminando na morte celular. Os principais tipos de dano causado ao DNA estão relacionados à quebra das fitas, que podem ser simples (*Single-Strand Break*) ou duplas (*Double-Strand Break*), sendo estas últimas as lesões de maior relevância biológica devido à maior complexidade de seu reparo. A proporção entre elas é considerada a mesma para as células de tecido mole, que é de 20 a 40 quebras duplas a cada 1000 quebras simples por gray de radiação. Além disso, podem ocorrer as lesões em "cachos" (*cluster lesions*), que são várias lesões concentradas em um pequeno segmento da molécula de DNA e constituem danos complexos de serem reparados.

As quebras e os erros de reparo do DNA podem também se manifestar em nível cromossômico, dando origem a aberrações cromossômicas estáveis e instáveis. Após a irradiação, percebe-se um aumento considerável na formação das aberrações instáveis, como os cromossomos dicêntricos e em anel, que aumentam significativamente a probabilidade de morte celular. A membrana celular, quando é irradiada, apresenta rigidez em algumas áreas e enfraquecimento em outras, o que prejudica severamente sua integridade funcional.

A importância do dano biológico está atrelada à capacidade de reparo das lesões, de forma que ela é maior quanto mais complexas forem as lesões, e o resultado depende da dose irradiada e do tipo celular. Nesse sentido, as fases do ciclo celular, que são retardadas após a

Figura 2.20: Esquema do ciclo celular. M: mitose; S: síntese; G1 e G2: *Gaps* 1 e 2.



Fonte: Livro "Radiobiologia: Da Bancada à Clínica"[13].

irradiação, influenciam a radiosensibilidade das células. Por um lado, a célula é mais sensível nas fases G₂/M, visto que há maior compactação do DNA, o que implica maior densidade de *clustered lesions* e dificulta o acesso das enzimas reparadoras. Por outro lado, ela é menos sensível na fase S, o que é explicado pela duplicidade de conteúdo e estrutura descompactada da cromatina, e na fase de transição G₁/S, devido ao pico de fosforilação³ da enzima DNA-PK, que é fundamental para o reparo de quebras de fitas.

Embora a radiosensibilidade seja uma propriedade das células individuais, os efeitos da radiação em um organismo dependem também das características do tecido irradiado. Em razão das diferenças na atividade proliferativa e na capacidade de renovação celular, os tecidos apresentam respostas biológicas distintas à irradiação, sendo classificados de duas formas quanto ao seu tempo de resposta biológica: tecidos de resposta lenta e tecidos de resposta rápida. Os tecidos de resposta lenta são caracterizados por apresentarem efeitos biológicos muito tempo após a irradiação devido à sua baixa atividade mitótica. Exemplos desses tecidos são o ósseo, muscular, nervoso e conjuntivo. Devido à essa baixa atividade mitótica, eles são menos radiosensíveis e, conseqüentemente, possuem uma capacidade de reparo superior à dos tecidos de resposta rápida. Contudo, se o dano exceder a capacidade de regeneração, essas células morrem e não são prontamente substituídas. Sua resposta está associada à perda da atividade metabólica, à redução dos níveis de oxigenação e a processos inflamatórios. Por outro lado, os tecidos de resposta rápida são aqueles com maior atividade mitótica e, portanto, apresentam capacidade de reparo inferior. No entanto, mesmo que ocorra a morte dessas células, elas são rapidamente substituídas. Exemplos desses tecidos são o epitelial e a maioria dos tumores.

Diferentes órgãos e diferentes tecidos, de resposta rápida ou lenta, possuem um detalhe

³A fosforilação de proteínas acontece quando enzimas quinases adicionam um grupo fosfato a outras proteínas para alterar suas estruturas e ativar ou inativar suas funções biológicas. A ação inversa, a desfosforilação, é feita pelas fosfatases, que retornam a proteína à sua estrutura original ao retirar o grupo fosfato.

importante que pode influenciar o seu reparo. Isto é a organização de suas Subunidades Funcionais (SUFs), que são as estruturas mínimas capazes de manter a função do tecido, em série ou em paralelo. Quando as SUFs estão organizadas em série, como no sistema nervoso, elas são completamente dependentes umas das outras e, portanto, caso alguma seja danificada e perca sua função, o tecido por completo pode ser impactado. Para o seu reparo, células não irradiadas migram para fechar aquela lacuna. Quando as SUFs estão organizadas em paralelo, como nos rins, elas são completamente independentes umas das outras, isto é, quando uma é irradiada e perde sua função, apenas as SUFs irradiadas são afetadas, mas não necessariamente o tecido por completo. O seu reparo depende das células sobreviventes de cada SUF, que se proliferam até recobrar sua função. Dessa forma, entende-se que a irradiação de pequenos volumes de tecidos com SUFs em paralelo não é tão prejudicial quanto a irradiação de pequenos volumes de tecidos com SUFs em série.

2.2.2 5 Rs DA RADIOTERAPIA

Uma das principais estratégias para aumentar a eficácia da radioterapia e reduzir a toxicidade nos tecidos normais é o fracionamento da dose, cujos benefícios foram observados no início do século XX pelo médico Henri Coutard, é fundamentado nos 5 Rs da radioterapia: redistribuição, reparo da lesão subletal (RLSL), repopulação, reoxigenação e radiosensibilidade.

A redistribuição refere-se às alterações na distribuição das células ao longo do ciclo celular entre as frações de tratamento. Quando um volume é irradiado, as células que estão nas fases mais sensíveis (G2/M) morrem e as que estão na fase menos sensível (S) sobrevivem e têm a progressão de seus ciclos interrompida. Posteriormente, em um intervalo de tempo de aproximadamente 20 horas, aquelas que sobreviveram avançam no ciclo e, assim, haverá uma maior proporção de células nas fases mais sensíveis para a próxima entrega de dose. Os tumores possuem uma atividade mitótica maior do que a das células de onde se originaram. Dessa forma, essa redistribuição das células que estavam na fase S para as fases G2/M ocorre mais rapidamente para os tumores e, assim, obtém-se uma sensibilização maior das células malignas em relação às saudáveis.

O reparo da lesão subletal baseia-se na maior capacidade dos tecidos normais de reparar os danos induzidos pela radiação durante o intervalo entre as frações de tratamento. Em contraste, o tumor, além de possuir alta atividade mitótica, o que confere à sua célula menor capacidade de reparo de lesões, é muitas vezes ineficaz na ativação dos *checkpoints* para que os reparos possam acontecer. Dessa forma, os tecidos saudáveis, especialmente os de resposta lenta, possuem uma capacidade superior de reparo da lesão subletal entre frações, enquanto as células tumorais tendem a acumular danos, aumentando o efeito diferencial da radioterapia entre o tecido normal e o tumoral.

A repopulação refere-se à proliferação das células durante e após o tratamento. Os tecidos com alta taxa mitótica, como o normal de resposta rápida, beneficiam-se de um tempo total de tratamento prolongado, pois isso lhes permite repovoar o tecido sadio e mitigar os

efeitos determinísticos. Contudo, esse prolongamento pode ser prejudicial, visto que favorece a repopulação do tumor também. Já os tecidos de resposta lenta são pouco preservados com um longo período de tratamento, possivelmente aumentando os efeitos do tratamento a longo prazo. Portanto, a repopulação é um importante fator na definição do tempo do tratamento a fim de minimizar os efeitos colaterais ao paciente e as chances de perda do controle sobre o crescimento do tumor.

Sabe-se que a proporção de células hipóxicas em um tumor é aproximadamente a mesma antes e depois da irradiação. Portanto, à medida que as células tumorais oxigenadas morrem, algumas das células hipóxicas devem receber oxigênio. Esse é o processo de reoxigenação do tumor, que é extremamente importante para aumentar a eficiência do tratamento, visto que ele proporciona uma sensibilização daquelas células que antes eram hipóxicas.

A radiosensibilidade se refere ao quão vulnerável uma célula é à radiação ionizante. Ela é um fator intrínseco de certos tecidos e possui forte correlação com sua capacidade reprodutiva e com os níveis de oxigenação daquele ambiente, que, quando alterados, podem proteger ou vulnerabilizar aquela célula.

Ademais, o meio acadêmico propõe a adição de mais dois Rs: volume irradiado e resposta imune. Isso se deve ao fato de que o volume de tecido saudável irradiado, e não apenas a dose, possui grande influência sobre a toxicidade do tratamento e de que a radiação causa uma reação inflamatória que ativa o sistema imune local e à distância.

2.3 MÁQUINAS DA RADIOTERAPIA

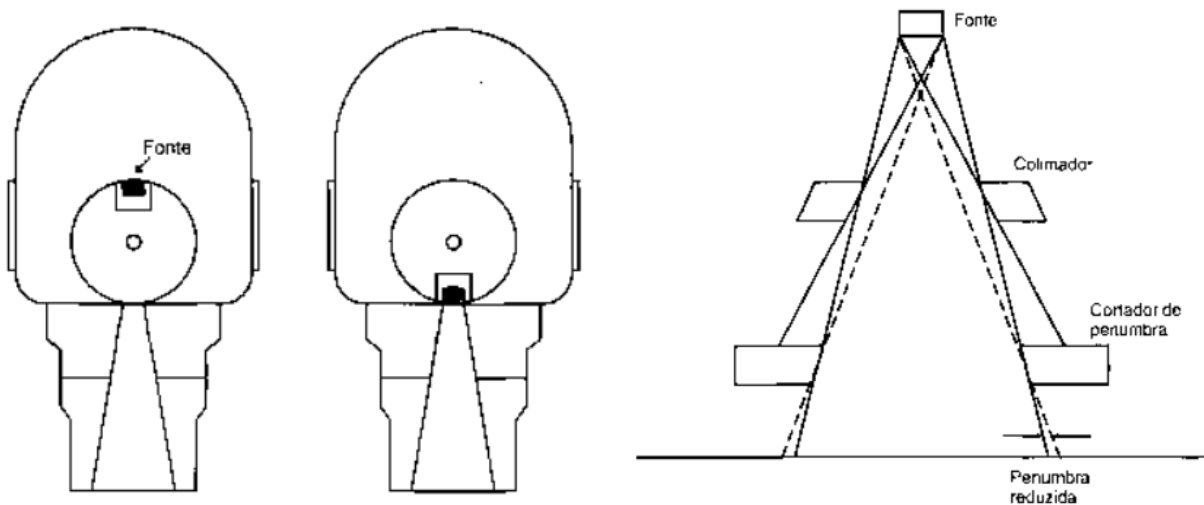
2.3.1 TELECOBALTOTERAPIA

A telecobaltoterapia é uma modalidade da radioterapia com fótons de raios γ de uma fonte de cobalto. A máquina dessa modalidade é a mais simples, compacta e acessível das três que serão discutidas. Até 1951, usava-se o rádio-226, mas suas máquinas eram caras e a eficiência do material como fonte para o tratamento era um pouco questionável. Então, com o artifício de reatores nucleares, tornou-se possível a produção de dois isótopos de alta atividade para tratamentos médicos: célio-137 e cobalto-60. No entanto, embora o célio-137 possua uma meia-vida longa (30 anos), o que lhe confere maior durabilidade, esse isótopo apresenta uma penumbra grande, um espectro de energia e um rendimento inferiores aos do cobalto-60. Isso fez com que a telecobaltoterapia fosse mais utilizada.

O espectro do feixe emitido pela fonte é discreto, visto que decorre da radioatividade do material e, logo, não é possível manipular diretamente a sua intensidade, nem é possível "desligá-lo". O cobalto-60 emite em cascata ⁴ raios γ de 1,17 MeV e 1,33 MeV. O funcionamento de sua máquina é baseado, principalmente, no mecanismo de exposição / bloqueio do feixe e no sistema de controle da penumbra física, que é a região entre as curvas de isodose de

⁴A emissão em cascata acontece quando um núcleo se desexcita, emitindo dois ou mais fótons de raios γ sequencialmente.

Figura 2.21: Imagem à esquerda: Ilustração do mecanismo de exposição da fonte de cobalto-60. Imagem à direita: Ilustração dos colimadores.

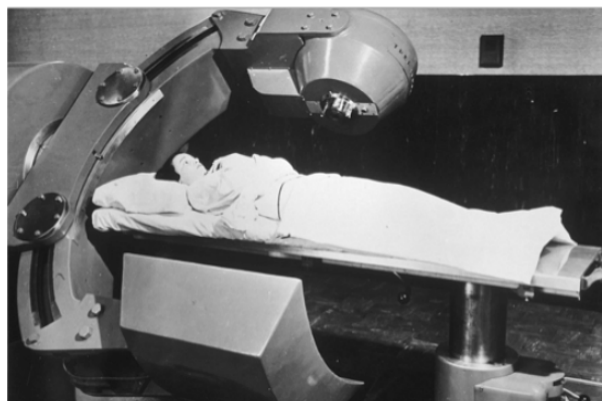


Fonte: Livro Física da Radioterapia [10].

20% a 80% e que pode aumentar o volume de tecido saudável irradiado.

O mecanismo de bloqueio antigo do feixe é construído em aço inoxidável, possui formato cilíndrico com raio entre 1 e 2 cm e consiste em um sistema de rotação, em que o material radioativo está na extremidade da circunferência, isolado por uma camada de proteção, geralmente feita de chumbo e urânio, como visto na Figura 2.21. Os mais recentes possuem um sistema de gaveta, em vez de rotação. O sistema de controle da penumbra consiste no uso de colimadores para impedir que a região de penumbra que atinge o paciente seja maior que 1 cm. Em alguns casos, pode ser adicionada mais uma camada, chamada de cortador de penumbra, como visto na Figura 2.21.

Figura 2.22: Bomba de cobalto.



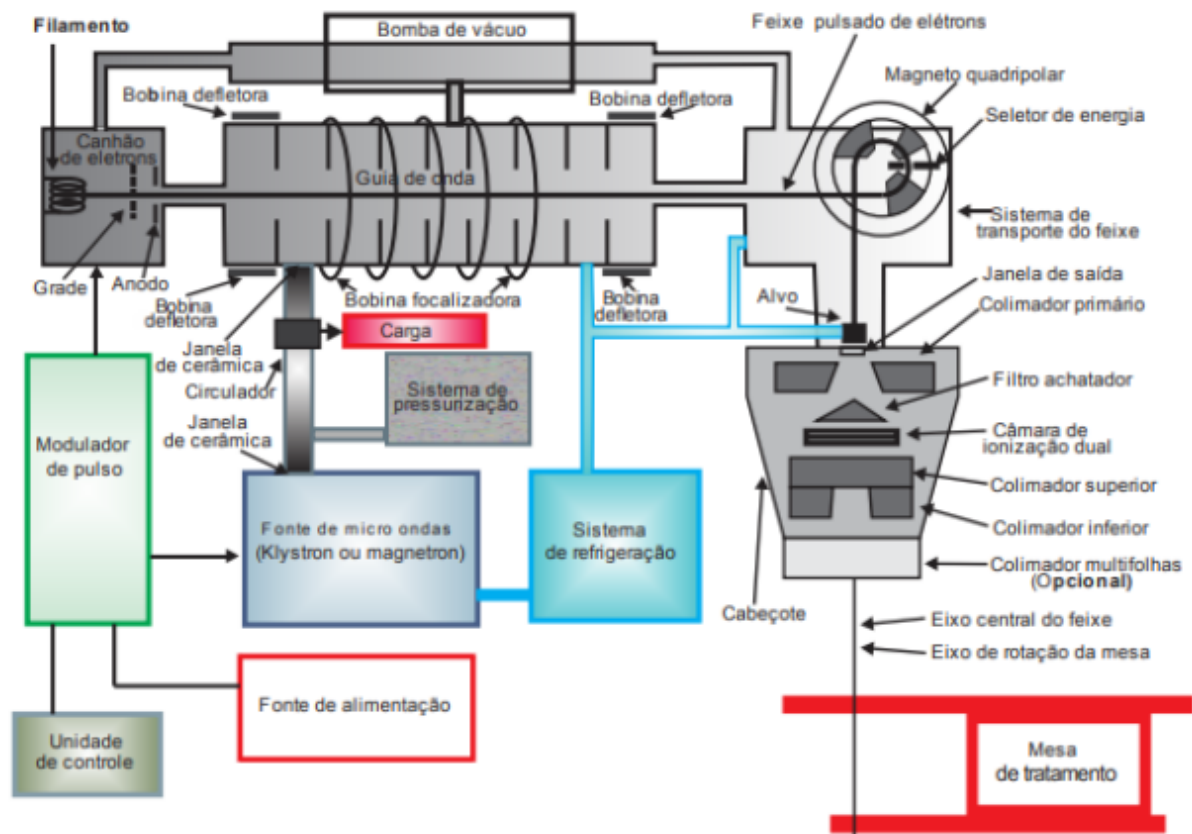
Fonte: Radioterapia Mineira [15].

2.3.2 LINAC

Os aceleradores lineares (LINACs) são equipamentos que aceleram elétrons por uma diferença de potencial equivalente de megavolts (MeV de energia cinética), possuem uma complexidade tecnológica superior às máquinas de cobalto e, conseqüentemente, não são tão compactos nem tão acessíveis. Os aceleradores lineares possuem um sistema que consiste na aceleração de um feixe de elétrons por ondas de radiofrequência (RF), o qual é guiado até um alvo de conversão para a produção de raios X terapêuticos. Para o tratamento com elétrons, o alvo de conversão possui um mecanismo retrátil. Existem LINACs de diferentes faixas de energias e elas são delimitadas principalmente pela frequência do magnetron (energias até 10 MeV) ou do klystron (energias acima de 10 MeV), que são válvulas termiônicas que geram ou amplificam ondas de rádio e micro-ondas, da máquina.

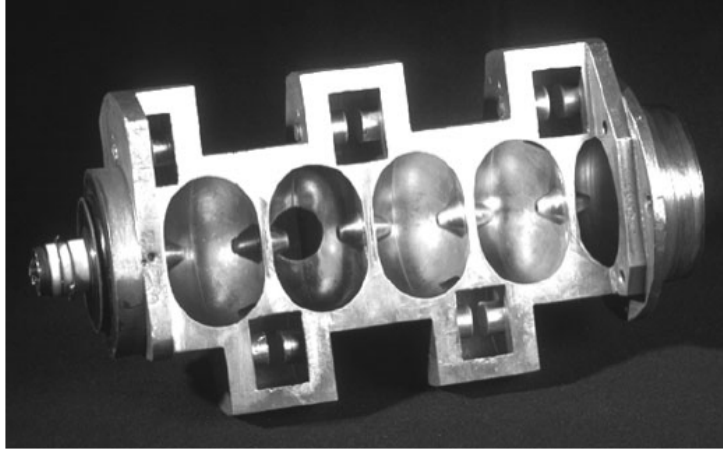
O acelerador linear é um tubo com vários discos metálicos de espaçamento inicial crescente e final constante. As ondas de RF são ondas eletromagnéticas, que consistem em campos elétricos e magnéticos oscilando em frequências da ordem de GHz e, portanto, ao atravessarem o tubo com os discos, induzem campos elétricos oscilantes e cargas na superfície das cavidades. O detalhe mais interessante é que, por serem campos oscilantes, as ondas de RF alteram o sentido desses campos periodicamente, gerando um sistema de corrente alternada (CA).

Figura 2.23: Esquema de um LINAC.



Fonte: Livro "Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students"[16].

Figura 2.24: Guia de ondas de aceleração de onda estacionária para um LINAC de 6 MV. As cavidades de aceleração estão ao longo do eixo central e as cavidades de acoplamento estão deslocadas do eixo central. O canhão de elétrons está à extrema esquerda e o alvo de conversão à extrema direita.



Fonte: Livro "*Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*"[16].

Figura 2.25: Foto do LINAC *TrueBeam* da Varian.



Fonte: *Radiology Oncology Systems* [7].

Dessa forma, as ondas de RF são emitidas em pulsos de maneira a sincronizar a passagem do feixe de elétrons pelos buracos dos discos com a mudança da polaridade dos discos, de modo que o feixe é sempre atraído pelo disco da frente (positivo) e repelido pelo disco de trás (negativo). Além disso, os discos metálicos servem para frear as ondas de RF para que a velocidade delas acompanhe a velocidade do feixe. Perceba que o espaçamento dos discos deve ser crescente por dois motivos: (1) a frequência das ondas de RF não muda, mas a velocidade do feixe aumenta e, por isso, o feixe deve percorrer uma distância maior do que no segmento anterior para que a mudança da polaridade seja mantida em sincronia com a passagem do feixe pelos discos e não haja perda de eficiência; (2) os discos são um mecanismo de controle da velocidade da onda (λf), permitindo que ela acompanhe o aumento na velocidade do feixe de elétrons e que este possa “surfear” na onda eficientemente.

Posteriormente, o feixe de elétrons é direcionado à “cabeça” da máquina e sofre uma deflexão de aproximadamente 270° para interagir com o alvo de conversão de forma perpendicular ao eixo de rotação da máquina, para que o feixe de raios X produzido seja de transmissão (deflexão angular quase nula). Em seguida, o feixe é filtrado por um cone metálico e pelos colimadores móveis, geralmente de tungstênio e posteriormente deixam o equipamento para a irradiação desejada.

2.4 RADIOTERAPIA FLASH

2.4.1 EFEITO FLASH

Além da evolução dos equipamentos utilizados em radioterapia, novas estratégias de entrega da dose tem sido exploradas com o objetivo de ampliar a janela terapêutica. Neste contexto, destaca-se a radioterapia FLASH uma técnica de radioterapia com taxas de dose ultra-altas (≥ 40 Gy/s). Estudos experimentais indicam um efeito protetivo ao tecido saudável, mas com toxicidade ao tumor semelhante à radioterapia convencional. O nome dado à essa diferenciação da resposta do tecido normal em relação ao tecido tumoral é efeito FLASH.

Em 1959, D.L. Dewey e J.W. Boag publicaram o artigo *"Modification of the Oxygen Effect when Bacteria are given Large Pulses of Radiation"* (Modificação do Efeito do Oxigênio quando Bactérias recebem Grandes Pulsos de Radiação) [17], em que identificaram a ocorrência do efeito FLASH pela primeira vez. Nesse estudo, eles tinham como objetivo analisar a radiosensibilidade da bactéria *Serratia marcescens* em dois ambientes distintos.

Primeiro, eles irradiaram a bactéria com uma taxa de dose convencional (1000 rads/min = 10 Gy/min) em uma atmosfera de 100% de nitrogênio e, em seguida, em uma atmosfera de oxigênio-nitrogênio contendo 1% de oxigênio. Observou-se, então, que a bactéria era mais radiosensível na atmosfera contendo oxigênio. Contudo, quando conduziram o mesmo experimento com uma taxa de dose ultra-alta ($10\text{-}20$ kilorads/ $2\mu\text{s}$ = $50\text{-}100$ Gy/ μs = $50\text{-}100 \times 10^6$ Gy/s), a bactéria apresentou menor radiosensibilidade na mesma atmosfera de oxigênio-nitrogênio. Assim, o estudo de Dewey e Boag demonstrou que a irradiação em taxas de dose ultra-altas pode causar um efeito protetor na bactéria se comparada às taxas de dose convencionais [18, 17].

Foi apenas em 2014 que o efeito FLASH se tornou o centro das atenções com potencial clínico. Neste ano, o Dr. Vincent Favaudon tratou um rato com câncer de pulmão utilizando radioterapia FLASH (≥ 40 Gy/s) com feixe de elétrons e observou, em relação à radioterapia convencional, um controle tumoral similar e uma redução significativa nos efeitos de curto e longo prazo nos tecidos saudáveis [8].

Desde a publicação do trabalho do Dr. Vincent Favaudon, diversos cientistas e pesquisadores começaram a explorar e conduzir mais estudos sobre a radioterapia FLASH a fim de entender seu mecanismo biológico, parâmetros e desafios envolvidos em sua transição clínica. Esses experimentos foram conduzidos principalmente em roedores até que em 2019, Bourhis J. et al. [19] trataram com radioterapia FLASH, pela primeira vez, um paciente com linfoma

cutâneo de células T. A taxa de dose entregue foi de 166,7 Gy/s por um feixe de elétrons e o paciente obteve resposta completa do tumor e apresentou epitelite e edema de primeiro grau na pele, que são efeitos colaterais mais razoáveis do que os esperados em um tratamento com radioterapia convencional.

Até então, o efeito FLASH parecia ser o ingrediente principal da panaceia da radioterapia no futuro, tendo em vista todos os resultados positivos com roedores e o tratamento bem-sucedido do primeiro paciente. Contudo, à medida que mamíferos mais complexos como caninos e felinos foram tratados, inconsistências surgiram. Isso se deve ao fato de que os roedores são modelos idealizados devido à maior homogeneidade dos sistemas. Assim, os resultados obtidos com esses animais negligenciam a maior complexidade, heterogeneidade e volume irradiado dos seres humanos. O primeiro exemplo de inconsistência e definição de limites vem de modelos caninos de câncer oral envolvendo o osso cortical que apresentaram, após tratamento com radioterapia FLASH, osteonecrose severa. Esse achado imediatamente levanta algumas questões acerca da universalidade do efeito FLASH e de sua dependência de certos parâmetros/fatores [20].

2.4.2 MECANISMO DE AÇÃO

A hipótese mais defendida acerca do mecanismo causador da diferenciação dos efeitos no tecido normal em relação ao tumor tem como fundamentos o consumo de oxigênio (hipóxia transitória) e a coleta de radicais [20, 18].

Com a irradiação de um feixe de taxa de dose ultra-alta (≥ 40 Gy/s), ocorrerá a radiólise da água em escalas muito maiores do que em taxas de dose convencionais na área irradiada. O tecido normal possui maiores concentrações de oxigênio molecular (O_2) devido à sua alta vascularização. Portanto, quando a radiólise da água acontecer em grandes quantidades, as moléculas de O_2 se ligarão aos radicais livres $H^\bullet$ e $^\bullet OH$ produzidos pela radiólise e, assim, evitarão danos às fitas de DNA de forma indireta (que representam 70% dos casos). Dessa forma, com o consumo repentino de O_2 , não há fixação de dano pelo oxigênio, o que reduz o efeito da irradiação no tecido normal e o preserva.

Além disso, o tecido normal apresenta uma baixa carga oxidante e uma grande reserva da enzima catalase, que é o principal agente antioxidante das células, responsável por converter substâncias altamente oxidantes, como o peróxido de hidrogênio (presente em altas concentrações após a irradiação), em água e oxigênio. Por outro lado, o tecido tumoral apresenta maior carga oxidante, uma reserva de enzima catalase reduzida e geralmente é pouco vascularizado (hipóxico). Portanto, ele não é capaz de "aniquilar" os radicais livres por meio do O_2 nem evitar os danos causados pelo estresse oxidativo dos produtos do peróxido de hidrogênio com a mesma eficácia do tecido saudável.

Essa hipótese faz muito sentido quando se olha para animais de pequeno porte como os roedores. No entanto, nos mamíferos de maior porte, nem todos os tecidos normais são uniformemente vascularizados e/ou altamente vascularizados e nem todos os tumores são ma-

oritariamente hipóxicos. Essa heterogeneidade da vascularização e as características únicas de certos tecidos podem influenciar a viabilidade do tratamento com taxa de dose ultra-alta e até mesmo a ocorrência do efeito FLASH. De forma geral, as inconsistências observadas em tratamentos de mamíferos mais complexos e de maior porte indicam que o efeito FLASH deve ser dependente dos seguintes fatores: volume irradiado, tipo de tecido irradiado e dose [20].

Outro detalhe importante sobre a hipótese acima é que ela ainda não é capaz de explicar as respostas imunomoduladoras observadas, por exemplo, no estudo a seguir.

S. Shukla et al. no trabalho *"Ultra-high dose-rate proton FLASH improves tumor control"* (Taxas de dose ultra-altas de FLASH com prótons melhoram controle tumoral) [21], investigaram e compararam os resultados de tratamentos com FLASH (FLASH-RT) e tratamentos convencionais (CONV-RT), ambos com feixe de prótons. A equipe utilizou o modelo ortotópico de Carcinoma Pulmonar de Lewis ⁵ e o implantou em roedores, que foram irradiados 15 dias após a implantação. Posteriormente, as amostras do tecido foram coletadas no quinto e no oitavo dia após a exposição. Um feixe de transmissão ⁶ monoenergético de 244 MeV foi utilizado para entregar 1 Gy/s de taxa de dose convencional. Para entregar 60 Gy/s, foi utilizado um feixe de transmissão monoenergético de 250 MeV.

É importante destacar que a preocupação principal desse estudo é analisar a viabilidade da FLASH-RT com prótons em tratar câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), pois, mesmo com o aumento da precisão e os avanços de novas tecnologias como a IMRT (Radioterapia de Intensidade Modulada), os feixes de elétrons e fótons irradiam um volume considerável de tecido pulmonar, que é muito radiossensível.

Como resultado imunomodulador, o estudo apontou uma maior infiltração de células T citotóxicas CD8+ nas células tumorais e uma menor quantidade de células imunossupressoras Treg após o tratamento com FLASH-RT em relação ao grupo de controle e à CONV-RT. O volume dos tumores após FLASH-RT e CONV-RT diminuiu em escalas semelhantes. No entanto, em ambos os grupos de tecidos coletados 5 e 8 dias após a irradiação, foram identificadas menos células tumorais nos volumes irradiados com FLASH-RT em relação aos irradiados com CONV-RT. Além disso, ao realizarem a técnica de coloração para identificarem os focos nucleares dos marcadores γ H2AX, que são indicadores de danos ao DNA, observaram uma maior porcentagem de focos de γ H2AX nos tumores irradiados por FLASH-RT em relação aos irradiados por CONV-RT. Isso implica que houve mais danos ao DNA das células tumorais irradiadas por FLASH-RT.

Ademais, o estudo investigou a quantidade de macrófagos pró-tumorais tipo M2, que possuem marcadores de superfície celular CD163, e de anti-tumorais tipo M1, que expressam síntese de óxido nítrico induzida (iNOS). Em seguida, o estudo analisou a relação entre a quan-

⁵O Carcinoma Pulmonar de Lewis é um modelo de câncer de pulmão de crescimento rápido, muito utilizado em experimentos em laboratórios.

⁶O feixe de transmissão atravessa o paciente e a dose depositada é a da região do platô do gráfico, enquanto o Bragg Peak não é utilizado. Isso serve para driblar o problema de que não é possível, ainda, realizar o Spread-Out Bragg Peak com FLASH-RT.

tidade de macrófagos à quantidade de células T CD3+ associadas aos tumores. Foi observado que em ambas as modalidades (FLASH e CONV) houve um aumento de macrófagos tipo M1 e uma redução de macrófagos tipo M2 proporcionais ao aumento de células T CD3+ infiltradas, o que significa que o aumento de macrófagos M1 facilitou a infiltração das células defensoras nos tumores.

Por fim, o estudo analisou a ativação da via PD-1/PD-L1 ⁷ nos tumores, que é um mecanismo para inibir a atividade citotóxica das células T, e observou uma redução da ativação dessas vias nas amostras de FLASH e CONV. No entanto, a redução foi muito maior nos tumores irradiados por FLASH, a indicar que ela foi mais eficiente em reduzir a atividade imunossupressora das células de câncer.

2.5 TECNOLOGIAS E PROJETOS PARA REALIZAÇÃO DE TRATAMENTOS FLASH

Sabe-se que o efeito FLASH pode ser reproduzido com feixes de elétrons, prótons e raios X, que são os mais utilizados na radioterapia. No entanto, cada um desses feixes possui suas vantagens e desvantagens devido à sua interação com a matéria e à forma como cada um é produzido para o contexto clínico [20].

Os elétrons, por depositarem a maior parte de sua energia na superfície ao interagirem com a matéria, são ideais para o tratamento de tumores superficiais, como foi o caso do primeiro paciente, que tinha um câncer cutâneo de células T (tipo de câncer de pele) e foi tratado com um feixe de elétrons. No entanto, há projetos e pesquisas que visam o uso de VHEE (*Very High Energy Electrons*) para o tratamento de tumores profundos. Em termos de viabilidade tecnológica, a produção de feixes de elétrons de alta energia para fins radioterápicos é possível por meio de modificações em Aceleradores Lineares (LINACs), que são mais comumente utilizados em hospitais, apesar de seu acesso a essa tecnologia ainda ser limitado.

Os prótons, por possuírem uma grande capacidade de penetração e depositarem a maior parte de sua energia no pico de Bragg, seriam a opção ideal para o tratamento de tumores profundos. Para a produção de feixes de prótons na faixa de energia do efeito FLASH, são necessárias modificações nos ciclotrons e síncrotrons que aceleram os prótons. No entanto, a viabilidade financeira dessas máquinas é extremamente baixa, visto que são exorbitantemente caras e ocupam um espaço proporcional ao seu preço. Portanto, seu acesso seria restrito aos poucos países que já possuem essas máquinas de radioterapia com prótons.

Os raios X, por possuírem uma maior penetração do que os elétrons, são interessantes para o tratamento de tumores mais profundos. Pelo lado financeiro, o tratamento de tumores profundos com radioterapia FLASH com raios X seria muito mais atrativo e acessível do que com prótons. Entretanto, sua viabilidade tecnológica é muito baixa, pois os LINACs devem

⁷As células normais possuem uma proteína em sua superfície (PD-L1) que funciona como uma "chave" que, ao ser ligada à sua "fechadura" (PD-1), situada nas células T, transmite à célula de defesa um sinal inibitório. O problema é que as células cancerígenas utilizam esse mecanismo para se "esconder" do sistema imunológico.

gerar feixes de elétrons com fluência ao menos 1000 vezes maior do que a dos feixes em taxas de dose convencionais, visto que menos de 5% da energia do feixe de elétrons se transforma em raios X de freamento, e o alvo de conversão deve suportar esse aumento drástico de energia. Dessa forma, os prótons se sobressaem aos raios X quanto à viabilidade tecnológica e os elétrons também se mostram promissores, até mesmo para tumores profundos.

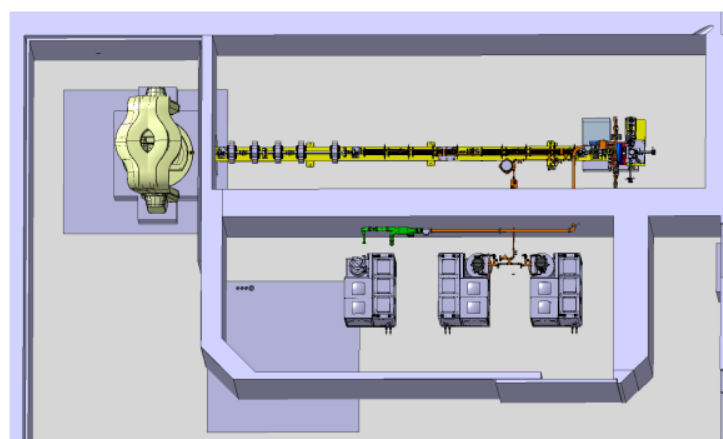
Tendo em vista que ainda existem limitações tecnológicas para a condução de estudos mais avançados e até mesmo para o uso clínico, apresentam-se a seguir alguns dos projetos que estão em desenvolvimento e visam a uma maior segurança e precisão nos novos tipos de tratamento, em especial, na FLASH-RT.

2.5.1 DEFT

A *Deep Electron FLASH Therapy* (DEFT) [22] é um projeto de uma máquina de radioterapia capaz de produzir elétrons de energia muito alta (VHEE) (100-250 MeV) para o tratamento de tumores profundos com taxas de dose ultra-altas (UHDR). O projeto surge como uma solução para o problema da produção de VHEE em Aceleradores Lineares (LINACs) convencionais (6-25 MeV). Baseado na tecnologia de radiofrequência (RF) de banda X (8-12 GHz) utilizada pelo CERN (Organização Europeia para Pesquisa Nuclear) em seus colisores lineares, o projeto possibilitará a criação de uma máquina mais compacta capaz de acelerar feixes à pelos menos 100 MeV de energia.

O comprimento do injetor do LINAC, onde o feixe é produzido, até a saída do feixe é de aproximadamente 15 m. A planta baixa do projeto cobre 900 m² e será construída em dois níveis. Além disso, o paciente será posicionado verticalmente e, ligado à estrutura de suporte do paciente, haverá um scanner para tomografia computadorizada (CT) para obter imagens do paciente, a fim de garantir maior segurança ao tratamento. É importante destacar que, inicialmente, o projeto prevê de um único feixe, mas com espaço para futuros aprimoramentos, como múltiplos feixes.

Figura 2.26: Visão zenital do LINAC e da sala de tratamento.



Fonte: C. Rossi et al. [22].

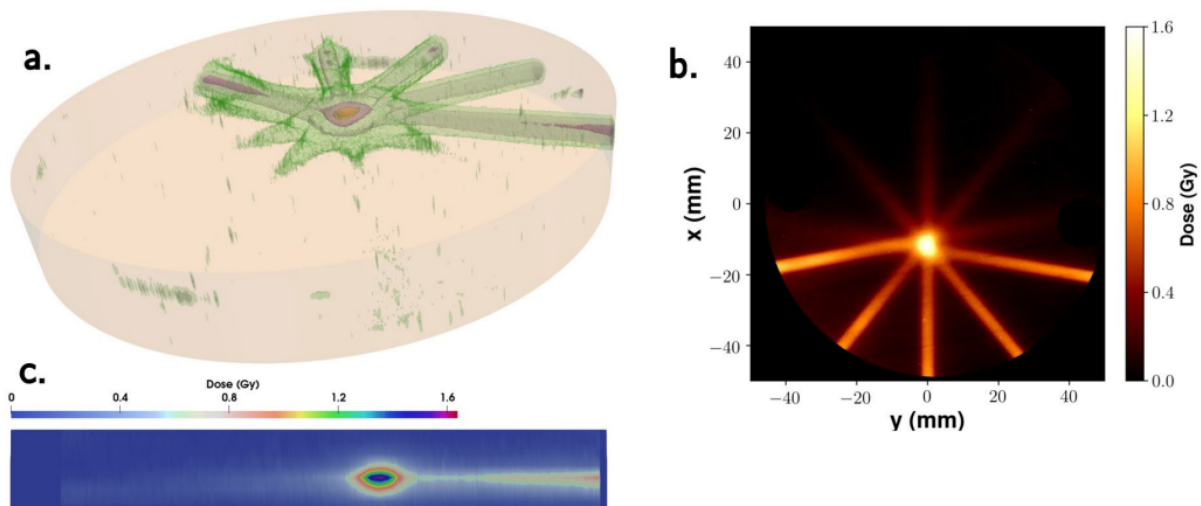
2.5.2 LWFA

Enquanto os LINACs utilizam uma tecnologia de RF para acelerar os elétrons, alguns estudos exploram a possibilidade de substituir essa tecnologia por outra que utiliza um laser. O argumento principal a favor do desenvolvimento dessa nova tecnologia é a maior compactidade do equipamento, visto que a distância necessária para produzir VHEE seria da escala de centímetros (cm).

A Aceleração Laser-Wakefield (LWFA) consiste no disparo de um pulso ultracurto de um laser poderoso em um gás. Quando isso acontece, a força ponderomotiva do laser, que empurra as partículas da região de luz do laser mais intensa para a menos intensa, empurra os elétrons para frente enquanto os íons, que são mais pesados, ficam para trás. Essa separação de cargas cria uma "bolha", ou um *Wakefield* (campo de ondas), na qual os elétrons surfam e são acelerados [23].

Em 2004, J. Faure et al. [23] produziram um artigo que mostrou ser possível produzir feixes de elétrons quase monoenergéticos (170 ± 20 MeV) e de alta qualidade com lasers, o que até então não era possível, visto que os feixes produzidos por aceleração à laser tinham um espalhamento de energia severo (geralmente de 100%), o que tornava seu uso clínico inviável. Após conduzirem experimentos e realizarem simulações, os pesquisadores chegaram à conclusão de que o uso de pulsos de laser com comprimento $c\tau$ (c é a velocidade da luz e τ é o período do pulso) menor que o comprimento de onda λ_p do plasma favorece a produção de feixes monoenergéticos e de alta qualidade. Dessa forma, caso os parâmetros do laser e do plasma (densidade) sejam definidos corretamente, a LWFA se torna confiável.

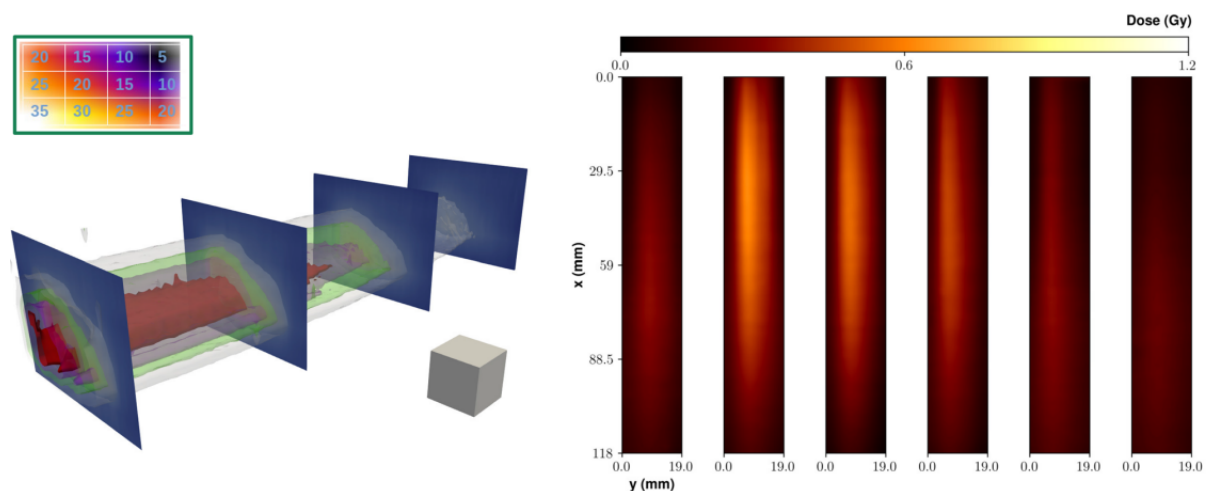
Figura 2.27: Simulação de múltiplos feixes com método Monte Carlo em um fantoma (a) composto por finos discos (2 mm de espessura) de polycarbonato. (a) Superfícies de isodose: verde: 0,2 Gy; cinza: 0,4 Gy; rosa: 0,8 Gy; amarelo: 1,2 Gy; vermelho: 1,4 Gy. (b) Plano YX ao longo do eixo z, na posição do feixe. (c) Plano XZ ao longo do eixo y, na posição do centro do campo central.



Fonte: L. Labate et al. [24].

Já um estudo mais recente, de 2020, de L. Labate et al. [24], investigou a viabilidade do uso de VHEE produzidos por LWFA para a radioterapia por meio de simulações com o método Monte Carlo e a biblioteca GEANT4. Especificamente, esse estudo investigou a dosimetria de feixes guiados por laser em simulações de feixe único, de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) e de irradiação com múltiplos feixes, como visto nas Figuras 2.27 e 2.28. Segundo os autores, uma planta baixa de uma máquina de radioterapia cujo sistema de aceleração é de plasma/laser seria de aproximadamente 10 m^2 (90 vezes menor que o DEFT), detalhe que oferecería melhor compactidade e custo-benefício. Por fim, o estudo concluiu que, ainda que os parâmetros de LWFA devam ser melhor definidos, a modalidade se apresenta pronta para estudos pré-clínicos.

Figura 2.28: Quadro no canto superior esquerdo: número de feixes irradiados em uma matriz 3×4 de posições; a distância entre as posições é de 3 mm. Imagem à esquerda: superfícies de isodose para valores de dose selecionados no experimento de Intensidade Modulada (IM). Vermelho: 1,0 Gy; rosa: 0,8 Gy; verde: 0,6 Gy; cinza: 0,4 Gy. Um cubo de 5 mm de lado é representado como referência espacial. Imagem à direita: mapas 2D da distribuição da dose coletada em cada filme radiocrômico. A distância entre camadas adjacentes é de 2 mm.



Fonte: L. Labate et al. [24].

2.5.3 PHASER

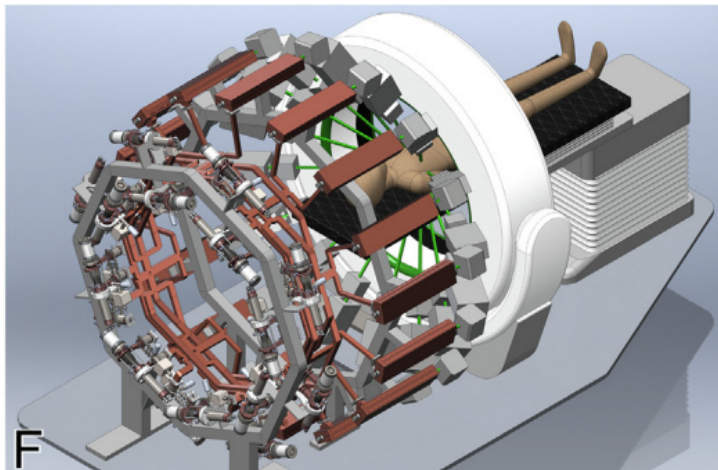
O PHASER (*Pluridirectional High-energy Agile Scanning Electronic Radiotherapy*) [25] é um projeto de uma máquina inovadora para tratamentos clínicos de radioterapia FLASH. Ela é desenvolvida em conjunto pela *Indiana University School of Medicine*, *SLAC National Accelerator Laboratory* e *Stanford University School of Medicine*. Seu principal objetivo é construir uma máquina de radioterapia capaz de entregar doses ultra-altas ($\geq 40 \text{ Gy/s}$) de raios X e até mesmo de VHEE, além de oferecer compactidade, segurança e tratamento de intensidade modulada.

A grande limitação das máquinas convencionais para realizar tratamentos mais avançados, como IMRT, em radioterapia FLASH é que elas usufruem de artifícios mecânicos, como os

colimadores de múltiplas lâminas (MLC) e os braços mecânicos que rotacionam o feixe. Esses mecanismos não são capazes de se ajustar para uma modalidade tão rápida assim. Portanto, um dos detalhes mais interessantes do projeto é a distribuição de saídas de feixes não coplanares. São 16 saídas que possuem um alvo de conversão em cada e são direcionadas de forma que suas direções pertençam à superfície de um cone cujo ponto máximo pertence ao mesmo isocentro do equipamento de tomografia computadorizada (CT) utilizado para monitorar a qualidade do feixe e andamento do tratamento.

Além disso, os LINACs convencionais são limitados por seu sistema de RF ineficiente em altos gradientes. De acordo com alguns estudos, descobriu-se que a queda na eficiência e o aumento da perda de energia deviam-se aos altos picos de campos magnéticos nas superfícies da estrutura de aceleração. Esses campos provocam excitação e até mesmo ionização dos materiais, o que causa um aumento drástico de temperatura nos componentes. No sistema de aceleração DRAGON (*Distributed RF-coupling Architecture with Genetically Optimized cell design*), a geometria das células de aceleração foi otimizada para minimizar os picos de campo magnético nos materiais. Isso causou grande impacto na eficiência do sistema de aceleração, que foi de 80% comparada a 18% (RF banda S) e a 45% (RF banda X), ou seja, mais energia foi destinada ao feixe e houve menos perdas em forma de calor.

Figura 2.29: Renderização conceitual do sistema integrado do PHASER.

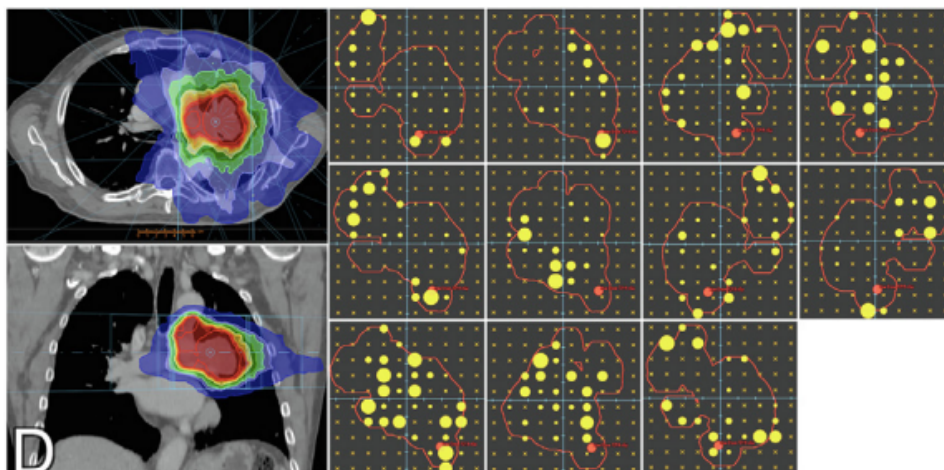


Fonte: Maxim et al. [25].

Para que o sistema de aceleração funcionasse e fosse condizente com as estruturas de máquinas atuais, foram desenvolvidas fontes de potência de RF compactas, potentes e que operam em voltagens moderadas, chamadas klystrinos. O sistema integrado da máquina consiste, então, em 16 klystrinos (entradas) e 16 LINACs (saídas). Para descartar a necessidade de um braço mecânico e conferir maior conformidade de dose no tratamento, a *RF phased-Array Power Distribution (RAPiD) network* é uma rede de distribuição de energia por matriz de fase que direciona a potência de todos os 16 klystrinos para qualquer uma das 16 saídas (LINACs) por vez. Dessa forma, quando um LINAC atira seu feixe, o RAPiD transfere a potência para o LINAC seguinte em menos de 300 nanossegundos e assim por diante.

Para o tratamento de intensidade modulada, o estudo desenvolveu o *Scanning Pencil-beam High-speed Intensity-modulated X-ray source (SPHINX)*. O SPHINX é um sistema capaz de modular o formato do feixe e a sua entrega. Primeiramente, o feixe de elétrons é direcionado eletromagneticamente e atinge um alvo de conversão extenso (como uma placa), onde há produção de raios X. Então, os raios X atravessam canais específicos de um bloco de tungstênio no local em que ocorreu a interação com o alvo de conversão, formando feixes de raios X extremamente finos que irradiarão o tumor (*pencil-beam*). A intensidade desses feixes é modulada pela intensidade do feixe de elétrons que interagiu com aquele ponto específico no alvo de conversão. Dessa forma, o PHASER soluciona a inviabilidade do uso de um colimador de múltiplas lâminas. O foco desse projeto é para tratamentos com raios X de alta voltagem. No entanto, os autores deixaram clara a possibilidade de um PHASER de segunda geração para o tratamento com VHEE (100-200 MeV).

Figura 2.30: Simulação de planejamento IRMT com base no sistema SPHINX com cálculo de dose com método Monte Carlo. Plano de tratamento para câncer pulmonar avançado. Plano de isodose e vista da atuação de cada um dos 11 LINACs utilizados.



Fonte: Maxim et al. [25].

2.6 FUTURO DA RADIOTERAPIA FLASH

Até o momento, percebe-se que muitos estudos pré-clínicos devem ser conduzidos para investigar a ocorrência do efeito protetivo FLASH nos demais tecidos, as janelas terapêuticas da modalidade, os protocolos de dosimetria e o mecanismo por trás desse efeito.

Por um lado, a FLASH-RT e seus benefícios em relação à CONV-RT foram bem observados em diversos experimentos com murinos — com destaque para o estudo de V. Favaudon et al. [8] com feixes de elétrons, de Shukla et al. [21] com feixes de prótons — e até mesmo com miniporcões. Por outro lado, os resultados não foram satisfatórios no tratamento de câncer oral de caninos, o qual resultou em osteonecrose severa. Isso imediatamente levantou questões acerca da universalidade do efeito e de suas limitações quanto aos diferentes tipos de tecidos.

De fato, uma das grandes barreiras para o avanço da FLASH-RT é a maior complexidade e heterogeneidade dos sistemas humanos. Portanto, muitos estudos ainda serão necessários para investigar a sua viabilidade clínica e possíveis protocolos de dosimetria para uma maior segurança do tratamento [26].

Sobre o mecanismo do efeito FLASH, a hipótese do sequestro de radicais livres e da depleção de oxigênio ainda não explica as evidências imunomoduladoras provocadas por tratamentos com UHDR [21]. Além disso, existe uma certa desconfiança quanto à depleção de oxigênio ser o fator decisivo para o efeito FLASH, visto que, em mamíferos de maior porte, como os humanos, os níveis de oxigenação nos tecidos saudáveis e, até mesmo no volume tumoral, não são necessariamente homogêneos, devido a diferentes níveis de vascularização. Portanto, o mecanismo por trás do efeito FLASH ainda não é completamente compreendido.

As máquinas em uso atualmente capazes de produzir feixes de UHDR são dedicadas aos estudos pré-clínicos. Nesse viés, os novos avanços tecnológicos e os novos projetos de máquinas para a FLASH-RT são notáveis, mas ainda existem desafios, principalmente quanto à FLASH-RT com prótons. Os principais problemas envolvem a capacidade de acompanhar a dosimetria do tratamento em tempo real, visto que as câmaras de ionização são completamente saturadas com UHDR, e o monitoramento por imagem, devido à curta duração do tratamento. A FLASH-RT com prótons tem sua potencialidade limitada pelo tempo de tratamento com UHDR, pois a modulação do feixe para o uso de técnicas como o *Spread-Out Bragg Peak* exige um tempo maior do que a duração da FLASH-RT. Para contornar temporariamente esse detalhe, utiliza-se o *pencil-beam scanning*, pois, assim, é possível tratar todo o volume tumoral com maior precisão. No entanto, isso significa que não há proveito da grande vantagem do pico de Bragg, que é concentrar toda a dose no tumor, sem radiação de saída [27].

Y. Di et al. [20] sugerem a implementação de inteligência artificial para reajustes de tratamento, previsão de zonas de hipóxia transitória e otimização do feixe em períodos de tempo curtos. Além disso, os autores ressaltam a possibilidade de personalizar o tratamento dos pacientes com base nos níveis de oxigenação de seus tecidos, a fim de maximizar a eficácia do efeito FLASH e minimizar os efeitos colaterais.

3 METODOLOGIA

Seguindo com o objetivo de explorar a hipótese do sequestro de radicais livres e da depleção de oxigênio, foram conduzidas simulações computacionais com método Monte Carlo, com o programa TOPAS e a sua extensão TOPAS-nBio. Essas simulações analisaram o consumo de O_2 e a cinética de produção de H_2O_2 em três diferentes concentrações de O_2 para dois tipos de feixe, um de elétrons e outro de prótons, a fim de analisar um dos possíveis mecanismos biológicos do efeito FLASH.

3.1 MONTE CARLO

Monte Carlo é o nome que se deu à uma classe de métodos matemáticos que foram primeiramente usados pelos cientistas durante o Projeto Manhattan, responsável pelo desenvolvimento das primeiras bombas atômicas. Esses métodos matemáticos baseavam-se na invenção de jogos de azar cujo comportamento e resultados poderiam ser aplicados para o estudo de diversos fenômenos [28].

Um método pertencente a essa classe é definido pelo uso deliberado de números aleatórios que têm estrutura estocástica, isto é, cuja evolução de seus estados é determinada por eventos completamente aleatórios e independentes. Assim, os dados convergem para um resultado, de forma que, quanto mais dados são gerados, mais precisa é essa aproximação.

O exemplo mais simples de um método como este é o cálculo aproximado de π a partir da área de uma circunferência de raio r inscrita em um quadrado de lado $2r$. Para este cálculo, deve-se colocar, aleatoriamente, pontos na região do quadrado e, então, a probabilidade $P(n)$ de qualquer ponto ser encontrado dentro da circunferência é

$$P(n) = \frac{\pi r^2}{4r^2} = \frac{\text{nº de pontos dentro}}{\text{nº total de pontos}} \quad (3.1)$$

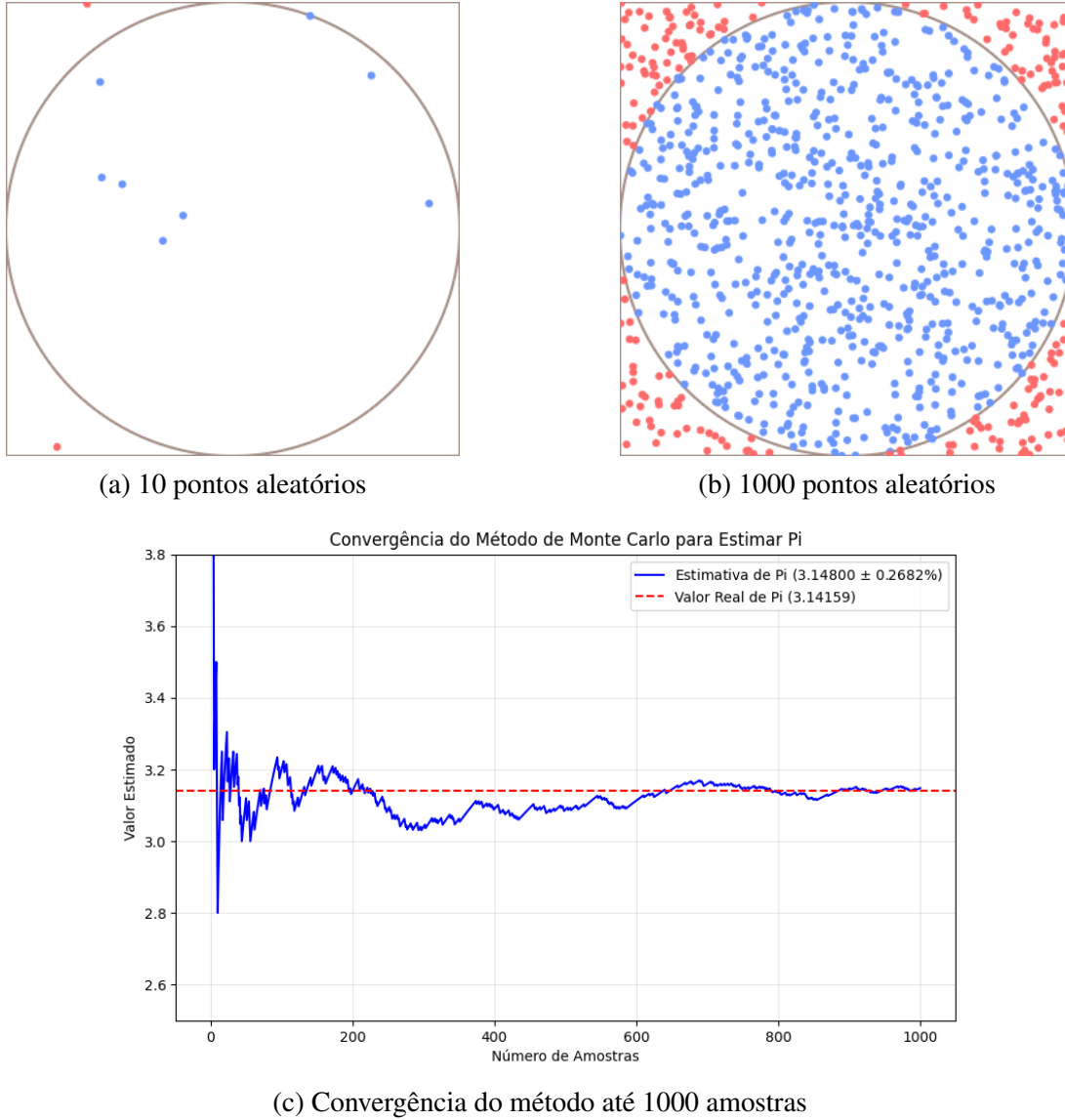
Assim, a aproximação de π será dada por

$$\pi = P(n) \cdot 4 \quad (3.2)$$

No entanto, o resultado não será satisfatório caso sejam posicionados apenas 10 pontos, por exemplo. Da mesma forma que em experimentos físicos quanto mais medidas são realizadas, menor é o desvio padrão, quanto mais eventos aleatórios forem considerados ou simulados, mais o resultado convergirá para o valor verdadeiro de π . Esse é o princípio básico de um método Monte Carlo. A Figura 3.1 mostra esse exemplo para 10 pontos e para 1000 pontos.

Para a física de radiações, o método Monte Carlo é utilizado de forma que a ocorrência de eventos físicos e químicos é regida por modelos matemáticos da probabilidade de interações no meio. No entanto, isso não faz com que o sistema perca sua característica de evolução estocástica, visto que os eventos de uma sequência de interações físicas são completamente independentes entre si. A aleatoriedade é preservada, mas com as probabilidades modeladas a partir de métodos e resultados experimentais.

Figura 3.1: Estimativa de π pelo método Monte Carlo. Em (a) e (b), as distribuições espaciais de pontos. Em (c), a convergência do valor estimado em função do número de amostras (estimativa final de $3,14800 \pm 0,2682\%$, com diferença relativa ao esperado de $0,2040\%$).



Fonte: Elaborado pelo autor.

3.2 SIMULAÇÕES

As simulações foram feitas com o programa TOPAS, que é baseado no GEANT4, e a sua extensão TOPAS-nBio. Para as simulações, foi utilizada uma máquina de especificações: CPU Ryzen 9 5950X 16 núcleos, GPU RTX 3060 12 Gb e RAM 128 Gb; e programas: Ubuntu 24.04 LTS, TOPAS 4.0 com extensão nBio 4.0, geant4 v11.1.3.

Para simular o efeito FLASH e observar a depleção de oxigênio, a simulação foi separada em duas partes: o espaço de fase e a radiólise. A simulação do espaço de fase teve como objetivo simular 10 milhões de partículas para obter o espectro de energia do feixe e gerar um

espaço de fase com as informações das partículas (carga, massa, momento e posição) em uma profundidade desejada. Então, com esse espaço de fase, irradiou-se uma caixa d'água micrométrica para gerar produtos de radiólise, calcular o valor G (número de espécies químicas geradas a cada 100 eV depositados no meio) para os produtos das reações das Tabelas 3.1, 3.3 e 3.2, bem como analisar o consumo de O_2 e a cinética de produção de H_2O_2 no meio.

A divisão em uma parte macroscópica e outra microscópica foi feita para manter maior fidelidade aos protocolos clínicos de dosimetria da IAEA (*International Atomic Energy Agency*) adotados pela Agência Nacional de Segurança Nuclear (ANSN). Nesse sentido, foram irradiados feixes em cubos macroscópicos de água, com uma distância fonte-superfície de 100 cm, para analisar a dose em pontos no volume. A ideia principal era apenas obter os dados do espectro de partículas que depositam dose no eixo central na máxima dose. Portanto, o campo de irradiação de $5 \times 5 \text{ cm}^2$, que é diferente do padrão estabelecido pelos protocolos ($10 \times 10 \text{ cm}^2$), foi utilizado para obter os resultados de espectro desejados com um tempo de máquina otimizado.

Ademais, ao simular nível macroscópico, é possível capturar um espaço de fase de um feixe com maior precisão estatística, visto que mais partículas seriam registradas ali do que se a simulação fosse baseada em uma estatística de pequenas quantidades de partículas atingindo diversos microfantomas de água com várias reações químicas ocorrendo. Isso implicaria um tempo de máquina desnecessariamente alto, tendo em vista que, para obter resultados mais precisos, seriam necessários muitas microfantomas e, em seguida, seria necessário calcular a média dos valores G obtidos em todos os microfantomas.

3.2.1 ESPAÇO DE FASE

A primeira simulação consiste em uma caixa d'água de dimensões $20 \times 20 \times 20 \text{ cm}^3$ em um mundo retangular de dimensões $40 \times 40 \times 200 \text{ cm}^3$. Dentro desse fantoma, há um bloco de dimensões $10 \times 10 \times 2 \text{ cm}^3$ cujo plano mais próximo da superfície irradiada registrava as informações das partículas desejadas (carga, massa, momento e posição) em uma área de $10 \times 10 \text{ cm}^2$. Foram simulados dois tipos de feixe: um feixe de prótons e outro de elétrons, nos quais ambos os feixes possuíam um campo de irradiação de $5 \times 5 \text{ cm}^2$, distribuição gaussiana de energia com desvio-padrão de 1%, e as fontes foram posicionadas a 100 cm da superfície do fantoma de água.

Para simular o feixe de elétrons, foi utilizado um feixe de 12 MeV; o plano do espaço de fase foi configurado para gravar as informações apenas dos elétrons com energia acima de 10 eV e foi estrategicamente posicionado em sua profundidade de máxima dose (3,4 cm). As imagens na Figura 3.2 mostram a configuração de geometria utilizada e o feixe de elétrons.

Figura 3.2: Imagens frontal (esquerda) e em perfil (direita) da simulação do espaço de fase para um feixe de elétrons de 12 MeV no TOPAS. Elétrons em vermelho.



Figura 3.3: Espectro do feixe de elétrons de 12 MeV na profundidade de máxima dose (3,4 cm). A soma da área do gráfico é igual a 1.

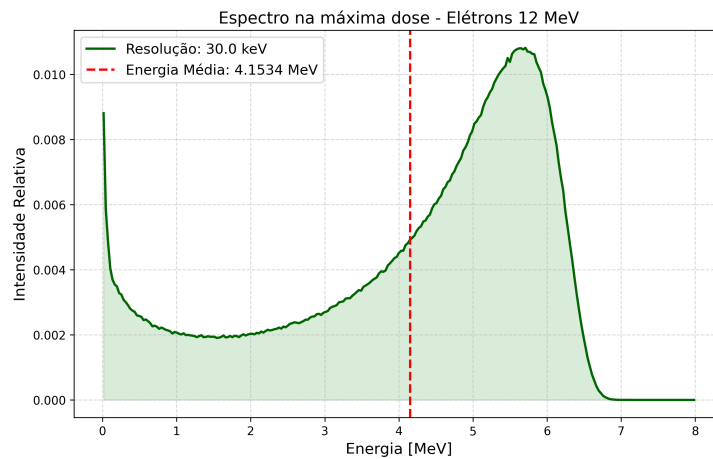


Figura 3.4: Mapa de isodose do feixe de elétrons de 12 MeV e campo 5 x 5 cm² na água.

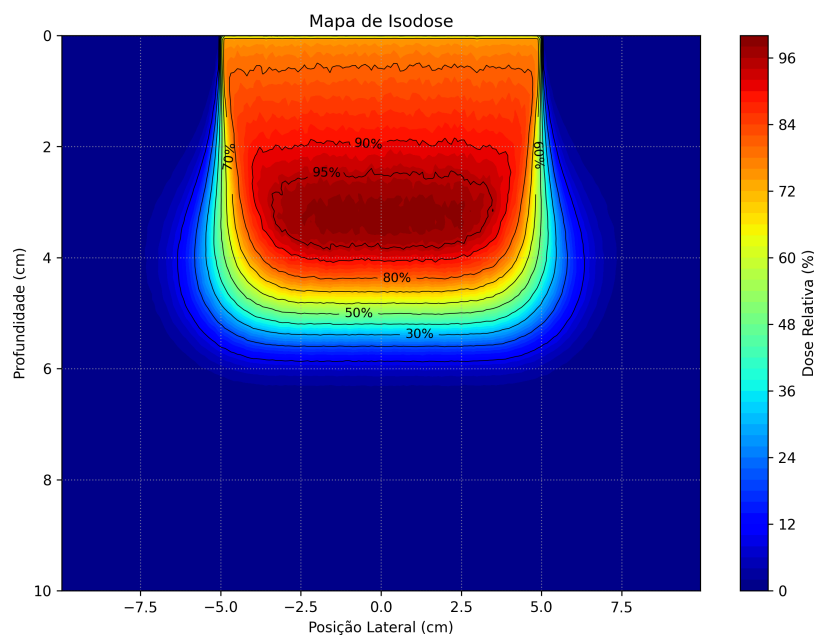
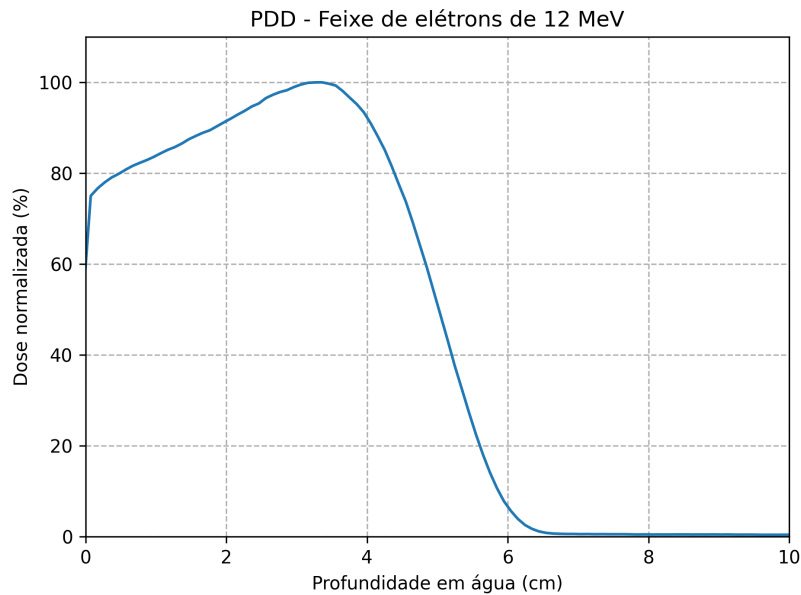


Figura 3.5: Gráfico da porcentagem de dose em profundidade (PDD) do feixe de elétrons de 12 MeV na água.



Para simular o feixe de prótons, foi utilizado um feixe de transmissão de 200 MeV; o plano do espaço de fase foi configurado para gravar as informações dos prótons e elétrons secundários (visto que também depositam energia significativa) com energia acima de 10 eV. O plano foi posicionado para capturar as informações em uma profundidade de 10 cm, definida para representar um exemplo de tumor profundo. As imagens na Figura 3.6 mostram a configuração de geometria utilizada e o feixe de prótons.

Figura 3.6: Imagens frontal (esquerda) e em perfil (direita) da simulação do espaço de fase para um feixe de transmissão de prótons de 200 MeV no TOPAS. Prótons em azul e elétrons em vermelho.

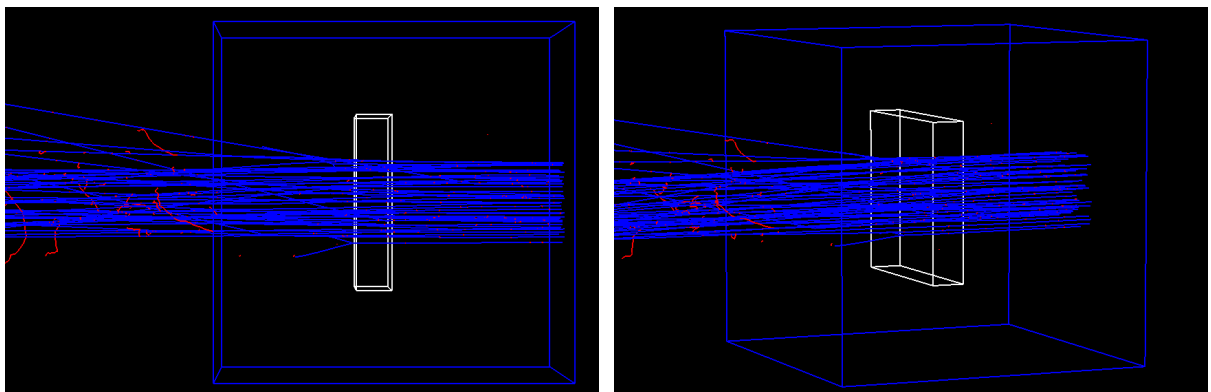
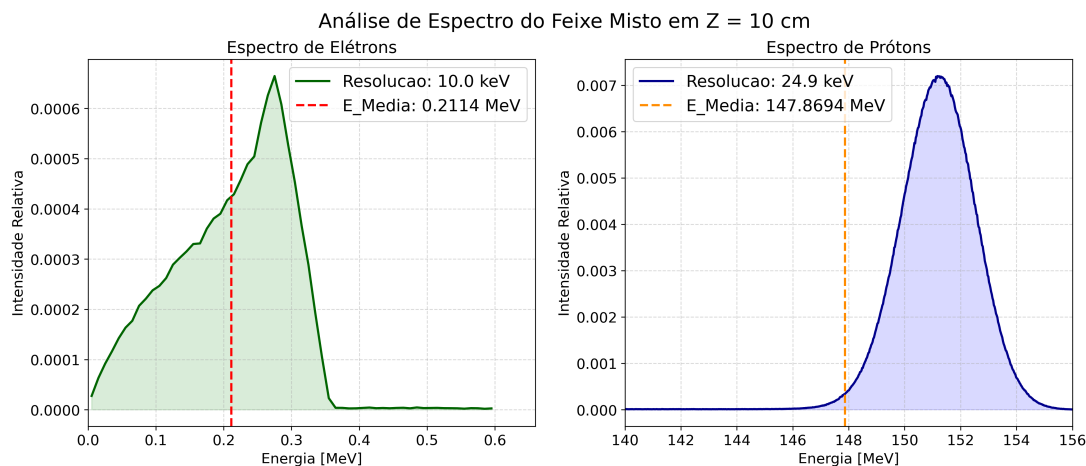


Figura 3.7: Espectro do feixe misto de prótons e raios delta (elétrons secundários). A soma da área dos dois gráficos é igual a um. A intensidade do espectro dos raios delta está relativa à ao feixe de prótons.



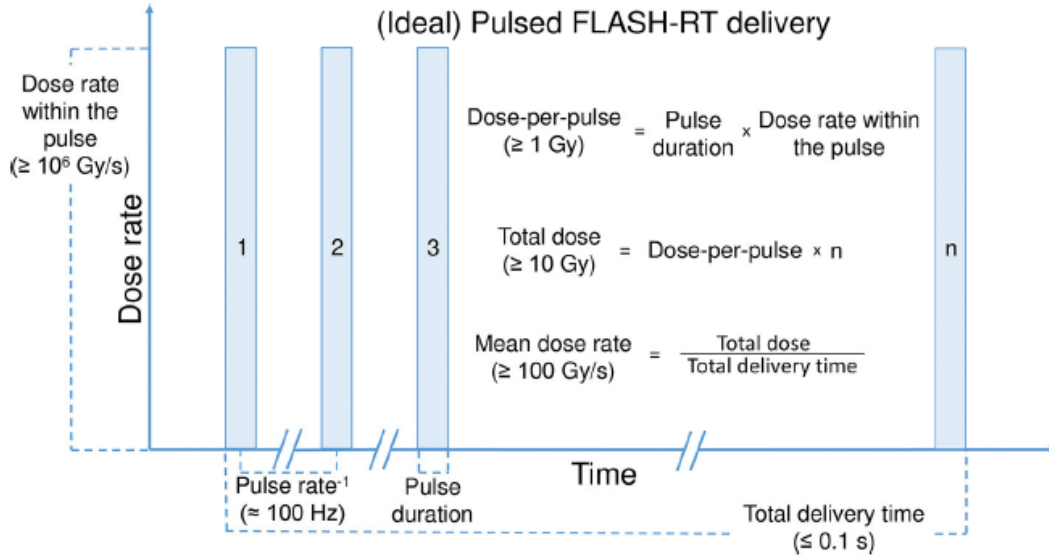
3.2.2 RADIÓLISE

Em seguida, utilizaram-se as informações das partículas gravadas e o programa TOPAS-nBio para irradiar uma caixa d'água de dimensões $3 \times 3 \times 3 \mu\text{m}^3$. Essa caixa consitui o próprio alvo da simulação e possui as mesmas dimensões do mundo. A fonte do feixe foi posicionada no plano da caixa, incidindo perpendicularmente sobre ela. Para simular as diferentes modalidades da radioterapia (CONV e FLASH), foi estipulada uma dose total e foram controlados o tempo de irradiação e os parâmetros dos pulsos.

A partir dos dados obtidos, foram gerados gráficos do consumo de O_2 e da produção de H_2O_2 . Os dados de consumo de O_2 não são calculados diretamente pelo programa em valores G; no entanto, eles podem ser obtidos indiretamente somando-se os valores G (ou rendimento químico da radiólise - quantidade de espécies químicas produzidas ou consumidas por unidade de energia absorvida pela radiação) dos produtos de todas as reações que consomem O_2 . Por outro lado, a produção de H_2O_2 foi obtida diretamente, apenas identificando a espécie química no fantoma. Foram utilizados três níveis de concentração distintos de oxigênio: $5 \mu\text{M}$, para simular um tumor hipóxico; $40 \mu\text{M}$, para simular um tecido normóxico; e $250 \mu\text{M}$, para simular um ambiente *in vitro*.

Os feixes, na simulação de radiólise, foram irradiados em pulsos discretos no tempo, conhecidos como pulsos de irradiação, como exemplificados na Figura 3.8. Fisicamente, isso ocorre porque o sistema de injeção de elétrons e prótons operam de forma pulsada. Cada pulso tem uma duração finita, chamada de tempo de pulso (τ), e o intervalo entre esses pulsos é determinado pela taxa de pulso (*pulse rate*).

Figura 3.8: Entrega (ideal) de FLASH-RT com pulsos. Um esquema da entrega de um feixe pulsado, especificando alguns parâmetros que parecem ser importantes para a indução do efeito FLASH.



Fonte: Joseph D. Wilson et al. [29].

As configurações de pulso foram as mesmas para o feixe de elétrons e para o feixe de prótons, tanto para as taxas de dose convencionais quanto para as taxas de dose ultra-altas. Foram utilizados 10 pulsos com distribuição uniforme em taxa de dose, com frequência de 100 Hz, de largura à meia-altura do pulso igual ao tempo de pulso.

Para uma melhor análise gráfica, converteu-se a unidade de medida original do valor G de [moléculas/100 eV] para [$\mu\text{M}/\text{Gy}$], em que M é a concentração molar. Como $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$ e o fantoma da radiólise continha água, a energia depositada por litro segue a relação $1 \text{ J/kg} = 1 \text{ J/L}$. Dado que $1 \text{ eV} = 1,6022 \cdot 10^{-19} \text{ J}$, em 1 Gy de energia absorvida, obtém-se a seguinte quantidade n de pacotes de 100 eV por litro:

$$n = \frac{1}{1,6022 \cdot 10^{-17}} \approx 6,2414 \cdot 10^{16} \left[\frac{\text{pacotes}}{\text{L}} \right] \quad (3.3)$$

Agora, para o cálculo do novo valor G (G') em $\mu\text{M}/\text{Gy}$, multiplica-se o fator G pela quantidade n e por 10^6 e divide-se o resultado pelo Número de Avogadro ($N_A = 6,0221 \cdot 10^{23} \text{ moléculas/mol}$):

$$G' = G \cdot \frac{6,2414 \cdot 10^{16} \cdot 10^6}{6,0221 \cdot 10^{23}} = G \cdot 0,10364 \left[\frac{\mu\text{M}}{\text{Gy}} \right] \quad (3.4)$$

Os valores G já são normalizados por dose total irradiada. Portanto, a comparação entre as modalidades e os níveis de oxigenação não depende da dose total das simulações individuais.

Para a simulação da radiólise, foram utilizadas as reações e taxas de reação descritas nas Tabelas 3.1, 3.2 e 3.3 com base no manuscrito de D-Kondo et al. [30].

Tabela 3.1: Lista das reações padrão do TOPAS para água líquida pura utilizadas para o cálculo dos valores G na simulação da radiólise. 1 M = 1 mol/dm³.

Índice	Reação	Taxa de reação (M ⁻¹ s ⁻¹)
R1	$H_3O^+ + OH^- \rightarrow H_2O$	$14,3 \times 10^{10}$
R2	$H^\bullet + H^\bullet \rightarrow H_2$	$7,8 \times 10^9$
R3	$H^\bullet + \bullet OH \rightarrow H_2O$	2×10^{10}
R4	$H + H_2O_2 \rightarrow \bullet OH$	9×10^7
R5	$H^\bullet + e_{aq}^- \rightarrow H_2 + OH^-$	$2,5 \times 10^{10}$
R6	$\bullet OH + \bullet OH \rightarrow H_2O_2$	$5,5 \times 10^9$
R7	$\bullet OH + e_{aq}^- \rightarrow OH^-$	3×10^{10}
R8	$H_2O_2 + e_{aq}^- \rightarrow OH^- + \bullet OH$	$1,1 \times 10^{10}$
R9	$e_{aq}^- + e_{aq}^- \rightarrow 2OH^- + H_2$	$5,5 \times 10^9$
R10	$e_{aq}^- + H_3O^+ \rightarrow H$	$2,3 \times 10^{10}$

Fonte: D-Kondo et al. [30].

Tabela 3.2: Reações extras para produção de H₂O₂ (Reações de fundo).

Índice	Reação	Taxa de reação (s ⁻¹)
RF1	$e_{aq}^- + H_3O^+ \rightarrow H$	$2,3 \times 10^{10}$
RF2	$H_3O^+ + OH^- \rightarrow H_2O$	$14,3 \times 10^{10}$
RF3	$HO_2 \rightarrow H^+ + O_2^-$	$8,05 \times 10^5$
RF4	$e_{aq}^- + O_2 \rightarrow O_2^-$	$1,9 \times 10^{10}$
RF5	$H + O_2 \rightarrow HO_2$	$2,1 \times 10^{10}$

Fonte: D-Kondo et al. [30].

Tabela 3.3: Lista das reações extra para a produção de H₂O₂ utilizadas para o cálculo dos valores G na simulação da radiólise. 1 M = 1 mol/dm³.

Índice	Reação	Taxa de reação (M ⁻¹ s ⁻¹)
RE1	$H_3O^+ + O_2^- \rightarrow HO_2$	5×10^{10}
RE2	$e_{aq}^- + O_2 \rightarrow O_2^-$	$1,9 \times 10^{10}$
RE3	$H + O_2 \rightarrow HO_2$	$2,1 \times 10^{10}$
RE4	$HO_2 + HO_2 \rightarrow H_2O_2 + O_2$	$8,3 \times 10^5$
RE5	$HO_2 + O_2^- \rightarrow H_2O_2 + O_2 + OH^-$	$9,7 \times 10^7$
RE6	$O_2^- + O_2^- \rightarrow H_2O_2 + O_2 + OH^-$	$4,9 \times 10^3$
RE7	$HO_2 + OH \rightarrow O_2 + H_2O$	6×10^9
RE8	$O_2^- + OH \rightarrow O_2 + OH^-$	$8,2 \times 10^9$
RE9	$e_{aq}^- + HO_2 \rightarrow H_2O_2 + OH^-$	2×10^{10}
RE10	$e_{aq}^- + O_2^- \rightarrow H_2O_2 + 2OH^-$	$1,3 \times 10^{10}$
RE11	$H + HO_2 \rightarrow H_2O_2$	$1,5 \times 10^{10}$
RE12	$H + O_2^- \rightarrow H_2O_2 + OH^-$	$1,8 \times 10^{10}$
RE13	$HO_2 + H_2O_2 \rightarrow OH + O_2$	5×10^{-1}
RE14	$O_2^- + H_2O_2 \rightarrow OH + O_2 + OH^-$	$1,3 \times 10^{-1}$
RE15	$OH + H_2 \rightarrow H + H_2O$	$4,3 \times 10^7$
RE16	$OH + H_2O_2 \rightarrow O_2^- + H_3O^+$	$2,7 \times 10^7$

Fonte: D-Kondo et al. [30].

Para a simulação de taxas de dose convencionais com o feixe de elétrons, utilizou-se uma dose total de 10 Gy, tempo de irradiação de 50 s e taxa de dose de 0,2 Gy/s, com um tempo de simulação química de 1 ps até 150 s após a irradiação. A escolha da taxa de 0,2 Gy/s baseou-se no tempo de máquina e no LINAC TrueBeam da Varian (Figura 2.25), cuja taxa de dose máxima para um feixe de elétrons é de 1000 UM/min (unidades monitoras por minuto) [7]. Considerando uma calibração da máquina de 1 cGy/UM, essa taxa máxima equivale a aproximadamente 0,167 Gy/s. Adicionalmente, a modelagem das taxas de dose ultra-altas envolveu uma dose total de 15 Gy, tempo de irradiação de 90 ms e taxa de dose de 166,67 Gy/s [19]. Para esta configuração, o tempo de simulação química estendeu-se de 1 ps até 75 s pós-irradiação. Em contrapartida, para configurar o feixe de prótons, um arranjo para as taxas convencionais foi estruturado com dose total de 20 Gy, tempo de irradiação de 50 s e taxa de dose de 0,4 Gy/s (conforme utilizado por Zhang et al. [31]), sendo o tempo de simulação de 1 ps até 150 s após

a irradiação. Por fim, o último cenário avaliado contemplou taxas ultra-altas com dose total de 25 Gy, tempo de irradiação de 192 ms e taxa de dose de 130 Gy/s [31]. Nesse caso, o tempo de simulação foi de 1 ps até 62,5 s após o término da irradiação.

4 RESULTADOS

Com os resultados obtidos das simulações de radiólise, foi possível explorar a depleção de O_2 e a cinética de produção de H_2O_2 sob três diferentes níveis de oxigenação: células *in vitro*, tecido normóxico e tumor hipóxico. As comparações entre as modalidades FLASH e CONV estão organizadas de acordo com a partícula primária. Os dados referentes ao feixe de elétrons encontram-se nas Figuras 4.1, 4.2 e 4.3. De forma análoga, os resultados para o feixe de prótons estão detalhados nas Figuras 4.4, 4.5 e 4.6. Em todas essas figuras, os painéis à esquerda representam o consumo de oxigênio, enquanto os painéis à direita ilustram a produção de peróxido de hidrogênio.

Figura 4.1: Gráficos de comparação entre FLASH e^- e CONV e^- do consumo de O_2 (esquerda) e da cinética de produção de H_2O_2 (direita) no ambiente *in vitro*. Linha cheia: FLASH e^- ; Linha tracejada: CONV e^- .

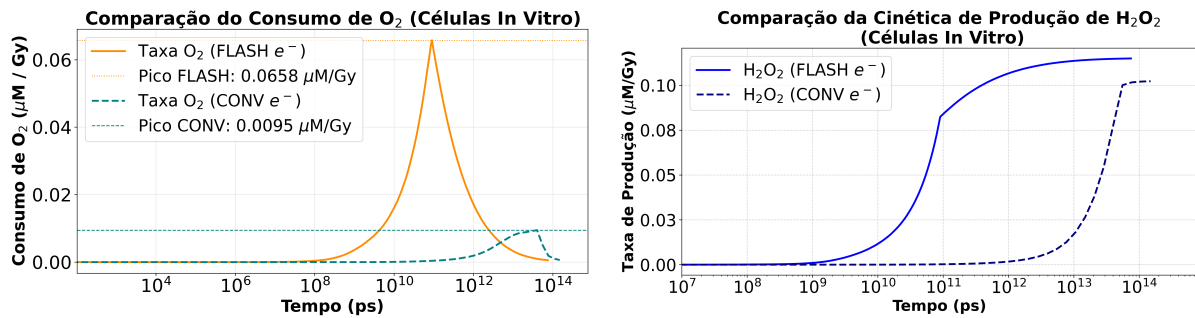


Figura 4.2: Gráficos de comparação entre FLASH e^- e CONV e^- do consumo de O_2 (esquerda) e da cinética de produção de H_2O_2 (direita) no ambiente normóxico. Linha cheia: FLASH e^- ; Linha tracejada: CONV e^- .

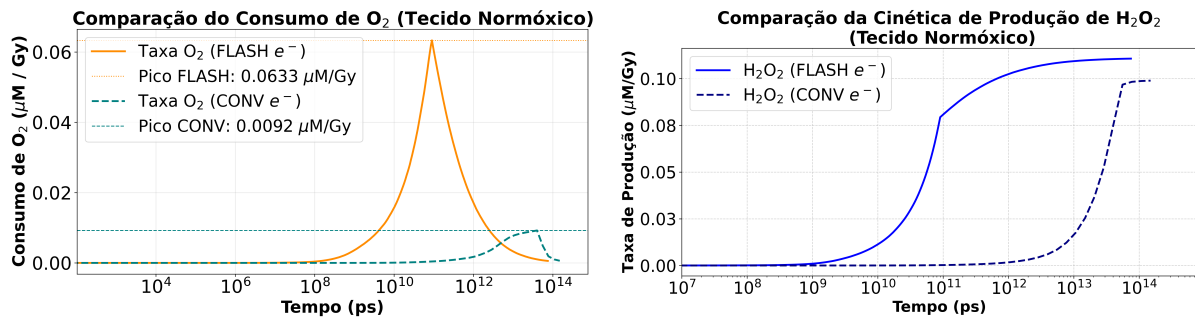


Figura 4.3: Gráficos de comparação entre FLASH e^- e CONV e^- do consumo de O_2 (esquerda) e da cinética de produção de H_2O_2 (direita) no ambiente hipóxico. Linha cheia: FLASH e^- ; Linha tracejada: CONV e^- .

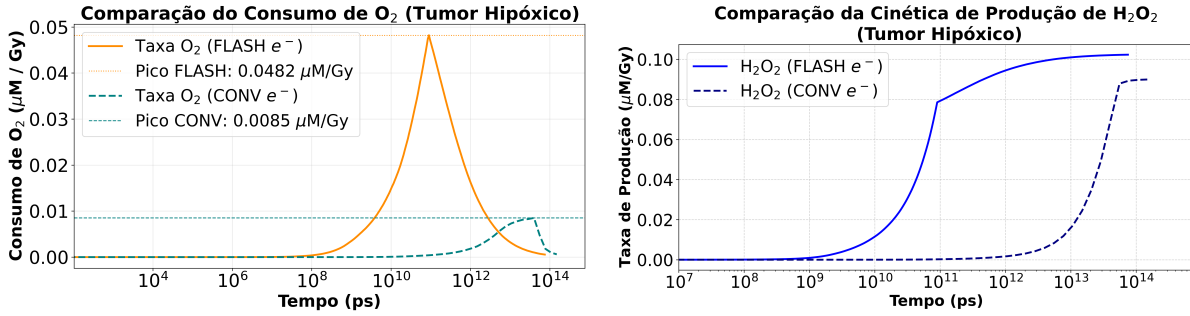


Figura 4.4: Gráficos de comparação entre FLASH próton e CONV próton do consumo de O_2 (esquerda) e da cinética de produção de H_2O_2 (direita) no ambiente *in vitro*. Linha cheia: FLASH próton; Linha tracejada: CONV próton.

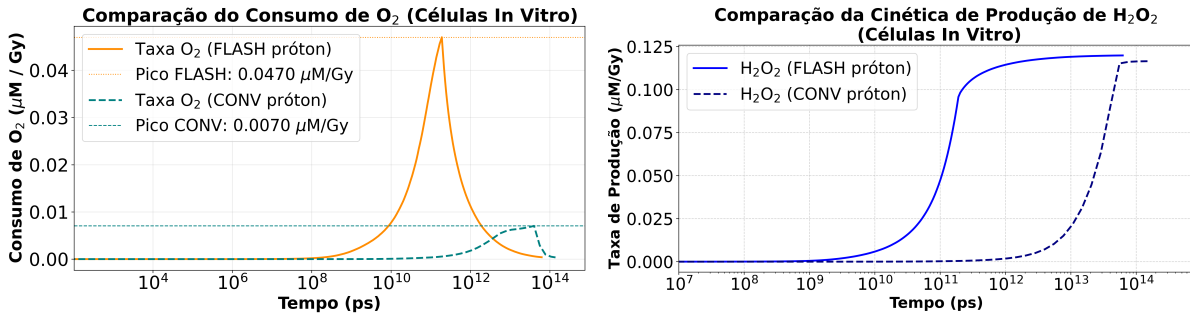


Figura 4.5: Gráficos de comparação entre FLASH próton e CONV próton do consumo de O_2 (esquerda) e da cinética de produção de H_2O_2 (direita) no ambiente normóxico. Linha cheia: FLASH próton; Linha tracejada: CONV próton.

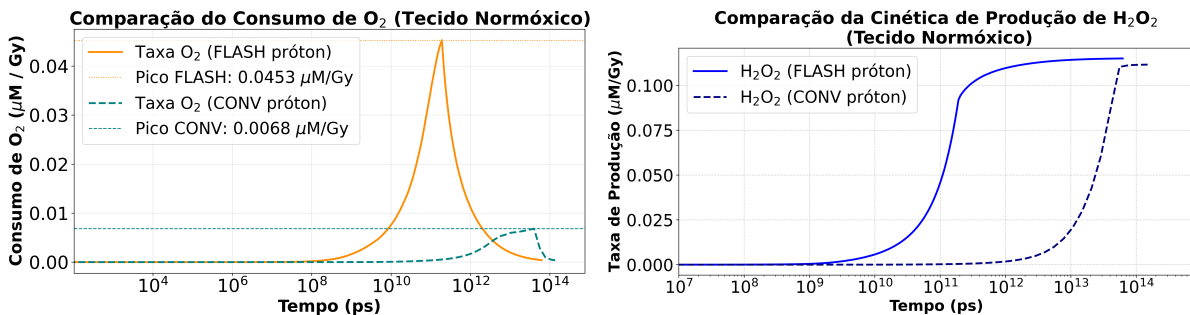


Figura 4.6: Gráficos de comparação entre FLASH próton e CONV próton do consumo de O_2 (esquerda) e da cinética de produção de H_2O_2 (direita) no ambiente hipóxico. Linha cheia: FLASH próton; Linha tracejada: CONV próton.

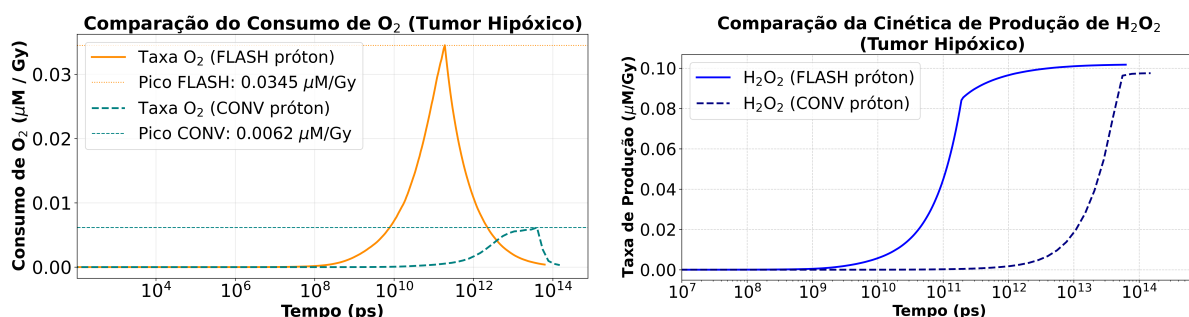
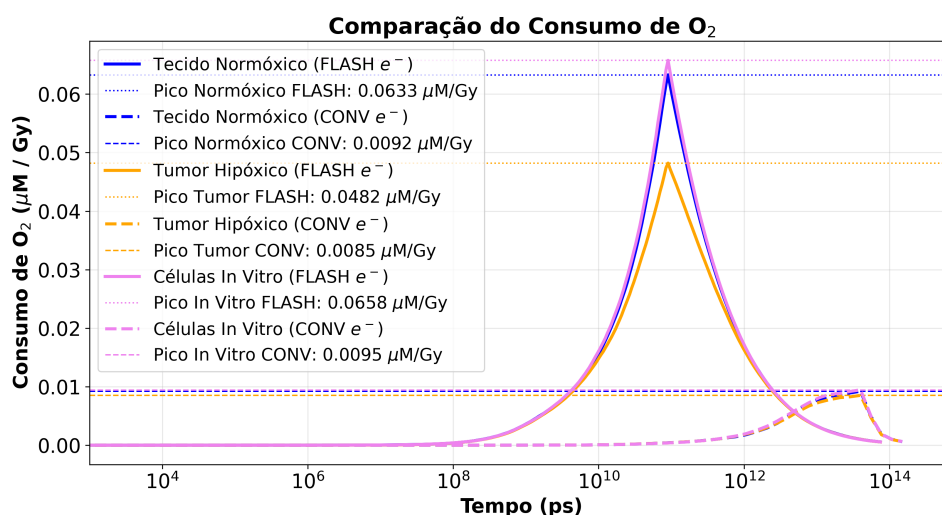
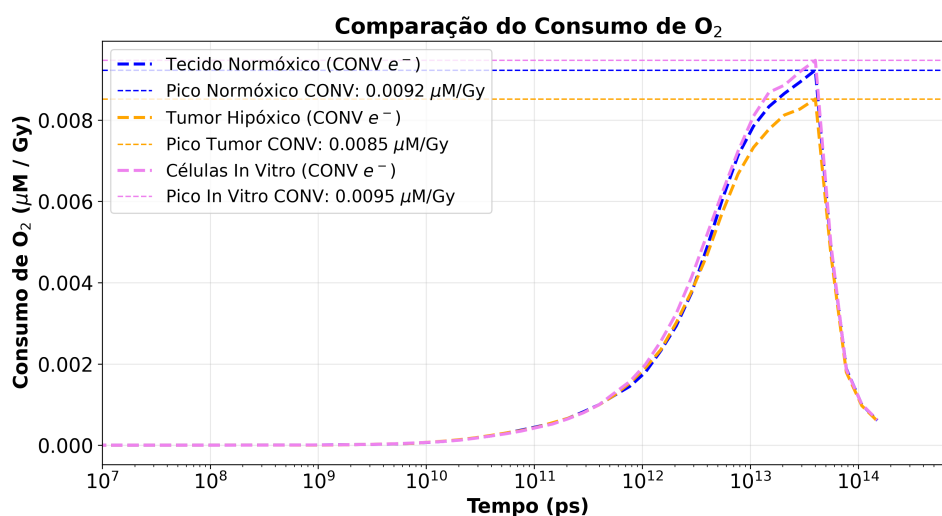


Figura 4.7: Comparação dos resultados de consumo de O_2 entre os três diferentes níveis de oxigenação e as diferentes taxas de dose para o feixe de elétrons: (a) visão geral; (b) destaque para a CONV.



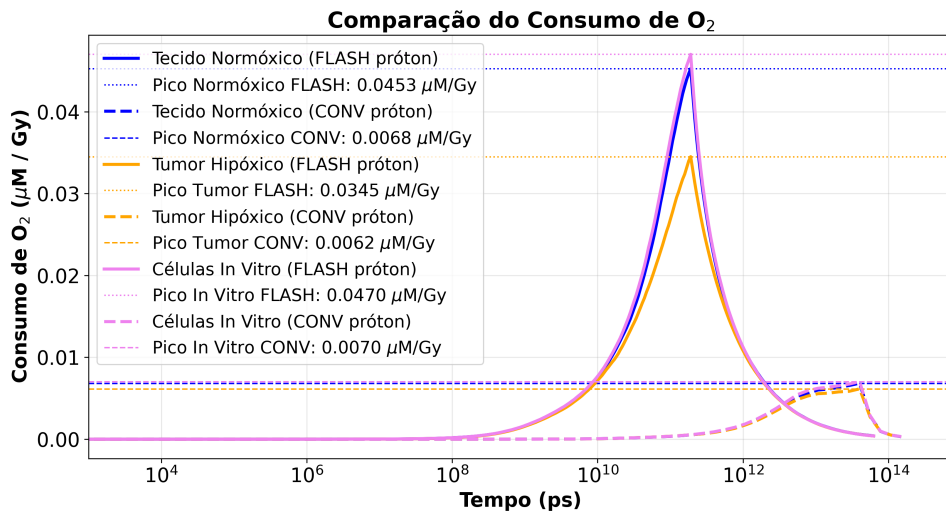
(a) Gráfico geral.



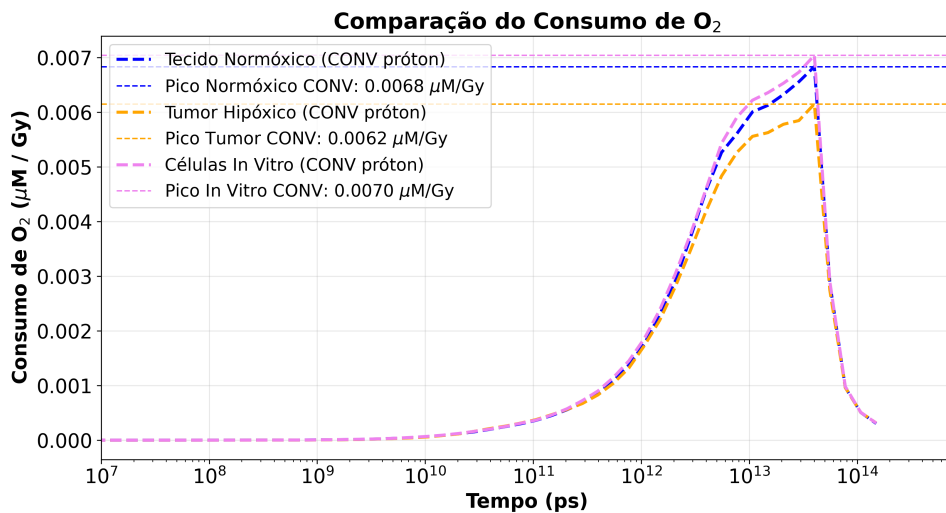
(b) Zoom para CONV.

As Figuras 4.7 e 4.8 apresentam as comparações dos resultados do consumo de O_2 entre os três ambientes distintos e entre as modalidades FLASH e CONV para o feixe de elétrons e para o feixe de prótons, respectivamente. Ademais, as Figuras 4.9 e 4.10 apresentam os dados das comparações entre os picos de consumo de O_2 . Na Figura 4.9, foi realizada a comparação dos picos de consumo de O_2 em cada um dos três diferentes ambientes entre FLASH e CONV e^- (gráfico de cima) e entre FLASH e CONV próton (gráfico em baixo). Já a Figura 4.10 exibe os resultados da comparação dos picos de consumo de O_2 em cada um dos três diferentes níveis de oxigenação entre FLASH e^- e próton e entre CONV e^- e próton. Por fim, as Figuras 4.11 e 4.12 mostram, respectivamente, as comparações dos resultados da cinética de produção de H_2O_2 entre os três ambientes distintos para o feixe de elétrons e para o feixe de prótons.

Figura 4.8: Comparação dos resultados de consumo de O_2 entre os três diferentes níveis de oxigenação e as diferentes taxas de dose para o feixe de prótons: (a) visão geral; (b) destaque para CONV.



(a) Gráfico geral.



(b) Zoom para CONV.

Figura 4.9: Gráfico da comparação dos picos de consumo de O_2 entre os feixes de próton e elétron para FLASH-RT (esquerda) e CONV-RT (direita) para os três níveis de oxigenação. Tumor hipóxico: $5 \mu M$; tecido normóxico: $40 \mu M$; células *in vitro*: $250 \mu M$.

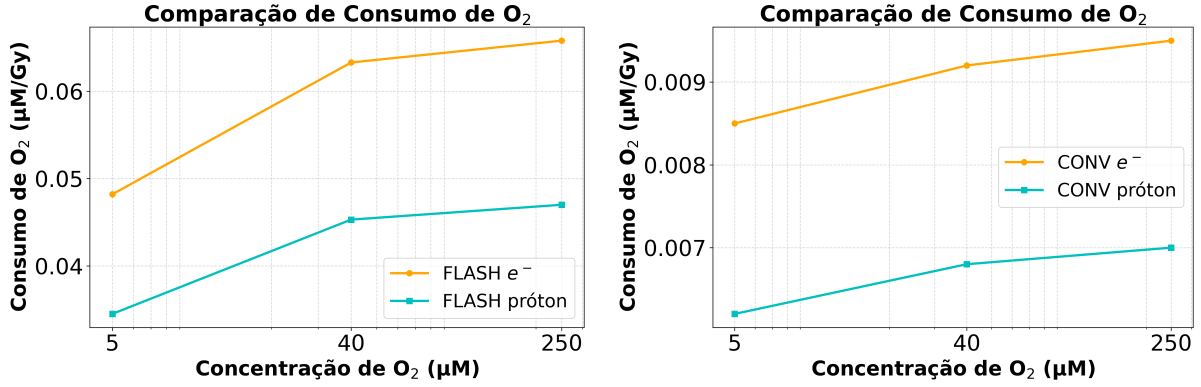


Figura 4.10: Gráficos da comparação dos picos de consumo de O_2 entre FLASH-RT e CONV-RT para os três níveis de oxigenação para feixe de elétrons (esquerda) e de prótons (direita). Tumor hipóxico: $5 \mu M$; tecido normóxico: $40 \mu M$; células *in vitro*: $250 \mu M$.

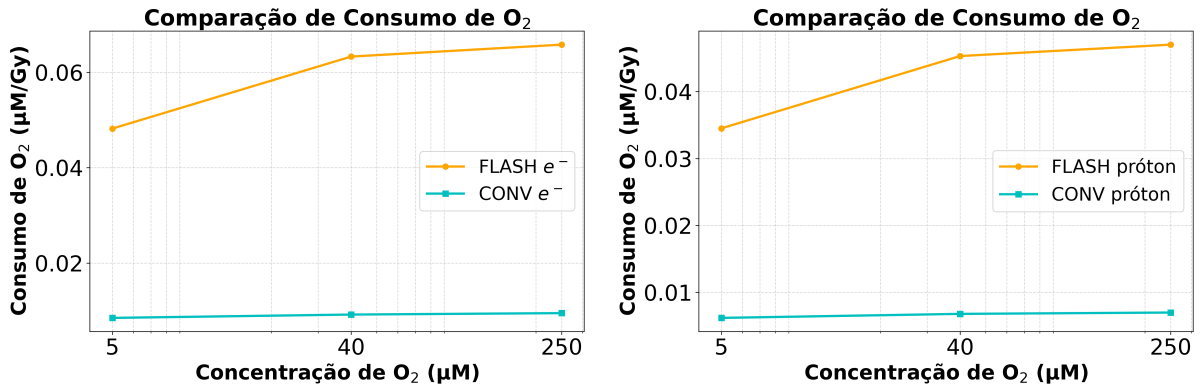


Figura 4.11: Comparação dos resultados de produção de H_2O_2 entre os três diferentes níveis de oxigenação e as diferentes taxas de dose para o feixe de elétrons.

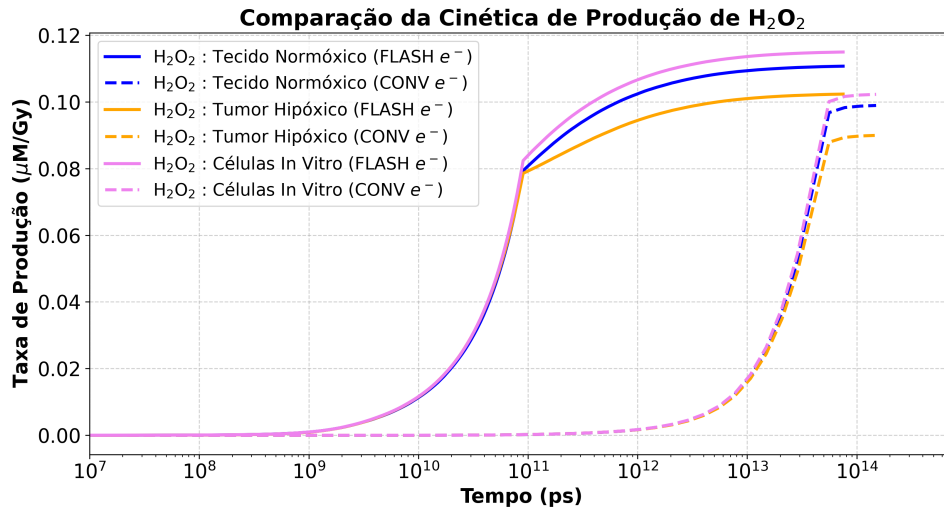
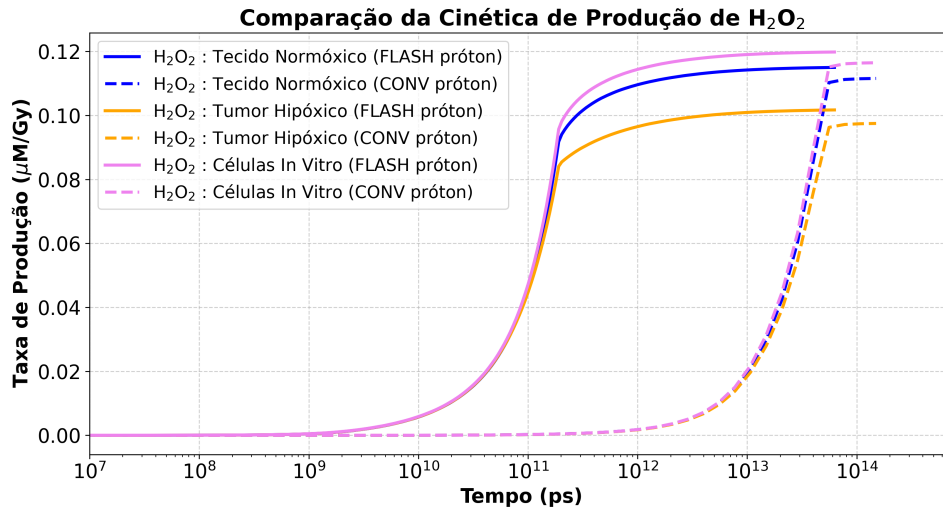


Figura 4.12: Comparação dos resultados de produção de H_2O_2 entre os três diferentes níveis de oxigenação e as diferentes taxas de dose para o feixe de prótons.



5 DISCUSSÕES

De acordo com as Figuras 4.7 e 4.8, o maior pico de consumo de O_2 ocorreu na situação de células *in vitro* para os elétrons FLASH (0,0658 $\mu M/Gy$) e CONV (0,0095 $\mu M/Gy$) e para os prótons FLASH (0,0470 $\mu M/Gy$) e CONV (0,0070 $\mu M/Gy$). Dessa forma, percebe-se que o maior consumo de O_2 ocorre nos ambientes com maior concentração de O_2 .

Além disso, essas figuras mostraram que as diferenças entre o pico de consumo de O_2 do ambiente *in vitro* e o do ambiente normóxico, e entre o pico de consumo de O_2 do ambiente normóxico e o do ambiente hipóxico parecem obedecer a uma proporção na FLASH e na CONV para cada tipo de ambiente e feixe. Foram calculadas as razões aproximadas *in vitro*-normóxico, normóxico-hipóxico e *in vitro*-hipóxico dos valores de pico de consumo de O_2 e organizadas na Tabela 5.1.

Tabela 5.1: Razões aproximadas *in vitro*-normóxico, normóxico-hipóxico e *in vitro*-hipóxico dos valores de pico de consumo de O_2 apresentados nas Figuras 4.7a e 4.8a.

	<i>in vitro</i> /normóxico	normóxico/hipóxico	<i>in vitro</i> /hipóxico
FLASH e^-	1,039	1,313	1,365
FLASH prótons	1,037	1,313	1,362
CONV e^-	1,033	1,082	1,118
CONV prótons	1,029	1,097	1,129

Com base nos dados da Tabela 5.1, percebe-se claramente que uma proporção nas curvas de consumo de O_2 é seguida na modalidade FLASH (prótons e e^-) e na modalidade CONV (prótons e e^-) para uma mesma relação entre os níveis de oxigenação. Por exemplo, a razão *in vitro*-normóxico para FLASH e^- é igual a 1,039 e para FLASH prótons é igual a 1,037.

Os dados mostraram precisão significativa. As razões que mais se distanciaram foram os valores de normóxico-hipóxico para CONV e^- e CONV prótons, com uma diferença de 0,015, correspondente a um aumento de 1,39% em relação a 1,082.

De acordo com os gráficos das Figuras 4.7 e 4.8, os valores de pico em cada um dos ambientes com a modalidade FLASH parecem ser cerca de uma ordem de grandeza maiores do que os valores de pico com a modalidade CONV. Foram calculadas as variações percentuais $r = (\text{pico FLASH/pico CONV} - 1) \cdot 100\%$ para cada concentração de oxigênio e os dados obtidos foram organizados na Tabela 5.2. Quanto maior o valor de r , maior a diferença entre o pico de consumo de O_2 da modalidade FLASH e o da CONV.

Tabela 5.2: Razões aproximadas $r = (\text{pico FLASH/pico CONV} - 1) \cdot 100\%$ com os valores de pico obtidos em cada uma das três concentrações de oxigênio das Figuras 4.7a e 4.8a: $5\mu\text{M}$ (tumor hipóxico), $40\mu\text{M}$ (tecido normóxico) e $250\mu\text{M}$ (células *in vitro*).

r	FLASH vs CONV e^-	FLASH vs CONV próton
$5\mu\text{M}$	467,06%	456,45%
$40\mu\text{M}$	588,04%	566,18%
$250\mu\text{M}$	592,63%	571,43%

A diferença entre os picos de consumo dos tecidos normóxico e hipóxico para o feixe de prótons foi de $0,0006\mu\text{M/Gy}$ (CONV-RT) e $0,0108\mu\text{M/Gy}$ (FLASH-RT). Para o feixe de elétrons foi de $0,0007\mu\text{M/Gy}$ (CONV-RT) e $0,0151\mu\text{M/Gy}$ (FLASH-RT). Nesse sentido, a partir dos dados da Tabela 5.2, notou-se que os valores de pico na modalidade FLASH são em média 540,29% maiores (média aritmética de todos os valores de r) do que os valores de pico na CONV. A maior implicação desse fato é a hipóxia transitória causada pelas taxas de dose ultra-altas, que constitui a observação do principal objetivo deste trabalho. É imperioso destacar que, quanto maior o consumo de O_2 , menor a quantidade de radicais livres e a fixação de danos ao DNA. Ademais, essa diferença também pode ser percebida qualitativamente por meio das Figuras 4.7 e 4.8.

Sobre a comparação entre os picos de consumo de O_2 em função dos níveis de oxigenação nos gráficos das Figuras 4.9 e 4.10, assumiram-se retas entre os pontos de concentração 5 e $40\mu\text{M}$ e entre 40 e $250\mu\text{M}$ para analisar a variação dos valores de pico de consumo de O_2 com o aumento da concentração de O_2 em cada ambiente. Então, foram calculados os coeficientes angulares das quatro retas do gráfico de comparação do consumo de O_2 entre CONV e^- e CONV próton (direita) e das quatro retas do gráfico da comparação de consumo de O_2 entre FLASH e^- e FLASH próton (esquerda). Os coeficientes angulares servem como uma ferramenta para avaliar o quanto deveria ser o crescimento do valor de pico numa concentração de O_2 maior caso esse comportamento fosse linear. Essa análise permitiu entender se a relação entre a concentração de O_2 e o valor de consumo de O_2 enfraquece ou não com o aumento da concentração de O_2 do meio. Ademais, foram calculadas as razões entre os coeficientes angulares das retas de uma mesma região. As retas foram separadas em duas regiões: 5-40 μM (1)

e 40-250 μM (2). Os dados foram organizados nas Tabelas 5.3, 5.4 e 5.5.

Tabela 5.3: Coeficientes angulares α das retas das regiões 1 (5-40 μM) e 2 (40-250 μM) referentes ao gráfico da comparação de consumo de O_2 entre os feixes de próton e elétron para o regime CONV (imagem da direita da Figura 4.9).

Retas CONV	Coeficiente angular α ($\times 10^{-6}$)
Região 1 e^-	20,0
Região 2 e^-	1,4
Região 1 próton	17,1
Região 2 próton	0,9

Tabela 5.4: Coeficientes angulares α das retas das regiões 1 (5-40 μM) e 2 (40-250 μM) referentes ao gráfico da comparação de consumo de O_2 entre os feixes de próton e elétron para o regime FLASH (imagem da esquerda da Figura 4.9).

Retas FLASH	Coeficiente angular α ($\times 10^{-6}$)
Região 1 e^-	431,4
Região 2 e^-	11,9
Região 1 próton	308,6
Região 2 próton	8,1

Tabela 5.5: Razão dos coeficientes angulares das semirretas que compartilham um mesmo ponto referentes aos gráficos da comparação de consumo de O_2 entre os feixes de próton e elétron para os regimes FLASH e CONV da Figura 4.9. A razão α_2/α_1 refere-se ao feixe de elétrons e a razão α_4/α_3 refere-se ao feixe de prótons.

	α_2/α_1	α_4/α_3
Semirretas CONV	7,0%	5,3%
Semirretas FLASH	2,8%	2,6%

Segundo as Tabelas 5.3, 5.4 e 5.5, o coeficiente angular das retas CONV que ligam os pontos de concentração de O_2 de 40 a 250 μM foi 93% menor para o feixe de e^- e 94,7% menor para o feixe de prótons em relação ao das retas que ligam os pontos da região 1. O coeficiente angular das retas FLASH que ligam os pontos de concentração de O_2 de 40 a 250 μM foi 97,2% menor para o feixe de e^- e 97,4% menor para o feixe de prótons em relação ao das retas que ligam os pontos da região 1. Portanto, conclui-se que para valores de concentração de O_2 maiores do que 40 μM , o nível de oxigenação do meio passa a ter uma influência extremamente reduzida sobre o consumo de O_2 .

Nas Figuras 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7a e 4.8a, a curva de consumo de O_2 da modalidade FLASH sobe rapidamente devido à alta taxa de dose, mas cai repentinamente. Isso

acontece, pois a cinética das reações que consomem O_2 diminui ao mesmo tempo que ocorre a reoxigenação do meio. Caso a simulação das reações biológicas fosse realizada, esperava-se que, após esse pico, o consumo de O_2 caísse lentamente, a prolongar o período de hipóxia transitória.

Tabela 5.6: Razão dos picos de consumo de O_2 de e^- pelos picos de prótons nas modalidades FLASH e CONV para três valores de concentração de oxigênio: $5\mu M$ (tumor hipóxico), $40\mu M$ (tecido normóxico) e $250\mu M$ (células *in vitro*).

	FLASH e^- /próton	CONV e^- /próton
$5\mu M$	1,397	1,371
$40\mu M$	1,397	1,353
$250\mu M$	1,400	1,357

Os gráficos da Figura 4.9 e os dados da Tabela 5.6 mostram que houve um consumo em média 1,398 vezes maior na modalidade FLASH com elétrons do que com prótons nos três níveis de oxigenação. Acredita-se que tal efeito diferencial entre os tipos de feixe seja devido aos diferentes modelos de física utilizados para gerar o espaço de fase de cada tipo de feixe, visto que essa diferença não foi investigada. O consumo na modalidade CONV também foi em média 1,360 vezes maior para o feixe de elétrons do que para o de prótons. Além disso, os valores dos coeficientes angulares α das retas FLASH, segundo as Tabelas 5.3 e 5.4, foram em média 2,77% maiores do que os das retas CONV correspondentes.

Para analisar a diferença na produção de H_2O_2 entre os feixes de elétrons e prótons, foi calculada a variação percentual ν dos valores finais das curvas de produção de H_2O_2 das Figuras 4.11 e 4.12 entre ambos os tipos de feixes em cada modalidade nos três diferentes ambientes. Os dados foram organizados na Tabela 5.7. Percebeu-se que, exceto para FLASH em tumor hipóxico, os valores finais das curvas de produção de H_2O_2 para o feixe de prótons foram em média 7,28% maiores (média aritmética de todos os valores de ν) do que para o feixe de elétrons.

Tabela 5.7: Variação percentual ν dos valores finais das curvas de produção de H_2O_2 entre o feixe de prótons e o feixe de elétrons para cada modalidade em três diferentes concentrações de O_2 : $5\mu M$ (tumor hipóxico), $40\mu M$ (tecido normóxico) e $250\mu M$ (células *in vitro*).

ν	(FLASH próton/FLASH e^- - 1) · 100%	(CONV próton/CONV e^- - 1) · 100%
$5\mu M$	0%	8,89%
$40\mu M$	3,60%	13,13%
$250\mu M$	4,35%	13,73%

Semelhantemente ao comportamento de diferenciação de consumo de O_2 entre os diferentes níveis de oxigenação para uma mesma modalidade, a cinética de produção de H_2O_2 (Figuras 4.11 e 4.12) foi maior nos ambientes mais oxigenados e a diferenciação entre os níveis de oxigenação parece também ser proporcional, tanto para a modalidade FLASH quanto para

a CONV. Para análise da proporcionalidade, foi calculada a variação percentual t dos valores finais das curvas de produção de H_2O_2 dos gráficos das Figuras 4.11 e 4.12 e os dados obtidos foram organizados na Tabela 5.8.

Tabela 5.8: Variação percentual $t = (\text{ambiente}_1/\text{ambiente}_2 - 1) \cdot 100\%$ dos valores finais das curvas de produção de H_2O_2 entre os ambientes de diferentes concentrações de O_2 para ambas as modalidades (FLASH e CONV) e ambos os tipos de feixes (de elétrons e de prótons). São três ambientes: $5\mu M$ (tumor hipóxico), $40\mu M$ (tecido normóxico) e $250\mu M$ (células *in vitro*).

t	<i>in vitro</i> -normóxico	normóxico-hipóxico	<i>in vitro</i> -hipóxico
FLASH e^-	3,60%	8,82%	12,75%
CONV e^-	3,03%	10,00%	13,33%
FLASH próton	4,35%	12,75%	17,65%
CONV próton	3,57%	14,29%	18,37%

De acordo com os dados da Tabela 5.7, a produção de H_2O_2 em cada um dos três ambientes foi maior para o feixe de prótons e menor para o de elétrons, exceto na comparação entre FLASH próton e FLASH e^- em ambiente hipóxico, na qual os valores foram iguais. A mesma comparação entre FLASH e CONV, cujos dados foram apresentados na Tabela 5.8, mostrou que uma proporção entre FLASH e^- e CONV e^- e entre FLASH próton e CONV próton é seguida em cada um dos três ambientes. É importante salientar que o tempo de simulação da CONV é diferente do da FLASH. Esse é um fator que limitou a precisão da comparação e explica a leve diferença das variações percentuais entre FLASH e CONV para cada tipo de feixe.

É importante lembrar que o H_2O_2 é uma espécie química altamente oxidante e prejudicial às células. Com base nos dados apresentados nas Figuras 4.11 e 4.12, foi observado que houve maior produção de peróxido de hidrogênio nos ambientes com maiores concentrações de O_2 em ambas as modalidades. Nesse sentido, sugere-se que o efeito protetor da FLASH-RT seja explicado da seguinte maneira: há uma maior produção de H_2O_2 no ambiente de tumor hipóxico na FLASH do que na CONV e, apesar de a quantidade de H_2O_2 ser também maior no ambiente normóxico na FLASH do que na CONV, no ambiente normóxico, ocorre um imenso consumo de O_2 , causando uma hipóxia transitória. Portanto, o ambiente normóxico, apesar de apresentar maiores níveis de H_2O_2 , é protegido pela hipóxia transitória, que não ocorre no ambiente hipóxico. Essa hipótese foi elaborada com base nos dados, apesar de não serem capazes de comprová-la.

6 CONCLUSÃO

Com base nos resultados e nas análises dos valores obtidos nas simulações, conclui-se, primeiramente, que a hipóxia transitória ocorre e a hipótese do mecanismo de ação do efeito FLASH é apoiada pelos resultados deste trabalho, apesar de os efeitos biológicos não terem

sido simulados. Além disso, percebeu-se que o consumo de O_2 é sempre maior nos tecidos de maior concentração de O_2 , mas também que essa relação enfraquece drasticamente (redução de mais de 90%) a partir de uma concentração de $40 \mu M$. A comparação do consumo de O_2 para a CONV e^- e para a CONV próton mostrou obedecer a uma proporção entre os três ambientes irradiados. O mesmo ocorreu para o FLASH e^- e o FLASH próton.

Foi observado que os valores de pico de consumo de O_2 na modalidade FLASH são mais dependentes da concentração de O_2 do meio do que na modalidade CONV. Ademais, foi observada uma diferenciação no consumo de O_2 entre os feixes de elétrons e prótons em ambas as modalidades, o que possivelmente decorre da escolha dos modelos de física utilizados nas simulações. Finalmente, por meio de uma análise qualitativa, percebeu-se um comportamento de proporcionalidade na cinética de produção de H_2O_2 entre FLASH e CONV, o qual foi posteriormente confirmado quantitativamente, bem como uma similaridade na produção de H_2O_2 entre a CONV e a FLASH.

Referências

- [1] Roberto de Andrade Martins. A descoberta dos raios x:"o primeiro comunicado de röntgen". *Revista Brasileira de Ensino de Física*, 20, 1998.
- [2] Universidade Federal do Rio Grande do Sul. A descoberta da radioatividade. Disponível em: https://www.if.ufrgs.br/tex/fis142/fismod/mod06/m_s02.html. Acessado em: 28 de abril de 2026.
- [3] Sociedade Brasileira de Radioterapia. História da radioterapia. Disponível em: <https://sbradioterapia.com.br/pacientes-e-leigos/historia-da-radioterapia/historia-da-radioterapia/>. Acessado em: 28 de abril de 2026.
- [4] Marcus Vinicius Teixeira Navarro, Handerson Jorge Dourado Leite, Josemir da Cruz Alexandrino, and Ediná Alves Costa. Controle de riscos à saúde em radiodiagnóstico: uma perspectiva histórica. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, 15(4):1039–1047, 2008.
- [5] Nima Ghaderi, Joseph Jung, Sarah C Brüningk, Ajay Subramanian, Lauren Nassour, and Jeffrey Peacock. *A century of fractionated radiotherapy: how mathematical oncology can break the rules*. *International journal of molecular sciences*, 23(3):1316, 2022.
- [6] Anderson Sorgatti de Souza. Estudo comparativo dos parâmetros associados à dose absorvida e controle de qualidade em aceleradores lineares com filtro aplainador (ff) e sem filtro aplainador (fff). *SÃO PAULO: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo*, 2017.
- [7] Radiation Oncology Systems. *Varian High Energy Linear Accelerator Comparison Chart*. Disponível em: <https://www.oncologysystems.com/resources/linear-accelerator-guides/varian-high-energy-linear-accelerators-comparison-chart/>. Acessado em: 15 de junho de 2026.
- [8] Vincent Favaudon, Laura Caplier, Virginie Monceau, Frédéric Pouzoulet, Mano Sayarath, Charles Fouillade, Marie-France Poupon, Isabel Brito, Philippe Hupé, Jean Bourhis, et al. *Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice*. *Science translational medicine*, 6(245):245ra93–245ra93, 2014.
- [9] Emico Okuno e Elisabeth Yoshimura. *Física das Radicações*. Oficina de Textos, 2010.
- [10] Luiz Alberto Malaguti Scaff. *Física da Radioterapia*. Sarvier, 1997.
- [11] Fredrik Kalholm, Leszek Grzanka, Erik Traneus, and Niels Bassler. *A systematic review on the usage of averaged LET in radiation biology for particle therapy*. *Radiotherapy and Oncology*, 161:211–221, 2021.

- [12] RC Castro. Cálculo de dose equivalente em órgãos de pacientes devido a fotonêutrons gerados em aceleradores lineares clínicos. *RIO DE JANEIRO: Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE*, 2005.
- [13] Helena Regina Comodo Segreto. *Radiobiologia: Da Bancada à Clínica*. Scortecci, 2024.
- [14] Diogo Carvalho Guerra Liberal. Avaliação e caracterização por métodos computacionais de diferentes radioisótopos no contexto da terapia paliativa de metástases ósseas. Master's thesis, Universidade do Porto (Portugal), 2014.
- [15] Fausto Mafra Neto e Érico Luiz Martins Reis. Teleterapia de alta energia riscos para pacientes e operadores. Disponível em: <http://www.radioterapiamineira.org/teleterapia-de-alta-energia-riscos>. Acessado em: 8 de junho de 2026.
- [16] IAEA Ervin B. Podgorsak. *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. IAEA (International Atomic Energy Agency), 2005.
- [17] DL Dewey and JW Boag. *Modification of the oxygen effect when bacteria are given large pulses of radiation*. *Nature*, 183(4673):1450–1451, 1959.
- [18] Binwei Lin, Feng Gao, Yiwei Yang, Dai Wu, Yu Zhang, Gang Feng, Tangzhi Dai, and Xiaobo Du. *FLASH radiotherapy: history and future*. *Frontiers in oncology*, 11:644400, 2021.
- [19] Jean Bourhis, Wendy Jeanneret Sozzi, Patrik Gonçalves Jorge, Olivier Gaide, Claude Bailat, Frédéric Duclos, David Patin, Mahmut Ozsahin, François Bochud, Jean-François Germond, et al. *Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy*. *Radiotherapy and oncology*, 139:18–22, 2019.
- [20] Yupeng Di, Lingling Meng, Yingjie Wang, and Jing Li. *Advances in FLASH radiation therapy: A review on biological foundations and clinical prospects*. *Translational Oncology*, 65:102676, 2026.
- [21] Samriddhi Shukla, Taniya Saha, Nihar Rama, Anusha Acharya, Tien Le, Fenghua Bian, Johnny Donovan, Lin Abigail Tan, Ralph Vatner, Vladimir Kalinichenko, et al. *Ultra-high dose-rate proton FLASH improves tumor control*. *Radiotherapy and Oncology*, 186:109741, 2023.
- [22] Carlo Rossi, Jean-Marc Cravero, Terence Garvey, Walter Wuensch, Olivier Brunner, Sébastien Curtoni, Jeremie Bauche, Vera Korchevnyuk, Maria Elena Angoletta, Alexej Grudiev, et al. *JACOW: The Deep Electron FLASH Therapy facility*. *JACoW LINAC*, 2024:WEYA002, 2024.

- [23] Jérôme Faure, Yannick Glinec, A Pukhov, S Kiselev, S Gordienko, E Lefebvre, J-P Rousseau, F Burgy, and Victor Malka. *A laser-plasma accelerator producing monoenergetic electron beams*. *Nature*, 431(7008):541–544, 2004.
- [24] Luca Labate, Daniele Palla, Daniele Panetta, Federico Avella, Federica Baffigi, Fernando Brandi, Fabio Di Martino, Lorenzo Fulgentini, Antonio Giulietti, Petra Köster, et al. *Toward an effective use of laser-driven very high energy electrons for radiotherapy: Feasibility assessment of multi-field and intensity modulation irradiation schemes*. *Scientific reports*, 10(1):17307, 2020.
- [25] Peter G Maxim, Sami G Tantawi, and Billy W Loo Jr. *PHASER: A platform for clinical translation of FLASH cancer radiotherapy*. *Radiotherapy and Oncology*, 139:28–33, 2019.
- [26] Marie-Catherine Vozenin, Jean Bourhis, and Marco Durante. *Towards clinical translation of FLASH radiotherapy*. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 19(12):791–803, 2022.
- [27] Andrea Borghini, Luca Labate, Simona Piccinini, Costanza Maria Vittoria Panaino, Maria Grazia Andreassi, and Leonida Antonio Gizzi. *FLASH radiotherapy: expectations, challenges, and current knowledge*. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5):2546, 2024.
- [28] Malvin H. Kalos e Paula A. Whitlock. *Monte Carlo Methods*. Wiley-VCH, 2008.
- [29] Joseph D Wilson, Ester M Hammond, Geoff S Higgins, and Kristoffer Petersson. Ultra-high dose rate (flash) radiotherapy: Silver bullet or fool’s gold? *Frontiers in oncology*, 9:1563, 2020.
- [30] J Naoki D-Kondo, Omar R Garcia-Garcia, Jay A LaVerne, Bruce Faddegon, Jan Schuemann, Wook-Geun Shin, and José Ramos-Méndez. *An integrated Monte Carlo track-structure simulation framework for modeling inter and intra-track effects on homogenous chemistry*. *Physics in Medicine & Biology*, 68(12):125008, 2023.
- [31] Qixian Zhang, Leo E Gerweck, Ethan Cascio, Qingyuan Yang, Peigen Huang, Andrzej Niemierko, Alejandro Bertolet, Konrad Pawel Nesteruk, Aimee McNamara, and Jan Schuemann. *Proton FLASH effects on mouse skin at different oxygen tensions*. *Physics in Medicine & Biology*, 68(5):055010, 2023.