

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Curso de Pós-Graduação em Engenharia Metalúrgica e de Minas

Tese de Doutorado

**Desenvolvimento e Análises de
Sementes Sintetizadas Através
da Rota Sol-Gel para Implantes
em Tumores de Próstata**

Autor: Wanderley dos Santos Roberto
Orientadora: Marivalda M. Pereira
Co-Orientador: Tarcísio P. R. Campos

Fevereiro/2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ESCOLA DE ENGENHARIA

Wanderley dos Santos Roberto

**Desenvolvimento e Análises de Sementes
Sintetizadas Através da Rota Sol-Gel para
Implantes em Tumores de Próstata**

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em
Engenharia Metalúrgica e de Minas da Universidade Federal de
Minas Gerais

Área de concentração: Ciências dos Materiais
Orientadora: Marivalda M. Pereira
Co-Orientador: Tarcísio P. R. Campos

Belo Horizonte - MG

Escola de Engenharia da UFMG

2005

A alegria está na luta, na tentativa, no sofrimento envolvido. Não na vitória propriamente dita.

(Mahatma Gandhi)

Decidatória

Aos meus pais

José Roberto & Maria das Graças

e a minha esposa

com amor. . .

Agradecimentos

O autor agradece a todos aqueles que, direta ou indiretamente, colaboraram na preparação deste trabalho e, em particular:

À Prof^a. Marivalda M. Pereira e ao Prof. Tarcísio P. R. Campos pela intensa dedicação destinada a orientação deste trabalho.

Ao Prof. Anilton Vasconcelos do ICB-UFMG pela análise, orientação e colaboração nos estudos histológicos.

Ao Prof. Arno Heeren do Dep. de Eng. Nuclear-UFMG (*DEN*) pelas análises realizadas, na França utilizando as técnicas *HR-ICP-MS* e *INAA*.

Ao Prof. Luis Miguel N. Távora, do Centro de Instrumentação, Dep. Física da Universidade de Coimbra - Coimbra, Portugal pela colaboração nas simulações obtidas com os códigos *PENELOPE* e *EGSnrc*.

Aos colegas médicos veterinários Marcelo de Sá e Gislene Guedes, pela colaboração na cirurgia de implante das amostras.

Aos colegas professores do CEFET-MG.

Ao Departamento de Ensino Superior do CEFET-MG.

À direção do CEFET-MG.

A todos os professores do Dep. de Eng. Nuclear da UFMG.

Aos professores Herman, Rodrigo e Wander do Dep. de Eng. Metalúrgica e de Materiais, pela colaboração em várias etapas do trabalho.

Aos colegas do Lab. de Biomateriais do Dep. de Eng. Metalúrgica e de Materiais-UFMG.

Aos funcionários do Dep. de Eng. Nuclear e do Dep. de Eng. Metalúrgica e de Materiais.

Aos colegas do Dep. de Eng. Nuclear-UFMG.

Ao pessoal do “corredor” pelas agradáveis e descontraídas conversas.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro.

Sumário

1	Introdução	1
2	Objetivos	6
3	Revisão Bibliográfica	7
3.1	Câncer de Próstata	7
3.2	Braquiterapia Prostática	15
3.3	Radioisótopos Usados em Braquiterapia	20
3.4	Vidros para Braquiterapia	31
3.5	Processamento Sol-Gel	34
3.6	Vidros Bioativos: Estudos de Dissolução e Toxicidade	40
4	Viabilidade de Obtenção e Planejamento de Composição de Vidros Contendo Sm: Análise Experimental e Macrodosimétrica	46
4.1	Introdução	46
4.2	Materiais e Métodos	47
4.2.1	<i>Preparação das amostras</i>	47
4.2.2	<i>Caracterização das amostras</i>	47
4.2.3	<i>Estudos dosimétricos</i>	49
4.3	Resultados e Discussão	52
4.3.1	<i>Caracterização das amostras</i>	52
4.3.2	<i>Estudos dosimétricos</i>	57
4.4	Conclusões	64

5	Síntese, Caracterização Estrutural e Análises <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de Sementes de Sm para Braquiterapia	66
5.1	Introdução	66
5.2	Materiais e Métodos	66
5.2.1	<i>Preparação das amostras</i>	66
5.2.2	<i>Caracterização das amostras</i>	67
5.2.3	<i>Estudos in vitro</i>	67
5.2.4	<i>Testes in vivo</i>	69
5.3	Resultados e Discussão	70
5.3.1	<i>Caracterização das amostras</i>	70
5.3.2	<i>Estudos in vitro</i>	73
5.3.3	<i>Testes in vivo</i>	80
5.4	Conclusões	83
6	Moldagem Geométrica e Análise Dosimétrica	84
6.1	Introdução	84
6.2	Materiais e Métodos	85
6.2.1	<i>Processo de moldagem e ativação neutrônica</i>	85
6.2.2	<i>Análise dosimétrica</i>	86
6.3	Resultados e Discussão	86
6.3.1	<i>Processo de moldagem e ativação neutrônica</i>	86
6.3.2	<i>Análise dosimétrica</i>	90
6.4	Conclusões	96
7	Conclusões Gerais	97
	Referências Bibliográficas	100
A	Publicações Oriundas do Desenvolvimento	117
A.1	Artigos em Revistas indexadas	118
A.2	Publicações em Congressos	119

Lista de Figuras

3.1	Índice de mortalidade nos Estados Unidos.	8
3.2	Estimativas de índice de mortalidade nos Estados Unidos e Brasil.	10
3.3	Imagem da localização da próstata.	10
3.4	Técnica de implantes de sementes por braquiterapia	13
3.5	Etapa de procedimento cirúrgico com implantação de sementes radioativas. 13	
3.6	Etapas de procedimento cirúrgico com implantação de sementes radioativas 14	
3.7	Cateteres utilizados para implantes em Braquiterapia	14
3.8	Exemplo de uma distribuição insatisfatória de sementes de ^{125}I	19
3.9	Imagem de uma boa distribuição de sementes de ^{125}I	19
3.10	Modelo de semente de Iodo para implantes permanentes.	21
3.11	Sementes radioativas de ^{125}I usadas para implantes em braquiterapia de câncer de próstata.	21
3.12	Espectro das emissões β do ^{153}Sm	28
3.13	Espectro de desintegração do ^{153}Sm	30
4.1	Modelo geométrico usado na simulação dosimétrica.	51
4.2	Resultados obtidos por <i>INAA</i> das amostras <i>S70</i> e <i>S100</i>	53
4.3	Difratogramas obtidos por <i>XRD</i> das amostras preparadas via método <i>SG</i> . 54	
4.4	Relação entre o volume e o tamanho de poros das amostras preparadas via método <i>SG</i>	56
4.5	Atividade das sementes em função da concentração de <i>Sm</i>	58
4.6	Estimativa da Dose- γ das sementes sintetizadas com <i>Sm</i> incorporado. . . . 61	

4.7	Estimativa da Dose- β das sementes produzidas com <i>Sm</i> incorporado.	61
4.8	Distribuição radial de D_γ das sementes com <i>Sm</i> incorporado através de simulação em MCNP-4B.	62
4.9	Distribuição radial de D_β das sementes com <i>Sm</i> incorporado através de simulação em MCNP-4B.	62
4.10	Distribuição radial de D_X das sementes com <i>Sm</i> incorporado através de simulação em MCNP-4B.	63
5.1	Procedimento de preparo das amostras	68
5.2	Difratograma das amostras preparadas com 10% de Sm.	72
5.3	Relação entre volume e tamanho de poros, como função das concentrações de SiO_2 e CaO	72
5.4	Distribuição de tamanho de poros obtidas por adsorção de N_2	74
5.5	Estudos de dissolução <i>in vitro</i>	74
5.6	Variação do pH com o tempo de imersão	76
5.7	Representação da formação de apatita nas superfícies	79
5.8	Imagem do grão implantado na região do músculo adutor longo	81
5.9	Imagem de estudo histológico	81
5.10	Difratograma da amostra após implante	82
6.1	Imagens das sementes geometricamente planejadas.	87
6.2	Imagem radiográfica das sementes geometricamente planejadas.	87
6.3	Simulação por Método Monte Carlo da distribuição da dose β absorvida pela próstata.	91
6.4	Simulação por Método Monte Carlo da distribuição da dose absorvida devido aos fótons emitidos pelo ^{153}Sm	91
6.5	Simulação por Método Monte Carlo da distribuição da dose absorvida devido aos fótons emitidos pelo ^{125}I	92
6.6	Simulação por Método Monte Carlo da distribuição da dose total absorvida devido às emissões do ^{153}Sm	92
6.7	Simulação por Método Monte Carlo da distribuição de dose total absorvida devido às emissões do ^{153}Sm e do ^{125}I	93

6.8	Normalização da distribuição da dose absorvida devido aos fótons emitidos pelo ^{153}Sm utilizando Método Monte Carlo.	95
6.9	Normalização da distribuição da dose absorvida devido aos fótons emitidos pelo ^{125}I utilizando Método Monte Carlo.	95

Lista de Tabelas

III.1	Incidência de metástase óssea em diferentes tipos de câncer.	8
III.2	Estadiamento do tumor e escolha da modalidade de tratamento.	18
III.3	Propriedades físicas de elementos apresentados por Hafeli <i>et al.</i> para terapia por radioembolização.	24
III.4	Isótopos usados como implantes em diversas aplicações clínicas.	26
III.5	Probabilidade de emissão das energias γ no decaimento do ^{153}Sm	27
III.6	Probabilidade de emissão das energias β no decaimento do ^{153}Sm	28
III.7	Probabilidade de emissão das energias dos raios-X no decaimento do ^{153}Sm	29
III.8	Estudos de dissolução realizados por alguns pesquisadores.	42
III.9	Concentração iônica de diferentes soluções para estudos de dissolução.	43
IV.1	Composição química nominal das amostras	48
IV.2	Composição dos tecidos envolvidos na simulação.	51
IV.3	Composição química nominal e medida das amostras.	53
IV.4	Composição química das amostras medida por INAA.	53
IV.5	Resultados de <i>Adsorção de N₂</i> e <i>Picnometria de He</i> das amostras S50, S70 e S100.	56
IV.6	Resultado do cálculo da atividade inicial e final dos elementos contidos na síntese das amostras.	59
V.1	Composição química nominal das amostras com 10% de <i>Sm</i>	68
V.2	Concentração iônica do <i>SBF</i> preparado para os estudos de dissolução.	68
V.3	Reagentes usados para preparar o <i>SBF</i>	71

V.4	Composição química das amostras através análises por <i>EDAX</i> , <i>ICP-AS</i> , <i>AAS</i> , <i>HR-ICP-MS</i>	71
V.5	Resultados de análise de Adsorção de N_2 e picnometria de He de amostras com 10% de Sm.	72
V.6	Composição química medida da amostra antes e após implante.	82
VI.1	Resultados obtidos usando a técnica de <i>INAA</i> nas sementes.	89

Abreviaturas

<i>AAS</i>	A tomic A bsorption S pectroscopy
<i>ACS</i>	A merican C ancer S ociety
<i>AAPM</i>	A merican A ssociation of P hysicists in M edicine
<i>BET</i>	B runauer- E mmet- T eller
<i>CDTN</i>	C entro de D esenvolvimento de T ecnologia N uclear
<i>CNEN</i>	C omissão N acional de E nergia N uclear
<i>EBRT</i>	E xternal B eam R adiation T herapy
<i>EDAX</i>	E nergy D ispersive A nalysis of X - R ay
<i>EDTMP</i>	E thylenediamine T etramethylene P hosponic
<i>FAP</i>	F raction A cid P hospatase
<i>FTIR</i>	F ourier T ransform I nfrared S pectroscopy
<i>HA</i>	H idroxiapatita
<i>HCA</i>	H idroxiapatita C arbonatada
<i>HCFA</i>	H idroxifluorapatita C arbonatada
<i>HR-ICP-MS</i>	H igh R esolution I nduced C oupled P lasma M ass S pectroscopy
<i>ICP-AES</i>	I nduced C oupled P lasma A tomie E mission S pectroscopy
<i>ICRU</i>	I nternational C ommission of R adiation U nits and M easurements
<i>INAA</i>	I nstrumental N eutronic A ctivation A nalysis
<i>INCA</i>	I nstituto N acional do C âncer
<i>IPEN</i>	I nstituto de P esquisas E nergéticas e N ucleares
<i>LET</i>	L inear E nergy T ransfer
<i>MC</i>	M onte C arlo
<i>MCNP</i>	M onte C arlo N P article
<i>PSA</i>	P rostatic S pecific A ntigen
<i>SBF</i>	S imulated B ody F luid
<i>SG</i>	S ol- G el
<i>TEOS</i>	T etraethylorthosilicate
<i>TIH</i>	T ratamento I ntra- H epático
<i>TMOS</i>	T etrametilortosilicato
<i>TNAA</i>	T heoretical N eutronic A ctivation A nalysis
<i>XRD</i>	X - R ay D iffraction

Símbolos

γ	Radiação gama
β	Radiação beta
n	Radiação por nêutrons
X	Radiação X
ω	Concentração do elemento na amostra a ser ativada
m	Massa do material a ser ativado
a	Abundância isotópica
A	Massa atômica
ϕ_{th}	Fluxo de nêutrons térmicos
ϕ_{ep}	Fluxo de nêutrons epitérmicos
σ_{th}	Seção de choque para nêutrons térmicos
σ_{ep}	Seção de choque para nêutrons epitérmicos
λ	constante de desintegração
t	Tempo de exposição de amostras ao fluxo de nêutrons
δ	Temperatura do fluido usado em estudos de dissolução
v	Frequência de agitação usada nos estudos de dissolução
T	Tempo de duração dos estudos de dissolução
δ	Tempo de decaimento radioativo das amostras após a ativação
$A(t)$	Atividade medida
D_{β}	Dose beta
D_{γ}	Dose gama
D_X	Dose X
A_0	Atividade inicial das sementes
m_p	Massa da próstata
\bar{E}_{β}	Energia beta média
$T_{\frac{1}{2}}$	Meia-vida do elemento radioativo
t_e	Tempo de exposição do órgão às sementes implantadas
f	Fator de conversão cGy para roetgen
Γ_i	Fator característico da emissão gama
S_V	Taxa de atividade por unidade de volume, conhecido como Fluência
μ	Coefficiente de absorção
r	Raio prostático

Resumo

No presente trabalho foi proposta a produção de sementes sintetizadas pelo processo sol-gel, incorporados com samário natural, contendo o isótopo ^{152}Sm para ser ativado em ^{153}Sm , como alternativa para tratamento de câncer de próstata. A primeira etapa deste trabalho envolveu um estudo da viabilidade de incorporação do elemento Sm no biovidro, e um estudo teórico da ativação neutrônica, capaz de estimar a quantidade de Sm que induzirá uma atividade radioativa, próxima à atividade empregada com sementes convencionais. Nesta mesma etapa, foi realizado um estudo dosimétrico, através do método Monte Carlo MCNP-4B, para estimar a dose radial absorvida na próstata devido a implantes de sementes radioativas. Na segunda etapa, foi realizado um estudo de dissolução *in vitro* e um estudo de biodegradabilidade *in vivo* através de um estudo piloto. Estas duas etapas foram acompanhadas da determinação da composição e da estrutura das amostras. A terceira etapa, foi dedicada a medidas dosimétricas, através dos códigos MCNP-4B, PENLOPE e EGSnrc, baseados no método Monte Carlo. Neste estudo, estimou-se a dose absorvida devido a sementes espaçadas de 6 mm uma da outra. foi apresentado também, nesta etapa uma análise da radiopacidade de sementes contendo Sm , geometricamente elaboradas para o uso em braquiterapia prostática.

As análises de composição realizadas demonstraram que foi possível incorporar o elemento Sm nas amostras sintetizadas pelo processo sol-gel. Os resultados indicaram que as mesmas são amorfas, apresentando alta área superficial, que variaram de 77 a $353\text{m}^2.\text{g}^{-1}$, aumentando com a concentração de SiO_2 , enquanto que as variáveis como o volume e o tamanho de poros diminuem com a concentração de CaO . Os estudos de dissolução *in vitro*, apresentaram um aparente aumento da concentração de Si , Ca e Sm nas primeiras horas, mantendo um nível relativamente constante após 24 horas em solução. Neste estudo foi possível verificar que a taxa de liberação de Si e Ca foi maior que a taxa de liberação de Sm . As concentrações de Si e Ca foram respectivamente, 436 e 4660 vezes maiores que a concentração de Sm no *SBF*. Estes dados mostram, quando sementes radioativas preparadas com as composições aqui estudadas forem implantadas *in vivo*, a curto prazo, pequena quantidade de Sm radioativo será liberada no corpo, evitando uma possível contaminação em outros órgãos. O estudo *in vivo*, realizado através de um estudo piloto, foi capaz de demonstrar que, os vidros aqui produzidos via processamento sol-gel não apresentam nível de toxicidade.

Estudos dosimétricos permitiram estimar que a dose absorvida na próstata será de 276Gy. Este valor de dose absorvida é 126Gy acima dos valores convencionais, conforme as publicações mais recentes. Os resultados dosimétricos revelaram que a dose absorvida devido às interações oriundas de sementes sintetizadas com ^{153}Sm , será 100 vezes maior que as de ^{125}I , até 2,75mm, demonstrando que possivelmente isto ocorre devido à contribuição da dose beta do ^{153}Sm . As análises teóricas e experimentais de ativação neutrônica mostraram que as sementes sintetizadas via processo sol-gel podem atingir atividades de 407MBq em 75 minutos de ativação, com fluxos de nêutrons térmicos e epitérmicos de $6,6 \cdot 10^{11} \text{ n.cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ e $2,5 \cdot 10^{10} \text{ n.cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$, respectivamente. Com os dados experimentais e teóricos pôde-se estimar que, com a síntese de sementes com o isótopo ^{152}Sm , em substituição ao samário natural, serão necessários apenas 20 minutos de ativação com os mesmos fluxos neutrônicos. As sementes geometricamente elaboradas apresentaram boa radiopacidade em raios-X diagnósticos, em comparação às sementes de ^{125}I . A obtenção das sementes geometricamente elaboradas se deve ao fato da facilidade de síntese, manipulação e moldagem de vidros via processo sol-gel.

Abstract

In the present work it was proposed the production of seeds synthesized by the sol-gel process, incorporating natural samarium, and containing the isotope ^{152}Sm to be activated in ^{153}Sm , as an alternative for the treatment of prostate cancer. The first stage of this work involved a study of the viability of the incorporation of the element Sm in the bioglass, in which it was also performed a theoretical study of neutronic activation, which is able to estimate the amount of Sm , that will induce a radioactive activity similar to the activity in which conventional seeds are used. In this same stage, a dosimetric study was done, using the Monte Carlo MCNP-4B method, to estimate the radial distribution of the absorbed dose due to implants of seeds containing samarium atoms. In the second stage, a study of the dissolution *in vitro* was performed, and also a study of the biodegradability *in vivo* through a pilot study. These two stages were followed by studies of the composition and structure of the samples. In the third stage, a dosimetric study of the radial distribution of absorbed dose was accomplished, through the MCNP-4B, PENELOPE and EGSnrc codes, based on the Monte Carlo method. In this study, the absorbed doses were estimated with macroaggregated seeds placed at 6.0×10^{-3} m far from each other. In addition, in this stage a radiopacity analysis of the seeds containing Sm , geometrically elaborated for the use in brachytherapy on the prostatic gland, was performed.

The composition analysis demonstrated that it was possible to incorporate the element Sm in the samples synthesized by the sol-gel process. The results indicated that the samples are amorphous, presenting great surface area, that varied from 77 to $353 \text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, increasing with the concentration of SiO_2 , whereas the variables as pore volume and pore size decrease with the concentration of CaO . The *in vitro* dissolution studies, presented an apparent increase on the concentration of Si , Ca and Sm in the first hours, maintaining a relatively constant level after 24 hours in solution. In this study, it was possible to verify that the kinetics of dissolution of Si and Ca was greater than the kinetics of dissolution of Sm . The concentrations of Si and Ca were respectively 436 and 4660 times larger than the Sm concentration in *SBF*. These data allow us to say that, when radioactive seeds prepared with the compositions here studied, are implanted *in vivo*, little amount of radioactive Sm will be liberated in the body in short-term, avoiding that radioactive material migrate for unwanted areas. The *in vivo* study, realized through the animal pilot model, was capable of demonstrating that, as described in the literature, the glasses produced here through sol-gel method do not present toxic level.

With the dosimetric studies it was possible to estimate that the absorbed dose in the prostate will be of 276 Gy, 126 Gy above the value of absorbed dose using conventional seeds, according to recently published studies. The dosimetric results revealed that the absorbed dose due to the interactions originated from synthesized seeds with ^{153}Sm , will be 100 times higher than the ^{125}I , up to 2.75 mm, demonstrating that this possibly happens due to the beta dose contribution of the ^{153}Sm . The theoretical and instrumental analysis of neutronic activation showed that the seeds synthesized via sol-gel process, can obtain activity levels of 407 MBq within 75 minutes of activation with thermal and epithermal neutron flux of $6.6 \times 10^{11} \text{ n.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$ and $2.5 \times 10^{10} \text{ n.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$, respectively.

From the theoretical and experimental data it could be estimated that, with the seeds synthesized with the isotope ^{153}Sm , substituting for the natural samarium, only 20 minutes of activation with the neutronic flux previously mentioned will be necessary. The geometrically elaborated seeds presented good radiopacity in X-ray diagnostic, in comparison with the ^{125}I seeds. The obtaining of the seeds geometrically elaborated is possible due to the easiness of the synthesis, manipulation and molding of glasses via sol-gel process reported extensively in the literature.

Capítulo 1

Introdução

Segundo órgãos vinculados à saúde pública em todo o mundo, a estimativa de vida da população humana tem aumentado. No entanto, este crescimento é acompanhado pelo crescimento industrial, geração de rejeitos e poluição ambiental, acarretando, algumas vezes, baixa qualidade de vida.

A revolução industrial trouxe consigo a poluição do ar, do ambiente de trabalho, da água e, por conseguinte, dos alimentos. Estes, na medida em que são beneficiados e refinados, são empobrecidos de seus elementos nutritivos naturais e acrescidos de agrotóxicos e aditivos químicos não nutritivos.

Apesar do aumento do tempo de vida, a saúde, não só do homem como de todo o sistema em volta do mesmo está comprometida. O homem tem vivido mais, mas a saúde está comprometida e acometida por doenças já combatidas por pesquisadores de séculos passados e outrora extintas em vários lugares do mundo. Novas doenças têm surgido e a população busca resposta imediata dos órgãos de saúde pública do governo.

O homem está vivendo mais e em consequência se expõe mais a todos os riscos associados à industrialização. Maior tempo de vida indica maior probabilidade de se ter uma doença. Entre todas as doenças já diagnosticadas, uma delas tem uma estatística impiedosa: o câncer. Segundo o *Instituto Nacional do Câncer-(INCA*)*, órgão do *Ministério da Saúde*, uma em cada cinco pessoas desenvolverá uma forma de câncer em determinado momento de sua vida. Estima-se que dez milhões de pessoas serão atingidas pelo câncer

*<http://www.inca.gov.br>

a cada ano no mundo inteiro a partir deste século. Somente no Brasil ocorrem 270.000 novos casos de câncer por ano, sendo este mal, responsável por 13 a 15% dos óbitos ocorridos no País. A elevada frequência da doença, de grande impacto social e econômico, faz do câncer um dos nossos maiores problemas de Saúde Pública e um dos maiores inimigos da humanidade.

O aumento da expectativa de vida, a industrialização, a urbanização decorrente do grande êxodo rural e os hábitos sociais e alimentares menos saudáveis do mundo moderno, tornam compreensível este quadro. Sendo o câncer uma doença mais incidente na terceira idade, é natural que, à medida que aumenta a expectativa de vida, também aumente a incidência do mesmo.

São vários os tipos de câncer já diagnosticados e citados pela literatura científica, sendo os mais comuns o câncer de pele, estômago, pulmão, bexiga, esôfago, cólon e reto, boca, mama, colo uterino, ânus e próstata.¹ Este último citado representa um sério problema de saúde pública no Brasil. Este tipo de câncer já se destaca por ser um dos que mais mata homens no Brasil após os 70 anos, tornando-se o segundo mais comum em homens, só sendo superado pelo de pele. O câncer de próstata é citado como o terceiro mais freqüente tipo de doença maligna na Europa e nos Estados Unidos.²

Todo tipo de câncer, assim como todas as doenças, se diagnosticado em fase inicial, pode ser controlado e até curado. A literatura especializada cita³⁻⁶ que o diagnóstico precoce da doença induz em muitas vezes à cura, mas infelizmente o preconceito quanto ao exame (toque retal) e a desinformação levam os homens ao pior, chegando algumas vezes a terem como solução única a prostatectomia radical.

O diagnóstico, mesmo que tardio, sugere formas de tratamento diferenciado para cada caso. O câncer de próstata pode ser tratado por hormonoterapia, tratamento cirúrgico e tratamento radioterápico. Nos últimos anos, um tipo especial de radioterapia que tem sido muito utilizado é a Braquiterapia. Esta técnica consiste em implantar na glândula prostática, junto ao tumor, sementes ou fios metálicos radioativos. No caso de sementes radioativas o implante é permanente enquanto que com fios ele é temporário. Os elementos radioativos mais usados são iodo-125 (^{125}I - sementes) e irídio-192 (^{192}Ir - fios). Este tipo de tratamento evita a internação do paciente, sendo este liberado para o trabalho em dois dias. Entretanto, apesar de todas as vantagens como liberação hospitalar imediata do paciente, 70% de eficiência do tratamento e dose limitada à região próxima ao tumor, o

custo do tratamento é alto, não sendo ainda custeado pelo Ministério da Saúde e inviável para a população mais carente.

O Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares-(IPEN[†]), órgão do Comissão Nacional de Energia Nuclear- (CNEN[‡]), já produz a semente de ^{125}I através do encapsulamento do ^{125}I importado. No entanto, o alto custo, ainda torna distante o uso desta técnica para a população menos favorecida.

Nos últimos anos houve uma evolução no desenvolvimento de materiais para aplicações na medicina. Recentemente têm sido publicados trabalhos relatando a incorporação de elementos radioativos em microesferas a base de materiais poliméricos, resinas, plásticos, cerâmicas e vidros para tratamento de câncer e artrites reumáticas.⁷⁻¹¹ A possibilidade de se desenvolver técnicas alternativas para o tratamento de câncer de próstata, trouxe a idéia de se produzir sementes radioativas, biodegradáveis e biocompatíveis, via rota sol-gel. O método sol-gel atraiu um grande número de pesquisas para aplicação industrial por causa da simplicidade, flexibilidade e baixo custo efetivo do processo e se destaca na preparação de biomateriais devido à alta pureza e homogeneidade, aliadas à possibilidade de novas composições e morfologias não conseguidas pelos processos convencionais de fabricação de cerâmicas e vidros e a menor temperatura utilizada na preparação do produto final. Os materiais assim obtidos permitem a substituição dos tradicionais com expressivos ganhos de eficiência e abrem caminho para avanços tecnológicos na área de biomateriais. Este processo encontra aplicação nos mais diferentes ramos da tecnologia moderna, como produção de fibras óticas, membranas de separação e combustíveis nucleares, dentre outros, sendo que recentemente tem sido muito utilizado para obtenção de uma nova geração de biomateriais em implantes cirúrgicos.

A idéia do uso de vidros bioativos obtidos pela rota sol-gel em substituição às sementes atualmente usadas, é atrativa tendo em vista: i) o custo do tratamento, em decorrência da tecnologia envolvida na produção das sementes metálicas; e ii) o fato das sementes permanecerem na glândula prostática mesmo após a cura ter sido constatada. Sementes bioativas fabricadas pela técnica sol-gel podem incorporar o isótopo ^{152}Sm , que é ativado em ^{153}Sm , quando submetido ao processo de ativação neutrônica. Neste processo, uma fonte de nêutrons (reator nuclear ou fonte radiativa) bombardeia nêutrons sobre uma amostra contendo átomos de ^{152}Sm , a amostra poderá ser ativada em ^{153}Sm , através da

[†]<http://www.ipen.br>

[‡]<http://www.cnem.br>

reação nuclear $n + {}^{152}\text{Sm} \longrightarrow {}^{153}\text{Sm} + \gamma$ acompanhada do decaimento ${}^{153}\text{Sm} \longrightarrow \gamma + \beta + X$. A escolha deste radioisótopo para ser incorporado às amostras sintetizadas via método sol-gel, justifica-se pela meia-vida curta de 46 horas deste elemento, comparada aos 59 dias do ${}^{125}\text{I}$ emitindo fótons de 27 keV, enquanto o ${}^{153}\text{Sm}$ emite gamas de 103 keV, depositando na glândula maior quantidade de energia em menor tempo em comparação com o ${}^{125}\text{I}$. Além do mais, o ${}^{153}\text{Sm}$ é um emissor beta de 820,7 e 640 keV, com penetração máxima de até 3,0 mm, fato este que consolida a idéia de dose localizada no tumor. O reduzido volume do órgão de aproximadamente 25 cm^3 e o número elevado de sementes usualmente implantadas de aproximadamente 200, justificam o interesse em introduzir materiais biodegradáveis, que poderão recompor a estrutura original do órgão pós-terapia. A facilidade de manipulação e a possibilidade de obtenção de vidros com composição e estrutura controladas, tornam o processamento sol-gel potencialmente interessante para o encapsulamento de materiais radioativos para aplicações terapêuticas. A alta porosidade e área superficial associada à estrutura típica dos vidros produzidos por sol-gel, aliado à variação composicional, permite obter materiais com diferentes solubilidades e, portanto, diferentes taxas de degradação e reabsorção *in vivo*. Trabalhos recentes mostram a maior degradabilidade de vidros bioativos produzidos por sol-gel, comparados a vidros densos obtidos por processo convencional.

Neste trabalho sugere-se a produção de vidros via rota sol-gel, incorporados com material radioativo, como alternativa para o tratamento de câncer de próstata. Objetiva-se i) produzir as sementes radioativas via rota sol-gel; ii) realizar análises teóricas dosimétricas geradas pelas sementes; iii) avaliar o nível de contaminação isotópica na ativação das sementes; iv) realizar análises das amostras para determinação da composição química e das fases presentes, caracterizar a estrutura de poros e densidade das mesmas; e v) analisar a biodegradabilidade das sementes através de um estudo piloto.

Devido a multidisciplinaridade envolvida no assunto aqui apresentado, faz-se necessário uma apresentação que aborde os temas envolvidos nesta proposta. No Cap. 3, apresenta-se uma revisão bibliográfica sobre o Câncer de Próstata, os métodos de tratamento, bem como os isótopos envolvidos. Da mesma forma é apresentado uma revisão na qual o uso da técnica sol-gel na atualidade, associado ao tema aqui proposto, é explicitado. No Cap. 4 é apresentado um estudo da viabilidade de síntese de vidros contendo átomos de samário natural, através de técnicas de caracterização, bem como análises teóricas de ativação neutrônica e dosimétricas que podem, respectivamente, estimar a quantidade de samário que induzirá atividades radioativas e doses absorvidas, semelhantes àquelas usadas em braquiterapia de próstata. No capítulo posterior, são desenvolvidos estudos de

dissolução *in vitro*, além de um estudo piloto de reabsorção *in vivo* com amostras preparadas conforme resultados apresentados e discutidos no Cap. 4. Em seguida, no Cap. 6, é exibido um estudo no qual as sementes são preparadas geometricamente semelhantes às convencionalmente usadas e, do mesmo modo, nele se encontra uma análise dosimétrica que pode estimar o comportamento da dose absorvida de implantes de sementes aqui propostas, em comparação com a semente de ^{125}I . Este capítulo é seguido pelas conclusões gerais (Cap. 7).

Capítulo 2

Objetivos

Este trabalho tem como objetivos: i) sintetizar as sementes radioativas via rota sol-gel; ii) realizar análises teóricas macro e microdosimétricas geradas pelas sementes; iii) avaliar o nível de contaminação isotópica na ativação das sementes; iv) realizar análises das amostras para determinação da composição química e das fases presentes, caracterizar a estrutura de poros e densidade das mesmas; v) analisar a biodegradabilidade das sementes através de um estudo piloto.

Capítulo 3

Revisão Bibliográfica

3.1 Câncer de Próstata

Câncer é definido como um grupo de doenças que se caracterizam pela perda do controle da divisão celular e pela capacidade de invadir outras estruturas orgânicas.^{1,12} Ele é resultado de uma série de alterações nos genes que controlam o crescimento e o comportamento celular. A ocorrência e a falta de controle dessas alterações gênicas são objeto de intensas pesquisas médicas em todo o mundo.¹³ Essa doença pode matar devido à invasão destrutiva de órgãos normais por estas células, por extensão direta ou por disseminação à distância, que pode ser através do sangue, linfa ou superfície serosa. Todos os cânceres têm o potencial de invasão ou de metastatização (Tabela III.1), mas cada tipo específico tem características clínicas e biológicas, que devem ser estudadas para um adequado diagnóstico, tratamento e acompanhamento. Existem vários tipos de câncer, entre eles: câncer de boca, de colo do útero, de mama, de fígado, de pulmão, de próstata, etc.⁵

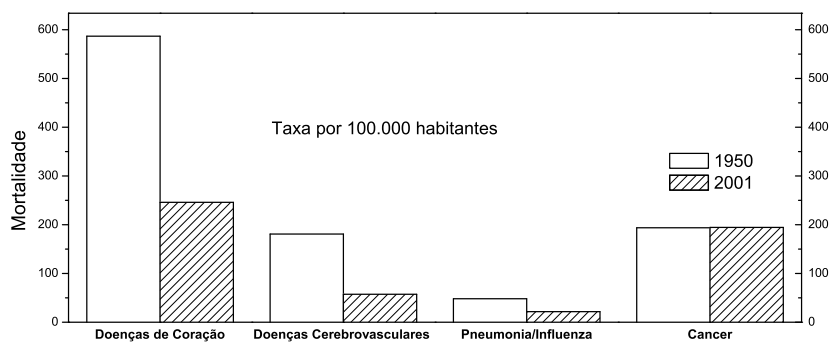
Nos Estados Unidos, segundo a *American Cancer Society - ACS**, o câncer representa 23% de casos de morte por doenças no país (Fig. 3.1), sendo a segunda causa de morte por doenças desde 1950.¹⁴

De acordo com as “*estimativas para incidência de câncer*” no país, a ACS divulga uma estimativa de aproximadamente 700.000 novos casos para o ano de 2004 em homens, sendo previsto 33% de casos de morte decorrentes desta doença. Os dados prevêem ainda que dos 291.000 casos de morte, 10% sejam resultantes de câncer de próstata (Fig. 3.2). Em 1991 esta doença tornou-se a segunda causa de morte por câncer entre os homens

*<http://www.cancer.org>

Tabela III.1: Incidência de metástase óssea em diferentes tipos de câncer.¹³

Câncer Primário	Incidência
Mama	73
Prostata	68
Tireóide	42
Rim	35
Pulmão	36
Gastrointestinal	5

**Figura 3.1:** Índice de mortalidade nos Estados Unidos.¹⁴

nos Estados Unidos e é citado por Flentje *et al.*¹⁵ como o terceiro mais freqüente tipo de doenças malignas na Europa e nos Estados Unidos. Em 1997 surgiram aproximadamente 18.000 novos casos.^{2,4,16}

Alguns dados sugerem que a história familiar de surgimento desta doença é um fator de risco para vários tipos de câncer nos indivíduos, assim como a prática alimentar, consumo de bebidas alcoólicas e tabaco.¹⁷ A associação entre a Vasectomia e o surgimento do câncer de próstata foi questionada por Stanford *et al.*¹⁸, mas os resultados não provaram tal relação.

No Brasil, segundo o *Instituto Nacional do Câncer - INCA*, o câncer de próstata representa um sério problema de saúde pública, em função de suas altas taxas de incidência e mortalidade.¹ De acordo com o instituto, no Brasil, o câncer de próstata é o segundo mais comum em homens, só sendo superado pelo câncer de pele não melanoma. Segundo as estimativas de *Incidência e Mortalidade Por Câncer no Brasil*, do *INCA*, deverão ocorrer 25.600 novos casos de câncer de próstata em 2002. Em taxa de mortalidade, o câncer de próstata aparece como o quarto tipo mais mortal, tendo sido responsável por 7.223 óbitos em 1999. Na maioria dos casos, o tumor apresenta um crescimento lento, de longo tempo de duplicação, levando cerca de 15 anos para atingir um aumento de 1,0 cm³. Aproximadamente 15.000 casos de câncer de próstata em estágio[†] inicial T1 e T2 são diagnosticados na França todos os anos.¹⁹ A metástase, segundo Plunkett *et al.*²⁰ mata aproximadamente 70% dos pacientes com câncer de próstata.

A próstata é uma glândula localizada entre o osso púbico e o reto. A glândula prostática produz parte do fluído no qual os espermatozóides caminham (Fig. 3.3). Tem o tamanho de uma noz e envolve a uretra (tubo por onde passa a urina da bexiga para o exterior). Por causa de sua localização, entre os sintomas das doenças prostáticas está a dificuldade em urinar.⁵ O aumento benigno da próstata (*chamado hiperplasia prostática benigna*) se desenvolve em aproximadamente 80% dos homens. O câncer de próstata se desenvolve em 1 de cada 10 homens, ocorrendo, normalmente, em homens acima de 40 anos.

A identificação do câncer de próstata é feita pelo exame clínico (toque retal) e da dosagem

[†]Qualquer tentativa de descrever aqui a classificação do estadiamento de tumores poderia resultar em algo incompleto e certamente não passaria de mera transcrição de informações disponíveis na literatura. Assim, prefere-se omitir essa descrição, indicando, contudo algumas fontes que incluem tópicos específicos sobre esse tema. Ao leitor iniciante em oncologia que tenha interesse na área, recomenda-se a leitura de Salvajoli *et al.*⁵ e o site do Instituto Nacional do Câncer que é <http://www.inca.gov.br>.

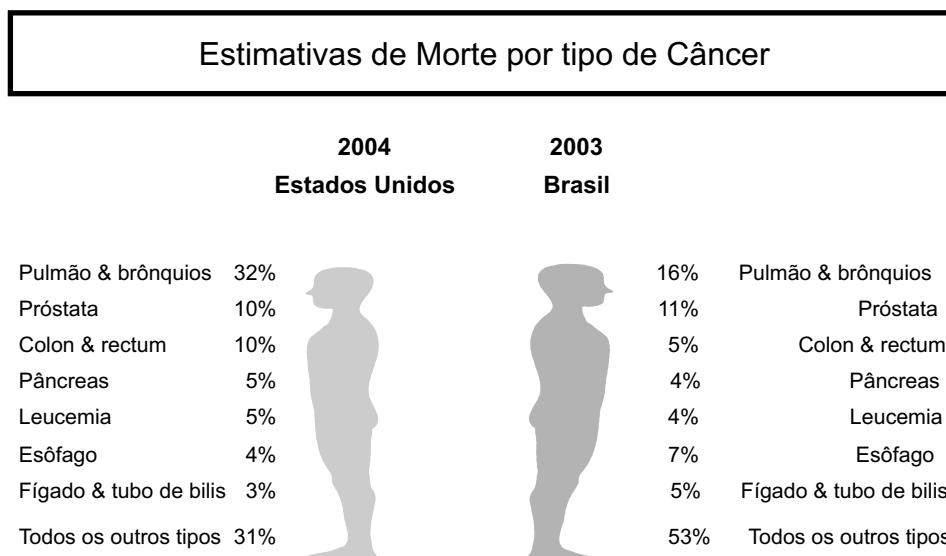


Figura 3.2: Estimativas de índice de mortalidade nos Estados Unidos e Brasil por 100.000 habitantes.

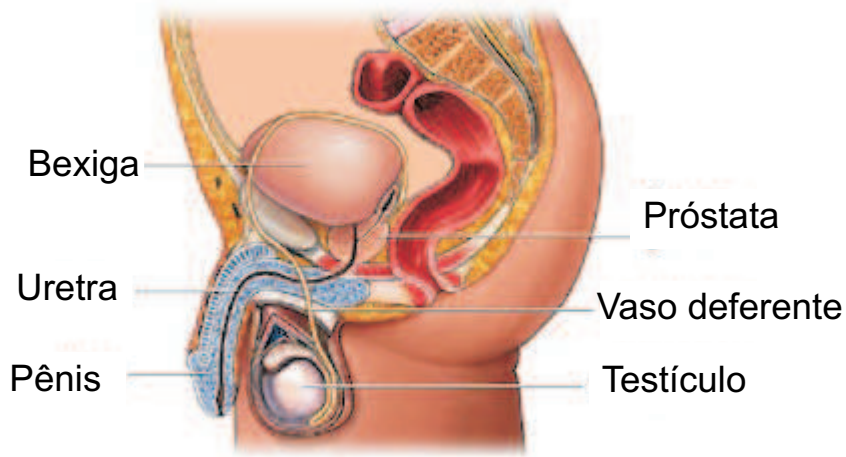


Figura 3.3: Localização da próstata.

de substâncias produzidas pela próstata: a *fração prostática da fosfatase ácida-(FAP)* e o *antígeno prostático específico-(PSA)*, que podem sugerir a existência da doença e indicar a realização de ultra-sonografia pélvica (ou prostática trans-retal, se disponível).^{16,21-23} Esta ultra-sonografia, por sua vez, poderá mostrar a necessidade de se realizar a biópsia prostática trans-retal. O toque retal permite detectar nódulos pequenos, menores que 25 cm³, e avaliar a extensão local da doença.²⁴ Sua realização periódica é a melhor forma de se reduzir a mortalidade por câncer de próstata. Um *PSA* elevado poderá indicar um câncer, uma infecção/inflamação ou um aumento benigno da próstata. Com o surgimento desta técnica foi possível aumentar o diagnóstico em fase inicial do câncer de próstata.^{4,16,25,26}

Homens de 50 a 70 anos de idade devem submeter-se anualmente ao exame físico, incluindo-se o toque retal e a dosagem do antígeno prostático específico (*PSA*). Os homens de 40 a 50 anos de idade devem seguir as mesmas recomendações quando há história familiar da doença. Para os homens que apresentarem alteração prostática ao toque retal, dosagem da *FAP* três vezes maior do que a normal e dosagem do *PSA* acima de 10 ng.mL⁻¹, indicam-se a ultra-sonografia prostática trans-retal ou pélvica e a biópsia prostática.^{5,22}

Por mais de 40 anos, a radioterapia por feixe de raios-X ou raios gama (γ) externo – dita teleterapia – juntamente com a cirurgia e quimioterapia tem sido empregada como modalidade terapêutica no país, no entanto, a prostatectomia radical e o feixe de radioterapia externa são as modalidades curativas mais comuns empregadas no carcinoma de próstata em todo o mundo.^{19,26-28} A prostatectomia radical é a técnica que tem menor aceitação pelos pacientes devido às complicações pós-cirúrgicas.²⁹

As opções de tratamento de câncer de próstata em pacientes não metastásicos são a prostatectomia, terapia com radiação, terapia hormonal, ou a combinação destas.²⁵ Estas modalidades de tratamentos consistem em: ⁵

- Tratamento Cirúrgico - O tratamento cirúrgico (prostatectomia radical) do câncer de próstata, consiste na remoção de toda próstata com as vesículas seminais e a reconecção da bexiga com a uretra;
- Tratamento Radioterápico - Usa alta energia de raios-X para matar as células cancerosas e reduzir o tumor. A radiação pode ser produzida por uma máquina externa ao corpo ou por colocação de material que emite radiação dentro da próstata (Brachiterapia);

- Hormonioterapia - Consiste em diminuir a produção de hormônio masculino para impedir o crescimento do câncer da próstata. Isto pode ser feito com medicamentos ou uma pequena cirurgia que remova os órgãos produtores deste hormônio, como os testículos (orquiectomia).

Os efeitos colaterais do tratamento de câncer de próstata (impotência, incontinência) são decorrentes de fatores como idade, grau de atividade sexual prévia à cirurgia, do quanto a cirurgia afeta os nervos do pênis e do quão motivado sexualmente o paciente estará depois da cirurgia. Tratamentos para problemas de ereção e para a incontinência incluem medicação oral, vácuo, auto-injeção ou implante de próteses penianas.^{4,30}

A Braquiterapia (Fig. 3.4) é uma alternativa que tem sido buscada e implementada em centros de radioterapia, sendo também conhecida como implantes de sementes.⁴ Esta técnica consiste em implantar no órgão onde se encontra o tumor, ou nas proximidades dele, sementes ou fios radioativos que liberarão uma quantidade de energia, induzindo a uma dose absorvida[‡] expressiva e localizada no tumor.^{2,4,34} A técnica é baseada no princípio de que a dissipação de energia no tecido decresce exponencialmente com a distância, provocando então uma redução na dose absorvida nas adjacências do tecido normal.^{2,35} Durante as últimas décadas, consideráveis avanços clínicos foram alcançados, incluindo melhor acompanhamento dos pacientes e melhor controle local do tumor, aliados à menor exposição de tecidos normais.³⁶

As Figs. 3.5 e 3.6 demonstram a técnica de implantação das sementes e a Fig. 3.7 exhibe os cateteres por onde são introduzidos as sementes ou fios radioativos.

Altas doses de radiação estão presentes na redondeza do tecido em torno do material radioativo implantado diminuindo exponencialmente com a distância. Estas características fizeram com que a aplicação e, por conseguinte, desenvolvimento desta técnica, surgisse em todo o mundo.⁴

[‡]A dose absorvida (D), de qualquer radiação ionizante, é a quantidade de energia ($d\bar{E}$) absorvida pela matéria por unidade ($d\bar{m}$) de massa, ou seja: $D = \frac{d\bar{E}}{d\bar{m}}$, cuja unidade no Sistema Internacional de unidades é Gy (gray). Ao leitor que deseja uma informação mais detalhada sobre o tema radiações, sugere-se a leitura de Lamarsh³¹, Knoll³² ou Cember³³.

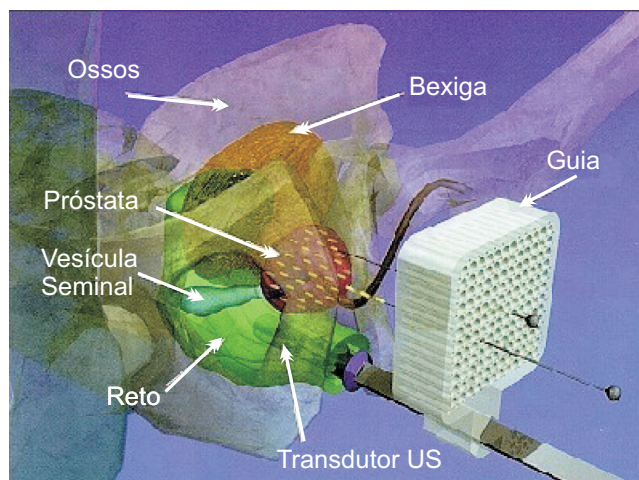


Figura 3.4: Imagem que exibe a implantação de sementes por braquiterapia.



Figura 3.5: Etapa de procedimento cirúrgico com implantação de sementes radioativas.

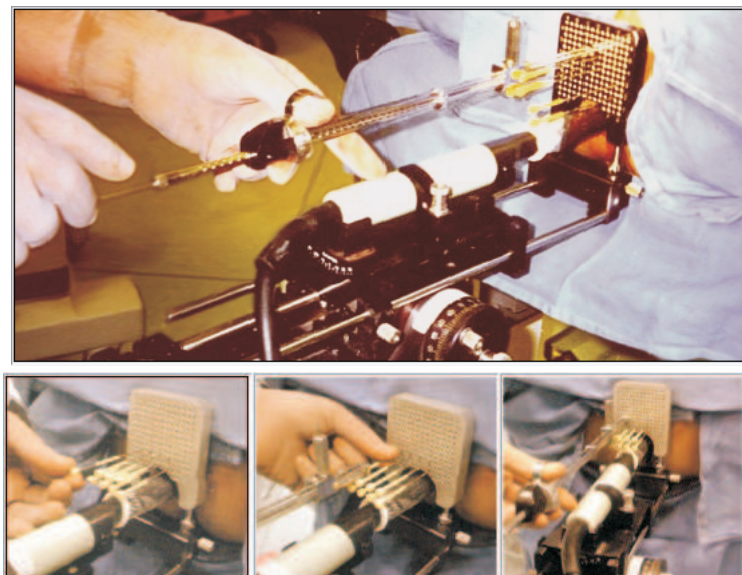


Figura 3.6: Etapas de procedimento cirúrgico com implantação de sementes radioativas (Momento do implante).



a)



b)

Figura 3.7: A figura exhibe em a) e b) os cateteres utilizados para implantes em Braquiterapia.

A questão do custo tecnológico tem limitado a disseminação da braquiterapia. O custo hospitalar está na ordem de U\$1000/h, não incluindo o custo da aquisição das sementes.³

Segundo Porter³⁴ a braquiterapia da próstata não é um tratamento novo e a literatura descreve o uso de fontes de rádio via cateter inseridos na uretra já no ano 1911.³ Em 1913 e 1914, Pasteau e Degrais descreveram o tratamento de câncer de próstata em Paris, usando fontes de rádio de 10 a 15 cm introduzidos na próstata também através da uretra.^{3,37-39} Mais tarde, 1917, fios (agulhas) de rádio foram implantados diretamente na próstata por Dr. Baringer em Nova York, que citou os sucesso da terapia em 38% de casos em estádio avançados da doença e 75% em estádios iniciais.³⁹⁻⁴² Em 1969, Flocks⁴³ publicou suas aplicações com fontes de ouro. Wiltmore *et al.*⁴⁴ publicaram em 1972 o método de implante retropúbico como ¹²⁵I e esta técnica tornou-se o método padrão nos 20 anos seguintes, segundo Ellis³. O procedimento necessitava de exposição cirúrgica da glândula, e as agulhas eram colocadas à mão livre na próstata.⁵ Não dispunha de orientação ultra-sonográfica ou de planejamento computadorizado tridimensional. Estes recursos, disponibilizados a partir dos anos 80, permitiram o aperfeiçoamento da técnica de braquiterapia da próstata, com o surgimento da técnica de implante via trans-perineal em substituição à via retropúbico, da modernização dos métodos de imagens, como ultra-sonografia tridimensional, e de disponibilidade de outros radioisótopos.^{4,5,30} Subseqüentemente, sementes de radônio foram também efetivadas para o tratamento de câncer de próstata e experiências mais recentes, segundo Maruyama⁴¹, têm sido realizadas com ¹²⁵I, ¹⁹²Ir ou sementes de ¹⁹⁸Au que estabeleceram a alta efetividade e cura por braquiterapia por radiação gama. Em 1983, Holm *et al.*⁴⁵ descreveram o uso de ultra-sonografia trans-retal para inserção de fios na próstata. Esses avanços têm sido responsáveis pelo tratamento refinado na braquiterapia prostática.³

Para o tratamento de câncer de próstata por braquiterapia, é seguido um protocolo que passa por análises por imagens médicas até a liberação do paciente. Estas etapas são descritas na próxima seção.

3.2 Braquiterapia Prostática

Para realização do tratamento por braquiterapia seguem-se as seguintes etapas:^{2,4}

- Ultra-sonografia trans-retal multiplanar para determinar o volume total e a forma da próstata, assim como a anatomia dos órgãos vizinhos;

- Transferência de imagens (5,0mm de espessura) para o sistema de planejamento;
- Planejamento computadorizado para definir o número, a atividade radioativa e a posição ideal das sementes a serem implantadas;
- Realização do procedimento com anestesia epidural ou geral (duração total para implantar as sementes permanentes é em geral de 1 a 2 horas);
- Remoção da sonda vesical 2 a 3 horas após a conclusão do implante.

Os resultados deste tratamento, publicados ao longo dos últimos 10 anos, mostraram ser esta uma alternativa eficaz na cura do câncer localizado da próstata. A mais recente atualização foi apresentada por ocasião do *Second Annual Advanced Prostate Brachytherapy Conference* (Seattle - EUA), em 1999. Na experiência do Dr. Blasko, um dos pioneiros da técnica, 88% dos pacientes com tumores localizados e com PSA<10 estavam livres de recidiva do PSA após 10 anos de acompanhamento.⁴⁶

Paralelamente à evolução da braquiterapia, o feixe de irradiação externa foi desenvolvido pela introdução da radioterapia por megavoltagem.¹⁵ Frommhol⁶ cita que recentes pesquisas demonstram que o uso de braquiterapia em conjunto com feixe externo de radioterapia possibilita altas taxa de cura do tumor.

Desde o início do século a radioterapia intersticial tem sido usada para o tratamento de câncer de próstata e segundo Vijverberg *et al.*⁴⁷, resultados experimentais têm sido obtidos usando-se várias formas de irradiação intersticial. Os estudos envolvendo implantes de sementes radioativas para o tratamento de câncer de próstata em estágio precoce da doença sugerem ser este método mais eficaz do que o uso de feixe de radiação externa, reduzindo o risco de incontinência urinária ou impotência sexual.⁶

A técnica de braquiterapia é empregada não somente em câncer de próstata, mas também em câncer de mama, de olhos, de cérebro, gastrointestinal, de língua, de cabeça e pescoço, retal, entre outros; e, comumente aplicado em tratamentos ginecológicos.^{5,36,48}

Semente radioativa de iodo é uma escolha para tratamento de pacientes com certos tipos de câncer de próstata. A vantagem no implante de sementes é que o paciente fica no hospital somente por um dia, podendo, em geral, retornar à rotina normal em 1 ou 2 dias com mínimas restrições.⁴ O desconforto é mínimo e potencialmente, a capacidade de manter

a ereção é mantida.² Oitenta e cinco por cento (85%) dos pacientes cuidadosamente selecionados para este tipo de tratamento não demonstraram ter progressão da doença por um período superior a 10 anos.⁶ De acordo com Sommerkamp³⁰, o tipo de tratamento do câncer da próstata está associado ao estadiamento em que se encontra o tumor, podendo ser utilizadas técnicas conjuntas. Isto pode ser visto na Tabela III.2.

A desvantagem do implante de sementes é que a técnica não pode ser usada em tumores mais agressivos, os quais causam maior parte de morte por câncer de próstata.⁶ Após o tratamento, o nível do *PSA*, que é usado para medir os resultados de todos os tratamentos, raramente cai para zero que é um nível que assegura cura para a doença. O referencial atualmente considerado para relatos de resultados é relativo à proporção de pacientes que evidenciam a redução no *PSA* para menos de $1,0 \text{ ng.mL}^{-1}$.⁵ Critz *et al.*²¹ publicaram, em 1999, resultados de braquiterapia com ^{125}I , seguido de feixe de radiação externa, em 489 pacientes com estadiamentos T1 e T2, com *PSA* médio de $8,3 \text{ ng.mL}^{-1}$ e obtiveram uma queda no nível de *PSA* para $0,2 \text{ ng.mL}^{-1}$. Resultados similares foram obtidos por Flam *et al.*⁴⁹, em 2004. O grupo de Flam publicou que, após tratamento de 583 pacientes com ^{125}I e 7 pacientes com paládio-103 (^{103}Pd), que iniciou-se em 1998, o nível do *PSA* dos pacientes foi menor que $0,5 \text{ ng.mL}^{-1}$. Chauveinc *et al.*³⁹ afirmam que, se a concentração de *PSA* é inferior à $0,5 \text{ ng.mL}^{-1}$ após o tratamento, 95% dos pacientes sobrevivem sem sinal da recidiva a longo prazo.

Uma distribuição homogênea de sementes na próstata acarreta uma boa distribuição de dose na mesma.^{15,50} Durante o implante, esta distribuição é acompanhada por ultrasonografia. Em seguida o paciente é submetido outro tipo de análise por imagens para certificar a homogeneidade da distribuição das sementes (Figs. 3.8 e 3.9).⁴ As imagens para verificação da distribuição das sementes após cirurgia podem ser obtidas por tomografia computadorizada ou radiografia, entre outros.

O uso de sementes ou fios radioativos para aplicações em medicina tem se desenvolvido em decorrência, entre outros fatores, do desenvolvimento de pesquisas que enfatizam a busca de radioisótopos com características como meia-vida, atividade, atividade específica, citotoxicidade etc, adequadas ao emprego destes elementos em seres humanos. Na próxima seção são expostos alguns isótopos empregados em sementes radioativas e suas características.

Tabela III.2: Estadiamento do tumor e escolha da modalidade de tratamento.³⁰

Estadiamento	Teleterapia	Implante			
		^{198}Au	^{125}I	^{192}Ir	^{137}Cs
T1	X	X		X	X
T2	X	X	X	X	
T3	X	X		X	

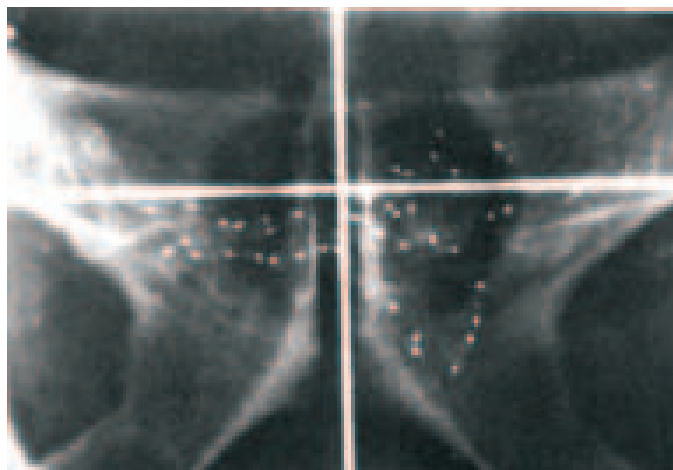


Figura 3.8: Radiografia obtida pós implantação de sementes de ^{125}I que demonstra uma distribuição insatisfatória de sementes.

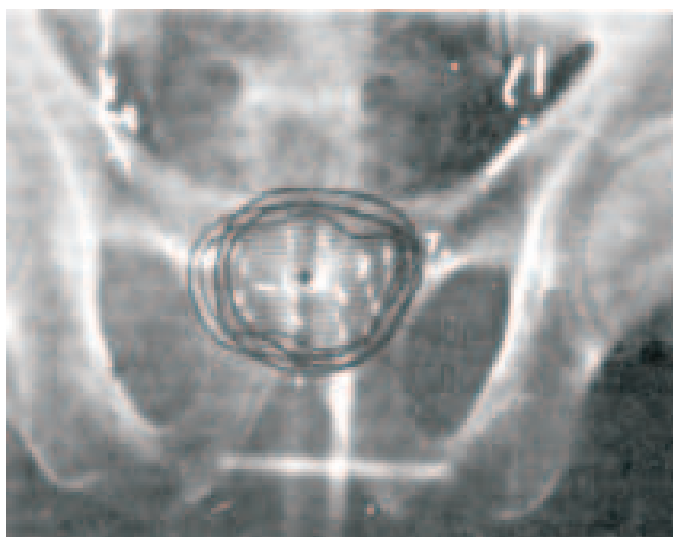


Figura 3.9: Radiografia obtida pós implantação de sementes de ^{125}I que demonstra uma boa distribuição de sementes.

3.3 Radioisótopos Usados em Braquiterapia

Materiais radioativos (sementes ou fios) para implantes são escolhidas tendo em vista as características físicas dos radionuclídeos que os constituem, tais como, meia-vida, tipo de emissão, quantidade de energia liberada e atividade.⁴ Estes fatores são de extrema importância para um efetivo tratamento.

No passado, existiam relativamente poucas fontes braquiterápicas disponíveis, mas esta situação está mudando rapidamente com o desenvolvimento de novos radionuclídeos com propriedades nucleares que podem ser vantajosas em certas situações clínicas.^{5,51} Na próstata, três tipos de radionuclídeos têm sido usados em um significativo número de pacientes. Estes são: o ^{125}I e ^{103}Pd como implantes permanentes e ^{192}Ir para implantes temporários.^{2,3}

As sementes de ^{125}I atualmente comercializadas são de dimensões de aproximadamente 5,0mm de comprimento por 1,0mm de diâmetro, onde o iodo radioativo é adsorvido em um material especial e envolvido por uma cápsula de titânio (Figs. 3.10 e 3.11).⁵²

O decaimento do ^{125}I se dá por captura eletrônica, onde seu núcleo captura um dos elétrons orbitais da camada mais interna, resultando no surgimento do ^{125}Te .^{3,53} Uma das formas de produção do ^{125}I é irradiando-se o gás xenônio, enriquecido com ^{124}Xe , com nêutrons térmicos, resultando em ^{125}Xe , através da reação $^{124}\text{Xe} + n \rightarrow ^{125}\text{Xe} + \gamma$, sendo que estes decaem para ^{125}I por captura eletrônica em ^{125}Te emitindo raios-X de 35,49keV em 100% dos decaimentos.^{2,48}

Os melhores resultados para o tratamento de câncer de próstata com braquiterapia têm sido obtidos com ^{125}I , que tem uma energia gama (γ) extremamente baixa, 27keV, e meia-vida de 59,4 dias.^{3,53} Ele tem sido usado principalmente como fonte permanente para o tratamento de câncer de próstata.³⁴ Segundo Ellis³ e Blasko *et al.*²⁷, a energia γ do elemento ^{125}I é muito baixa em comparação ao radioisótopo irídio-192 (^{192}Ir), assim como a absorção no tecido. Além do mais, a absorção das gamas do ^{125}I pelo tecido não é homogênea nas proximidades da semente implantada, acarretando uma baixa taxa de dose absorvida pelo tumor de 7–10cGy.h⁻¹.^{3,27} Segundo Lindner⁵⁴, uma desvantagem do implante com ^{125}I é a não homogeneidade de distribuição das sementes, o que acarreta em uma inadequada distribuição de dose.

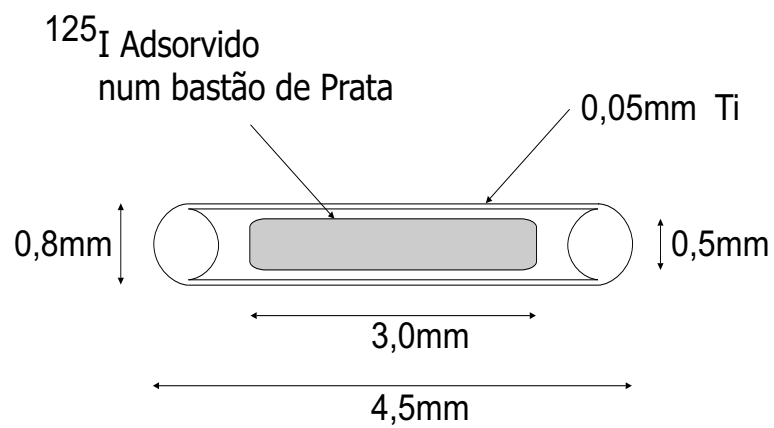


Figura 3.10: Reprodução de modelo IMC6711 de semente de Iodo para implantes permanentes. Modelo comercializado por Nycomed Amersham[©].

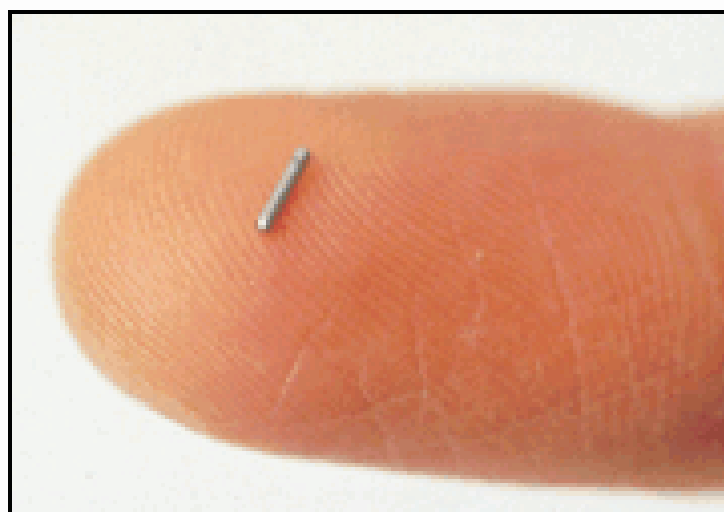


Figura 3.11: Sementes radioativas de ^{125}I usadas para implantes em braquiterapia de câncer de próstata.

O ^{103}Pd tem uma energia gama de 40keV, que é comparável ao ^{125}I (27keV), mas tem uma meia-vida curta de 17 dias e, conseqüentemente, produz um aumento da taxa de dose quando comparado ao ^{125}I .³⁴ Enquanto o ^{125}I tem como característica uma taxa de dose de 7–10 cGy.h⁻¹ nos limites do implante, o ^{103}Pd nas mesmas condições possui taxa de dose em torno 20–24 cGy.h⁻¹.^{2,3} Essas características físicas podem dar ao ^{103}Pd uma grande vantagem terapêutica em comparação ao ^{125}I . Se considerarmos que a dose efetiva de radiação é largamente liberada no tecido nas primeiras 3 meias-vidas, então, segundo Ellis³, a duração do tratamento pode ser estimada em 180 dias para o ^{125}I e 51 dias para o ^{103}Pd .

O ouro-198 (^{198}Au) tem sido usado em implante permanente ou associado com feixe externo de radioterapia.⁵⁵ O ^{198}Au tem uma meia-vida de 2,7 dias e energia γ de 411keV e tem sido usado para tratamento de câncer no cérebro, olhos e próstata.⁵⁵ Daí as vantagens da implantação do ^{198}Au por liberar uma rápida dose de radiação, ou seja, possui uma alta taxa de dose. Porém, uma significativa desvantagem do ^{198}Au está ligada ao problema de radioproteção durante o processo de implantação da semente.

Pesquisadores têm usado ^{192}Ir , que tem uma meia-vida de 73,9 dias, e uma energia γ com alcance de 296 a 613keV, acarretando uma alta taxa de dose no tumor.⁵⁶ Uma desvantagem no uso dessa fonte como implante permanente está associada ao fato da dose absorvida ultrapassar a glândula prostática, atingindo os tecidos adjacentes.

Em 1987, Nath & Gray⁵⁷ estudaram a aplicação do amerício-241 (^{241}Am) como fonte intracavitária de baixa de energia (59,5keV) e meia-vida de 432 anos.

Outro isótopo radioativo que tem sido estudado é o itérbio-169 (^{169}Yb), com uma energia gama de 93keV e meia-vida de 32 dias.⁵ Ele pode ser indicado devido a vantagem como a alta taxa de dose, que é significativamente elevada quando comparada ao ^{125}I . Além disso, ele não tem problemas de radioproteção como o que ocorre com o ^{198}Au .³⁴ Porter³⁴ cita que o ^{103}Pd foi usado em estudos clínicos e recomenda a substituição do ^{125}I pelo ^{103}Pd e o ^{169}Yb .

Hafeli *et al.*⁸ avaliaram se micro-esferas feitas através de polímeros contendo rênio (^{186}Re e ^{188}Re) produziriam radioatividade em quantidades terapêuticas para câncer. Eles propõem o uso desses elementos incorporados em matriz polimérica para uso em radioemboli-

zação[§]. Nesta técnica de radioembolização, as micro-esferas são implantadas na corrente sanguínea, atingindo região desejada para o tratamento e provocando embolia no local. As características destes elementos estão reproduzidas na Tabela III.3, apresentada por Hafeli *et al.*⁸. Segundo eles, a vantagem do ^{186}Re e ^{188}Re é que são emissores γ e β e não precisam ser separados para o processo de ativação neutrônica, com 34 e 62% de abundância isotópica, respectivamente, sendo que ambos possuem propriedades radiobiológicas semelhantes.

[§]Medida em que, propositadamente, se introduz substância em vaso sanguíneo, com o objetivo de ocluí-lo, para tratamento de tumor ou de hemorragia. Usado geralmente em casos de câncer localizado, para provocar a necrose das células que dependem dessa artéria.

Tabela III.3: Propriedades físicas de elementos apresentados por Hafeli *et al.* para terapia por radioembolização.⁸

	¹⁸⁶ Re	¹⁸⁸ Re
Energia β média-máxima (keV)	346,7-1069,5	764,3-2120,4
Percurso máximo no tecido (mm)	5,0	11,0
Distância no tecido com 90% da dose é depositada (mm)	1,0	2,6
Meia-vida	89,2h (3,8d)	17,0h(0,7d)
Seção de choque para nêutrons térmicos (<i>barns</i>)	112,0 para ¹⁸⁵ Re	76,4 para ¹⁸⁷ Re
Tempo ^a (<i>min</i>) de ativação para ativar 1mg	23	41

^aIncluindo 30 horas de decaimento de microesferas contendo 30% em peso do elemento a ser irradiado por um fluxo de $1,5 \cdot 10^{13} \text{ n.cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$.

As características físicas são de extrema importância, mas dentre estas a meia-vida se destaca, isto porque o radioisótopo escolhido tem que possuir meia-vida suficiente para permitir sua fabricação e transporte com perda aceitável de sua atividade. A semente deve ser geometricamente pequena para que a dimensão da mesma seja suficiente para viabilizar o tratamento, respeitando as geometrias do órgão implantado. Na busca de melhoria na qualidade e uso da braquiterapia, vários tipos de radionuclídeos têm surgido, como mostra a Tabela III.4^{2,3,7-9,49,55,57-61}, sendo que os de maior interesse são o ^{125}I e ^{103}Pd .

O ^{145}Sm foi sugerido por Blue⁶² como um substituto do ^{125}I para uso em braquiterapia. Blue cita que o ^{145}Sm é uma fonte mais conveniente do que o ^{125}I , não somente pela sua meia-vida (340 dias) como também pelos fótons emitidos de 61keV que são mais energéticos do que aqueles emitidos pelo ^{125}I . Blue bombardeou óxido de samário com prótons com energia de 70MeV e produziu sementes de 55,5MBq de ^{145}Sm por mg de Sm_2O_3 enriquecido a 93,6% de ^{145}Sm .

Outro elemento interessante é o ^{153}Sm que será utilizado nas sementes desenvolvidas neste trabalho. O elemento ^{153}Sm apresenta múltiplas emissões gamas, apresentadas na Tabela III.5 sendo que 103keV e 69keV são as de maior probabilidade de emissão (%).⁶³⁻⁶⁶ Além do mais, este elemento possui múltiplas emissões β , apresentando betas médias de 265,2keV, 226,1keV e 200,3keV (Tabela III.6). A Fig. 3.12 mostra o espectro das emissões β do ^{153}Sm . O ^{153}Sm possui meia-vida curta de 46,27 horas, emite raios-X de 40,5keV e 41keV (Tabela III.7), decaindo para ^{153}Eu , conforme Figura 3.3.⁶⁷

Tabela III.4: Isótopos usados como implantes em diversas aplicações clínicas.^{2,3,7-9,49,55,57-61}

Elemento		Uso clínico	Forma
Radio-226	²²⁶ Ra	Imp. Temporário	Tubos
Radio-226	²²⁶ Ra	Intracavitário	Agulhas
Radio-226	²²⁶ Ra	Intersticial	Agulhas
Cobalto-60	⁶⁰ Co	Tumores de globo ocular	Placas
Césio-137	¹³⁷ Ce	Imp. Temporário	Tubos
Césio-137	¹³⁷ Ce	Intracavitário	Agulhas
Césio-137	¹³⁷ Ce	Intersticial	Agulhas
Ouro-198	¹⁹⁸ Au	Imp. Permanente	Sementes
Írídio-192	¹⁹² Ir	Imp. Temporário	Fios
Írídio-192	¹⁹² Ir	Intracavitário	Sementes
Írídio-192	¹⁹² Ir	Intersticial	Sementes
Iodo-125	¹²⁵ I	Imp. Permanente	Sementes
Paládio-103	¹⁰³ Pa	Imp. Permanente	Sementes
Americío-241	²⁴¹ Am	Intracavitário	Agulhas
Samário-145	¹⁴⁵ Sm	Intersticial	Sementes
Rênio-186	¹⁸⁶ Re	Radioembolização	Esferas
Rênio-188	¹⁸⁸ Re	Radioembolização	Esferas
Ítrio-90	⁹⁰ Y	Artrites Reumáticas	Esferas
Disprósio-165	¹⁶⁵ Dy	Artrites Reumáticas	Esferas
Fósforo-32	³² P	Artrites Reumáticas	Esferas
Ítrio-90	⁹⁰ Y	Tumores Fígado	Esferas

Tabela III.5: Probabilidade de emissão das energias γ no decaimento do ^{153}Sm .⁶³⁻⁶⁶

Energia (Max.) (keV)	Probabilidade (%)	Energia (Max.) (keV)	Probabilidade (%)	Energia (Max.) (keV)	Probabilidade (%)
54,19344	0,0019421	485,02	0,000393	617,93	0,0007521
83,367172	0,18518	531,406	0,0636	657,5525	0,000405
*103,180122	30,0	545,7515	0,0008915	686,04	0,00023224
166,555615	0,000636	584,591	0,0011612	713,93	0,00022421
424,5111	0,0020921	598,33	0,00215	75,422132	0,34915
463,645	0,014615	615,84	0,0006021	97,431002	0,84612
521,373	0,00759	636,42	0,0022121	151,624512	0,011315
542,06	0,0022924	682,06	0,0000279	412,052	0,0021521
578,679	0,00343	706,85	0,000015815	462,03	0,00186
596,611	0,011612	763,86	0,00004218	509,0212	0,00214
609,53	0,014612	*69,673001	4,856	539,043	0,021812
634,83	0,0005112	96,88307	0,007	574,13	0,000165
677,03	0,00004515	124,94	0,009	590,962	0,0011012
701,84	0,0000306	172,853072	0,080512	603,311	0,00465
760,54	0,00004515	443,25	0,00008915	630,54	0,00010115
68,25575	0,00134	487,7523	0,00037	662,46	0,0000216
89,485952	0,1679	533,37225	0,0323	694,13	0,0000216
118,11231	0,000246	554,921	0,00495	719,04	0,0000246
172,30432	0,00042	587,6025	0,000459		
437,131	0,0014915	598,33	0,00215		

Tabela III.6: Probabilidade de emissão das energias β no decaimento do ^{153}Sm .⁶³⁻⁶⁶

Energia Máx. (keV)	Probabilidade (%)
44,4000	0,0001000
47,8100	0,0006200
89,5100	0,0015300
95,0800	0,0154130
101,5800	0,0256140
106,7400	0,0008200
114,0200	0,0252000
126,3200	0,0109700
150,5300	0,0009000
171,6800	0,0704000
173,6100	0,0656000
223,1800	0,0025200
635,3500	32,2100000
656,5700	0,0361100
705,0200	49,6200000
710,7700	0,4150000
808,2000	17,5200000

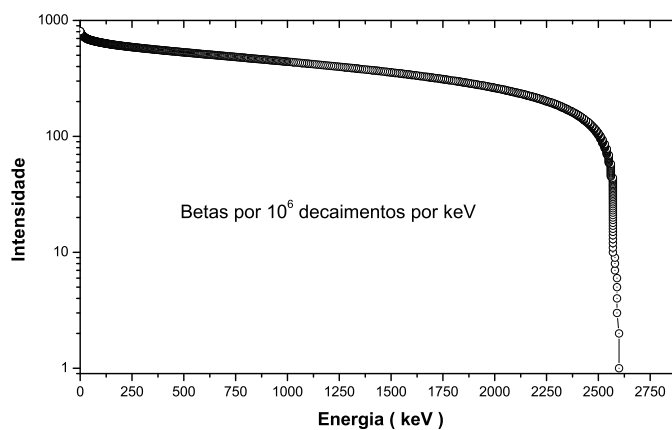
**Figura 3.12:** Espectro das emissões β do ^{153}Sm que exibe emissões β por 10^6 decaimentos por keV.

Tabela III.7: Probabilidade de emissão das energias dos raios-X no decaimento do ^{153}Sm .⁶³⁻⁶⁶

Energia (Max.) (keV)	Probabilidade (%)
5,177	0,18518
5,816	0,49300
5,817	0,06850
5,846	4,43000
6,438	0,24400
6,457	2,85210
6,571	0,40600
6,617	0,04330
6,844	0,93600
7,484	0,48400
7,768	0,07512
7,795	0,10717
40,467	0,00484
40,902	17,94000
41,542	32,27000
46,905	3,17700
47,038	6,13130
47,373	0,09340
48,249	2,03400
48,386	0,81300

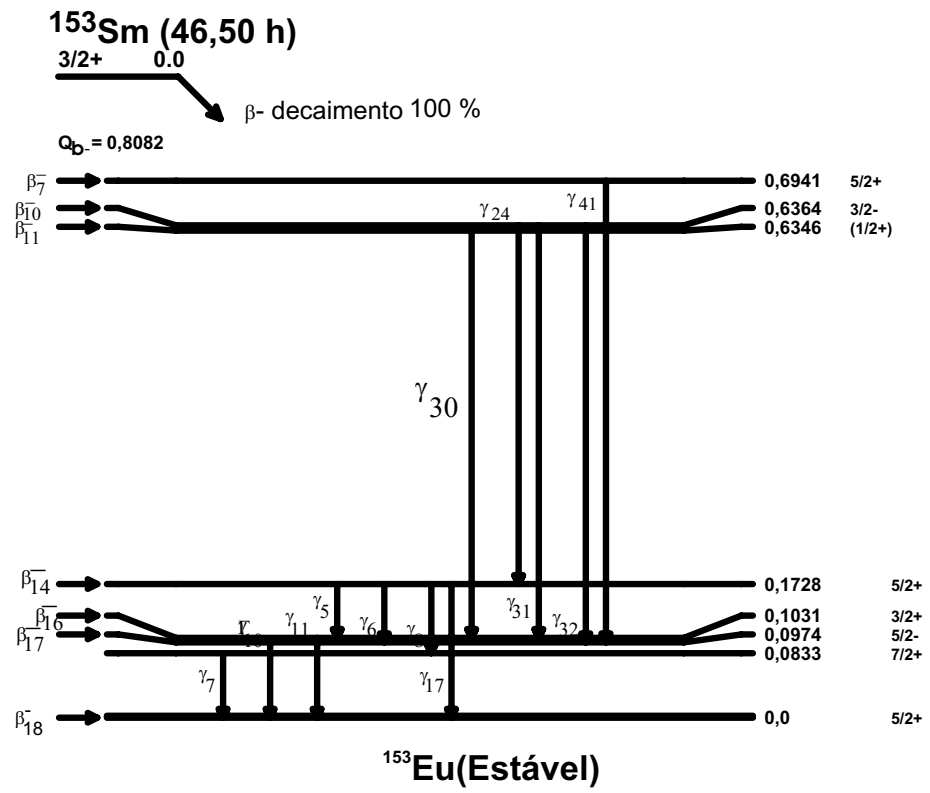


Figura 3.13: Espectro de desintegração do ^{153}Sm .⁶⁷

O ^{153}Sm tem sido usado para controle de dor óssea, conforme trabalhos publicados por Alberts *et al.*⁶⁸ e Moura *et al.*⁶⁹. Alberts *et al.* realizaram estudos de citotoxicidade de ^{153}Sm -EDTMP (Ethylenediamine Tetramethylene Phosphonic). O ^{153}Sm foi produzido em um reator nuclear, pelo processo de ativação neutrônica, utilizando ^{152}Sm , enriquecido a 99%, ativado por 48 horas. Segundo eles, não há evidência de que o controle da dor óssea está relacionado com o aumento da dose absorvida e que o ^{153}Sm -EDTMP é moderadamente eficaz, proveitoso e não tóxico.

O fato do ^{153}Sm emitir partículas beta, que possuem percurso muito curto, o torna interessante para o tratamento de câncer de próstata. Isso se as sementes forem distribuídas homogeneamente em todo o volume prostático, fazendo com que toda a energia absorvida se concentre no tumor ou próximo do mesmo.

Comparando o ^{153}Sm , proposto para ser incorporado em matriz vítrea para tratamento de câncer, com a proposta de Hafeli *et al.*⁸, com o ^{186}Re e ^{188}Re , observamos algumas vantagens do ^{153}Sm em comparação aos elementos propostos por eles para serem ativados (Tabela III.3). Primeiramente, a meia-vida do ^{153}Sm (46,27 keV) é intermediária à dos elementos propostos. Segundo, as seções de choque, térmico e epitérmico, do ^{152}Sm é 24 e 36 vezes maior que as desses elementos (^{186}Re e ^{188}Re), respectivamente (Tabela IV.6).

A escolha do radioisótopo ^{153}Sm para implantes permanentes justifica-se pela meia-vida curta, depositando na glândula mais energia em menos tempo em comparação com o ^{125}I . Além do ^{153}Sm , outro radioisótopo interessante para ser empregado como implante permanente através de sementes via rota sol-gel é o ^{145}Sm que possui uma meia-vida de 340 dias.

O uso de radioisótopos na medicina tem ocorrido em várias formas e com aplicações variadas. Na seção 3.4 é apresentada uma breve revisão em que alguns radioisótopos, quando incorporados em matrizes vítreas, são empregados na medicina.

3.4 Vidros para Braquiterapia

Vários radionuclídeos têm sido usados na técnica de braquiterapia para tratamentos de câncer ou outras doenças (Tabela III.4), sendo que algumas aplicações envolvem o uso de

radionuclídeos incorporados em matrizes vítreas.

Mantravadi *et al.*¹¹ usaram, em 1982, o ítrio-90 (^{90}Y) na forma de óxidos em matriz vítrea para injeção intra-arterial via artérias hepáticas em cachorros, para tratamento de tumores intra-hepáticos (TIH). Nesta proposta, foram usadas micro-esferas contendo ^{89}Y que foram submetidas a um feixe de nêutrons formando o β -emissor ^{90}Y , através da reação $^{89}\text{Y}(n, \gamma)^{90}\text{Y}$. Segundo eles o uso deste isótopo é recomendado por ser altamente seletivo para tumores de fígado. O radioisótopo gerado tem uma meia-vida de 64 horas e as betas emitidas têm um percurso curto, de 2,5 a 3,0mm e são injetadas através de cateter introduzido na artéria, proporcionando dose absorvida acima de 150Gy.

Em 1987, Ehrhardt & Day⁷ também aplicaram o ^{90}Y e fósforo-32 (^{32}P) para a mesma aplicação proposta por Mantravadi *et al.*, usando o mesmo processo de ativação por nêutrons. Os bons resultados incentivaram outros pesquisadores, que aplicaram o radioisótopo ^{90}Y nos anos seguintes.^{61,70-72} Em 2000 e 2001, Campbel *et al.*^{10,59} publicaram o uso, em seres humanos, do radioisótopo ^{90}Y com a mesma aplicação proposta por Mantravadi *et al.* e, desde 1991, as sementes de ^{90}Y já são comercializadas no Canadá.⁷³

Kawashita *et al.*^{9,60} publicaram em 1995 e 1999 resultados de estudos com o uso do radioisótopo ^{32}P em vidros, na forma de micro-esferas. Mais tarde, eles estudaram a durabilidade química de vidros não biodegradáveis, na forma de microesferas, contendo íons de P^+ implantados na estrutura $\text{Y}_2\text{O}_3 - \text{Al}_2\text{O}_3 - \text{SiO}_2$, para tratamento de câncer.⁷⁴ Segundo Kawashita *et al.*⁷⁵, a incorporação dos dois elementos (^{90}Y e ^{32}P) nos biovidros se deve ao fato da meia-vida curta do ^{90}Y . Segundo eles, com o acréscimo do radioisótopo ^{32}P essa variável é compensada, visto que este radioisótopo possui meia-vida de 14 dias.

Segundo Hafeli *et al.*⁸, existem vantagens do uso do ^{186}Re e ^{188}Re perante o ^{90}Y , sugerido por Mantravadi *et al.* e Campbel *et al.*. Primeiramente, na proposta de Mantravadi *et al.* e Campbel *et al.* as esferas de vidro não são biodegradáveis e podem permanecer no tecido muito tempo depois do radioisótopo ter decaído. Segundo, o uso de ^{89}Y , para ser ativado, requer um alto fluxo de nêutrons devido à baixa seção de choque desse elemento ou então longas horas de ativação, gerando alto custo no processo.

Hafeli *et al.* usaram um fluxo de $1,5 \cdot 10^{13} \text{ n.cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$, durante 3,0h em microesferas com 10mg contendo 30% de Re em peso. Segundo eles, em 1,0h e com o fluxo citado acima, pode ser produzido 271MBq e 47MBq de atividade para o ^{186}Re e ^{188}Re , respec-

tivamente, sendo que um dia após a injeção das microesferas a radioatividade pode decair para 102MBq e 39MBq para esses elementos, nesta ordem.

Conzone *et al.*⁵⁸ propuseram o uso de disprósio-165 (^{165}Dy), incorporado em vidros biodegradáveis na forma de microesferas para o uso em sinovectomia para tratamento de artrites reumáticas.

Vidros-cerâmicos têm aplicações no campo de biomateriais que é a eliminação de células cancerosas em ossos por meio de hipertermia através de aquecimento seletivo no local fixado.⁷⁶ A inclusão de agregados magnéticos em vidros e vidros-cerâmicos no sistema $\text{SiO}_2 - \text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5$ pode ser a solução para esta aplicação, segundo Arcos *et al.*⁷⁶, que propõem o uso da combinação $\text{Si} - \text{Ca} - \text{Fe}$ sintetizados via rota sol-gel para tratamento de câncer via hipertermia. Este tratamento consiste em um aquecimento seletivo no local onde encontra-se o tumor e em torno de 43°C as células cancerosas são primeiras a morrerem quando este tratamento térmico é aplicado.

Esta seção mostrou o uso de alguns radioisótopos incorporados em matrizes vítreas como forma de tratamento de algumas doenças, incluindo o câncer. A seção 3.3 mostrou que o custo do tratamento de câncer de próstata via braquiterapia é elevado, no entanto, apresenta alto índice de cura em estádios iniciais, induzindo doses de até 150Gy com o uso de até 200 sementes. O custo do tratamento por braquiterapia acredita-se ser, em parte, pela tecnologia envolvida na produção das sementes de ^{125}I , associado ao fato da necessidade de importação das mesmas. Estas variáveis, aliadas ao fato das sementes permanecerem no paciente mesmo após a cura ter sido constatada, tornam atrativa a idéia do uso de vidros, biocompatíveis e biodegradáveis, em substituição às sementes atualmente usadas.

As recentes publicações que citam a flexibilidade, baixo custo, alta pureza e homogeneidade de vidros obtidos pelo processo sol-gel, com diversas aplicações, tanto na área industrial, como também com aplicações na medicina e incorporação de rejeitos radioativos, tornaram este processo de obtenção de biovidros interessantes para a idéia do trabalho aqui proposto.⁷⁷⁻⁸⁰ Na próxima seção, destaca-se o processo sol-gel, as etapas de obtenção de materiais sintetizados por este método, as aplicações, assim como as vantagens e desvantagens deste processo.

3.5 Processamento Sol-Gel

Algumas espécies de cerâmicas e vidros têm sido desenvolvidas durante este século para o uso em aplicações médicas como, por exemplo, lentes, instrumentos para diagnósticos, recipientes para cultura de tecidos, bem como materiais para uso odontológico.⁸¹

Atualmente, dentre os processamentos pesquisados para as chamadas cerâmicas avançadas, destaca-se o processo denominado sol-gel (*SG*), o qual consiste num método físico-químico de síntese de óxidos cerâmicos, em que ocorre a evolução de um sol (dispersão líquida de partículas coloidais que são partículas sólidas de diâmetro inferior a 100nm) para um material poroso, onde partículas maiores interconectam-se para formar uma rede sólida similar a uma esponja (gel).⁸²⁻⁸⁴

O método de *SG* atraiu um grande número de pesquisas para aplicação industrial por causa da simplicidade, flexibilidade e baixo custo efetivo no processo.⁸⁵ As vantagens dos materiais produzidos via rota sol-gel, entre outras, são:^{80,86,87}

1. baixa temperatura de processamento;
2. cerâmicas porosas ideais para determinadas aplicações biomédicas;
3. versatilidade que possibilita obtenção de formas distintas.

O método *SG* é descrito em grande detalhes em alguns livros que discutem todos os aspectos do processo.^{80,88-93} Além disso, ele se destaca na preparação de biomateriais, devido à alta pureza e homogeneidade, aliadas à possibilidade de novas composições e morfologias não conseguidas pelos processos convencionais e a menor temperatura utilizada na preparação do produto final.^{85,94,95} Este processo é muito importante, pois proporciona facilidade no controle da porosidade, da estrutura e do tamanho das partículas, que são fatores que influenciam diretamente as propriedades do produto final. Os materiais assim obtidos permitem a substituição dos tradicionais e abrem caminho para avanços tecnológicos na área de biomateriais.

O método *SG* é uma técnica de síntese química para preparar óxidos, vidros e cerâmicas, baseado na hidrólise e condensação de precursores moleculares tais como alcóxidos metálicos, diluídos em um solvente, geralmente um álcool com mesmo radical do composto precursor. As reações de hidrólise e policondensação na presença de água ocorrem

simultaneamente, provocando um aumento na viscosidade e a gelificação da solução com a formação de ligações $M - O - M$. O gel úmido obtido é formado por um esqueleto de partículas impregnado pelo solvente.⁹⁶

A partir deste gel úmido podemos obter materiais diversos como pós cerâmicos, vidros monolíticos, vidro-cerâmicos, fibras e materiais porosos, dependendo somente da rota utilizada no tratamento deste gel. O encapsulamento de drogas, biomoléculas, moléculas orgânicas ou materiais radioativos pode ser feito utilizando-se este método, devendo seguir rotas específicas que variam quanto ao uso de alguns catalisadores ou dopantes.^{77,78} Durante o processo deve-se controlar os parâmetros mais importantes, como pH, concentração do sol, viscosidade, temperatura, e tempo de tratamento térmico.⁹⁷

Dentre as dificuldades encontradas no processamento *SG*, as mais significativas estão relacionadas a problemas químicos, tais como a solubilidade e controle da cinética de hidrólise (especialmente quando se objetiva a produção de géis multicomponentes), além de fenômenos como a formação de trincas durante a secagem, densificação dos géis e grande redução de volume que ocorre durante o processo.

Em termos de mecanismo químico, o processamento sol-gel pode ser dividido em duas áreas distintas, chamadas de *rota aquosa* e *rota do alcóxido*. Ambas envolvem a criação de uma rede tridimensional interconectada (gel) através da suspensão de pequenas partículas coloidais, denominadas “sol”. O processamento de géis obtidos através da rota aquosa emprega os princípios da química dos colóides para gerar partículas coloidais reunidas a partir de espécies iônicas em um meio aquoso. Esse processamento envolve temperaturas de gelação mais elevadas e, usualmente, apresenta dificuldades de incorporação de um segundo elemento de forma homogênea. Devido a isso, o outro método (*rota do alcóxido*) acaba sendo mais atraente. A chamada rota do alcóxido é caracterizada pela formação de cadeias poliméricas inorgânicas, que crescem e se interconectam. A conversão de precursores organometálicos monoméricos em géis é caracterizada por uma reação de hidrólise seguida de uma reação de condensação.⁹⁶

O processo sol-gel pode ordinariamente ser dividido nas seguintes etapas:^{96,98}

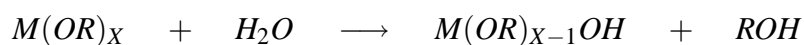
- formação do sol;
- gelação;
- envelhecimento;

- secagem e
- densificação.

A preparação inicia-se com um alcóxido apropriado (como exemplo *tetraetilortossilicato* (TEOS)) ou *tetrametilortossilicato* (TMOS) que é misturado com água e um solvente, tal como o etanol ou metanol para formar uma solução.⁹⁴ No caso do alcóxido de silício, a hidrólise conduz à formação do grupo silanol $Si - OH$, sendo espécies intermediárias para a formação de grupos $Si - O - Si$.⁹⁶

As reações fundamentais que ocorrem durante o processo *SG* são mostrados no seguinte esquema:^{79,94,96,97,99}

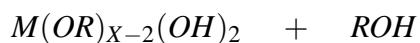
Hidrólise



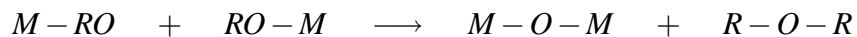
+



↓



Condensação



onde M é um metal escolhido entre $Al, In, Si, Ti, Zr, Sn, Pb, Ta, Cr, Ni, Co$ entre outros e R representa o grupo alquila ($CH_3, C_2H_5, C_3H_7, etc.$).

Sete etapas estão envolvidas nesse processamento, descritas a seguir:^{100,101}

- **Conformação (*casting*):**

Antes do final do processo de formação da rede pode-se explorar as propriedades reológicas do sol, preparando-o sob diferentes formas tais como fibras, filmes ou vazamento em moldes, dependendo da forma final do material desejado.
- **Gelação (*gelation*):**

Na medida em que as reações de hidrólise e condensação acontecem, as partículas coloidais crescem até um ponto em que passam a ocorrer colisões entre elas. A partir daí, a condensação começa a uni-las até um ponto em que a rede se estende por todo o volume do líquido e um aumento repentino da viscosidade é observado. Diz-se que o material atingiu o ponto de gelação, sendo caracterizado por um sólido frágil denominado gel.
- **Envelhecimento (*aging*):**

Após o ponto de gelação, continuam ocorrendo mudanças na estrutura e nas propriedades do gel, já que boa parte das reações decorrentes das reações de condensação não foi completada. Ao processo que altera as características do gel após a gelação é dado o nome de envelhecimento. Os principais fenômenos que ocorrem no envelhecimento são policondensação, sinerese (contração do gel com consequente expulsão de líquido contido nos poros) e coalescimento (diminuição da área superficial do gel via processo de dissolução e reprecipitação). O processo dura várias horas, mantendo-se o gel na faixa de temperatura entre 25–80 °C.
- **Secagem (*drying*):**

A secagem consiste na remoção de líquidos dos poros do gel. Géis colidais são secos facilmente desde que possuam poros de dimensão superior a 100nm. Porém, géis processados pela rota do alcóxido possuem poros pequenos, na faixa de 1-10nm, o que leva ao desenvolvimento de tensões capilares muito altas durante o processo de secagem. Se as tensões de secagem são maiores que a resistência do gel, ocorre a formação de trincas e o gel se quebra. O controle das tensões de secagem pode ser feito por:

 - evaporação muito lenta;
 - evaporação hiper crítica (alta temperatura e pressão): converte o líquido do interior dos poros em gás antes que todo o líquido seja removido, eliminando a interface sólido-líquido que causa as tensões capilares. Géis feitos por esse processo são denominados aerogéis, e possuem baixa densidade e resistência. Estão voltados para aplicações óticas, sem uso até agora em biomateriais.
 - diminuição da energia superficial sólido-líquido por adição de surfactantes;

- eliminação dos poros muito pequenos;
 - obtenção de tamanhos de poros monodispersos, o que elimina tensões capilares diferenciais.
- Estabilização (*stabilization*):
consiste em converter o gel seco poroso em um sólido denso e homogêneo (aumento da densidade, resistência e dureza) através da remoção de grupos $-OH$ e $-OR$ residuais por reações de policondensação, pirólise de compostos orgânicos ou grupos presentes no gel, oxidação do carbono e estabilização térmica. Reduzindo a área superficial sólido-poros, possibilita-se seu uso a uma dada temperatura, sem que ocorram mudanças estruturais reversíveis. A estabilização converte a rede do gel em uma rede vítrea, similar à de vidros produzidos pelo processamento convencional de fusão.
 - Densificação (*densification*):
para obter materiais com os poros totalmente fechados, eleva-se a temperatura, num processo denominado densificação. A faixa de temperatura fica entre $900-1150^{\circ}\text{C}$, dependendo da composição do gel. Hidróxidos e água absorvidos devem ser removidos dos poros antes de seu fechamento por densificação.

Desde de 1940, a pesquisa e comercialização de *SG* aumentaram exponencialmente até 1980.⁸⁰ Nos últimos anos houve uma evolução muito grande no desenvolvimento de materiais com aplicações na medicina. A nova geração de materiais cerâmicos de alta propriedade estrutural surgiu com o processamento *SG*, devido à possibilidade de manipulação e controle de nanoestrutura.¹⁰²

Lan *et al.*¹⁰³ fizeram uso da técnica *SG* para encapsulamento de proteínas em matrizes de sílica e Reisfeld *et al.*¹⁰⁴ avaliaram a luminescência de *Sm* em matrizes vítreas preparados via método *SG*, assim como filmes de óxido de zircônio e de sílica dopados com *Eu*, *Tb* e *Sm* e depositados em slides de quartzo para avaliação de fluorescência.¹⁰⁴ Como aplicações ópticas, Peeters & Bohmer¹⁰⁵ utilizaram o processo *SG* para aplicações em tubos e componentes de TV Philips, na produção de camadas transparentes e coloridas.¹⁰⁵ Shannigrahi *et al.*¹⁰⁶ analisaram o efeito de terras raras como *La*, *Nd*, *Sm*, *Eu*, *Gd*, *Dy*, *Er* e *Yb* em propriedades elétricas de cerâmicas condutoras como *PZT* via método *SG*. Armon *et al.*⁷⁹ mostram aplicações do método *SG* em detecção de bactérias e detecção microscópica de células adsorvidas em filmes dopados com diacetatos. Kawashita *et al.*¹⁰⁷ e Bellantone & Hench¹⁰⁸ analisaram vidros, produzidos via método *SG*, incorporados com átomos de prata. Segundo eles, vidros *SG* contendo estes elementos podem ser usa-

dos em aplicações clínicas por possuírem propriedades antibacteriais.

De acordo com Hench¹⁰⁹, pesquisas e potenciais aplicações de materiais sol-gel em biologia e medicina podem ser seguidas das seguintes categorias:

- Recobrimentos de sol-gel bioativos;
- Vidros bioativos sol-gel;
- Matrizes sol-gel com enzimas e antibióticos;
- Matrizes sol-gel dopados com sensores biológicos e químicos;
- Encapsulamento de drogas.

Este processo (*SG*) encontra aplicação nos mais diferentes ramos da tecnologia moderna, favorecendo a formação de materiais com pequenas dimensões como produção de fibras óticas, filmes, membranas de separação, combustíveis nucleares, dentre outros e em geral são química e termicamente estáveis.^{80,103} Recentemente, este método tem sido muito utilizado para a obtenção de uma nova geração de biomateriais utilizados em implantes cirúrgicos.⁸⁶

Alguns trabalhos recentemente publicados, relatam estudos da interação tecido-implante quando vidros produzidos via processo sol-gel são implantados *in vivo*.¹¹⁰⁻¹¹³ Quando um biomaterial é implantado no corpo, uma série de reações bioquímicas e biofísicas ocorrem, podendo levar a formação de uma interface contínua tecido-implante. Materiais que promovem estas reações e a ligação tecido implante são classificados como bioativos.^{101,114,115} Materiais sintéticos considerados bioativos são os vidros e os compostos da família dos fosfatos de cálcio, como a hidroxiapatita (*HA*). Esses dois tipos de materiais demonstraram bioatividade tanto em contato com tecidos duros como moles.^{115,116} Vidros produzidos através do processo *SG*, têm demonstrado que são bioativos. Uma característica comum aos materiais bioativos é a formação de uma camada de hidroxiapatita carbonatada (*HCA*) na superfície do material, similar à fase mineral do tecido natural.^{110-113,117-119}

Vários estudos de dissolução em meios fisiológicos como o *SBF* (*Simulated Body Fluid*), meios de culturas de células, plasma sanguíneo, etc, têm sido feitos para estudar a bioatividade de biovidros sintetizados via processo *SG*.¹²⁰⁻¹²⁷

Como a proposta do trabalho aqui apresentado é a síntese de sementes para implantes, o estudo do comportamento de vidros em meios fisiológicos, bem como *in vivo* é interessante, pois este estudo pode trazer informações sobre as possíveis reações na interface tecido-implante. Apesar da proposta deste trabalho não se referir a estudos de bioatividade das sementes, a seção 3.6, apresenta alguns estudos de dissolução de vidros bioativos, bem como estudos de biodegradação *in vivo* e *in vitro*, que são aspectos de interesse para a aplicação como sementes.

3.6 Vidros Bioativos: Estudos de Dissolução e Toxicidade

O primeiro material bioativo descrito foi o vidro composto de SiO_2 , CaO , Na_2O e P_2O_5 em 1971¹²⁸, que é citado por Serra *et al.*¹¹⁶ como sendo componentes básicos na maioria dos vidros bioativos. O conceito de materiais bioativos é intermediado entre materiais reabsorvíveis e bioinertes. Um material bioativo, segundo Hench⁸¹, é aquele que induz uma resposta biológica específica na interface do material, o qual resulta na formação de uma ligação entre o tecido e o material.^{81,100}

Segundo Bellantone *et al.*¹⁰⁸, vidros bioativos são vidros específicos contendo composição de *Si*, *Ca* e *P* para o qual outros componentes podem ser adicionados. No entanto, segundo eles, a introdução de novos componentes nos sistemas de vidros bioativos pode influenciar na bioatividade, sendo que a presença de cátions multivalentes causa um decréscimo na bioatividade, tornando necessário avaliar as propriedades da bioatividade sempre que um outro sistema de vidro é produzido. Mas segundo Bellantone *et al.*¹⁰⁸, a bioatividade não é determinada somente pela composição química, mas largamente influenciada pela textura do material. Recentemente pesquisas sobre vidros bioativos com alta área específica derivados do processo *SG* tem exibido propriedades com alta osteocondutividade assim como alta degradabilidade.¹²⁹

Estudos *in vitro* para a avaliação da bioatividade e biodegradabilidade de vidros têm ocorrido. É estudada a formação da camada de hidroxiapatita (*HA*), na superfície do material e como ela é influenciada por parâmetros morfológicos como composição do vidro, a área superficial, tamanho e volume de poros, temperatura, pH e meio de dissolução.^{117,130} Estes estudos *in vitro* podem responder como será o comportamento dos vidros em estudos *in vivo*. Testes de biodegradabilidade e de formação de camada de *HA in vivo* podem ser reproduzidas em um meio acelular como *SBF* com concentrações iônicas aproximadamente iguais ao do plasma humano.¹³¹ O *SBF* tem sido usado para avaliação da bioati-

vidade de vários materiais em experimentos *in vitro*, podendo ser usadas técnicas como trocas dos meios acelulares (estudo dinâmico) ou até mesmo com meio fixo.^{125,131–133} A temperatura, pH, taxa de agitação, concentração de vidros em solução, e o tipo de meio também exibem papéis importantes no processo.¹³⁰ As Tabelas III.8 e III.9 mostram, respectivamente, recentes trabalhos em que foram utilizados diferentes meios para estudos de dissolução e biodegradabilidade *in vitro*, bem como a composição de *SBF* utilizada.

Tabela III.8: Estudos de dissolução realizados por alguns pesquisadores.

Autor	Solução	pH	θ °C	ν Hz	T
Chun <i>et al.</i> ¹³⁴	Tris-HCL 0,1M	7,4	37	1,33	1, 3, 7 e 21d
Chun <i>et al.</i> ¹³⁴	<i>SBF</i>	7,4	36,5	1,33	1, 3, 7 e 21d
Wheng <i>et al.</i> ¹³⁵	<i>SBF</i>	-	36,5	-	-
Sepulveda <i>et al.</i> ¹³⁰	<i>SBF</i>	7,25	37	-	4;24;72 e 168h
Sepulveda <i>et al.</i> ¹³⁰	Meio de cultura (osteoblasto)	7,4	-	1Hz	0,5;1;2;4;8;17 e 22 h
Kim <i>et al.</i> ¹³¹	<i>SBF</i>	7,4	36,5	-	-
Gallardo <i>et al.</i> ¹¹⁷	<i>SBF</i>	7,3	37	-	1-37d
Pryce <i>et al.</i> ¹²⁴	<i>SBF</i>	-	37	-	0,5;1;2;4;8;17 e 22 h
Saravanapavan <i>et al.</i> ¹¹⁸	<i>SBF</i>	-	37	2,91	10min-24h

Tabela III.9: Concentração iônica (*mM*) de diferentes soluções.

Autor	Solução	Na^+	K^+	Mg^+	Ca_2^+	Cl^-	HCO_3^-	HPO_4^{2-}	SO_4^{2-}
Barrère <i>et al.</i> ¹³⁶	<i>SBF</i>	142	-	1,5	2,5	147,8	1,0	4,2	-
Takadama <i>et al.</i> ¹²²	<i>SBF</i>	142	5	1,5	2,5	147,8	4,2	1,0	0,5
Wheng <i>et al.</i> ¹³⁵	<i>SBF</i>	142	5	1,5	5,0	295,6	8,4	2,0	1,0
Kim <i>et al.</i> ¹³¹	<i>SBF</i>	142	5	1,5	2,5	148,8	4,2	1,0	0,5
Kim <i>et al.</i> ¹³¹ e Wheng <i>et al.</i> ¹³⁵	Plasma Sangüíneo	142	5	1,5	2,5	103,0	27,0	1,0	0,5
Gallardo <i>et al.</i> ¹¹⁷	Plasma Sangüíneo	142	5	1,5	2,5	148,8	4,2	1,0	0,5

Sepulveda *et al.*¹³⁰ realizaram estudos *in vitro* da dissolução de vidros densos e pós derivados de sol-gel com vários tamanhos de partículas. Para tais estudos foram usados *SBF* e meio de cultura (*osteoblastos* α -MEM, 1,6mm de penicilina streptomocina e 40mm de soro bovino fetal) como citado nas Tabelas III.8 e III.9. Foi imerso 0,5 grama de pó em *SBF* ou meio de cultura ($0,001 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$), movimentado em um agitador orbital a 1,0Hz e a 37°C por períodos de 30 minutos, 1, 2, 4, 8, 17 e 22 horas. Segundo Sepulveda *et al.*¹³⁰, a variação do tamanho de partícula pode ser usada para controlar a taxa de dissolução de vidros por prover meios de controlar o tempo de quebra da rede de sílica e liberar cátions no meio de dissolução.

Experimento semelhante ao grupo de Sepulveda foi realizado por Pryce *et al.*¹²⁴, que mergulharam 0,5g de vidro na forma de pó em 50mL de *SBF*, em condições estáticas. Os pós foram filtrados, secos a 60°C e analisados por *FTIR* (Fourier transform infrared) e *ICP-MS*, (*Induced Coupled Plasma*). Segundo Pryce *et al.*¹²⁴ a razão *massa/volume* de pós para *SBF* parece ser um fator que influencia o desenvolvimento de *HA*.

Trabalhos publicados por Nagase *et al.*^{137,138} e por Anderson¹³⁹, no início dos anos 90, relatam a toxicidade de vidros contendo sílica e fosfato de cálcio. Nagase *et al.* realizaram estes estudos através de injeção intraperitoneal em ratos. No trabalho, ratos machos com 6–8 semanas de idade foram expostos a uma única dose de sílica em vidros contendo fosfato de cálcio em 10 animais por grupo, com uma aplicação de $5,0 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ dissolvido em 1,0mL de solução salina. Paralelamente foram realizados por Nagase *et al.* estudos de dissolução de *Si*, *Ca* e *P* em água, através de análises por *ICP* em amostras com área superficial de $2,0 \text{ cm}^2$ em 300mL de água destilada a 37°C por 50h. Os resultados obtidos via *ICP*, mostraram um aumento na quantidade de íons de Si^{4+} , Ca^{2+} e P^{5+} dissolvidos em água, com o aumento da quantidade de sílica nos vidros. A quantidade de íons dissolvidos não foi afetada pelas diferenças nos tamanhos de grãos ($3,9\text{--}8,3 \mu\text{m}$) ou áreas superficiais ($2,3\text{--}3,2 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$). Através de estudos de índice de mortalidade nos ratos, os autores concluíram que vidros contendo fosfato de *Ca* e sílica são extremamente tóxicos e que o índice de mortalidade está relacionado com a quantidade de sílica nos vidros, enquanto que amostras contendo fosfato de cálcio puro não apresentaram toxicidade. Os autores afirmaram que a sílica é 20 vezes mais solúvel no organismo do que em soluções salinas.

Estes resultados são contestados por Andersson¹³⁹. Segundo ele, o índice de mortalidade dos animais nos experimentos *in vivo*, realizados por Nagase *et al.*^{137,138}, está relacio-

nado com a alta concentração de material introduzido através de injeção intraperitoneal. Ele alega também que estes autores não levaram em consideração que a alta solubilidade do material implantado, rico em cálcio, provoca o aumento considerável do pH do meio implantado. Segundo Andersson este fato deve ser considerado como mais um fator para a reação tóxica.

Vogel *et al.*¹¹³ realizaram estudos de biodegradabilidade de biovidros produzidos via método *SG* em Chinchila, com partículas de 90 a 710 μm de diâmetro. Os animais possuíam 3,2 a 5,2kg de massa e seis animais foram usados por 84 dias. Os animais foram anestesiados com *Kentamina* (65 mg.kg⁻¹) e *Xylazina* (15 mg.kg⁻¹). Os resultados demonstraram que as amostras são bioativas e biodegradáveis. Vogel *et al.*¹¹³ citam que, para um efetivo sucesso com os resultados com implantes, três fatores podem ser considerados importantes: o modelo de implantação, o tamanho de partícula e a razão superfície/volume do material implantado.

Hamadouche *et al.*¹²⁹ publicaram estudos sobre a biodegradação de vidros sintetizadas via método *SG*, quando partículas assim sintetizadas foram implantadas em coelhos, que foram sacrificados 52 semanas após implante. Segundo eles, a biodegradação de partículas produzidas pelo método sol-gel está diretamente relacionada com as propriedades estruturais destes materiais, como estrutura de poros, alta área superficial e alta taxa de reatividade.

Capítulo 4

Viabilidade de Obtenção e Planejamento de Composição de Vidros Contendo *Sm*: Análise Experimental e Macrodosimétrica

4.1 Introdução

Este capítulo aborda análises da viabilidade de incorporação de samário em vidros preparados pela técnica sol-gel. A parte experimental teve o objetivo de obter vidros incorporados com *Sm* em uma matriz de sílica, utilizando-se o processo *SG* via hidrólise e condensação de um alcóxido metálico. Várias técnicas de caracterização foram empregadas para analisar as amostras. Um estudo teórico de ativação neutrônica foi utilizado para estimar qual a composição adequada de *Sm* nas amostras que, quando assim produzidas e submetidas a um feixe de nêutrons, serão capazes de gerar atividades radioativas semelhantes às atividades de sementes convencionalmente usadas em braquiterapia prostática. Além deste estudo, um estudo dosimétrico foi realizado para avaliar a dose absorvida na próstata após a aplicação das sementes.

4.2 Materiais e Métodos

4.2.1 Preparação das amostras

As amostras foram preparadas usando uma solução de nitrato de samário, $Sm(NO_3)_3$, obtida através da mistura de 1,0g de óxido de samário III, (Sm_2O_3 -Merck), em 100mL de solução de ácido nítrico 2N, (HNO_3 -Merck).

A incorporação de Sm foi realizada durante a síntese via método *SG* de amostras contendo sílica pura (SiO_2) ou sílica e cálcia ($SiO_2 - CaO$) e três amostras com composições nominais teóricas foram preparadas como descrito na Tabela IV.1.

Todas as amostras foram preparadas misturando-se *TEOS* ($C_8H_{20}O_4Si$ -Merck), água deionizada e solução de ácido nítrico 2N (HNO_3 -Merck) como catalisador. O Nitrato de Cálcio [$Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ -Merck] foi usado no preparo das amostras do sistema $SiO_2 - CaO$. A hidrólise do alcóxido foi feita usando razão molar (R) $H_2O/TEOS$ de 8:1 e razão volume (V) H_2O/HNO_3 de 6:1.

Após mistura dos reagentes o sol foi vazado em recipientes de polietileno, que foram mantidos a temperatura ambiente por 24 horas para gelação e em seguida colocados em estufa para envelhecimento a $60^\circ C$ por 72 horas. As amostras foram então secadas a $130^\circ C$ e tratadas termicamente a $700^\circ C$.

4.2.2 Caracterização das amostras

Com o intuito de verificar a presença de samário e a composição química, as amostras foram submetidas a análise por Dispersão de Energia de Raios-X (*EDAX*-Marca Thermo Noran, modelo Quest) e por Análise Instrumental por Ativação Neutrônica (*INAA*).

Tabela IV.1: Composição química nominal das amostras.

Amostra	Composição Molar considerando SiO_2 e CaO		Composição Global em peso			
			Por óxidos		Por elemento	
S50	SiO_2	50	SiO_2	50	23	Si
	CaO	50	CaO	47	33	Ca
			Sm_2O_3	3	2	Sm
				42	O	
S70	SiO_2	70	SiO_2	69	32	Si
	CaO	30	CaO	28	20	Ca
			Sm_2O_3	3	3	Sm
				45	O	
S100	SiO_2	100	SiO_2	95	44	Si
	CaO	-	CaO	-	-	Ca
			Sm_2O_3	5	4	Sm
				52	O	

Nesta técnica (*INAA*), uma determinada massa (m) de amostra foi irradiada por um feixe de nêutrons térmicos de $6,6 \cdot 10^{11} \text{ n.cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ em um reator* por um tempo (t) e decorrido um tempo (δ) de decaimento, a atividade da amostra foi obtida utilizando um detector *Germanio-Lítio Hiper Puro-(GeHP)*†, através do espectro pode-se determinar a concentração isotópica de *Sm* nas amostras.

Difração de Raios-X (*XRD*-Difratômetro Philips, modelo PW1710‡), Adsorção de N_2 (utilizando-se a técnica *BET* de adsorção de gás nitrogênio) e Picnometria de *He* (Equipamento Quantachrome, modelo NOVA1000) foram usadas para determinação das fases presentes, caracterização da estrutura de poros e densidade das amostras. As análises de densidade real foram realizadas no equipamento Quantachrome, modelo Stereopycnometer SPY-3).

4.2.3 Estudos dosimétricos

Para determinar a concentração adequada de *Sm* nas sementes, fez-se uma Análise Teórica por Ativação Neutrônica. A atividade ideal das amostras, quando submetidas a um feixe de nêutrons, pode ser obtida a partir da seguinte expressão matemática^{33,140,141}:

$$A(t) = 0,6025 \cdot \frac{\omega \cdot m \cdot a}{A} (\sigma_{ep} \phi_{ep} + \sigma_{th} \phi_{th}) \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot t}) \cdot e^{-\lambda \cdot \delta} \quad (4.1)$$

em que ω é a concentração do elemento na amostra (%), m é a massa do material a ser ativado (g); a é a abundância isotópica (%); A é a massa atômica (g) do elemento; ϕ_{th} e ϕ_{ep} representam os fluxos térmicos e epitérmicos ($\text{n.cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$), respectivamente; σ_{th} e σ_{ep} representam as seções de choques para nêutrons térmicos e epitérmicos (barns), respectivamente; λ é a constante de desintegração expressa em s^{-1} ; t é o tempo de exposição (s) do material ao fluxo de nêutrons e δ é o tempo de decaimento após a ativação (s).

Nesta equação (Eq. 4.1), a atividade $A(t)$, em unidades de $\text{MBq} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \phi^{-1}$ é determinada em função da massa (m) da amostra contendo átomos de *Sm* e do tempo t de exposição do

*Reator Nuclear, Tipo TRIGA-IPR1, 100kW, do Centro de Desenvolvimento de Tecnologia Nuclear (CDTN).

†Equipamento do Departamento de Eng. Nuclear-UFMG.

‡As avaliações feitas por *EDAX*, *XRD*, Adsorção de N_2 e Picnometria de *He*, foram feitas em equipamentos do Dep. de Eng. Metalúrgica e de Materiais-UFMG.

material ao fluxo neutrônico. Através dela, pode-se fazer uma estimativa da quantidade de samário necessário para que as sementes, após o processo de ativação, possuam uma atividade próxima daquelas usadas em braquiterapia de câncer de próstata.

Para a avaliação teórica das doses beta (D_β) e gama (D_γ), na posição central da próstata, considerando uma distribuição homogênea de microgrãos implantados, utilizou-se as equações 4.2 e 4.3:¹⁴¹

$$D_\beta = 0,593 \cdot \frac{A_0}{m_p} \sum \bar{E}_{\beta i} \cdot T_{\frac{1}{2}} \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot t_e}) \quad (4.2)$$

$$D_\gamma = 1,44 \cdot f \Gamma_i T_{\frac{1}{2}} \frac{S_V}{\mu} \cdot (1 - e^{-\mu \cdot r}) (1 - e^{-\lambda \cdot t_e}) \quad (4.3)$$

em que D_β e D_γ são em unidades de $\text{cGy} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \phi^{-1}$, A_0 é a atividade inicial das sementes ($\text{MBq} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \phi^{-1}$); m_p é a massa da próstata; \bar{E}_β é a energia média (MeV); $T_{\frac{1}{2}}$ é a meia-vida do elemento radioativo (s); t_e é o tempo de exposição (s) do órgão às sementes implantadas, f representa o fator de conversão que depende da composição do tecido ($\text{cGy} - \text{roetgen}$), Γ_i é o fator característico da emissão gama, que tem sido chamado de constante gama específico ($\text{roetgen/fotons/cm}^2$); S_V é a fluência dada em curie por centímetro cúbico por segundo; μ é o coeficiente de absorção (cm^{-1}) e r é o raio prostático em centímetros.

O código MCNP-4B[§], baseado no método Monte Carlo, foi usado para as simulações no tecido e assim gerar o fluxo e dose gama como função do raio prostático. Este código tem sido sucessivamente usado para modelos intersticiais de fontes em braquiterapia.⁴⁸ Nesta simulação, utilizou-se a composição do tecido dos órgão em estudo, bem como dos tecidos adjacentes. Os dados utilizados estão na Tabela IV.2.¹⁴²⁻¹⁴⁵ Os dados referentes às energias emitidas pelo elemento foram considerados (Tabela III.5). Um modelo geométrico foi assumido envolvendo um tronco humano, onde uma próstata de $3,6 \cdot 10^{-2} \text{ m}$ de diâmetro está contida (Fig. 4.1). Uma distribuição homogênea de fótons e raios beta equivalentes às emissões do ^{153}Sm foram utilizados.

[§] Versão do código adquirida pelo Dep. de Eng. Nuclear-UFMG e licenciada pela Agência Internacional de Energia Atômica.

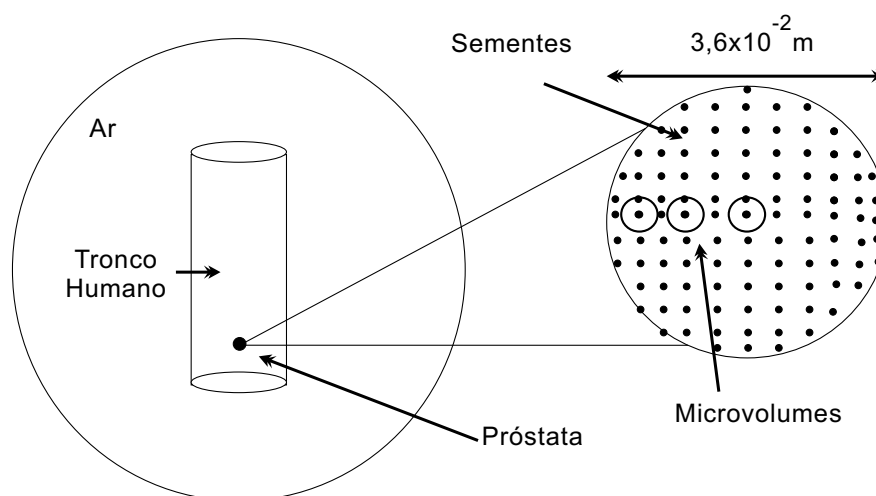


Figura 4.1: Modelo geométrico usado na simulação dosimétrica, exibindo uma distribuição randômica de microsementes de ^{153}Sm e microvolumes onde a dose foi avaliada.

Tabela IV.2: Composição dos tecidos envolvidos na simulação.

Elemento	Tecido Musculoso	Próstata	Ar
<i>H</i>	0,102	0,106	-
<i>C</i>	0,143	0,332	0,000124
<i>N</i>	0,034	0,030	0,755268
<i>O</i>	0,710	0,527	0,231781
<i>Na</i>	0,001	0,001	-
<i>S</i>	0,003	0,002	-
<i>Cl</i>	0,001	0,001	-
<i>K</i>	0,004	-	-
<i>P</i>	0,001	-	-
<i>Ar</i>	-	-	0,01287

4.3 Resultados e Discussão

4.3.1 Caracterização das amostras

Análises semiquantitativas de composição química das amostras foram obtidas pela análise por *EDAX* (Tabela IV.3). Os resultados obtidos por *EDAX* mostram que há uma diferença de 10%, entre a composição nominal e medida para os elementos *Si* e *Ca*, enquanto que para o elemento *Sm*, esta diferença foi de 100% para a amostra *S70*. Foi possível observar nas análises por *EDAX* que há uma distribuição heterogênea dos elementos nas amostras com teor mais elevado de cálcio. De acordo com Pereira *et al.*⁹⁵ a heterogeneidade na distribuição de cálcio pode ser devida ao uso do sal de cálcio como precursor do *CaO* no vidro *SG*. Ajustes no ciclo de secagem do material podem ser feitos para reduzir o nível de heterogeneidade.⁹⁵

Na Tabela IV.4, estão os resultados das medidas feitas através de *INAA*. Através desta técnica, pôde-se estimar o teor de *Sm* nas amostras *S70* e *S100*. Veja também a Fig. 4.2 que exibe o espectro obtido por *INAA*. A análise comprova a presença de samário nas amostras.

Pode ser observado no espectro (Fig. 4.2) o pico correspondente à energia típica do ¹⁵³*Sm*, que é de 103keV(mais intensa). A coordenada que representa a energia, corresponde ao intervalo discreto de 95 a 110keV. Os resultados obtidos através de *INAA* nas amostras *S70* e *S100* contribuíram para enfatizar a incorporação do elemento *Sm* nas amostras. As distintas concentrações de *Sm*, encontradas nas 2 análises aqui utilizadas, se deve, provavelmente ao uso de diferentes técnicas empregadas para estudos de composição, aliadas ao fato da heterogeneidade citada anteriormente.

A Fig. 4.3 ilustra o difratograma das amostras *S50*, *S70* e *S100*. No difratograma da amostra *S50*, observa-se a presença de picos de baixa intensidade indicando fase cristalina nestas amostras. Estes picos foram constatados em todas as amostras *S50*, e as análises sugerem que eles representam a fase Ca_2SiO_4 . Resultados semelhantes foram também identificados em amostras com composição similar, no sistema $SiO_2 - CaO - P_2O_3$, citado por Li *et al.*¹²⁰. Łacza *et al.*¹⁴⁶ estudaram três tipos de vidros-cerâmicos obtidos via método sol-gel, tratados a 700°C e sinterizados a 450°C e 1000–1300 °C. Eles constataram que amostras com maior concentração de *Ca* apresentam fases cristalinas nas análises realizadas por *XRD*.

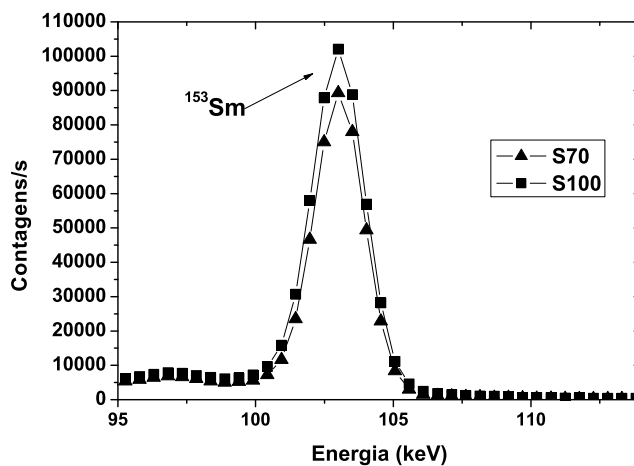
Tabela IV.3: Composição química por elemento (*wt%*), nominal e medida por *EDAX*.

Amostra	Nominal (%)		Medida (%)	
S50	40	Si	35 ± 2	Si
	58	Ca	63 ± 2	Ca
	2	Sm	$2 \pm 0,8$	Sm
S70	58	Si	$52 \pm 1,5$	Si
	36	Ca	$45 \pm 0,9$	Ca
	6	Sm	$3 \pm 1,4$	Sm
S100	92	Si	$91 \pm 1,9$	Si
	0	Ca	$0 \pm 0,3$	Ca
	8	Sm	9 ± 2	Sm

Tabela IV.4: Composição química (*wt%*) das amostras medida por *INAA*.

Amostras ^a	% Nominal	% Medida (<i>EDAX</i>)	% Medida (<i>INAA</i>)
	Sm	Sm	Sm
S70	6	$3 \pm 1,4$	4
S100	8	9 ± 2	6

^aNão foram feitos testes de *INAA* em amostras S50.

**Figura 4.2:** Resultados obtidos por *INAA* das amostras S70 e S100. A coordenada que representa a energia, corresponde ao intervalo discreto de 95 a 110keV.

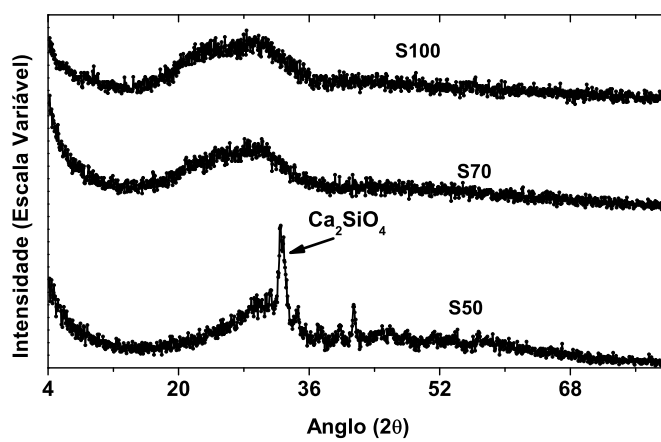


Figura 4.3: Difratomogramas obtidos por *XRD* para amostras *S50*, *S70* e *S100* preparadas via método sol-gel.

Os resultados das análises de adsorção de nitrogênio e picnometria de hélio estão apresentados na Tabela IV.5. A Fig. 4.4 ilustra a distribuição de tamanho de poros dos vidros produzidos. A área superficial total das amostras apresentadas na Tabela IV.5 variou, aproximadamente, de 50 a 529m².g⁻¹ e o volume total de poros varia entre 0,1 e 0,4cm³.g⁻¹. Trabalhos de Saravanapavan *et al.*¹¹⁹ e Li *et al.*¹²⁰ indicam que a área superficial aumenta e o tamanho de poros diminui com a quantidade de Si, em amostras no sistema SiO₂ – CaO – P₂O₃. Semelhantemente é observada esta relação nos resultados aqui apresentados. Pode ser observado na Fig. 4.4 que a distribuição de tamanho de poros foi diferente para a amostra S70. A distribuição de tamanho de poros das amostras S100 e S50 (Fig. 4.4), mostra que eles apresentam poros abaixo de 50Å, com tamanho médio de 11 e 25Å, respectivamente. No entanto, as amostras S70 apresentaram tamanho médio de poros de 92Å, com duas faixas distintas de tamanho de poros, uma faixa com poros abaixo de 30Å e outra com poros abaixo de 200Å, aproximadamente.

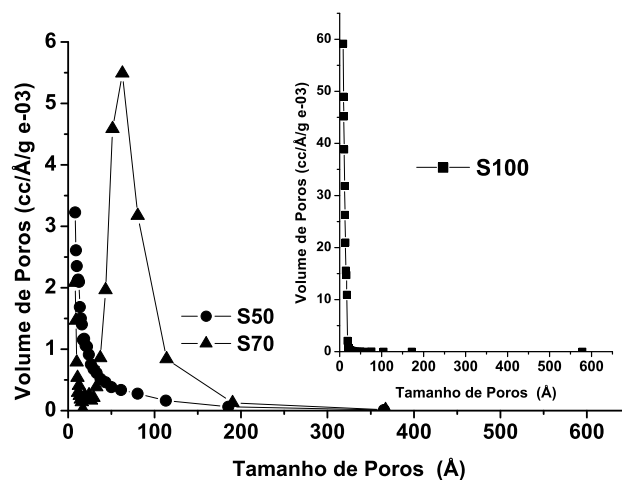


Figura 4.4: Distribuição de tamanho de poros obtidos por *Adsorção de N₂*, que mostra a relação entre o volume e o tamanho de poros das amostras S50, S70 e S100.

Tabela IV.5: Resultados de *Adsorção de N₂* e *Picnometria de He* das amostras S50, S70 e S100.

Amostra	S50	S70	S100
Area Superficial Específica (m ² .g ⁻¹)	50,2 ±1,5	93,1 ±9,0	529,5 ±12,4
Volume de Poros (cm ³ .g ⁻¹)	0,1 ±0,00	0,4 ±0,0	0,3 ±0,0
Tamanho Médio de Poros (Å)	24,7 ±0,9	91,8 ±10,4	11,0 ±0,0
Densidade (g.cm ⁻³)	2,8 ±0,0	2,7 ±0,1	2,3 ±0,1

4.3.2 Estudos dosimétricos

A Fig. 4.5 apresenta simulação da atividade do ^{153}Sm em função da concentração de Sm natural nas sementes. Os resultados foram obtidos através da Eq. 4.1 utilizando um tempo de saturação t_{90} e t_{80} , que representam o tempo em que a atividade atinge 90 e 80% de saturação, respectivamente. Este diagrama permite estimar a composição adequada das sementes, em termos da concentração de Sm , que poderá gerar uma atividade adequada para braquiterapia prostática. Com 10% de samário natural pode-se atingir uma atividade de $31,4 \cdot 10^{-11} \text{MBq} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \phi^{-1}$. Este resultado indica que com fluxo de nêutrons de $1,0 \cdot 10^{11} \text{n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ e 1,0mg de sementes, pode-se atingir uma atividade de 16,6MBq acima dos valores usados em braquiterapia, que é da ordem de 14,8MBq.^{147,148} A região retangular exhibe a faixa de atividade do ^{125}I utilizada em braquiterapia.^{147,148}

Os valores da atividade das sementes aqui estimadas, podem aumentar se as sementes forem preparadas com o samário enriquecido com o isótopo ^{152}Sm em substituição ao samário natural aqui proposto. Com isto, a abundância isotópica usada na Eq. 4.1, que foi de 26,7% de ^{152}Sm em amostras contendo samário natural, passará para 100% deste isótopo nas amostras contendo samário. Isto representaria um aumento de 3,7 vezes nos valores estimados para a atividade. Outra alternativa para a ativação das amostras é o uso de fluxo de nêutrons através de fontes radioativas em substituição ao reator nuclear. O uso destas fontes pode reduzir, consideravelmente, os custos finais de desenvolvimento das sementes, além de tornar o processo de ativação mais acessível a institutos de pesquisas e hospitais. A utilização de samário enriquecido com ^{152}Sm pode compensar a possível redução de fluxo neutrônico nos casos em que se opte por usar fontes seladas que possuam um fluxo de nêutrons reduzido, em comparação a reatores nucleares.

A análise teórica da atividade das sementes deve levar em consideração todos os elementos constituintes do processo de síntese das amostras. Estes dados compõem a Tabela IV.6. Neste estudo, optou-se por estimar a atividade de amostras com a composição nominal das amostras S70. A primeira coluna exhibe os elementos que podem ser ativados quando as amostras forem submetidas ao feixe neutrônico. As duas últimas colunas (A e A_{δ}) representam as atividades previstas para as amostras contendo 10%Sm quando expostas a um feixe neutrônico por 1,0h e quando em decaimento por 24h, respectivamente.

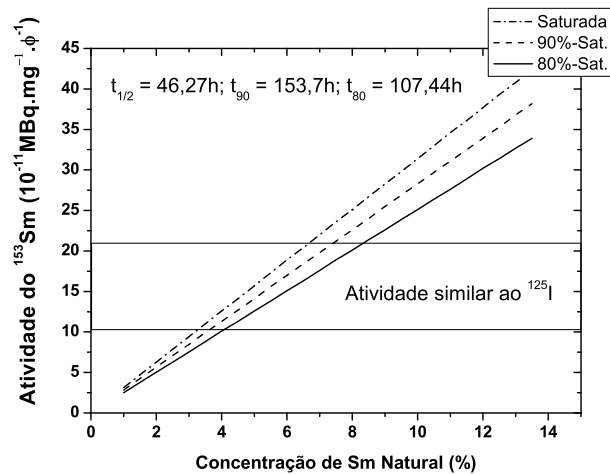


Figura 4.5: A figura representa a atividade das sementes em função da concentração de Sm . Os termos t_{90} e t_{80} representam o tempo em que a atividade atinge 90 e 80% de saturação.

Tabela IV.6: Resultado do cálculo da atividade inicial e final dos elementos contidos na síntese das amostras.

Elemento ^a	a	σ_{th}	σ_{ep}	Elemento	Meia-vida	A^*	A_{δ}^{\ddagger}
pai	(%)	barns	barns	filho		MBq.mg ⁻¹ . ϕ^{-1}	MBq.mg ⁻¹ . ϕ^{-1}
³⁰ Si	3,1	107,5x10 ⁻³	708,0x10 ⁻³	³¹ Si	157,3 min	6,06x10 ⁻¹⁴	1,0610 ⁻¹⁶
⁴⁶ Ca	0,004	740,0x10 ⁻³	339,1x10 ⁻³	⁴⁷ Ca	4,536 dias	1,64x10 ⁻¹⁸	1,4010 ⁻¹⁸
⁴⁸ Ca	0,187	1,093	484,3x10 ⁻³	⁴⁹ Ca	8,718 min	1,67x10 ⁻¹⁴	3,17x10 ⁻⁶⁴
¹⁴⁴ Sm	3,1	1,64	1,902	¹⁴⁵ Sm	340 dias	3,85x10 ⁻¹⁸	3,85x10 ⁻¹⁸
¹⁵² Sm	26,7	206,2	2764,4	¹⁵³ Sm	46,27 h	4,67x10 ⁻¹²	3,26x10 ⁻¹²
¹⁵⁴ Sm	22,7	8,393	36,31	¹⁵⁵ Sm	22,3 min	3,35x10 ⁻¹²	1,22x10 ⁻³¹
¹⁸ O	0,2	◊	◊	¹⁹ O	26,91 seg	-	-
² H	0,015	550,0x10 ⁻⁶	286,3x10 ⁻⁶	³ H	12,33 a	2,44x10 ⁻²⁴	2,43x10 ⁻²⁴
¹² C	98,89	3530,10 ⁻³	1823x10 ⁻³	¹³ C	5730 a	1,21x10 ⁻²¹	1,21x10 ⁻²¹
⁴⁰ Ca	96,941	407,5x10 ⁻³	212,4x10 ⁻³	⁴¹ Ca	103000 a	3,21x10 ⁻²¹	3,21x10 ⁻²¹
⁴⁴ Ca	2,086	888,4x10 ⁻³	424,1x10 ⁻³	⁴⁵ Ca	162,61 dias	3,04x10 ⁻¹⁷	3,02x10 ⁻¹⁷
¹⁵ N	0,366	25,26x10 ⁻⁶	16,63x10 ⁻⁶	¹⁶ N	7,13 seg	1,66x10 ⁻²¹	0,00

^aBaseados na composição S70 obtidos nas análises por EDS. *Com tempo de irradiação $t = 1h$. [‡]Com tempo de decaimento $\theta = 24h$. ◊Dados não encontrados.

Os elementos constantes nesta tabela (Tabela IV.6) participam dos compostos químicos utilizados no processo de síntese das sementes; entretanto as amostras produzidas contêm frações contaminantes de produtos como ^{18}O , 2H , ^{40}Ca , etc, considerados desprezíveis devido ao fato de obterem características físicas como meia-vida, abundância isotópica e seções de choques menores do que aquelas apresentadas pelo samário. Para um mesmo fluxo neutrônico, observa-se na Tabela IV.6 que a atividade do ^{31}Si , por exemplo, é 10^{-4} vezes menor que a do ^{153}Sm . Observa-se que a atividade do ^{153}Sm é maior, em comparação às atividades dos demais elementos, propiciando um tratamento com doses equivalentes às usadas em braquiterapia com sementes convencionais, no entanto com menor tempo de tratamento e com baixo fluxo de nêutrons no processo de obtenção do radioisótopo, tendo como opção o uso de samário enriquecido ou até mesmo o emprego de fontes seladas em substituição de reatores, como discutido anteriormente. A estimativa da atividade apresentada nesta tabela levou em consideração todos os elementos participantes da síntese das amostras. No entanto, os elementos como H e N serão eliminados no tratamento térmico ($700^{\circ}C$) a que as amostras são submetidas.

As Figs. 4.6 e 4.7 mostram as doses absorvidas (D_{γ} e D_{β}) em unidades de cGy por fluxo neutrônico por massa de sementes, estimadas através das Eq. 4.3 e 4.2, respectivamente, aplicadas para uma distribuição homogênea de sementes. As distribuições radiais de doses absorvidas, em unidades de Gy por transição, obtidas através do modelo geométrico, simulados pelo MCNP-4B, estão exibidos na Figs. 4.8 a 4.10.

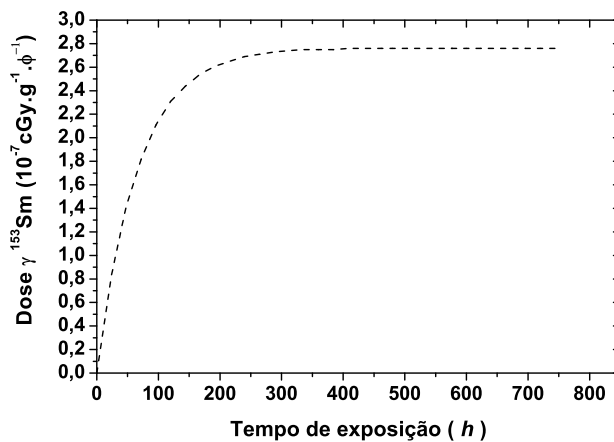


Figura 4.6: Dose- γ do ^{153}Sm obtida através da Eq. 4.3, considerando uma atividade final exibida na Tabela IV.6.

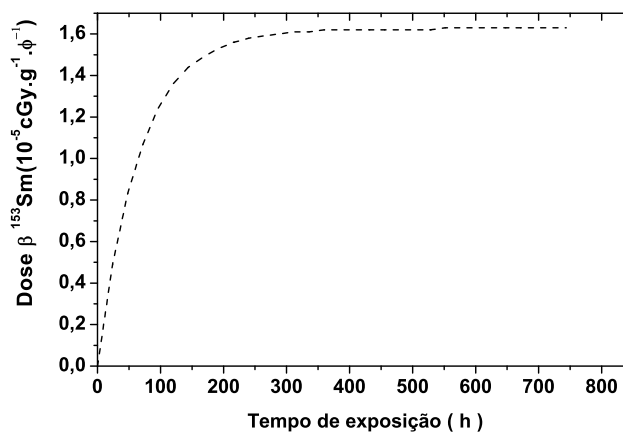


Figura 4.7: Dose- β do ^{153}Sm obtida através da Eq. 4.2, considerando uma atividade final exibida na Tabela IV.6. Foi assumido um volume prostático de 25cm^3 .¹⁴⁷

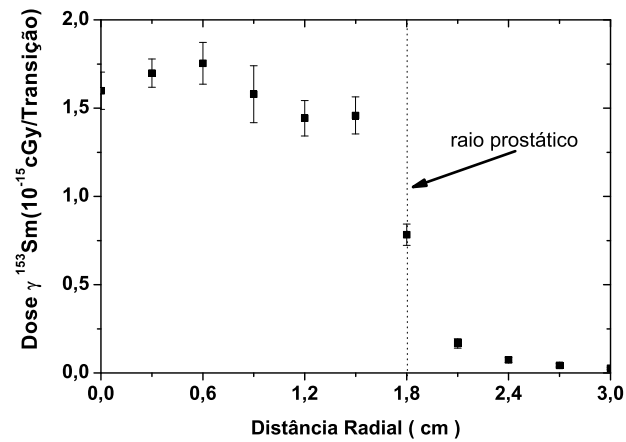


Figura 4.8: Distribuição radial de D_γ das sementes, estimada através de simulação em MCNP-4B.

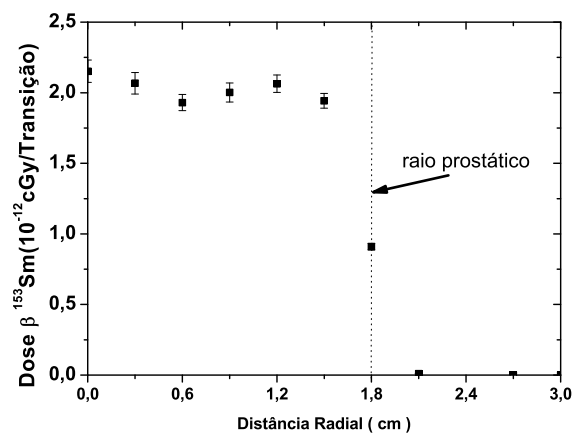


Figura 4.9: Distribuição radial de D_β das sementes, estimada através de simulação em MCNP-4B.

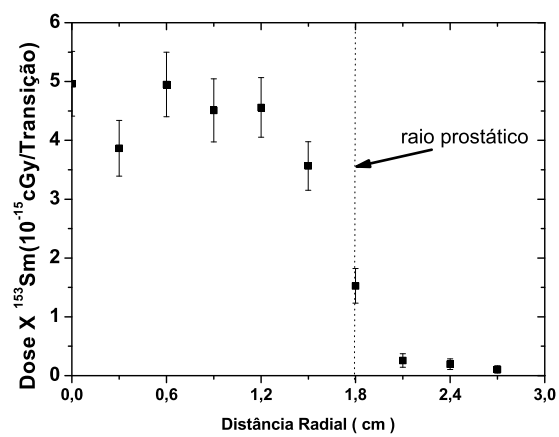


Figura 4.10: Distribuição radial de D_X das sementes, estimada através de simulação em MCNP-4B.

A simulação leva em consideração todas as emissões (γ , β e X) oriundas das transições do ^{153}Sm , bem como a constituição do tecido (Tabela IV.2) do órgão envolvido na simulação. Os valores de dose oriundos da simulação em MCNP-4B, demonstram que a D_β absorvida é 10^3 vezes maior que as D_γ e D_X em magnitude. A D_β diminui acentuadamente, chegando a zero a 0,3cm após a próstata, enquanto que para as demais emissões, as doses só chegam a zero quando as mesmas atingem as vizinhanças do órgão implantado, a 0,9cm após a próstata.

O fato das D_γ e D_X absorvidas pelo tecido chegarem a 0,9cm após a próstata, não inviabiliza o tratamento com sementes sintetizadas da forma como é proposta neste trabalho, pois a extensão da dose absorvida até este limite pode contribuir para evitar uma possível evasão do tumor para os órgãos vizinhos (metástase).

Os valores estimados para dose γ absorvida (Fig. 4.6), com sementes constituídas de atividade final apresentada na Tabela IV.6 e com 10%Sm foi de $2,76 \cdot 10^{-7} \text{cGy} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \phi^{-1}$. Se considerarmos um fluxo na ordem de $1,0 \cdot 10^{11} \text{n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ e 1,0g de sementes, a dose média na próstata será de 276Gy. Este valor é suficiente para o tratamento de câncer que utiliza até 170 sementes de ^{125}I com atividade de até $14,06 \frac{\text{MBq}}{\text{semente}}$, induzindo dose de até 150Gy.^{147,148} Neste tipo de procedimento, a atividade total chega a até 2390MBq. Na verdade, a atividade de 1,0g de sementes produzida conforme Tabela IV.6, com o fluxo citado anteriormente, será de 326MBq (9mCi), 23 vezes maior que a atividade de ^{125}I .^{147,148} Enquanto a D_γ absorvida chega a 276Gy, a D_β , fazendo as mesmas considerações, assume valor até 58 vezes maior (Fig. 4.7). Isto se deve às elevadas ionizações ocorridas devido às interações destas partículas com o tecido.

4.4 Conclusões

As análises de composição realizadas neste capítulo, demonstraram que foi possível incorporar o elemento Sm nas amostras sintetizadas pelo processo sol-gel. Os resultados de XRD indicaram que as amostras são amorfas, com presença de fase cristalina nas amostras com maior teor de Ca, identificado como Ca_2SiO_4 . Os vidros apresentaram alta área superficial, variando de 50 a $529 \text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, aproximadamente, e tamanho médio de poros entre 11 a 92\AA , aproximadamente, sendo que estes resultados corroboraram outros trabalhos recém publicados com composição similar.

Os estudos teóricos de ativação mostraram que, se as sementes forem sintetizadas com 10% de Sm e forem submetidas a um feixe neutrônico de fontes radioativas ou reator nuclear com fluxo na ordem de $10^{11} \text{ n.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$, elas terão atividades de 326 MBq.g^{-1} (9 mCi.g^{-1}), que é 23 vezes superior àquelas empregadas em braquiterapia prostática. Estudos dosimétricos teóricos e também realizados por simulação através do método Monte Carlo, mostraram que é possível atingir doses absorvidas de até 276 Gy com sementes sintetizadas pelo método sol-gel com composição $S70$, enquanto que com as sementes de ^{125}I , são empregados valores próximos de 150 Gy . Estes estudos também mostraram que, com uma distribuição homogênea de sementes contendo ^{153}Sm , a dose beta absorvida, que é 10^3 vezes maior que as doses gama e X, fica limitada às regiões próximas do volume prostático, enquanto que as doses gama e X chegam a ultrapassar em $0,9 \text{ cm}$ do volume prostático, o que contribui para a tentativa de controlar a expansão do tumor para os órgãos vizinhos à próstata.

Com os resultados aqui apresentados, que confirmam a possibilidade de incorporação de Sm , e que sugerem a composição adequada de Sm nas amostras, torna-se necessário análises de composição e de estrutura de amostras preparadas com composição escolhida a partir deste estudo.

No Cap. 5, é apresentado um estudo de composição e estrutura de amostras preparadas com teor de 10% Sm , que foi avaliado como sendo adequado para gerar um bom tratamento braquiterápico. É também realizado um estudo de dissolução *in vitro*, bem como um estudo piloto de toxicidade *in vivo*.

Capítulo 5

Síntese, Caracterização Estrutural e Análises *in vitro* e *in vivo* de Sementes de Sm para Braquiterapia

5.1 Introdução

Esta seção aborda a síntese de vidros via método sol-gel, incorporados com 10% de Sm, que previamente foi descrito como sendo a concentração ideal deste elemento nas amostras, tornando-as capazes de gerar atividades e, por conseguinte, doses satisfatórias para o tratamento de câncer de próstata. É apresentado um estudo de composição e de estrutura de amostras preparadas com tal concentração de samário, além de um estudo de dissolução *in vitro*. Paralelamente é realizado um estudo de toxicidade *in vivo*. Os estudos de dissolução *in vitro*, podem estimar as reações que poderão ocorrer quando as sementes forem implantadas *in vivo*.

5.2 Materiais e Métodos

5.2.1 Preparação das amostras

Os vidros foram preparados via técnica sol-gel utilizando $C_3H_2O_4Si$ (TEOS-Merck), água deionizada, nitrato de samário [$Sm(NO_3)_2$ Merck], ácido nítrico 2N (HNO_3 Merck) e nitrato de cálcio [$Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ Merck]. O samário foi introduzido durante a síntese. Três tipos de amostras foram preparadas para este estudo, com composições nominais

presentes na Tabela V.1. Neste estudo, as amostras foram preparadas com concentrações de Sm capazes de gerar atividades suficientes para um efetivo tratamento braquiterápico, ou seja, 10% de Sm, conforme estudos exibidos no Cap. 4.

A hidrólise do alcóxido foi conduzida usando razão molar (R) $H_2O/TEOS$ de 8:1 e razão volume (V) H_2O/HNO_3 de 6:1. As etapas do procedimento de preparo das amostras estão demonstrados na Fig. 5.1. Parte das amostras foi moída até a forma de pós.

5.2.2 Caracterização das amostras

As amostras foram sujeitas a análises de *XRD* (Difratômetro Philips, modelo PW1710), Picnometria de *He* (Equipamento Quantachrome, modelo Stereopycnometer SPY-3), Adsorção de N_2 (Equipamento Quantachrome, modelo NOVA1000), *EDAX* (Marca Thermo Noran, modelo Quest), Espectroscopia por Absorção Atômica (*AAS* - Equipamento AAnalyst 300, Perkin-Elmer*), *ICP - AES* (Equipamento Spectroflame ICP, modelo FMV 05 scanner)[†] e Espectroscopia de Massa de Alta Resolução por Plasma Induzido (*HR-ICP-MS*-modelo Finnigan Element[‡]), para determinação de fases presentes, de composição e incorporação de samário.

5.2.3 Estudos *in vitro*

Foi feito um estudo de dissolução com pós com tamanho de partículas abaixo de $90\mu m$, com amostras preparadas conforme Tabela V.1. As amostras, na forma de pó, foram colocadas em um recipiente contendo *SBF*, com pH a 7,5, conforme procedimentos descritos por Sepulveda *et al.*¹³⁰, Saravanapavan *et al.*¹⁴⁹ e Price & Hench¹²⁴. A Tabela V.2 apresenta a composição de *SBF*, com composição iônica semelhante ao plasma humano¹³¹, preparada para este estudo, enquanto que a Tabela V.3 mostra os reagentes utilizados no preparo do meio fisiológico.

No estudo de dissolução, 0,5g de pó de cada amostra foi imerso em 50mL de *SBF*, em seguida colocado em agitador orbital, a uma frequência de 1,0Hz a 37°C, por períodos

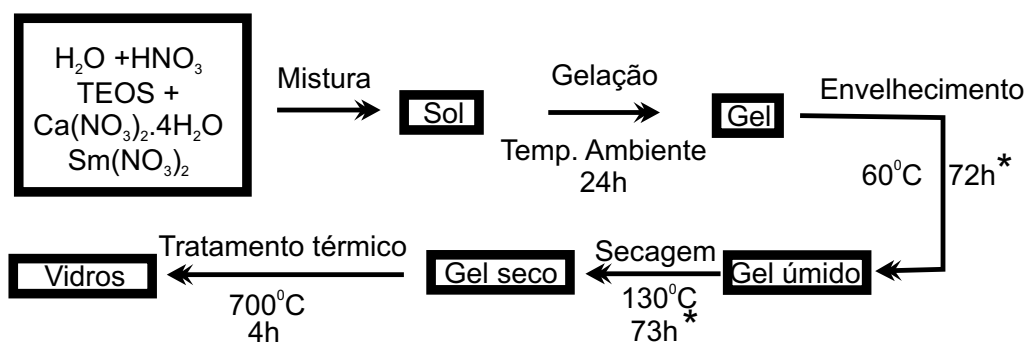
*Equipamento do Dep. de Eng. Metalúrgica e de Materiais-UFGM.

[†]Equipamento do CDTN.

[‡]Equipamento do Service Central d'Analyses de Lyon - França em parceria com o Dep. de Eng. Nuclear-UFGM.

Tabela V.1: Composição química nominal das amostras com 10% de Sm.

Amostra	Composição Molar considerando SiO_2 e CaO		Composição Global em peso			
			Por óxidos	Por elemento		
S50	SiO_2	50	SiO_2	46	21	Si
	CaO	50	CaO	43	30	Ca
			Sm_2O_3	11	10	Sm
					39	O
S70	SiO_2	70	SiO_2	63	29	Si
	CaO	30	CaO	26	18	Ca
			Sm_2O_3	11	10	Sm
					43	O
S100	SiO_2	100	SiO_2	89	42	Si
	CaO	-	CaO	-	-	Ca
			Sm_2O_3	11	10	Sm
					48	O

**Figura 5.1:** Procedimento de preparo das amostras com 10% de Sm. (*) A temperatura representada na figura, representa a temperatura máxima utilizada no tempo de preparo das amostras.**Tabela V.2:** Concentração iônica do SBF preparado para os estudos de dissolução.¹³¹

	Na^+	K^+	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Cl^-	HCO^-	HPO_4^{2-}	SO_4^{2-}
SBF	142.0	5.0	2.5	1.5	148.8	4.2	1.0	0.5
Human plasma	142.0	5.0	2.5	1.5	103.0	27.0	1.0	0.5

de 2, 24, 89 e 120h. Em seguida o meio foi filtrado e as amostras analisadas por AAS e HR-ICP-MS.

5.2.4 Testes *in vivo*

-Animal e cirurgia

Um estudo piloto de degradabilidade foi realizado em um coelho macho adulto, 3,6kg, raça New Zealand, com uma única semente S50 (Tabela V.1) implantada, com tamanho de partícula e massa de, aproximadamente, 4,0mm e 0,11g, respectivamente (Fig. 5.8). Para o procedimento cirúrgico o animal foi anestesiado com Ketamine (Ketalar[®]) (35mg.kg⁻¹) e Cloridrato de xylazina 2% (Rompum-Bayer) (5mg.kg⁻¹), conforme procedimento descrito por Vogel *et al.*¹¹³. O material foi implantado no músculo adutor longo.

-Avaliação

O animal foi periodicamente submetido a análises por imagens de Raios-X (Equipamento[§] marca Compacto 500), a 1,10m de altura do feixe, a 56kV de tensão e 8mAs de carga, respectivamente, para acompanhar o desenvolvimento do material implantado.

Depois do período de 150 dias, o animal foi submetido à eutanásia[¶] e durante a necrópsia, partes da região do implante (músculo adutor longo) e do material implantado foram coletados e preparados para análises histológicas e de caracterização. A área de implantação foi fixada, desidratada e mergulhada em parafina. Seções de 5-10 μ m de espessura foram obtidas e coradas com Hematoxilina-Eosina e Gomoy's Trichrome. As lâminas preparadas foram avaliadas em um microscópio padrão tetraocular^{||}.

Parte da amostra implantada no músculo do animal foi analisada por EDS e XRD, para analisar a composição e as fases do material pós-implante.

[§]Equipamento do Núcleo de Eng. Hospitalar do Cefet-MG.

[¶]O procedimento de implantação e eutanásia foi submetido ao Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFMG (CETEA) e aprovado conforme documento anexo no Apêndice B.

^{||}Equipamento do Dep. de Patologia Geral do ICB-UFMG.

5.3 Resultados e Discussão

5.3.1 Caracterização das amostras

A Tabela V.4 apresenta os resultados da composição química dos vidros obtidos por *ICP-AS*, *EDS*, *AAS* e *HR-ICP-MS*. Optou-se pela apresentação da composição por elemento[‡] para facilitar comparação com os resultados de análises obtidos experimentalmente. As três análises indicaram valores similares para a composição das amostras, dentro do erro experimental esperado.

Os resultados de *XRD* das amostras com composição indicada na Tabela V.4 não apresentaram fase cristalina (Fig. 5.2). Os resultados apresentados no Cap. 4, página 54, mostraram a presença de fase cristalina na amostra com teor mais elevado de *Ca* (*S50*). Os dados sugerem que o aumento na concentração de átomos de samário nas amostras levou à eliminação da fase cristalina. Em estudos desenvolvidos por Łaczka *et al.*¹⁴⁶ vidros com composição similar, sem a presença de *Sm*, e tratados a 700°C também mostraram ser completamente amorfos. Vidros produzidos via método *SG*, que apresentaram fases cristalinas, têm demonstrado menor fator de solubilidade em meios fisiológicos como o *SBF*.¹⁴⁶ Segundo Łaczka *et al.*, Chun¹³⁴ e colaboradores, isto é uma evidência de que a presença de fases cristalinas impedem a liberação de *Ca* para o meio fisiológico, ou seja, é mais difícil a dissolução destes do que dos materiais amorfos.

Os resultados das análises de adsorção de nitrogênio e picnometria de hélio estão apresentados na Tabela V.5, que mostra as características estruturais das amostras. Estes dados foram ilustrados em um diagrama (Fig. 5.3) que mostra a relação entre as concentrações de óxidos de *Ca* e *Si* com o volume de poros, tamanho de poros e área superficial.

A área superficial total das amostras apresentadas na Tabela V.5 e na Fig. 5.3 variou, aproximadamente, de 77 a 352m².g⁻¹ e o volume total de poros varia entre 0,20 a 0,48cm³.g⁻¹. Trabalhos recém publicados por Saravanapavan & Hench^{150,151} e por Łaczka *et al.*¹⁴⁶, indicam que a área superficial aumenta e o tamanho de poros diminui com concentração de *Si* em amostras no sistema *SiO₂ – CaO* (vidros preparados com composição apresentada na seguinte fórmula: $x\text{CaO} - [1 - x]\text{SiO}_2$, onde $0 \leq x \leq 0,5$). Resultados similares foram observados neste trabalho, indicando que a presença de samário não alterou o comportamento do sistema em relação ao efeito de composição na estrutura de poros. É possível observar na Fig. 5.3 a tendência do aumento da área superficial (▲) com o aumento

Tabela V.3: Reagentes usados para preparar o *SBF*.

Orden		Reagentes	Origem	Quantidade
1	<i>NaCl</i>	Cloreto de sódio	Quimex	7,996g
2	<i>NaHCO₃</i>	Bicarbonato de Sódio	Quimex	0,350g
3	<i>KCl</i>	Cloreto de Potássio	Vetec	0,224g
4	<i>K₂HPO₄.3H₂O</i>	Potássio Fosfato Trihidratado	Merck	0,228g
5	<i>MgCl₁2.6H₂O</i>	Cloreto de Magnésio	Vetec	0,305g
7	1N – <i>HCl</i>	Ácido Clorídrico	Merck	40,0ml
8	<i>CaCl₁2</i>	Cloreto de Cálcio	Vetec	0,278g
9	<i>Na₂SO₄</i>	Sulfato de Sódio Anidro	Quimex	0,071g
10	<i>NH₂C(CH₂OH)₃</i>	Tris Hidroximetil Amino Metano	Vetec	6,057g

Tabela V.4: Composição química medida das amostras.

Amostra	Nominal por elemento (%)			Medida (%)				Elementos
	Elementos	Completa [†]	Incompleta [‡]	ICP-AES*	EDAX	AAS	HR-ICP-MS	
S50	<i>Si</i>	21	34	-	30±1,2	33	32	<i>Si</i>
	<i>Ca</i>	30	49	-	56±3,4	50	51	<i>Ca</i>
	<i>Sm</i>	10	17	10±0,1	14±2,1	17	17	<i>Sm</i>
	<i>O</i>	39	-	-	-	-	-	<i>O</i>
S70	<i>Si</i>	29	50	-	50±0,1	50	50	<i>Si</i>
	<i>Ca</i>	18	31	-	33±1,8	33	30	<i>Ca</i>
	<i>Sm</i>	10	17	11±0,1	17±0,7	17	20	<i>Sm</i>
	<i>O</i>	43	-	-	-	-	-	<i>O</i>
S100	<i>Si</i>	42	80	-	78±1,1	80	80	<i>Si</i>
	<i>Ca</i>	0	0	-	-	-	-	<i>Ca</i>
	<i>Sm</i>	10	20	10±0,1	22±1,3	17	17	<i>Sm</i>
	<i>O</i>	48	-	-	-	-	-	<i>O</i>

[†] Composição na qual estão inclusos os elementos *Si*, *Ca*, *O* e *Sm*.

[‡] Composição na qual o elemento oxigênio não está incluso nas composições.

* Não foram feitas análises de composição de *Si* e *Ca* nas amostras por esta técnica.

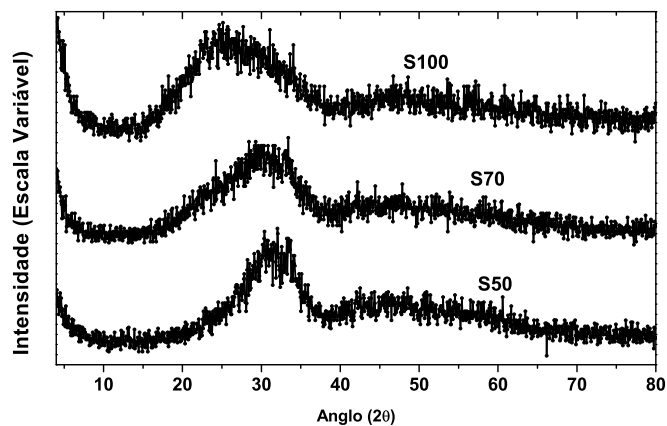


Figura 5.2: Difratograma das amostras S50, S70 e S100 preparadas com 10% de Sm.

Tabela V.5: Resultados de análise de Adsorção de N_2 e picnometria de He de amostras com 10% de Sm.

	S50	S70	S100
Densidade ($g \cdot cm^{-3}$)	$3,0 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,1$
Área Superficial Específica ($m^2 \cdot g^{-1}$)	$77,6 \pm 1,6$	$91,5 \pm 1,1$	$352,0 \pm 9,7$
Tamanho Médio de Poros (Å)	$123,2 \pm 3,3$	$56,7 \pm 2,1$	$11,1 \pm 0,9$
Volume Total de Poros ($cm^3 \cdot g^{-1}$)	$0,5 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,0$	$0,2 \pm 0,0$

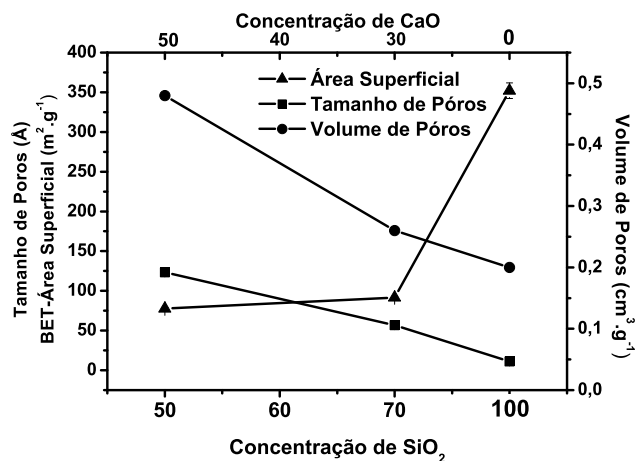


Figura 5.3: Área superficial, volume de poros e tamanho de poros como função das concentrações de SiO_2 e CaO nas amostras com 10% de Sm.

da concentração de Si , enquanto que a variação do volume de poros (●) ocorre inversamente, ou seja, diminui com o aumento da concentração de Si . Do mesmo modo, a Fig. 5.3 mostra que o tamanho de poros (■) diminui com o aumento da concentração de Si . Esta tendência é também encontrada e publicada em trabalhos de Sepulveda *et al.*¹⁵² e Saravanapavan *et al.*¹¹⁸. Estas relações também podem ser analisadas em função da concentração de Ca .

A Fig. 5.4 ilustra a distribuição de tamanho de poros dos vidros sintetizados. Pode ser observado que a distribuição de tamanho de poros foi diferente para todas as amostras. A distribuição de tamanho de poros da amostra $S100$ apresenta poros abaixo de 50Å , com tamanho médio de 11Å . Para a amostra $S70$, a distribuição de tamanho de poros apresenta poros abaixo de 100Å , com tamanho médio de 57Å , aproximadamente, enquanto que a distribuição de tamanho de poros da amostra $S50$ apresenta poros abaixo de 400Å , com tamanho médio de 123Å , ocorrendo um aumento na faixa de tamanho de poros e do tamanho médio de poros em relação à distribuição apresentada na Fig. 4.4, página 54. Resultados similares foram também encontrados por Saravanapavan *et al.*^{149,150} e em trabalhos de Sepulveda¹⁵² e colaboradores.

5.3.2 Estudos *in vitro*

A Fig. 5.5 ilustra os resultados de estudo de dissolução das amostras do vidro contendo Sm com o tempo de imersão em SBF , obtidos através de análises por $HR-ICP-MS$ e AAS . A Fig. 5.5 mostra um aumento da concentração dos três elementos Si , Ca e Sm com o tempo. As concentrações na solução aumentam rapidamente nas primeiras horas, mantendo um nível relativamente constante após 24 horas em solução. Este comportamento em estudos de dissolução é similar ao que é observado em outros estudos de vidros bioativos produzidos por método sol-gel.^{130,132,149}

Saravanapavan e colaboradores têm recentemente publicado uma série de trabalhos relatando a bioatividade de vidros com composição $CaO - SiO_2$, produzidos via método SG .^{118,119,149-151} Foi comparado a cinética de dissolução de biovidros em SBF , através de dissolução de amostras com composição como $S70C30$ (70 mol % SiO_2 -30mol % CaO) e os resultados mostraram que a concentração iônica de Si aumenta rapidamente na primeira meia hora de $0,8\text{mg.L}^{-1}$ (concentração inicial do SBF) para 55mg.L^{-1} e a concentração iônica do cálcio aumenta 4 vezes nos primeiros 30 minutos.¹⁴⁹

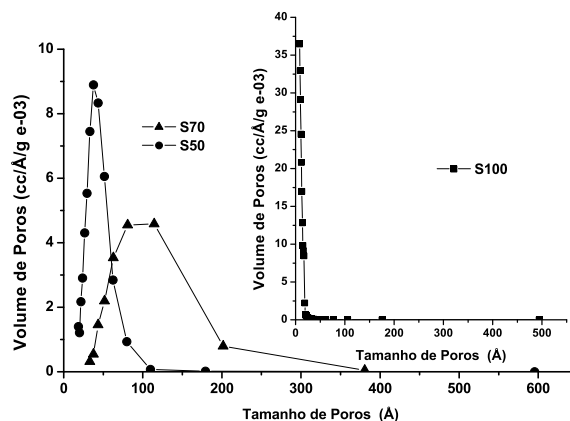


Figura 5.4: Distribuição de tamanho de poros obtidas por adsorção de N_2 , para amostras S50, S70 e S100 produzidas com 10% Sm.

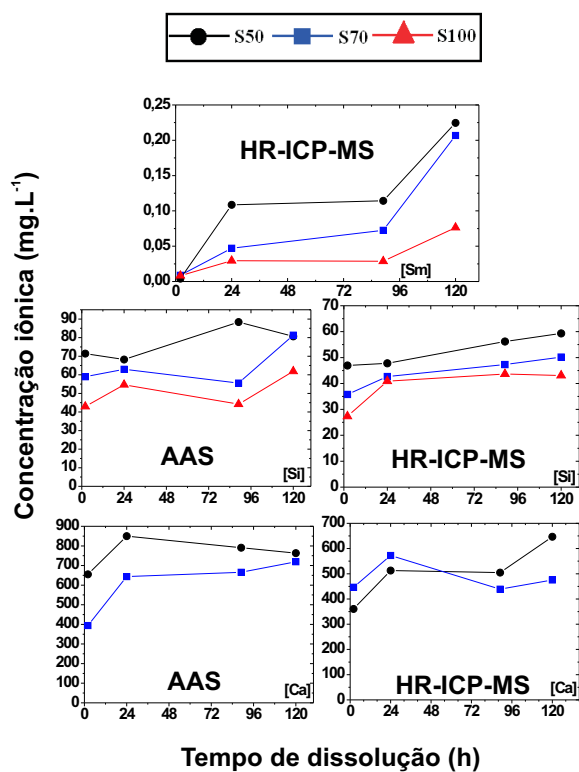


Figura 5.5: HR-ICP-MS e AAS exibindo a liberação de Si, Ca e Sm em SBF após dissolução de amostras S50, S70 e S100.

Semelhantemente ao que é observado em estudos relatados por Saravanapavan *et al.*¹⁴⁹, os resultados aqui apresentados para amostra de composição similar (S70, 70 mol % SiO_2 em Fig. 5.5) mostram que a concentração de Si aumenta de $6,0\text{mg.L}^{-1}$ (concentração inicial do *SBF*) para 36mg.L^{-1} enquanto que a concentração de Ca aumenta de 30mg.L^{-1} (concentração inicial do *SBF*) para 650mg.L^{-1} nas primeiras duas horas. Os resultados de AAS também mostram que a concentração de Si aumenta de $5,0\text{mg.L}^{-1}$ (concentração inicial do *SBF*) para 59mg.L^{-1} enquanto que a concentração de Ca aumenta de 112mg.L^{-1} (concentração inicial do *SBF*) para 500mg.L^{-1} no mesmo tempo (2h). A alta taxa de dissolução dos vidros via *SG* pode ser explicada pela suas características estruturais como volume de poros, tamanho de poros e distribuição de tamanho de poros, associadas à área superficial.^{150,153-157} Estes materiais apresentam alta área superficial o que conduz a altas taxas de dissolução.^{149,158} Os resultados aqui apresentados mostram que existe uma relação entre concentração de CaO e SiO_2 nos vidros e liberação de Ca^{2+} na solução.

A Fig. 5.5 também mostra que a concentração de Sm aumenta de $0,04\text{mg.L}^{-1}$ para $0,11\text{mg.L}^{-1}$ em 24 horas, na amostra S50, enquanto que para o Si e Ca , as concentrações aumentam, respectivamente, de 47 para 48mg.L^{-1} e 360 para 513mg.L^{-1} . Estes resultados mostram que a liberação de Sm com o tempo de dissolução é menor em comparação aos elementos Si e Ca . Estes resultados são interessantes do ponto de vista radiodimétrico para análises de biodegradação *in vivo*. Como os estudos de dissolução *in vitro*, podem estimar ou representar as reações que ocorrem *in vivo*, estes resultados permitem dizer que, quando sementes radioativas preparadas com as composições aqui estudadas forem implantadas *in vivo*, a curto prazo, pouquíssima quantidade de Sm radioativo será liberada no corpo, evitando que material radioativo migre para regiões não desejadas. No entanto, do ponto de vista toxicológico, o samário não apresenta citotoxicidade *in vivo*.^{68,159,160}

A Fig. 5.6 mostra a variação do pH com o tempo de imersão em *SBF*. O pH aumenta rapidamente com o tempo de imersão nas primeiras 2 horas, passando a aumentar a uma taxa mais lenta após este ponto. Por outro lado, as amostras contendo sílica pura (S100) apresentaram basicamente uma inalteração no valor do pH. Estes resultados estão em acordo com outros recentemente publicados por Saravanapavan & Hench¹⁵⁰, que estudaram 5 composições de vidros produzidos via técnica sol-gel (S100, S90, S80, S70 e S60). A elevação do pH, segundo Jones *et al.*¹⁶¹, é consequência da alta concentração iônica de cálcio em solução.

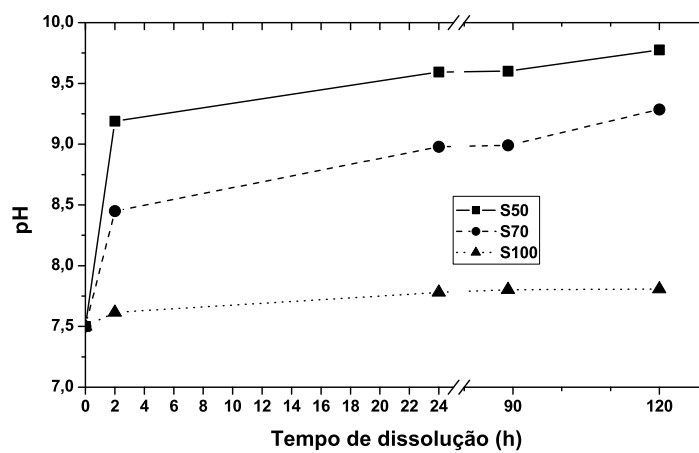
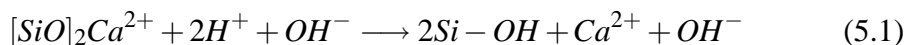


Figura 5.6: Variação do pH com o tempo de imersão em *SBF* para amostras com composições S50, S70 e S100.

Os resultados aqui apresentados, tais como o de estudos de dissolução que mostram a liberação de *Si* e *Ca* no meio fisiológico e as variações do pH com o tempo de dissolução, podem ser explicados pela teoria divulgada por Hench e colaboradores.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Eles propuseram um processo para a formação de camada de apatita, *in vivo* e *in vitro*, envolvendo seis estágios, como se segue :

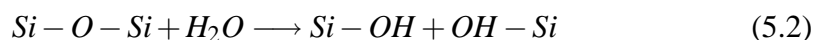
- 1^o-Estágio

Troca rápida de íons modificadores de rede como o Na^+ ou Ca^{2+} ou K^+ com o H^+ ou H_3O^+ da solução formando grupos silanol ($Si - OH$) por exemplo, através da reação:



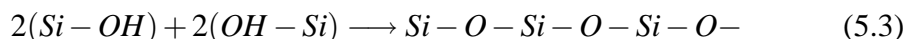
- 2^o-Estágio

Perda de sílica solúvel na forma de $Si(OH)_4$ para a solução como resultado da quebra de ligação de $Si - O - Si$ por causa de ataque de íons OH^- e formação de $Si - OH$ (silanols) na interface solução-vidro:



- 3^o-Estágio

Repolimerização e condensação de uma camada rica em SiO_2 na superfície:



Esta reação acontece por causa da alta concentração de $Si(OH)_4$ na superfície, como resultado do estágio 2. O estado monomérico, apesar de estável em baixas concentrações, se polimeriza rapidamente, formando ácido polisilícico, que se autocondensa formando uma camada rica em sílica (SiO_2).

- 4^o-Estágio

Migração de grupos Ca^{2+} e PO_4^{3-} para a superfície formando um filme rico em cima da camada de SiO_2 , seguida por crescimento do filme amorfo de fosfato de cálcio, através de incorporação de cálcio solúvel e fosfato da solução.

- 5^o-Estágio

Cristalização do filme amorfo de fosfato de cálcio por incorporação de ânions OH^- , CO_3^{2-} ou F^- da solução para formar uma mistura hidroxiapatita carbonatada (*HCA*) e hidroxifluorapatita carbonatada (*HCFA*), composta de pequenos cristais. O filme de fosfato de cálcio cristalizado é normalmente associado com a bioreatividade. Acredita-se que a formação de uma camada de *HA* biologicamente ativa é um pré-requisito para que vidros e vidros-cerâmicos se liguem ao tecido no qual eles foram implantados (tecido receptor do implante).

- 6^o-Estágio

Aglomerção e ligação química de partes do tecido biológico com a camada de *HCA* em crescimento, que conduz a incorporação de fibras colágeno produzidas por osteoblastos ou fibroblastos.

O íon de cálcio dissolvido na superfície dos vidros e vidros-cerâmicos e o aumento da atividade iônica produz apatita. A quebra da rede de sílica na superfície forma uma camada de sílica hidratada, a qual provê locais favoráveis para nucleação de apatita. A camada de apatita cresce então espontaneamente, consumindo cálcio e íons fosfato do fluido corpóreo.^{165,166} Este mecanismo proposto por Hench e colaboradores, foi ilustrado por Kokubo *et al.*^{165,166}, conforme Fig. 5.7.

O aumento observado do pH da solução aqui observado durante a dissolução (Fig. 5.6), é devido à liberação de cátions dos vidros dissolvidos em *SBF* devido ao mecanismo de troca iônica com prótons (H^+ ou H_3O^+) da solução.¹⁶⁷ O cátion, como o Ca^{2+} (contido nos vidros em estudo na forma de *CaO*), está presente como modificador de rede. O pH então, geralmente, aumenta com a concentração destes modificador nas amostras por causa das maiores quantidades de cátions disponíveis para troca iônica.¹⁶¹

Estes resultados de dissolução permitem prever sobre a possível degradação do material quando implantado, tendo em vista dados da literatura sobre estudos *in vitro* e *in vivo*.

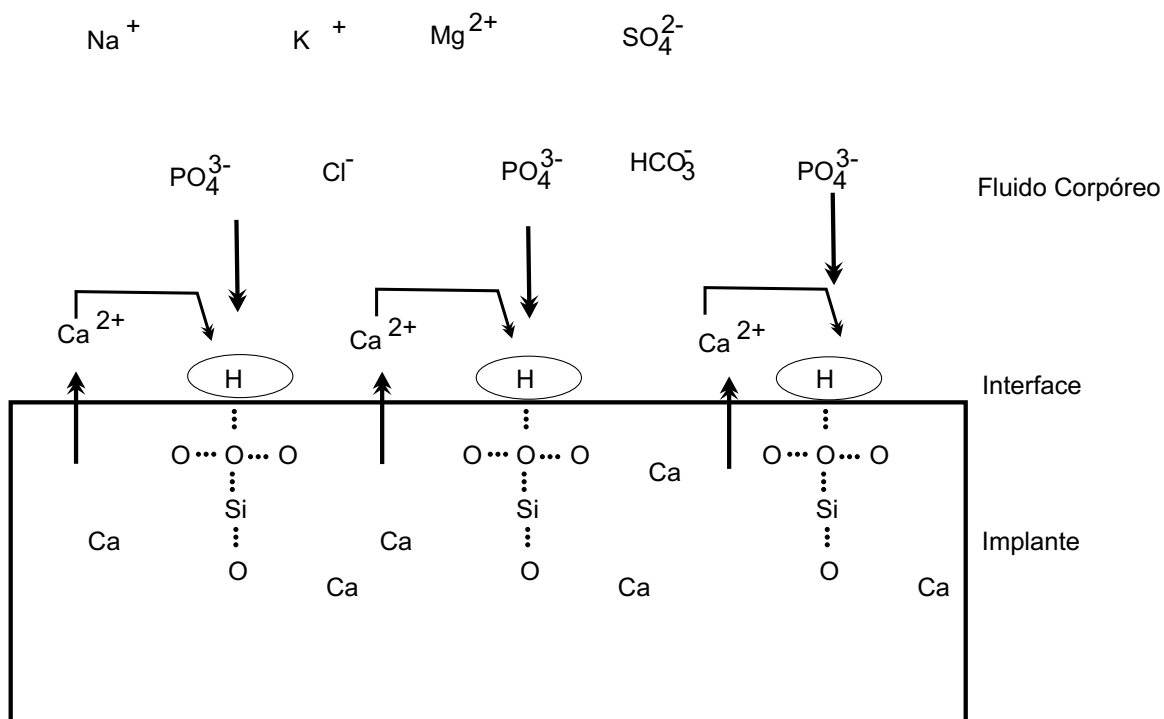


Figura 5.7: Representação esquemática do mecanismo de formação de apatita na superfície.^{165,166}

5.3.3 Testes *in vivo*

A Fig. 5.8 apresenta uma imagem radiográfica do grão implantado. O material implantado na região mediana do músculo adutor longus, na perna direita, não causou reação inflamatória como se observa nas Figs. 5.8 e 5.9, obtidas por Raios-X e estudo histológico, respectivamente. Não há nenhuma opacidade na região vicinal ao implante, visível na imagem radiográfica (Fig. 5.8). Também a interface entre o implante e o tecido muscular é basicamente tecido conjuntivo, sem ou com presença de pouquíssimas e pequenas células (Fig. 5.9 a e b). A ausência de células inflamatórias na maioria dos casos de microscopia estudados, sugerem que o implante não é irritante para tecido animal. Inflamação, como facilmente detectado por um inflamatório infiltrado, é uma resposta universal de alguma agressão aos tecidos.¹⁶⁸ Os resultados deste estudo piloto sugerem que o biovidro, sintetizado com *Sm* não gera inflamação persistente.

A Tabela V.6 e a Fig. 5.10 mostram, respectivamente, a análise de composição e um difratograma de parte do grão retirado do animal após eutanásia. O difratograma mostra também a análise do grão feita anteriormente ao implante. A análise por *EDS* mostra uma alteração na composição da amostra após implante, apresentando uma redução na concentração de *Ca* no grão implantado. Esta redução é apresentada na Tabela V.6, pode ser em decorrência do processo de lixiviação¹⁶⁹, devido à interação do fluido corpóreo com o material implantado. Este processo de lixiviação que ocorre, tanto *in vivo* como *in vitro*, justifica o empobrecimento de Ca^{2+} no material implantado.¹⁶⁹

Na análise realizada por *XRD*, foi identificada uma fase cristalina correspondente ao carbonato de cálcio ($CaCO_3$) ou calcita. Esta fase foi também identificada por Jones *et al.*¹⁶¹, que realizaram estudos de dissolução em *SBF*, através de imersão de vidros densos com composição similar à deste estudo (45S5-46% SiO_2 , 24% Na_2O , 27% CaO e 2% P_2O_5 , em mol). No estudo realizado por eles, não foi encontrada formação de hidroxiapatita e, do mesmo modo que os resultados aqui apresentados, não foi encontrado presença de fosfatos. Estes resultados contrapõem aqueles até então divulgados, que citam a presença de fosfatos e formação de camada de hidroxiapatita.^{118,119,130,149-151,153,155} A presença de fase cristalina, identificada como carbonato de cálcio, foi também encontrada em amostras preparadas por Saravanapavan & Hench¹⁵⁰ citada acima.

Deve-se no entanto, ressaltar que o estudo piloto aqui apresentado foi feito usando-se uma amostra com teor de cálcio mais elevado do que as amostras de vidros utilizadas nos estudos citados.



Figura 5.8: Imagem obtida por Raios-X, exibindo a imagem do grão implantado (seta) na região do músculo adutor longo. Em a), posição latero-medial e em b), posição ventro-dorsal.

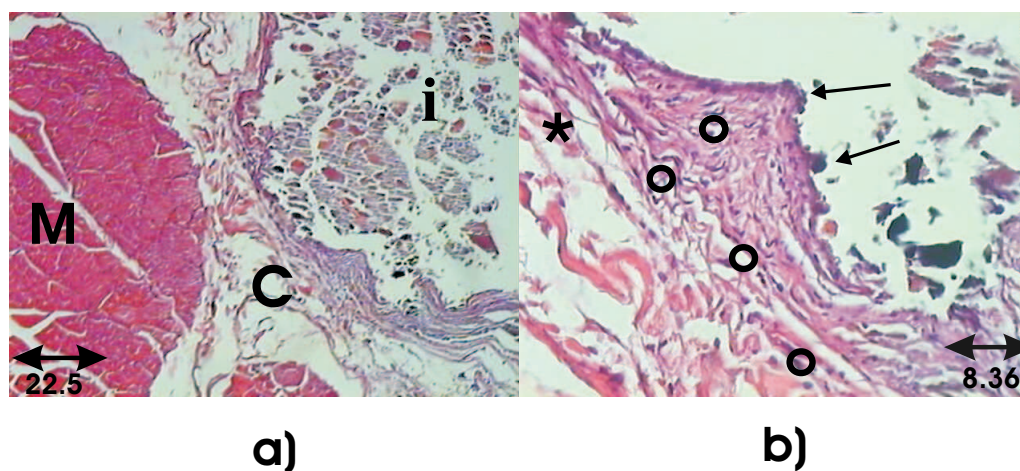
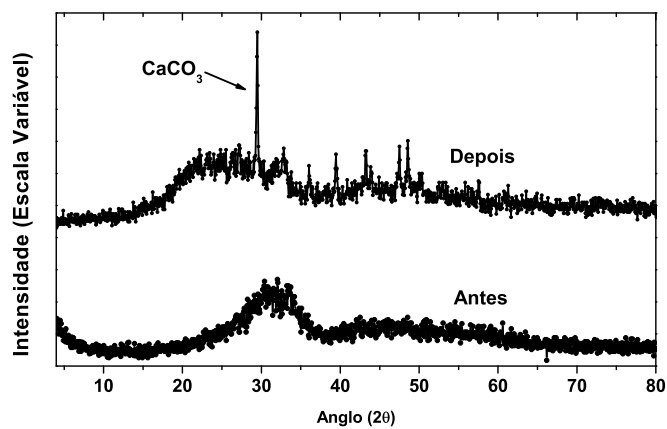


Figura 5.9: (a) Seção de fragmento de tecido que contém partes musculares “M”, tecido conjuntivo “C” e implante “i”. Depois que 150 dias de implantação, fina camada de tecido conjuntivo ao redor do implante, não apresentando infiltrado inflamatório (Hematoxilina-Eosina, Barr= $100\mu\text{m}$). (b) Uma elevada ampliação da interface entre o implante e o tecido, mostrando pouquíssimos macrófagos, (\leftarrow), fibroblastos “ \circ ” e fibras conjuntivas “*”, na vizinhança do implante (Hematoxilina-Eosina, Barr= $10\mu\text{m}$).

Tabela V.6: Composição química (wt%) medida da amostra S50 antes e após implante.

	<i>Si</i>	<i>Ca</i>	<i>Sm</i>
Antes	30±1,2	56±3,4	14±2,3
Após	52±1,1	16±0,9	32±1,7

**Figura 5.10:** Difratograma da amostra após implante realizado no estudo piloto.

5.4 Conclusões

Amostras homogêneas de vidro com teor de samário incorporado de 10% foram obtidas com sucesso. A composição química medida para as amostras obtidas foi similar às composições nominais. As análises mostraram que as amostras não apresentaram fase cristalina, sugerindo que isto se deve ao aumento da concentração de samário nas amostras. Os dados citados na literatura indicam que o fato das amostras serem amorfas contribui para a taxa de degradação *in vivo* e *in vitro*. Os resultados de caracterização estrutural mostraram que as amostras possuem elevada área superficial, variando de 77 a 353m².g⁻¹, aumentando com a concentração de SiO₂, enquanto que as variáveis como volume de poros e o tamanho de poros diminuem com a concentração de CaO.

Os estudos de dissolução *in vitro*, apresentaram um aparente aumento da concentração de Si, Ca e Sm nas primeiras horas, mantendo um nível relativamente constante após 24 horas em solução. Neste estudo, foi possível verificar que a taxa de liberação de Si e Ca foi maior que a taxa de liberação de Sm. A concentração de Si e Ca foi 436 e 4660 vezes, respectivamente, maior que a concentração de Sm no SBF. Estes dados permitem estimar que, quando sementes radioativas preparadas com as composições aqui estudadas forem implantadas *in vivo*, a curto prazo, pouquíssima quantidade de Sm radioativo será liberada no corpo, evitando que material radioativo migre para regiões não desejadas. O estudo *in vivo*, realizado através de um estudo piloto, foi capaz de demonstrar que, como citado na literatura, os vidros aqui produzidos via processamento sol-gel não apresentam nível de toxicidade.

Faz-se necessário um estudo dosimétrico que demonstre como será a distribuição de dose de sementes implantadas na próstata, quando estas estiverem milimetricamente espaçadas. No Cap. 6 é exposto um estudo dosimétrico de sementes contendo ¹⁵³Sm, espaçadas milimetricamente. Também é apresentado um estudo comparativo da distribuição microdosimétrica de dose devido às emissões oriundas ¹⁵³Sm e do ¹²⁵I. Além disso, são expostos imagens de sementes sintetizadas via processo sol-gel, com dimensões semelhantes à do ¹²⁵I atualmente comercializado.

Capítulo 6

Moldagem Geométrica e Análise Dosimétrica

6.1 Introdução

O tratamento de câncer de próstata é baseado, na maioria dos casos, em prostatectomia radical ou em radioterapia externa.^{19,170} Nesta técnica, o tecido normal não é preservado.^{27,60,75} Pacientes com doença mais avançada são os candidatos para braquiterapia combinada com radioterapia externa (EBRT-*External-Beam Radiation Therapy*)^{3,4,171}. A popularidade atual da braquiterapia é, em grande parte, devido ao baixo risco de complicações quando comparada com a prostatectomia radical.^{172–174} Sementes de ^{125}I são usadas por causa de sua baixa energia, o que permite uma diminuição rápida da dose com distância.¹⁷²

Simulações computacionais baseadas no método Monte Carlo como os códigos MCNP-4B, PENELOPE e EGSnrc têm sido usadas como ferramenta de cálculos dosimétricos em implantes braquiterápicos.^{36,175–178} Como recomendado pela Associação Americana de Físicos em Medicina (*American Association of Physicists in Medicine-AAPM*), as propriedades dosimétricas das novas fontes devem ser determinadas por duas investigações independentes que usam simulações experimentais e Monte Carlo, antes das aplicações clínicas.¹⁷⁹

É importante notar que as características dosimétricas do radioisótopo ^{153}Sm devem ser determinadas com precisão antes da aplicação clínica das sementes com ele produzidas.¹⁷⁹ Este capítulo descreve os dados de simulação microdosimétrica, obtida através de

método Monte Carlo, simulando microgrãos de sementes produzidas por método sol-gel com átomos de ^{153}Sm incorporados, assim como a simulação com a mesma configuração de ^{125}I . Os resultados serão comparados com códigos baseados no método Monte Carlo, como o MCNP-4B, PENELOPE, e EGSnrc. Este estudo pode responder questões sobre a contribuição da dose absorvida devido aos raios gama, beta e X emitidos pelo ^{153}Sm . Neste capítulo, também é apresentado a síntese de sementes geometricamente semelhantes às sementes de ^{125}I .

6.2 Materiais e Métodos

6.2.1 Processo de moldagem e ativação neutrônica

Foram preparadas amostras cilíndricas com geometria semelhante à semente de ^{125}I , modelo IMC6711, mostrada nas Figs. 3.10 e 3.11. Para tanto, as sementes foram preparadas com as mesmas composições químicas apresentadas na Tabela V.4. Após a mistura de todos os reagentes, o líquido foi vazado em um molde de Teflon[®] que induz à geometria desejada após a etapa de secagem, seguindo-se a metodologia descrita anteriormente (Fig. 5.1).

Após o preparo, as sementes foram medidas e fotografadas. Com o intuito de analisar a radiopacidade das sementes, parte das sementes sintetizadas e sementes de ^{125}I , foram colocadas em um fantoma e em seguida o sistema fantoma-sementes foi submetido a um feixe de raios-X diagnóstico. Outra parte das sementes foi embalada para Ativação Neutrônica (INAA) utilizando um reator nuclear*. Neste processo, uma massa m (Tabela VI.1) de sementes é submetida a um fluxo de nêutrons térmicos e epitérmicos de aproximadamente $\phi_{th} = 6,6 \cdot 10^{11} \text{ n.cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ e $\phi_{ep} = 2,5 \cdot 10^{10} \text{ n.cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$, nessa ordem, em um tempo t de irradiação. Em seguida, após a retirada das sementes da interação neutrônica, as mesmas são estocadas por um tempo δ de decaimento, e logo após são feitas as contagens utilizando um detector GeHP que fornecerá espectros que possibilitam a determinação da atividade das sementes. Foi feita a ativação neutrônica em sementes preparadas sem o elemento Sm em sua composição química, com o intuito de constatar a atividade oriunda dos demais elementos participantes da síntese das sementes. Esta informação é importante para verificar qual o nível de atividade destes elementos na atividade final das sementes. Os dados da atividade medida no processo de INAA foram então comparados

*Reator Nuclear, Tipo TRIGA-IPR1, 100kW, do CDTN.

com a atividade calculada (A_c) através da Eq. 4.1 apresentada no Cap. 4.

6.2.2 *Análise dosimétrica*

Os códigos MCNP-4B , PENELOPE[†] e EGSnrc[†], baseados no Método Monte Carlo (*Monte Carlo N-Particle*) foram usados para calcular a distribuição radial da taxa de dose absorvida no tecido, considerando um microgrão esférico composto de ^{153}Sm . Um modelo geométrico foi adaptado, representado por um tronco humano conforme Fig. 4.1, exibida na seção 4.2.3. As doses absorvidas foram calculadas considerando dois grãos separados $6,0 \cdot 10^{-3}\text{m}$ de distância um do outro. As composições dos tecidos para a simulação estão apresentadas na Tabela IV.2. Nas simulações foram utilizadas as emissões do ^{153}Sm e ^{125}I .

6.3 Resultados e Discussão

6.3.1 *Processo de moldagem e ativação neutrônica*

A Fig. 6.1 exibe as imagens das sementes de ^{125}I em (a) e de samário natural em (b). Observa-se que a semente de samário natural, preparada via método *SG*, possui dimensões próximas daquelas atualmente comercializadas (^{125}I). A obtenção de sementes com tal geometria apresentada na figura, se deve à facilidade de manipulação, obtenção e moldagem de vidros preparados pelo processamento sol-gel.

Na Fig. 6.2, estão mostradas as imagens radiográficas das sementes de ^{125}I , em (a) e de samário natural em (b). Observa-se que as sementes de ^{125}I possuem uma melhor visualização (maior radiopacidade) do que as sementes aqui sintetizadas. No entanto, apesar da diferente radiopacidade encontrada, percebe-se que será possível visualizar, através de imagens radiográficas, as sementes após implante.

A Tabela VI.1 mostra os resultados da ativação neutrônica. A tabela mostra que com 30 minutos de ativação atingiu-se uma atividade específica de $136,9\text{MBq}\cdot\text{g}^{-1}$ para as amostras *S50* e $155,4\text{MBq}\cdot\text{g}^{-1}$ para as amostras *S70*. A atividade específica calculada através

[†] Versão do código adquirida pelo Centro de Instrumentação, Dep. Física da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal e licenciada pela Agência Internacional de Energia Atômica.

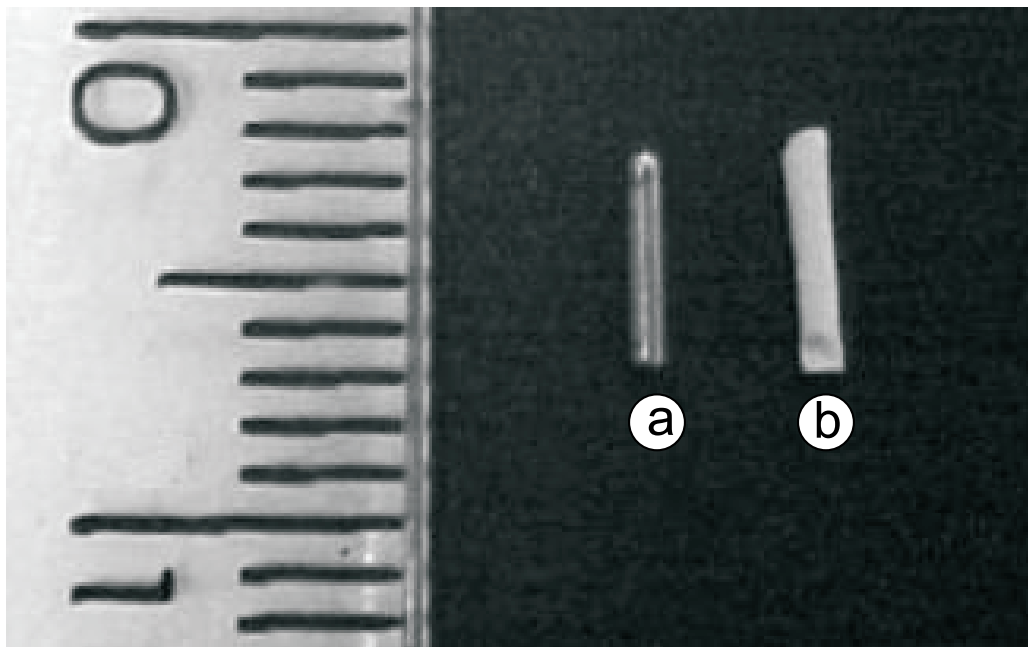


Figura 6.1: Em (a) imagem da foto de semente de ^{125}I , atualmente comercializada e em (b) imagem foto da semente produzida com geometria aproximada à das sementes convencionais.

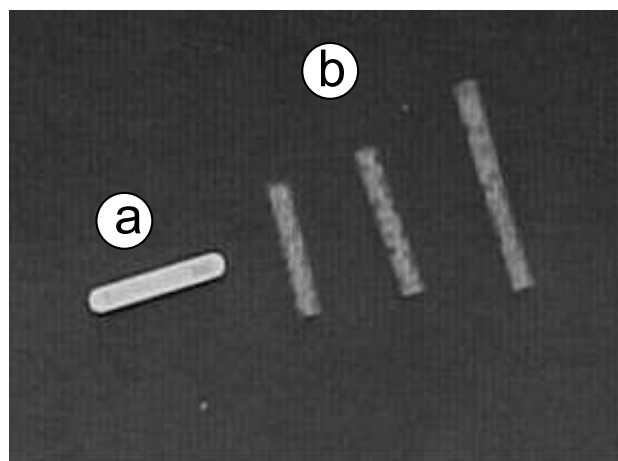


Figura 6.2: Em (a) imagem radiográfica da semente de ^{125}I , atualmente comercializada (IMC6711-Nycomed Amersham[©]) e em (b) imagem radiográfica das sementes produzidas com geometrias aproximadas à das sementes convencionais. As sementes foram colocadas em um fantoma que simula a constituição do tecido humano.

da Eq. 4.1 é de $170,2\text{MBq}\cdot\text{g}^{-1}$ considerando todos os elementos participantes da síntese das sementes. Os resultados mostram que a atividade calculada é 20 e 9% superior aos valores de atividade obtidos pelo sistema de contagem. No entanto, este de erro é esperado, tendo em vista que a Eq. 4.1, com a qual calculou-se a atividade, não leva em consideração a geometria da fonte, o posicionamento do material irradiado frente ao fluxo neutrônico e os fatores geométricos associados ao sistema de detecção.

As amostras *Br*, que representam as amostras sintetizadas sem o elemento *Sm*, apresentaram atividades 1000 vezes menor que a atividade das amostras *S70* e *S50*. Esta atividade é resultado de elementos de meia-vida curta constantes na síntese das sementes (Tabela IV.6), ou seja, a longo prazo estes elementos não contribuirão para efeitos dosimétricos. Este fato é interessante, pois demonstra que os demais elementos da amostra não irão interferir nos cálculos dosimétricos para o implante das sementes.

Os resultados aqui apresentados mostram que, com os fluxos utilizados e com 1,0g de sementes da amostra *S70* (Tabela VI.1), por exemplo, pode-se obter sementes com 407MBq de atividade com um tempo de 75 minutos. Esta atividade é a mesma das sementes comercializadas pela Amersham[©] (Fig. 3.10). No entanto, se forem utilizadas sementes sintetizadas com o isótopo ^{152}Sm em substituição ao isótopo natural, o tempo de ativação se reduzirá para 20 minutos. Como citado anteriormente, esta substituição é viável quando não se dispõe de reatores nucleares e sim de fontes seladas com fluxos neutrônicos inferiores aos do reator.

Tabela VI.1: Atividades das sementes após processo de ativação neutrônica.

Dados ^a	S50	S70	Br
<i>m</i> em mg	22,92	24,74	31,52
<i>t</i> em min	30	30	30
δ em s	407492	409334	411065
t_C em s	300	300	300
A_m em MBq.g ⁻¹	136,9	155,4	0,1998

^aBr representa as amostras sem Sm, *m* é a massa de amostra que foi ativada; *t* é o tempo em que a amostra foi submetida ao feixe neutrônico; δ é o tempo de esfriamento; t_C é o tempo de contagem e A_m é a atividade medida.

6.3.2 *Análise dosimétrica*

As Figs. 6.3 a 6.9 apresentam a distribuição radial de dose absorvida devido a emissões beta, gama e X, oriundas do ^{153}Sm e ^{125}I , através de simulação computacional de implante de sementes espaçadas $6,0 \cdot 10^{-3}\text{m}$ uma da outra. As doses absorvidas são estimadas em função das energias, das probabilidades das emissões dessas energias e da interação dessas energias com o tecido, não levando em consideração a atividade radioativa das sementes aqui apresentadas.

A Fig. 6.3 mostra uma elevada diminuição da dose- β nos primeiros milímetros do tecido. Esta acentuada atenuação ocorre devido à características físicas, como a elevada Transferência Linear de Energia (LET^{\ddagger}) nas interações das partículas, fazendo com que quase toda a energia absorvida fique em um pequeno percurso da partícula β .^{8,32,60}

As Figs. 6.4 e 6.5 exibem as distribuições radiais de doses devido aos fótons (γ e X) emitidos pelo ^{153}Sm e ^{125}I . As distribuições radiais de doses absorvidas devido às emissões do ^{153}Sm e do ^{125}I obtidas através dos códigos MCNP-4B, PENELOPE e EGSnrc, mostram resultados similares, apresentando 44% de variação a 2mm. A dose β absorvida possui valores 100 vezes acima das doses devidos aos fótons gerados pelo ^{153}Sm .

Observa-se que a distribuição radial da dose total[§] absorvida devido às sementes de ^{153}Sm (Fig. 6.6) é 100 vezes maior do que àquela devido à semente de ^{125}I (Fig.6.5) até 2,75mm, devido às contribuições da dose beta. É possível observar estes dados quando se analisa a Fig. 6.7. Ela mostra que, acima de 2,75mm, a dose absorvida recebe só contribuição dos fótons. Estes dados indicam que o espaçamento ideal entre sementes, para que haja uma contribuição das emissões β , seria até 2,75mm. Os resultados das simulações exibem variações entre os três códigos. Discrepâncias semelhantes foram encontradas por Torres *et al.*¹⁷⁵ em simulações em que usaram os códigos PENELOPE, GEANT4, EGS e EGSnrc e por Chibani & Li¹⁸⁰ que usaram os códigos GEPTS, EGSnrc e MCNP.

[‡]Quando a radiação é absorvida no meio biológico, a quantidade de energia transferida por unidade de comprimento do trajeto percorrido em um material absorvedor é definida como transferência linear de energia ou LET , expressa em termos de $\text{keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$. As radiações eletromagnéticas (γ e X, por exemplo) são de baixo LET e são chamadas de esparsamente ionizantes, por causa da infrequência das ionizações produzidas ao longo do seu trajeto.

[§]A dose total absorvida do ^{125}I , corresponde à soma das doses devido às interações das radiações γ e X do ^{125}I , enquanto que para o ^{153}Sm a dose total será devido às interações β , γ e X oriundas do decaimento do ^{153}Sm .

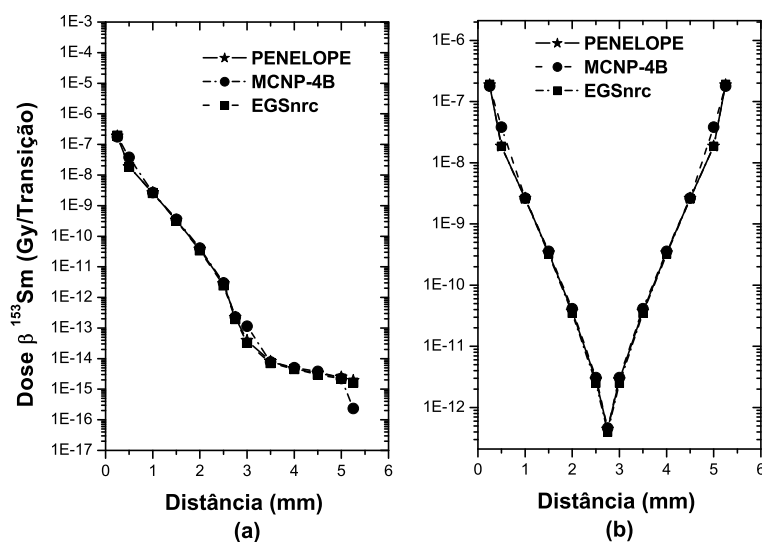


Figura 6.3: Simulação da distribuição da dose β absorvida pela próstata, obtida através dos códigos PENELOPE, MCNP-4B e EGSnrc. (a) um único microgrão; (b) dois microgrãos afastados 6,0mm de distância.

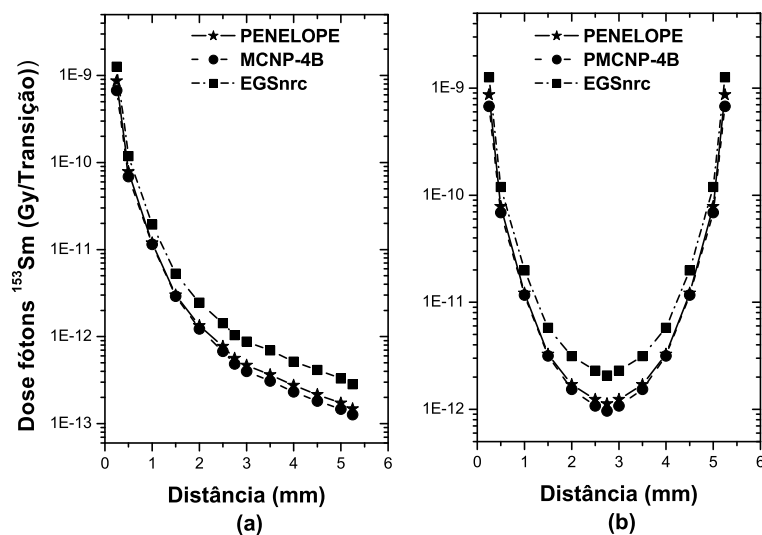


Figura 6.4: Simulação da distribuição da dose absorvida devido aos fótons emitidos pelo ^{153}Sm , obtida através de códigos PENELOPE, MCNP-4B e EGSnrc. (a) um único microgrão; (b) dois microgrãos afastados 6,0mm de distância.

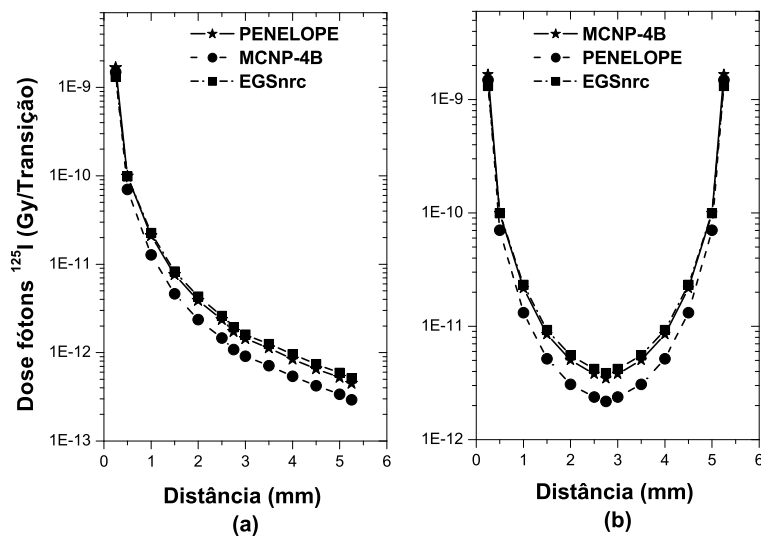


Figura 6.5: Simula76o da distribu76o da dose absorvida devido aos f6tons emitidos pelo ^{125}I , obtida atrav4s de c6digos PENELOPE, MCNP-4B e EGSnrc. (a) um 7nico microgr4o; (b) dois microgr4os afastados 6,0mm de dist4ncia.

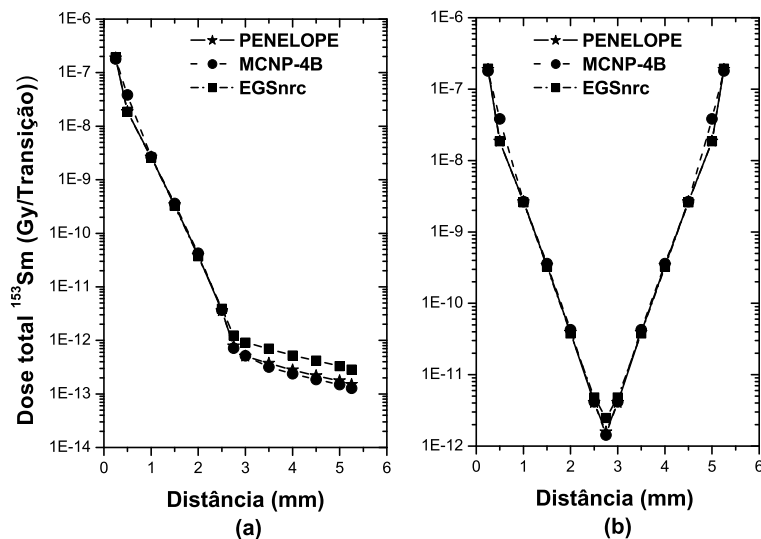


Figura 6.6: Simula76o da distribu76o da dose total absorvida devido 4s emiss6es do ^{153}Sm obtida atrav4s de c6digos PENELOPE, MCNP-4B e EGSnrc. (a) um 7nico microgr4o; (b) dois microgr4os afastados 6,0mm de dist4ncia.

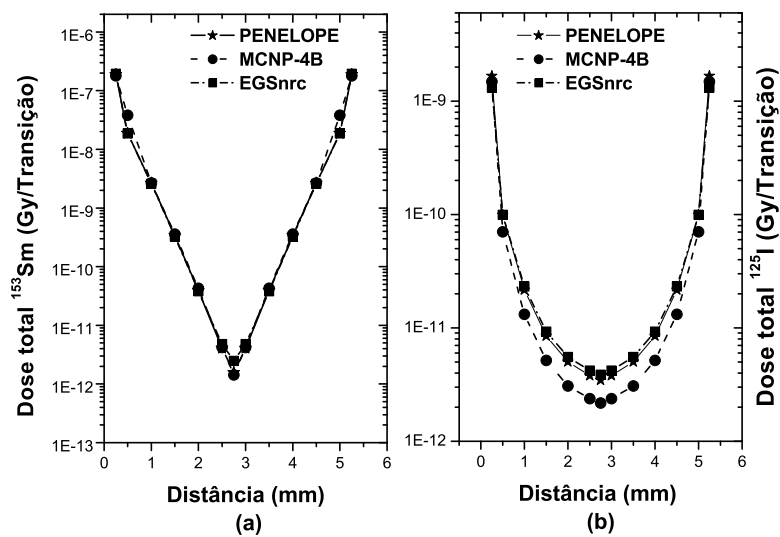


Figura 6.7: Simulação da distribuição da dose total absorvida devido às emissões do ^{153}Sm e do ^{125}I , obtida através de códigos PENELOPE, MCNP-4B e EGSnrc. (a) um único microgrão; (b) dois microgrãos afastados 6,0mm de distância.

As Figs. 6.8 e 6.9 exibem as doses totais absorvidas e normalizadas para as transições do ^{153}Sm e ^{125}I . As normalizações foram feitas pela relação $\frac{D_x}{D_0}$, onde D_x representa a dose no ponto da glândula ($0 \leq x \leq 6\text{mm}$) e D_0 , representa a dose inicial ($x = 0,01$). Os resultados obtidos através da normalização dos dados (Figs. 6.8 e 6.9) mostraram que as interações das partículas nucleares do ^{153}Sm e ^{125}I induzem uma dose absorvida maior nas proximidades do microgrão, porém estas doses diminuem de forma acentuada com a distância de poucos milímetros. Os dados também mostraram que, devido à contribuição das partículas beta (β) do ^{153}Sm , a dose absorvida pela glândula prostática será maior para as interações das radiações deste elemento do que daquelas oriundas do elemento ^{125}I .

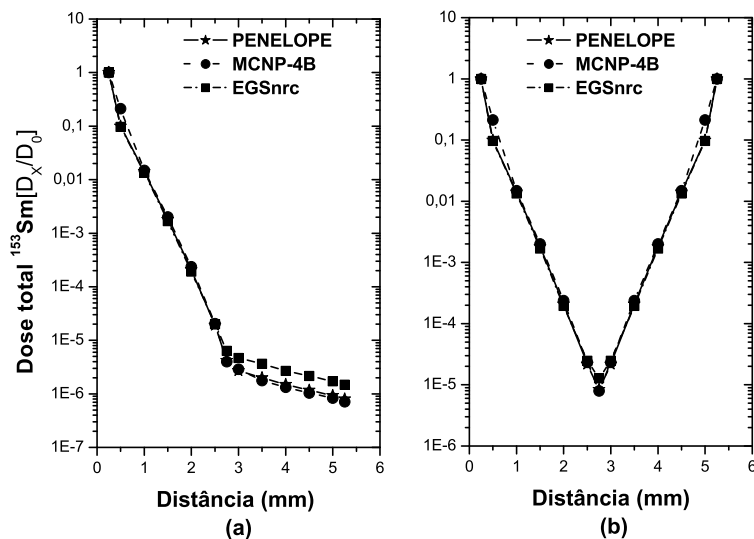


Figura 6.8: Normalização da distribuição da dose absorvida devido aos fótons emitidos pelo ^{153}Sm , obtida através de códigos PENELOPE, MCNP-4B e EGSnrc. (a) um único microgrão; (b) dois microgrãos afastados 6,0mm de distância.

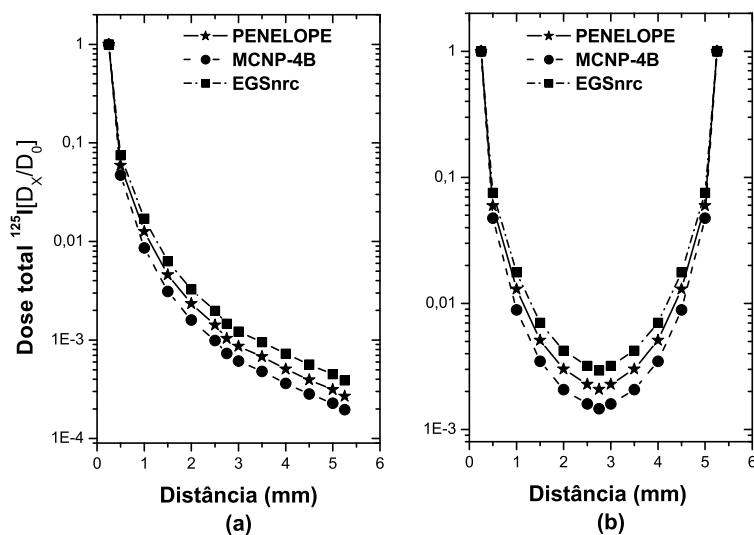


Figura 6.9: Normalização da distribuição da dose absorvida devido aos fótons emitidos pelo ^{125}I , obtida através de códigos PENELOPE, MCNP-4B e EGSnrc. (a) um único microgrão; (b) dois microgrãos afastados 6,0mm de distância.

6.4 Conclusões

Foi possível sintetizar sementes, incorporadas com samário e geometricamente moldadas para aplicação em braquiterapia prostática. Esta possibilidade de obtenção geométrica das sementes se deve à facilidade de manipulação e síntese de vidros via processo sol-gel. Através de imagens radiográficas obtidas por raios-X diagnósticos, foi possível avaliar que as sementes contendo samário possuirão radiopacidade suficiente para sua visualização *in vivo*.

As sementes, quando ativadas em reator nuclear, apresentaram atividades medidas próximas de 20% dos valores estimados. No entanto, estes valores estão dentro da margem de erro esperada. Avaliou-se que, com 75 minutos de ativação, quando 1,0g de sementes $S70$ forem submetidas aos fluxos térmicos e epitérmicos de $6,6 \cdot 10^{11} \text{ n.cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ e $2,5 \cdot 10^{10} \text{ n.cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$, respectivamente, será possível obter sementes com 407MBq de atividade, que é o mesmo valor das atividades das sementes convencionalmente usadas em braquiterapia prostática. No entanto, com o uso de sementes sintetizadas com samário enriquecido (^{152}Sm), este tempo se reduzirá a 20 minutos de ativação, tornando este processo acessível a instituições que não possuam reatores nucleares e sim fontes neutrônicas seladas, as quais geralmente possuem fluxos neutrônicos menores que reatores nucleares. Observou-se ainda que a atividade final das sementes não terá contribuição dos demais elementos participantes da síntese das mesmas.

As simulações feitas com método Monte Carlo, utilizando os códigos MCNP-4B, PENLOPE e EGSnrc, foram realizadas usando as energias e probabilidades oriundas das desintegrações β, γ e X do elemento ^{153}Sm . Trabalhos recém publicados mostraram que o código Monte Carlo é uma excelente técnica para realizar estudos dosimétricos e, neste trabalho, os três códigos (MCNP-4B, PENLOPE e EGSnrc) mostraram proximidades nas intensidades das doses oriundas do ^{153}Sm e do ^{125}I . Os dados revelaram que a dose absorvida devido às interações das partículas betas será 100 vezes maior do que a dose devido aos fótons (γ e X) do ^{153}Sm . Do mesmo modo, os dados mostraram que a dose devido às interações oriundas de sementes sintetizadas com ^{153}Sm , será 100 vezes maior que as de ^{125}I , até 2,75mm, demonstrando que possivelmente isto ocorre devido à contribuição da dose beta do ^{153}Sm . Outro fator que colabora para o aumento da dose absorvida, é o fato da energia gama do ^{153}Sm ser de 103keV, quase três vezes maior que a do ^{125}I , que é de 27keV, além da meia-vida do ^{153}Sm que é de 46 horas, quase 30 vezes menor que a do ^{125}I (60 dias). Estes fatores fazem com que muito mais energia possa ser absorvida em menos tempo, quando sementes contendo ^{153}Sm estiverem implantadas no órgão.

Capítulo 7

Conclusões Gerais

Este trabalho teve como principal objetivo o desenvolvimento de sementes radioativas e biodegradáveis através do método sol-gel. Todas as técnicas aqui aplicadas para estudos de composição demonstraram a incorporação do elemento samário nas amostras. Na primeira fase do desenvolvimento constatou-se que as amostras com teores elevados de cálcio apresentavam fase cristalina que foi identificada como sendo $CaSiO_4$. No entanto, os resultados sugeriram que a fase cristalina surge em sementes sintetizadas com concentrações maiores de Sm . Os cálculos teóricos de ativação neutrônica mostraram que sementes preparadas com 10% de Sm natural podem produzir atividades suficientes para tratamento braquiterápico. Estudos Teóricos de Ativação Neutrônica demonstraram que, no processo de ativação, os elementos participantes da síntese das sementes, como o H, Ca, Si, C, O e N , não terão atividades suficientes para inviabilizar o uso das mesmas, sendo que alguns elementos possuem seção de choque demasiadamente baixa, outros meia-vida extremamente curta. Além do mais, alguns destes elementos serão, possivelmente eliminados na etapa de tratamento térmico a que as sementes são submetidas.

Os estudos de dissolução mostraram que as amostras com maior teor de Ca apresentaram maior taxa de dissolução *in vitro*. No entanto, estes estudos mostraram que ocorreu uma baixa liberação de Sm no meio fisiológico. As condições de testes *in vitro* têm mostrado ser muito importante na determinação da bioatividade e degradação de vidros.

A análise de biodegradabilidade *in vivo* das sementes sintetizadas, realizadas através de um estudo piloto em um coelho, não foi suficiente para responder a questões como qual o tempo de degradação das sementes. No entanto, foi possível confirmar que as amostras não apresentam nível de toxicidade. Os estudos de dissolução *in vitro*, mostraram

que as amostras possuem uma baixa taxa de liberação de samário no meio fisiológico. Esta baixa liberação do Sm , se correlacionada com a liberação deste elemento na corrente sanguínea em estudos *in vivo*, será um fator importante nos primeiros dias de implante. A manutenção do samário na semente nos primeiros dias garante um efetivo tratamento local do câncer, principalmente nas primeiras 10 meias-vidas de decaimento, o que corresponde a 20 dias. O estudo piloto, mesmo sendo um estudo *in vivo*, não possibilitou muitas informações sobre o comportamento da semente *in vivo*, bem como sobre a interação tecido-implante. No entanto, a questão da não degradabilidade não inviabiliza a proposta deste trabalho, tendo em vista que o custo da semente aqui produzida acredita-se ser inferior à atualmente comercializada. Além do mais, na braquiterapia prostática a semente permanece na próstata mesmo após o diagnóstico de cura do paciente.

As análises dosimétricas simuladas através do método Monte Carlo e de equações matemáticas, assumindo uma distribuição homogênea de sementes, demonstraram que a dose absorvida é suficiente para o tratamento de câncer de próstata, quando se compara com os valores de doses descritos na literatura consultada. Nas análises microdosimétricas realizadas com diferentes códigos, baseados no método Monte Carlo, constatou-se que as doses absorvidas para o ^{125}I e para o ^{153}Sm , possuem, aproximadamente, a mesma magnitude. No entanto, nas proximidades das sementes de ^{153}Sm , a dose é mais elevada, em decorrência da contribuição das partículas β oriundas deste elemento, enquanto que a dose devido aos fótons extrapolarão em 0,9cm o volume prostático, contribuindo para um possível controle metastático.

Uma das vantagens das sementes aqui sintetizadas está no tempo de ativação utilizado, associado ao nível de atividade empregado na braquiterapia prostática. Verificou-se que para ativar 1,0g, com o intuito de gerar a mesma atividade de sementes atualmente utilizadas em braquiterapia prostática (407MBq), serão necessário 75 minutos de exposição das sementes ao fluxo neutrônico em reator nuclear com um fluxo de $6,6 \cdot 10^{11} \text{ n.cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$. Outra vantagem está associada à facilidade de síntese, manipulação e moldagem de sementes via processo sol-gel. Apresenta-se como desvantagem, o tempo de síntese das sementes que está relacionado com as etapas de processamento, chegando a se estender por duas semanas para obtenção das sementes.

Avaliou-se que a incorporação de samário natural nos biovidros é possível, assim como a ativação destes, tornando-os radioativos e viáveis para o tratamento de câncer de próstata. Sugeriu-se a síntese de sementes com a utilização de samário enriquecido com ^{152}Sm para

proporcionar uma maior atividade das sementes, ou até mesmo o uso de fontes seladas de nêutrons, fazendo com que o processo de ativação das sementes possa ser disponível para clínicas ou instituições de pesquisas que não possuam reatores nucleares. O estudo *in vivo*—apesar de um estudo piloto—trouxe informação sobre a toxicidade do material implantado contendo samário natural, demonstrando que as sementes não demonstraram nível de toxicidade. Apesar dos resultados aqui apresentados, torna-se necessário para futuros experimentos, que se faça uso de animais que possuam anatomia prostática mais próxima da anatomia do homem no estudo de tratamento de câncer de próstata com as sementes aqui desenvolvidas. Sugere-se o cão para tais experimentos, tendo em vista o elevado índice de surgimento de câncer de próstata neste animal, além do volume prostático deste se assemelhar ao do homem. O reduzido volume deste órgão no coelho foi o fator que induziu ao implante da semente no músculo deste animal. Tornam-se necessários estudos de longo prazo, para responder a questões como: i) qual o tempo necessário para que ocorra a degradabilidade das sementes *in vivo*? ii) qual a mudança na estrutura das sementes, devido às interações das partículas radioativas (β , γ e X) do ^{153}Sm ? Um estudo de degradabilidade em animal portador de câncer de próstata é essencial para acompanhar clinicamente o desenvolvimento do tumor após implante das sementes de ^{153}Sm . Para tal estudo, sugere-se um grupo de pesquisa eclético, devido à interdisciplinaridade envolvida neste trabalho.

Referências Bibliográficas

1. Instituto Nacional do Câncer. *Atlas de mortalidade por câncer no Brasil 1979–1999*. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde, Brasil, 2004.
2. PEDLEY I. D. Transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy for carcinoma of the prostate. *Surgical Oncology*, V. 11:p. 25–34, 2002.
3. ELLIS W. Prostate brachytherapy. *Cancer and Metastasis Reviews*, V. 21:p.125–129, 2002.
4. BEYER D. C. The Evolving Role of Prostate Brachytherapy. *Cancer Control*, V. 8:p. 163–170, 2001.
5. SALVAJOLI J. V., SOUHAMI L., and FARIA S. L. J. *Radioterapia em Oncologia*. Medsi, São Paulo, 1999.
6. FROMMHOLD H. and WANNENMACHER A. External Beam Radiotherapy versus Interstitial Radiotherapy Advantages & Disadvantages. In BRUGGMOSER G., SOMMERKAMP H., and MOULD R. F., editors, *Proceedings International Symposium INTERSTITIAL RADIOTHERAPY OF PROSTATIC CANCER: STATE OF THE ART*, p. 233–239, Badenweiler-Alemanha, December 1990.
7. EHRHARDT G. J. and DAY D. E. Therapeutic use of ^{90}Y microspheres. *Int J Rad Appl Instrum B*, V. 14:p. 233–242, 1987.
8. HÄFELI U. O., ROBERTS W. K., PAUER G. J., KRAEFT S., and MACKLIS R. M. Stability of biodegradable radioactive rhenium (re-186 and re-188) microspheres after neutron-activation. *Applied Radiation and Isotopes*, V. 27(10):p. 869–879, 2001.
9. KAWASHITA M., YAO T., MIYAJI F., KOKUBO T., and TAKAOKA G. H. Preparation of Glasses for Radiotherapy by ion Implantation. *Radiat. Phys. Chem.*, V. 46(2):p. 269–274, 1995.

10. CAMPBELL A. M., BAILEY I. H., and BURTON M. A. Analysis of the distribution of intra-arterial microspheres in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy. *Phys Med Biol*, V. 45(4):p. 1023–1033, 1988.
11. MANTRAVADI R.V., SPIGOS D. G., TAN W. S., and FELIX E. L. Intraarterial yttrium 90 in the treatment of hepatic malignancy. *Radiology*, V. 142:p. 783–786, 1982.
12. SABBI A. R. *Câncer: Conheça o Inimigo*. Revinter, Rio de Janeiro-RJ, 2000.
13. GALASKO C. *Bone Metastases*, chapter The anatomy and pathways of bone metastases, p. 49–63. GK Hall, Boston, 1981.
14. American Cancer Society. *Cancer Statistics - 2004*. American Cancer Society, Atlanta, 2004.
15. FLENTJE A. and WANNENMACHER A. Radiotherapy of Prostatic Cancer: A Review of Methods. In BRUGGMOSER G., SOMMERKAMP H., and MOULD R. F., editors, *Proceedings International Symposium INTERSTITIAL RADIOTHERAPY OF PROSTATIC CANCER: STATE OF THE ART*, p. 2–12, Badenweiler-Alemanha, December 1990.
16. DORKIN T. J. and NEAL D. E. Basic science aspects of prostate cancer. *Semin Cancer Biol*, V. 8:p. 21–27, 1997.
17. CERHAN J. R., PARKER A. S., PUTNAM S. D., CHIU B. C-H., LYNCH C. F., COHEN M. B. TORNER J. C., and CANTOR K. P. Family History and Prostate Cancer Risk in a Population-Based Cohort of Iowa Men. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, V. 8:p. 53–60, 1999.
18. STANFORD J. L., WICKLUND K. G., McKnight B., DALING J. R., and BRAWER M. K. Vasectomy and Risk of Prostate Cancer. *Cancer Biology*, V. 8:p. 881–886, 1999.
19. SALEM N., SIMONIAN-SAUVE M., ROSELLO R., ALZIEU C., GRAVIS G., MARANINCHI D., and BLADO F. Predictive factors of acute urinary morbidity after iodine-125 brachytherapy for localised prostate cancer: a phase 2 study. *Radiotherapy and Oncology*, V. 66:p. 159–165, 2003.
20. PLUNKETT T. A. and RUBENS R. D. The biology and management of bone metastases. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, V. 31:p. 89–96, 1999.

21. CRITZ F. A., WILLIAMS W. H., HOLLADAY C. T., LEVINSON A. K., BENTON J. B., HOLLADAY D. A., SCHENLL Jr. F. J., and SHRAKE P. D. Post-treatment PSA \leq 0.2 ng/ml defines disease freedom after radiotherapy for prostate cancer using modern techniques. *Urology*, V. 54(6):p. 968–971, 1999.
22. CRITZ F. A., LEVINSON A. K., WILLIAMS W. H., HOLLADAY C. T., GRIFFIN V. D., and HOLLADAY D. A. Simultaneous Radiotherapy for Prostate Cancer: I-125 Prostate Implant followed by External-Beam Radiation. *Cancer J. Sci. Am.*, V. 4(6):p. 359–363, 1998.
23. CRITZ F. A., LEVINSON A. K., WILLIAMS W. H., HOLLADAY C. T., GRIFFIN V. D., and HOLLADAY D. A. Prostate specific antigen nadir achieved by apparently cured of prostate cancer by radiotherapy. *J Urol*, V. 161(4):p. 1199–1203, 1999.
24. ANTENOR J. A. V., HAN M., ROEHL K. A., NADLER R. B., and CATALONA W. J. Relationship Between Initial Prostate Specific Antigen Level and Subsequent Prostate Cancer Detection in a Longitudinal Screening Study. *J Urol*, V. 172:p. 90–93, 2004.
25. PELLIZZON A. C. A., NADALIN W., SALVOLI J. V., FOGAROLI C. R., NOVARES P. E. R. S., MAIA M. A. C., and FERRIGNO R. Results of high dose rate afterloading brachytherapy boost to conventional external beam radiation therapy for initial and locally advanced prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*, V. 66:p. 167–172, 2003.
26. WU H., SUN L., MOUL J. W., WU H., MCLEOD D. G., AMLING C., LANCER R., KUSUDA L., DONAHUE T., FOLEY J., CHUNG A., SEXTON W., and SORDERDAHL D. Watchful Waiting And Factors Predictive Of Secondary Treatment Of Localized Prostate Cancer. *J Urol*, V. 171:p. 1111–1116, 2004.
27. BLASKO J. C., GRIMM P. D., SYLVESTER J. E., BADIOZAMANI K. R., HOAK D., and CAVANAGH W. Palladium-103 Brachytherapy For Prostate Carcinoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, V. 46(4):p. 839–850, 2001.
28. GRILLS I. S., MARTINEZ A. A., HOLLANDER M., HUANG R., GOLDMAN K., CHEN P. Y., and GUSTAFSONP G. S. High Dose Rate Brachytherapy As Prostate Cancer Monotherapy Reduces Toxicity Compared To Low Dose Rate Palladium Seeds. *J Urol*, V. 171:p. 1098–1104, 2004.

-
29. GILLITZER R., MELCHIOR S. W., HAMPEL C., WIESNER C., FICHTNER J., and THUROFF J. W. Specific Complications of Radical Perineal Prostatectomy: a Single Institution Study of More than 600 Cases. *J Urol*, V. 172:p. 124–128, 2004.
 30. SOMMERKAMP H. Choice of Treatment Modalities: Urological Aspects. Brachytherapy of Prostatic Cancer. Interstitial Radiotherapy of Prostatic Cancer. In BRUGGMOSER G., SOMMERKAMP H., and MOULD R. F., editors, *Proceedings International Symposium INTERSTITIAL RADIOTHERAPY OF PROSTATIC CANCER: STATE OF THE ART*, p. 33–40, Badenweiler-Alemanha, December 1990.
 31. LAMARSH J. R. *Introduction To Nuclear Engineering*. Addison-Wesley Publishing Company, second edition, 1983.
 32. KNOLL G. F. *Radiation Detection and Measurement*. John Wiley & Sons, Inc., second edition, 1989.
 33. CEMBER H. *Introduction to Health Physics*. Mc Graw Hill, Oxford, third edition, 1989.
 34. PORTER A. T. Brachytherapy in the treatment of prostatic tumors. In BRUGGMOSER G., SOMMERKAMP H., and MOULD R. F., editors, *Proceedings International Symposium INTERSTITIAL RADIOTHERAPY OF PROSTATIC CANCER: STATE OF THE ART*, p. 197–185, Badenweiler-Alemanha, December 1990.
 35. PELLIZZON A. C. A., SALVOLI J. V., MAIA M. A. C., FERRIGNO R., NOVAES P. E. R. S., FOGAROLLI C. R., and PELLIZZON R. J. A. Late Urinary Morbidity With High Dose Prostate Brachytherapy as a Boost to Conventional External Beam Radiation Therapy for Local And Locally Advanced Prostate Cancer. *Radiotherapy and Oncology*, V. 171:p. 1105–1108, 2004.
 36. de ALMEIDA C. E., RODRIGUES M., VIANELLO E., FERREIRA I.H., and SIBATA C. An anthropomorphic phantom for quality assurance and training in gynaecological brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*, V. 63:p. 75–81, 2002.
 37. PASTEAU O. and DEGRAIS P. The radium treatment of cancer of the prostate. *The Archives of Roentgen Ray*, V. 28:p. 396–410, 1914.
 38. PASTEAU O. and DEGRAIS P. Le traitement par radium du cancer de la prostate. *J Urol*, V. 4:p. 341–345, 1913.
 39. CHAUVEINC L., FLAM T., SERVOIS V., N'GUVEN D., and ROSENWALD J. C. La curiethérapie prostatique: une alternative thérapeutique. *Revue de la littérature. Cancer/Radiother*, V. 4:p. 253–264, 2000.

-
40. BARRINGER B. S. Radium in the treatment of carcinoma of the bladder and prostate. *JAMA*, V. 43:p. 67–72, 1917.
 41. MARUYAMA Y. Californium-252 Neutron Brachytherapy of Prostatic Tumours. In BRUGGMOSER G., SOMMERKAMP H., and MOULD R. F., editors, *Proceedings International Symposium INTERSTITIAL RADIOTHERAPY OF PROSTATIC CANCER: STATE OF THE ART*, p. 153–167, Badenweiler-Alemanha, December 1990.
 42. MOULD R. F. Prostatic Cancer Statistics: A Review. In BRUGGMOSER G., SOMMERKAMP H., and MOULD R. F., editors, *Proceedings International Symposium INTERSTITIAL RADIOTHERAPY OF PROSTATIC CANCER: STATE OF THE ART*, p. 240–254, Badenweiler-Alemanha, December 1990.
 43. FLOCKS R. H. Present status of interstitial irradiation in managing prostatic cancer. *JAMA*, V. 210:p. 328–330, 1969.
 44. WILTMORE W. F. Jr, HILIAS B., and GRABSTALD H. Retropubic implantation of iodine 125 in the treatment of prostatic cancer. *J Urol*, V. 108:p. 918–920, 1972.
 45. HOLM H.H, JUUL N., PEDERSEN J.F., HANSEN H., and STROYER I. Transperineal 125iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol*, V. 130:p. 283–286, 1972.
 46. BLASKO J. C., RADGE H., and GRIMM P. D. Transperineal ultrasound-guided implantation of the prostate: morbidity and complications. *Journal of Urology and Nephrology Supplement*, V. 137:p. 113–118, 1991.
 47. VIJVERBERG P. L. M., KURT K. H., BLANK L. E. C., DABHOIWALA N. F., REIJKE T. H. M., and KOEDOODER K. Ultrasonically Guided Transperineal Iodine-125 Seeds Implantation for the Treatment of Localised Prostatic Carcinoma. In BRUGGMOSER G., SOMMERKAMP H., and MOULD R. F., editors, *Proceedings International Symposium INTERSTITIAL RADIOTHERAPY OF PROSTATIC CANCER: STATE OF THE ART*, p. 117–124, Badenweiler-Alemanha, December 1990.
 48. DUGGAN D. M. and JOHNSON B. L. Dosimetry of the I-Plant Model 3500 iodine-125 brachytherapy source. *Med. Phys.*, V. 28(4):p. 661–670, 2001.
 49. FLAM T., PEYROMAURE M., CHAUVEINC L., THIOUNN N., FIRMIN F., COSSET J. M., and DEBRE B. Post-Brachytherapy Transurethral Resection Of

-
- The Prostate In Patients With Localized Prostate Cancer. *J Urol*, V. 1172:p. 108–111, 2004.
50. HAMMER J. and RICCABONA M. Transperineal Tecnique of Iodine-125 Implantation. In BRUGGMOSER G., SOMMERKAMP H., and MOULD R. F., editors, *Proceedings International Symposium INTERSTITIAL RADIOTHERAPY OF PROSTATIC CANCER: STATE OF THE ART*, p. 101–116, Badenweiler-Alemanha, December 1990.
51. LEE P. C. and MORAN B. J. Comment on “Permanent prostate seed implant brachytherapy: Report of the American Association of Physicists in Medicine Task Group No. 64”. *Med. Phys.*, V. 27(3):p. 1, 2000.
52. SOWARDS K. T. and MEIGOONI A. S. A Monte Carlo evaluation of the dosimetric characteristics of the Best® Model 2301 ^{125}I brachytherapy source. *Applied Radiation and Isotopes*, V. 57(6):p. 327–333, 2002.
53. DIAS M. S. and KOSKINAS M. F. Accidental Summing Correction in ^{125}I Activity Determination by the sum-Peak Method. *Applied Radiation and Isotopes*, V. 46(9):p. 945–948, 1995.
54. LINDNER H. High Dose Rate Remote Afterloading with Iridium-192. In BRUGGMOSER G., SOMMERKAMP H., and MOULD R. F., editors, *Proceedings International Symposium INTERSTITIAL RADIOTHERAPY OF PROSTATIC CANCER: STATE OF THE ART*, p. 187–197, Badenweiler-Alemanha, December 1990.
55. DAUFFLY L. Dosimetric characteristics and a standard for the ^{198}Au seed used in interstitial brachytherapy. *Med. Phys.*, V. 31(3):p. 1, 2004.
56. NICKER P., HAIER-MEDER C., GERBAULET A., COURT B., and CHASSAGNE D. Brachytherapy in Prostatic Cancer: Experience of the Institut Gustave Roussy. In BRUGGMOSER G., SOMMERKAMP H., and MOULD R. F., editors, *Proceedings International Symposium INTERSTITIAL RADIOTHERAPY OF PROSTATIC CANCER: STATE OF THE ART*, p. 167–177, Badenweiler-Alemanha, December 1990.
57. NATH R. and GRAY L. Dosymetric studies on Prototype ^{241}Am sources for brachytherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, V. 13:p. 897–905, 1987.
58. CONZONE S. D., BROWN R. G., DAY D. E., and EHRHARDT G. J. *In vitro* and *in vivo* dissolution behavior of dysprosium lithium borate glass designed for the

- radiation synovectomy treatment of rheumatoid arthritis. *J. Biomed. Mater. Res.*, V. 60A:p. 260–268, 2002.
59. CAMPBELL A. M., BAILEY I. H., and BURTON M. A. Tumour dosimetry in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy. *Phys Med Biol*, V. 46(2):p. 487–498, 2001.
60. KAWASHITA M., MIYAJI F., and KOKUBO T. Preparation of phosphorus-containing silica glass microspheres for radiotherapy of cancer by ion implantation. *J Mater Sci: Mater Med*, V. 10:p. 459–463, 1999.
61. ERBE E. M. and DAY D. E. Chemical Durability Of Y₂O₃-Al₂O₃-SiO₂ Glasses For The In-vivo Delivery Of Beta-radiation. *J. Biomed. Mater. Res.*, V. 27(10):p. 1301–1308, 1993.
62. BLUE T. E. Description and analysis of Accelerator-Based Production Method of the Brachytherapy source ¹⁴⁵Sm. *Nuclear Technology*, V. 82, 1988.
63. SMITHER R. K., BIEBER E., von EGIDY T., KAISER W., and WIEN K. Level Scheme of ¹⁵³Sm Based on (n,γ), (n,e⁻), and β⁻-Decay Experiments. *Phys. Rev.*, V. 187(1):p. 1632–1671, 1969.
64. UNGRIN J. and JOHNS M. W. The decay of ¹⁵³Sm. *Nucl. Phys*, V. A127(2):p. 353, 1969.
65. SCHÖTZIG U., SCHÖNFELD E., GÜNTHER E., KLEIN R., and SCHRADER H. Standardization and decay data of ¹⁵³Sm. *Applied Radiation and Isotopes*, V. 51(2):p. 169–175, 1999.
66. LEDERER C. M., HOLLANDER J. M., and PERLMAN I. *Tables of Isotopes*. John Wiley & Sons, Inc., California, Berkeley, sixth edition, 1967.
67. BOWLES N. E., WOODS S. A., WOODS D. H., JEROME S. M., WOODS M. J., De LAVISON P., LINEHAM S., KEIGHTLEW J., and POUPAKI I. Standardization of ¹⁵³Sm. *Applied Radiation and Isotopes*, V. 49(9–11):p. 1345–1347, 1998.
68. ALBERTS A. S., SMIT B. J., LOUW W. K. A., van RENSBURG A. J., van BEEK A., KRITZINGER V., and NEL J. S. Dose response relationship and multiple dose efficacy and toxicity of samarium-153-EDTMP in metastatic cancer to bone. *Radiotherapy and Oncology*, V. 43:p. 175–179, 1997.

-
69. MOURA A., YAMADA A., HAUER D, PERUSSOLO R., MUNHOZ C., CANOVA R., OLIVA L., and PRECOMA D. Samarium-153 for intravascular irradiation therapy with liqui-filled balloons to prevent restenosis: acute and long-term results in a hypercholesterolemic rabbit restonosis model. *Cardiovascular Radiation Medicine*, V. 2:p. 69–74, 2001.
 70. HERBA M. J., ILLESCAS F. F., THIRLWELL M. P., BOOS G. J., ROSENTHALL L., ATRI M., and BRET P. M. Hepatic malignancies: improved treatment with intraarterial Y-90. *Radiology*, V. 169:p. 311–314, 1988.
 71. WOLLNER I., KNUTSEN C., SMITH P., PRIESKORN D., CHRISP C., ANDREWS J., JUNI J., WARBER S., KLEVERING J., and CRUDUP J. Effects of hepatic arterial yttrium 90 glass microspheres in dogs. *Cancer*, V. 61:p. 1336–1344, 1988.
 72. BURTON M.A., GRAY B.N., JONES C., and COLETTI A. Intraoperative dosimetry of 90Y in liver tissue. *Int J Rad Appl Instrum B*, V. 16:p. 495–498, 1989.
 73. DAY D. E. and DAY T. E. *An Introduction to Bioceramics*. World-Science Publishing, Singapore, 1993.
 74. KAWASHITA M., MIYAJI F., KOKUBO T., TAKAOKA G. H., YAMADA I., SUZUKI Y., and INOUE M. Surface structure and chemical durability of P^+ -implanted $Y_2O_3 - Al_2O_3 - SiO_2$ glass for radiotherapy of cancer. *Journal of Non-Crystalline Solids*, V. 255:p. 140–148, 1999.
 75. KAWASHITA M. Ceramic microspheres for in situ radiotherapy of cancer. *Materials Science and Engineering C*, V. 22:p. 3–8, 2002.
 76. ARCOS D., del REAL R. P., and VALLET-REGÍ M. A novel bioactive and magnetic biphasic material. *Biomaterials*, V. 23:p. 2151–2158, 2002.
 77. SANTOS A. M. M. *Estudo da viabilidade de obtenção de vidros nanoestruturados pelo processo sol-gel, visando à incorporação de rejeito nuclear e outros materiais*. PhD thesis, EEUFMG, Belo Horizonte, 1998.
 78. KORTESUO P., AHOLA M., KANGAS M., KANGASNIEMI I., YLI-URPO A., and KIESVAARA J. In vitro evaluation of sol-gel processed spray dried silica gel microspheres as carrier in controlled drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, V. 200:p. 223–229, 2000.

-
79. ARMON R., DOSORETZ C., STAROSVESTKY J., ORSHANSKY F., and SAADI I. Sol-gel applications in environmental biotechnology. *Journal of Biotechnology*, V. 51:p. 279–285, 1996.
 80. POPE E. J. A., KLEIN L. C., SALDCA S., and WOLLFREY J. L. *Sol-Gel Processing of Advanced Materials*. Kluwer Academic Press, 1998.
 81. HENCH L. L. Bioceramics. *J. Am. Ceram. Soc.*, V. 21(7):p. 1705–1728, 1998.
 82. SOUZA E. M. B. *Preparação e caracterização de nanocompósitos de sílica dopados com cobre e titânio preparados pelo método sol-gel*. PhD thesis, EEUFMG, Belo Horizonte, 1997.
 83. VIEIRA M. R. Produção e caracterização de biosorvente, via transformação sol-gel, contendo biomassa não-viável em matriz de alumina, aplicado na remoção de íons de cádmio em solução. Master's thesis, EEUFMG, Belo Horizonte, 1997.
 84. ARAÚJO F. G. S. *Processamento sol-gel da sílica e seu modelamento molecular*. PhD thesis, EEUFMG, Belo Horizonte, 1994.
 85. BARROW D., HUANG M., LENG Y., DAVIES J. E., and ZHANG X. Applications of Sol-Gel Ceramic Coatings. *Key Engineering Materials*, V. 122-124(7):p. 443–450, 1996.
 86. HUANG M. H., SOYEZ H. M., DUNN B. S., and ZINK J. I. In Situ Fluorescence Probing of Molecular Mobility and Chemical Changes during Formation of Dip-Coated Sol-Gel Silica Thin Films. *Chem. Mater.*, V. 12:p. 231–235, 2000.
 87. PITKANEN V., TIKKANEN J., PAAJANEN M., and FRAEFFE G. Processing of Spherical Bioactive Glass Particles. *J. Aerosol Sci.*, V. 26(1):p. 831–832, 1995.
 88. BRINKER C. J. and SCHERER G. W. *Relationship between the sol-to-gel and gel-to-glass conversions.*, chapter Ultrastructure Processing of Ceramics Glasses and Composites., p. p. 43–59. John Wiley & Sons, Inc., New York, 1984.
 89. BRINKER C. J. and SCHERER G. W. *Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing*. Harcourt Brace & Company, San Diego, 1990.
 90. WRIGHT J. D. and SOMMERDIJK N. A. J. M. *Sol-Gel Materials: Chemistry and Applications*. Gordon & Breach Science Publishers, Amsterdam, 2001.
 91. PIERRE A. C. *Introduction to Sol-Gel Processing*. Kluwer Academic Press, Boston, 1992.

-
92. REISFELD R. and JORGENSEN C. K. *Chemistry, Spectroscopy and Applications of Sol-Gel Glasses*. Springer-Verlag, 1992.
 93. ATTIA Y. A. *Sol-Gel Processing and Applications*. Kluwer Academic Press, Boston, 1994.
 94. PICCALUGA G., CORIAS A., ENNAS G., and MUSINU A. The Sol-Gel Method: Choice of the Experimental Conditions. *Materials Science Foundations*, V. 13:p. 4–23, 2000.
 95. PEREIRA M. M., CLARK A. E., and HENCH L. L. Homogeneity of Bioactive Sol-Gel Glasses in the $CaO - SiO_2 - P_2O_5$. *Materials Science Foundations*, V. 2:p. 189–195, 1994.
 96. DUNN B. and ZINK J. L. Probes of Pore Environment and Molecule-Matrix Interactions in Sol-Gel Materials. *Chem. Mater.*, V. 9:p. 2280–2291, 1997.
 97. CHU L., TEJEDOR-TEJEDOR M. I., and ANDERSON M. A. Particulate sol-gel route for microporous silica gels. *Microporous Materials*, V. 8:p. 207–213, 1997.
 98. HENCH L. L. Sol-Gel Silica for Precision and Multifunctional Optics. *Ceramics International*, V. 17:p. 209–216, 1991.
 99. MUNOZ-AGUADO M. J. and GREGORKIEWITZ M. Sol-Gel Synthesis of Microporous Amorphous Silica from Purely Inorganic Precursors. *J. of Colloid And Interface Science*, V. 185:p. 459–465, 1997.
 100. HENCH L. L. Biomaterials: a forecast for the future. *Biomaterials*, V. 19:p. 1419–1423, 1998.
 101. CAO W. and HENCH L. L. Bioactive Materials. *Ceramics International*, V. 22:p. 493–507, 1996.
 102. SILVA R. F. and VASCONCELOS W. L. Influence of Processing Variables on the Pore Structure of Silica Gels Obtained with Tetraethylorthosilicate. *Materials Research*, V. 2(3):p. 197–200, 1999.
 103. LAN E. H., DAVE B. C., FUKUTO J. M., DUNN B., KINK J. I., and VALENTINE J. S. Synthesis of sol-gel encapsulated hem proteins with chemical sensing properties. *J. Mater. Chem.*, V. 9:p. 45–53, 1999.
 104. REISFELD R., PANCZER G., PATRA A., and GAFT M. Time-resolved spectroscopy of Sm^{3+} in silica and silica-al sol-gel glasses. *Materials Letters*, V. 38:p. 413–417, 1999.

-
105. PEETERS M. P. J. and BOHMER M. R. Optical application of (pigmented) sol-gel coatings. *J Sol-Gel Sci Techn*, V. 26(1–3):p. 57–62, 2003.
 106. SHANNIGRAHI S. R., TAY F. E. H., YAO K., and CHOUDHARY R. N. P. Effect of rare earth (La, Nd, Sm, Eu, Gd, Dy, Er and Yb) ion substitutions on the microstructural and electrical properties of sol-gel grown PZT ceramics. *Journal of European Ceramic Society*, V. 24:p. 163–170, 2004.
 107. KAWASHITA M., TSUNEYAMA S., MIYAJI F., KOKUBO T, KOZUKA H., and YAMAMOTO K. Antibacterial silver-containing silica glass prepared by sol-gel method. *Biomaterials*, V. 21:p. 393–398, 2000.
 108. BELLANTONE M. and HENCH L. L. Bioactive Behavior of Sol-Gel Derived Antibacterial Bioactive Glass. *Key Engineering Materials*, V. 192-195(7), 2001.
 109. HENCH L. L. Sol-gel materials for bioceramic applications. *Current Opinion in Solid State and Materials Scienc*, V. 2(5):p. 604–609, 1997.
 110. GERBER T. H., HOLZHÜTER G., KNOBLICH B., DÖRFLING P., BIENENGRÄBER V., and HENKEL K. O. Development of Bioactive Sol-Gel Material Template for In Vitro and In Vivo Synthesis of Bone Material. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, V. 19:p. 441–445, 2000.
 111. GERBER T. H., TRAYKOVA T., HENKEL K. O., and BIENENGRÄBER V. Development and In Vitro Test of Sol-Gel Derived Bone Grafting Materials. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, V. 26:p. 1173–1178, 2003.
 112. GIL-ALBAROVA J., GARRIDO-LAHIGUERA R., SALINAS A. J., ROMÁN J., BUENO-LOZANO A. L., GIL-ALBAROVA R., and VALLET-REGÍ M. The in vivo performance of a sol-gel glass and a glass-ceramic in the treatment of limited bone defects. *Biomaterials*, V. 25:p. 4639–4645, 2004.
 113. VOGEL M., VOIGT C., GROSS U. M., and MULLER-MAI C. M. In vivo comparison of bioactive glass particles in rabbits. *Biomaterials*, V. 22:p. 357–362, 2001.
 114. TURYN A., MILC J., LACZKA A., CHOLEWA K., LACZKA, and M. Biocompatibility of glass-crystalline materials obtained by the sol-gel method: effect on macrophage function. *Biomaterials*, V. 17:p. 1379–1386, 1996.
 115. DUBOK V. A. Bioceramics—Yesterday, Today, Tomorrow. *Powder Metallurgy and Metal Ceramics*, V. 39(7–8):p. 381–394, 2000.

-
116. SERRA J., GONZÁLEZ P., CHIUSSI S., LEÓN B., and PÉREZ-AMOR M. Processing of Bioglass Coatings by Excimer Laser Ablation. *Key Engineering Materials*, V. 192-195, 2001.
 117. GALLARDO J., GALLIANO P. G., and PORTO LOPES J. M. Preparation and in vitro evaluation of porous silica gels. *Biomaterials*, V. 23:p. 4277–4284, 2002.
 118. SARAVANAPAVAN P. and HENCH L. L. Dissolution of bioactive gel-glass powders in the $SiO_2 - CaO$ system. *Key Engineering Materials*, V. 240-242:p. 213–216, 2003.
 119. SARAVANAPAVAN P. and HENCH L. L. Bioactive Sol-Gel Glasses in the $CaO - SiO_2$ System. *Key Engineering Materials*, V. 192-195:p. 609–612, 2001.
 120. LI R., CLARCK A. E., and HENCH L. L. An Investigation Of Bioactive Glass Powders By Sol-Gel Processing. *Journal of Applied Biomaterials*, V. 2:p. 231–239, 1991.
 121. SILVER I. A., DEAS J., and SKA M. E. Interactions of bioactive glasses with osteoblasts in vitro: effects of 45S5 Bioglass[®], and 58S and 77S bioactive glasses on metabolism, intracellular ion concentrations and cell viability. *Biomaterials*, V. 22:p. 175–185, 2001.
 122. TAKADAMA H., KIM H. M., KOKUBO T., and NAKAMURA T. TEM-EDX Study of Process of Apatite Formation on Bioactive Titanium Metal in Simulated Body Fluid. *Key Engineering Materials*, V. 192-195:p. 51–54, 2001.
 123. RADIN S., FALAIZE S. and LEE M. H., and DUCHEYNE P. In vitro bioactivity and degradation behavior of silica xerogels intended as controlled release materials. *Biomaterials*, V. 23:p. 3113–3122, 2002.
 124. PRYCE R. S. L. and HENCH L. L. Dissolution Characteristics of Bioactive Glasses. *Key Engineering Materials*, V. 240-242:p. 201–204, 2003.
 125. RADIN S., DUCHEYNE P., ROTHMAN B., and CONTI A. The effect of in vitro modeling conditions on the surface reactions on bioactive glass. *J. Biomed. Mater. Res.*, V. 37:p. 363–375, 1997.
 126. CLUPPER D. C., MECHOLSKY J. J., LaTORRE P. G., and GREENSPAN D. C. Bioactivity of tape cast and sintered bioactive glass-ceramic in simulated body fluid. *Biomaterials*, V. 23:p. 2599–2606, 2002.

-
127. DENG C., TAN Y., BAO C., ZHANG Q., FAN H., CHEN J., and ZHANG X. *in vitro* Simulation of Calcium Phosphate Crystallization form Dynamic Revised Simlulated Body Fluid. *Key Engineering Materials*, V. 254–256:p. 7–10, 2004.
 128. HENCH L. L., SPLINTER R. J., ALLEN W. C., and GREENLEE Jr T. K. Bonding Mechanisms at the Interface of Ceramic Prosthetic Materials. *J. Biomed. Mater. Res.*, V. 2(1):p. 117–241, 1971.
 129. HAMADOUCHE M., MEUNIER A., GREENSPAN D. C., BLANCHAT C., ZHONG J. P., La TORRE G. P., and SEDEL L. Absorbability of Bulk sol-gel Bioactive Glasses. *Key Engineering Materials*, V. 192–195:p. 593–596, 2001.
 130. SEPULVEDA P., JONES J. R., and HENCH L. L. Effect of Particle Size on Bioglass[®] Dissolution. *Key Engineering Materials*, V. 192-195:p. 629–634, 2001.
 131. KIM H. M, MIYAZAKI T., KOKUBO T., and NAKAMURA T. Revised simulated body fluid. *Key Engineering Materials*, V. 192-195:p. 47–50, 2001.
 132. SALINAS A. J., MARTIN A.I., and VALLET-REGI M. Bioactivity of three $CaO - P_2O_5 - SiO_2$ sol-gel glasses. *J. Biomed. Mater. Res.*, V. 61(4):p. 524–532, 2002.
 133. RÁMILA A. and VALLET-REGI M. Static and dynamic in vitro study of a sol-gel glass bioactivity. *Biomaterials*, V. 22:p. 2301–2306, 2001.
 134. CHUN S., JEONG J. H., KIM H. K., and KIM S. Biodegradation Study of Amorphous and Crystalline Calcium Metaphosphate in the SBF and Tris-Buffer Solution. *Key Engineering Materials*, V. 192-195:p. 131–134, 2001.
 135. WHENG J., WANG M., ZHANG S. D., and DE GROOT K. Biomimetic Mineralisation on Plasma Sprayed Apatite Particles and coatings in Different Simulated Physiological Fluids. *Key Engineering Materials*, V. 192-195:p. 299–302, 2001.
 136. BARRÈRE F., SIGTER M., and LAROLLE P. In Vitro Dissolution of Various Calcium-Phosphate Coatings on Ti6Al4V. *Key Engineering Materials*, V. 192-195:p. 67–70, 2001.
 137. NAGASE M., ABE Y.CHIGIRA M., and UDAGAWA E. Toxicity of Silica-containing Calcium phosphate glasses demonstrated in mice. *Biomaterials*, V. 3(13):p. 172–175, 1993.
 138. NAGASE M. and ABE Y. Toxicity of silica-containing calcium phosphate glasses. *Biomaterials*, V. 14(13):p. 1039, 1993.

-
139. ANDERSSON O. H. Toxicity of silica-containing calcium phosphate glasses. *Bio-materials*, V. 14(4):p. 317, 1993.
 140. ALLAF M. A., SHAHRIARI M., and SOHRABPOUR M. Monte Carlo source simulation technique for solution of interference reactions in INAA experiments: a preliminary report. *Radiat. Phys. Chem.*, V. 69:p. 461–465, 2004.
 141. CHILTON A. B. and SHULTIS J. K. and FAW R. E. *Principles of Radiation Shielding*. Prentice-Hall, Inc., NJ-USA, 1984.
 142. GALASKO C. *The anatomy and pathways of bone metastases*, chapter Bone Metastases, p. 49–63. GK Hall, Boston, 1981.
 143. DULBECCO R. *Encyclopedia of Human Biology*. Academic Press, Inc, California, USA, second edition, 1997.
 144. ALTMAN P. L. and DITTMER D. S. *Biology Data Book*. Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, Maryland, second edition, 1972.
 145. SPECTOR W. S. *Handbook of Biological Data*. W. B. Saunders company, Philadelphia and London, 1956.
 146. ŁACZKA M., CHOLEWA K., and ŁACZKA-OSYCKA A. Gel-derived powders of $CaO - P_2O_5 - SiO_2$ system as a starting material to production of bioactive ceramics. *Journal of Alloys and Compounds*, V. 248:p. 42–51, 1997.
 147. Al-QAISIEH B. Pre- and post-implant dosimetry: an inter-comparison between UK prostate brachytherapy centres. *Med. Phys.*, V. 66:p. 181–183, 2003.
 148. BUTLER W. M., MERRICK G. S., DORSEY A. T., and LIEF J. H. Isotope choice and the effect of edema on prostate brachytherapy dosimetry. *Med. Phys.*, V. 27(n 5):p. 1067–1075, 2000.
 149. SARAVANAPAVAN P., JONES J. R., PRICE R. S., and HENCH L. L. Bioactivity of gel-glass powders in the $CaO - SiO_2$ system: A comparison with ternary ($CaO - P_2O_5 - SiO_2$) and quaternary glasses ($SiO_2 - CaO - P_2O_5 - Na_2O$). *J. Biomed. Mater. Res.*, V. 66A:p. 110–119, 2003.
 150. SARAVANAPAVAN P. and HENCH L. L. Low-temperature synthesis, structure, and bioactivity of gel-derived glasses in the binary $CaO - SiO_2$ system. V. 54:p. 608–618, 2001.

-
151. SARAVANAPAVAN P. and HENCH L. L. Mesoporous calcium silicate glasses. II. Textural characterisation. *Journal of Non-Crystalline Solids*, V. 318:p. 14–26, 2003.
 152. SEPULVEDA P., JONES J. R., and HENCH L. L. Characterization of Melt-Derived 45S5 and sol-gel-derived 58S Bioactive Glasses. *J. Biomed. Mater. Res.*, V. 58:p. 734–740, 2001.
 153. PEREIRA M. M., CLARK A. E., and HENCH L. L. Calcium-phosphate formation on sol-gel derived bioactive glasses *in vitro*. *J. Biomed. Mater. Res.*, V. 28:p. 693–698, 1994.
 154. ZHONG J. P. and GREENSPAN D. C. Processing and properties of sol-gel bioactive glasses. *J. Biomed. Mater. Res.*, V. 53:p. 694–701, 2000.
 155. PEREIRA M. M. and HENCH L. L. Mechanism of hydroxyapatite formation on porous gel-silica substrates. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, V. 7:p. 59–68, 1996.
 156. ARCOS A., PENA J., and VALLET-REGI M. Textural Evolution of a Sol-Gel Glass surface in SBF. *Key Engineering Materials*, V. 254–256:p. 27–30, 2004.
 157. VALLET-REGI M., ARCOS D., and PÉREZ-PARIENTE J. Evolution of porosity during *in vitro* hydroxycarbonate apatite growth in sol-gel glasses. *J. Biomed. Mater. Res.*, V. 51:p. 23–28, 2000.
 158. Li P. and de Groot K. Calcium phosphate formation within sol-gel prepared titania *in vitro* and *in vivo*. *J. Biomed. Mater. Res.*, V. 12(12):p. 1495–1500, 1993.
 159. SIEGEL H. J., LUCK J. V., and SIEGEL M. E. Advances in radionuclide therapeutics in orthopaedics. *Journal of The American Academy of Orthopaedic Surgeons*, V. 12(1):p. 55–64, 2004.
 160. HOOP M., ROGASCHEWSKI S., and GROTH T. Testing the cytotoxicity of metal alloys used as magnetic prosthetic devices. *J Mater Sci: Mater Med*, V. 14(4):p. 335–345, 2003.
 161. JONES J. R., SEPULVEDA P., and HENCH L. L. Dose-Dependent Behavior of Bioactive Glass Dissolution. *J. Biomed. Mater. Res.*, V. 58:p. 720–726, 2001.
 162. HENCH L. L. *The Kinetics of Bioactive Ceramics, Part I: Reaction Rates*. Bioceramics 3, 1991.

-
163. HENCH L.L., ANDERSON O. H., and LaTORRE G. P. The Kinetics of Bioactive Ceramics, Part III: Surface Glasses compared with an Inactive Glass. *Bioceramics*, V. 4:p. 155–155, 1991.
 164. ANDERSSON O. H., LaTORRE P., and HENCH L. L. *The Kinetics of Bioactive Ceramics, Part II: Surface Reactions of Three Bioactive Glasses*. *Bioceramics* 3, 1991.
 165. KOKUBO T., KUSHITANI H, and SAKKA S. Solutions able to reproduce in vivo surface-structure changes in bioactive glass ceramic A-W. *J. Biomed. Mater. Res.*, V. 24:p. 721–734, 1990.
 166. KOKUBO T. *An Introduction to Bioceramics*, chapter A/W glass ceramics: processing and properties, page 75. World-Science Publishing, Singapore, 1993.
 167. HENCH L. L. Bioceramics: From concept to clinic. *J. Am. Ceram. Soc.*, V. 74:p. 1487–1510, 1991.
 168. COLLINS T. *Patologia Estrutural e Funcional*, chapter Inflamação Aguda e Crônica, p. 44–78. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro-RJ, 6 edition, 2000.
 169. VARSHNEYA A. K. *Fundamentals of Inorganic Glasses*, chapter Chemical Durability, page 397. Harcourt Brace & Company, 1994.
 170. CARLSSON J., ARONSSON E. F., HIETALA S., STIGBRAND T., and TENNVALL J. Tumour therapy with radionuclides: assessment of progress and problems. *Radiotherapy and Oncology*, V. 66:p. 107–117, 2003.
 171. WANG J. Z. and LI X. A. Evaluation of external beam radiotherapy and brachytherapy for localized prostate cancer using equivalent uniform dose. *Med. Phys.*, V. 30(1):p. 34–40, 2003.
 172. GEARHEART D. M., DROGIN A., SOWARD K., MEIGOONI A. S., and IBBOTTA G. S. Dosimetric characteristics of a new ^{125}I brachytherapy source. *Med. Phys.*, V. 27(10):p. 2278–2285, 2000.
 173. BENOIT R. M., NASLUND M. J., and COHEN J. K. A Comparison of Complications Between Ultrasound-Guided Prostate Brachytherapy And Open Prostate Brachytherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, V. 27(4):p. 909–913, 2000.
 174. BENOIT R. M., NASLUND M. J., and COHEN J. K. Complications After Prostate Brachytherapy In The Medicare Population. *Urology*, V. 55:p. 91–96, 2000.

-
175. TORRES J., BUADES M. J., ALMANSA J. F., GUERRERO R., and LALLENA A. M. Dosimetry characterization of ^{32}P intravascular brachytherapy source wires using monte carlo codes penelope and geant4. *Med. Phys.*, V. 31(n 2):p. 296–304, 2004.
176. BOHM T. D., DELUCA, Jr. P. M., and DeWERD L. A. Brachytherapy dosimetry of ^{125}I and ^{103}Pd sources using an updated cross section library for the MCNP Monte Carlo transport code. *Med. Phys.*, V. 30(n 4):p. 701–711, 2003.
177. LI Z., PALTA J. R., and FAN J. J. Monte carlo calculations and experimental measurements of dosimetry parameters of a new ^{103}Pd source. *Med. Phys.*, V. 27(n 5):p. 1108–1112, 2000.
178. MOURTADA F., SOARES C. G., SELTZER S. M., BERGSTROM Jr. P. M., FERNÁNDEZ-VEREA J. M., ASENJO J., and LOTT S. H. Dosimetry characterization of a ^{32}P source wire used for intravascular brachytherapy with automated stepping. *Med. Phys.*, V. 30(5):p. 959–971, 2003.
179. WILLIAMSON J. F., COURSEY B. M., DEWERD L. A., HANSON W. F., NATH R., and IBBOTT G. Guidance to users of Nycomed Amersham and North American Scientific, Inc., I-125 interstitial sources: Dosimetry and calibration changes: Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Ad Hoc Subcommittee on Low-Energy Seed Dosimetry. *Med. Phys.*, V. 26:p. 570–573, 1999.
180. CHIBANI O. and LI X. A. Monte Carlo dose calculations in homogeneous media and at interfaces: A comparison between GEPTS, EGSnrc, MCNP, and measurements. *Med. Phys.*, V. 29(5):p. 835–847, 2002.

Apêndice A

Publicações Oriundas do Desenvolvimento

A.1 Artigos em Revistas indexadas

- ROBERTO W. S.; OLIVEIRA A. H.; TÁVORA L. M. N.; PEREIRA M. M., CAMPOS T. P. R. *Dosimetric Analysis Of Radioactive Seeds For Prostate Cancer Produced By the Sol-Gel Method* , Preparado para submissão.
- ROBERTO W. S.; OLIVEIRA A. H.; VASCONCELOS A.; PEREIRA M. M., CAMPOS T. P. R. *In Vivo And In Vitro Evaluation Of Bioactive seeds Prepared By The Sol-Gel Method For Cancer Treatment*, Preparado para submissão.
- ROBERTO W. S.; PEREIRA M. M., CAMPOS T. P. R. *Structure And Dosimetric Analysis Of Biodegradable Glasses For Prostate Cancer*, *Artificial Organs*, 27(5), 432-5, 2003.
- ROBERTO W. S.; PEREIRA M. M., CAMPOS T. P. R. *Analysis Of Bioactive Glasses Obtained By Sol-Gel Processing For Radioactive Implants*, *Materials Research*, 6(2), 123-7, 2003.
- ROBERTO W. S.; PEREIRA M. M., CAMPOS T. P. R. *Dosimetric Analysis And Characterization Of Radioactive Seeds Produced By The Sol-Gel Method*, *Key Engineering Materials*, v. 240-242, 579-2, 2003.
- ROBERTO W. S.; PEREIRA M. M., CAMPOS T. P. R. *Analises De Vidros Bioativos E Radioativos Para Braquiterapia De Câncer De Próstata*, *Revista Bras. De Pesq. Desenvolvimento*, 4(3), 1640-3, 2002.

A.2 Publicações em Congressos

- ROBERTO W. S.; OLIVEIRA A. H.; TÁVORA L. M. N.; PEREIRA M. M., CAMPOS T. P. R. *Avaliação de Dose Absorvida em Implantes de Sementes de ^{153}Sm na Próstata*, Iberian Latin American Congress on Computational Methods, Recife, 2004.
- ROBERTO W. S.; CAMPOS T. P. R., PEREIRA M. M. *Dissolution Behavior Of Samarium Containing Glasses Prepared By The Sol-Gel Method For Cancer Treatment*, III Congresso Latino Americano de Órgãos Artificiais e Biomateriais, Campinas, 2004.
- ROBERTO W. S.; OLIVEIRA A. H.; PEREIRA M. M., CAMPOS T. P. R. *In Vivo And In Vitro Evaluation Of Glasses Prepared By The Sol-Gel Method For Cancer Treatment*, III Congresso Latino Americano de Órgãos Artificiais e Biomateriais, Campinas, 2004.
- ROBERTO W. S.; PEREIRA M. M., CAMPOS T. P. R. *Distribuição Radial De Dose Em Implantes De ^{153}Sm E ^{125}I* , III Congreso Ibero-latinoamericano de Sociedades de Protección Radiológica -VI REGIONAL CONGRESS ON RADIATION PROTECTION AND SAFETY, III Congreso Ibero-latinoamericano de Sociedades de Protección Radiológica, Peru-Lima, 2003.
- ROBERTO W. S.; PEREIRA M. M., CAMPOS T. P. R. *Cerâmicas Bioativas Via Rota Sol-Gel Para Implantes Radioativos De ^{153}Sm* , IV Simpósio Mineiro de Oncologia, Belo Horizonte, 2002.
- ROBERTO W. S.; PEREIRA M. M., CAMPOS T. P. R. *Caracterização De Vidros Bioativos Obtidos Via Síntese Sol-Gel Para Implantes Radioativos*, I Simposio Mineiro de Ciências dos Materiais, Ouro Preto, 2001.
- ROBERTO W. S.; PEREIRA M. M., CAMPOS T. P. R. *Caracterização De Vidros Bioativos Para Tratamento De Câncer De Próstata*, II Congresso Latino Americano de Órgãos Artificiais e Biomateriais, Proceedings of the II Latin American Congress of Artificial Organs and Biomaterial, 5-8, Belo Horizonte, 2001.

- ROBERTO W. S.; PEREIRA M. M., CAMPOS T. P. R. *Avaliação Preliminar Da Incorporação De Radionuclídeos Em Sementes Biocompatíveis E Biodegradáveis*, V Regional Congress on Radiation Protection and Safety - Regional IRPA Congress, Regional IRPA congress, Pernambuco-Recife, 2001.
- ROBERTO W. S.; VASCONCELOS W. L.; PEREIRA M. M., CAMPOS T. P. R. *Viabilidade Da Produção De Sementes Biocompatíveis E Biodegradáveis Com Radionuclídeos Incorporados*, 14º CBECIMAT- Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais, São Pedro, 2000.

Apêndice B

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO
ANIMAL (CETEA)

CERTIFICADO

Certificamos que o protocolo nº **002/04** relativo ao projeto intitulado "*Estudos preliminares de biodegradabilidade de biovidros*" que tem como responsável Tarcísio Passos Ribeiro de Campos, está de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotados pelo **Comitê de Ética em Experimentação Animal** (CETEA/UFMG), tendo sido aprovado em reunião de **06.10.2004**.


Este certificado expira-se em **06.10.2009**

CERTIFICATE

We certify that the protocol nº **002/04** related to the project entitled "*Preliminary studies on the biodegradability of bioactive glass*", under the supervision Tarcísio Passos Ribeiro de Campos, is in agreement with the Ethical Principles in Animal Experimentation, adopted by the **Ethics Committee in Animal Experimentation** (CETEA/UFMG) and was approved in **06.10.2004**.

This certificate expires in **06.10.2009**.

Belo Horizonte, 06 de outubro de 2004


Dra. CLEUZA MARIA F. REZENDE
Presidente do CETEA/UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais -Reitoria – Campus Pampulha
Avenida Antônio Carlos 6627-7 Andar CEP: 31270-901 - Belo Horizonte MG-Brasil
Telefone: (31) 3499-4031 – Fax: (31) 3499-4027 – Home page: [www. ufmg.br/prpq/cetea](http://www.ufmg.br/prpq/cetea)

Índice Remissivo

- Ítrio, 32
- EDAX, 47, 52
- HA, 77
 - estágio, 77
- ICP, 44
- INAA, 52, 53
- ¹⁹⁸Au, 22
- ¹⁶⁵Dy, 33
- ¹⁹²Ir, 2, 20, 22
- ¹²⁵I, 2, 20
 - características, 20
 - dimensões, 20
 - modelo, 21, 28
- ¹⁰³Pd, 20, 22
- ³²P, 24, 32
- ¹⁸⁶Re, 22, 24
- ¹⁸⁸Re, 22, 24
- ¹⁵³Sm, 25
 - energias, 28
 - espectro, 30
- ¹⁶⁹Yb, 22
- ⁹⁰Y, 24, 32
- PSA, 17
- Análise por
 - AAS, 74
 - DRX, 72, 82
 - XRD, 72, 82
 - HR-ICP-MS, 74
 - adsorção de N₂, 72, 74
- Análises
 - caracterização, 70, 73
 - dosimétrica, 50
 - dosimétricas, 57, 86
 - histológicas, 69
 - macrodosimétricas, 50
- Análises por
 - DRX, 52, 54
 - EDAX, 47, 52, 67
 - ICP, 44, 67
 - INAA, 47, 52
 - XRD, 49, 52, 67
 - HR-ICP-MS, 67
 - adsorção de N₂, 49, 56
 - ativação, 53
 - ativação neutrônica, 52
 - difração de Raios-X, 49
 - picnometria de He, 49, 67
- Anestésicos, 45
- Ativação, 31, 58, 85, 86, 88, 89
- Ativação Neutrônica, 24, 31, 49, 52, 53
- Bioatividade, 40
- Biocompatíveis, 3
- Biodegradáveis, 3
- Biodegradabilidade, 43, 45, 71
- Biomateriais, 3, 33
 - bioativos, 40
 - câncer, 33
- Braquiterapia, 2, 12, 16, 20, 25
 - custo, 15, 33
 - etapas, 15
 - história, 15
 - outras aplicações, 16

- próstata, 15
- Câncer, xvi, 2, 7
- de próstata, 2, 11, 12, 16, 17, 20
 - estimativas, 7
 - métodos de tratamento, 11
 - maligno, 7
 - metástase, 7, 8, 26
 - tipos, 9
 - tratamento, 2, 11
- Disprósio, 33
- Dissolução, 43, 67
- reagentes, 71
- Dose, 20, 22, 60
- beta, 61, 62
 - gama, 61, 62
 - taxa de, 22
 - X, 63
- Dosimetria, xvii, 50, 57, 61–63, 86
- β , 91–93, 95
 - MNCP, 91–93, 95
 - simulação, 91–93, 95
- Efeitos colaterais, 16
- redução, 16
- Estudo
- in vivo*, xvi, 80–82
 - in vitro*, xvi
 - dissolução, xvi, 80
 - histológico, 81
 - pH, 76, 80
 - toxicidade, xvi, 69, 80
- Estudos
- in vivo*, 69
 - in vitro*, 67, 73, 77
 - disolução, 67, 70, 73, 75, 77, 78
 - dosimétricos, xvii
- Fósforo, 32
- Fosfato de Ca, 44
- Implante
- in vivo*, 80
 - reação, 77
- Implantes, 16, 45
- catéteres, 14
 - de sementes, 16
 - desvantagem, 17
 - permanentes, 20, 22
 - temporários, 20
- Iodo, 20
- Írídio, 22
- Itérbio, 22
- Método Sol-gel, 52
- Materiais
- bioativos, 40
 - bioinertes, 40
 - reabsorvíveis, 40
- MCNP, 50, 57
- Metástase, 8, 26
- Moldagem, 86
- Ouro, 22
- Paladium, 22
- Próstata, xvi
- localização, 10, 13
- PSA, 11, 16
- Radioativos
- firos, 12
 - sementes, 12
- Radioembolização, 24
- Radionuclídeos
- meia-vida, 20
- Radioproteção, 22
- Radioterapia, 11, 12, 16, 22
- Raios- γ , 11

- Raios-x, 11
- Rhenium, 22
- Sílica, 44
- Sementes, 2, 12
- Sm*, 85
 - ítrio, 32
 - ¹⁶⁵*Dy*, 33
 - ¹⁹²*Ir*, 22
 - ¹²⁵*I*, 21, 28
 - ¹⁰³*Pd*, 22
 - ³²*P*, 32
 - ¹⁸⁶*Re*, 22
 - ¹⁸⁸*Re*, 22
 - ¹⁶⁹*Yb*, 22
 - ⁹⁰*Y*, 32
 - ¹⁵³*Sm*, xvi, 86, 87
 - atividade, 57
 - atividades, 58
 - boa distribuição, 19
 - distribuição, 17, 20
 - dose, 60
 - dosimetria, 60
 - geometria, 20, 87
 - implante, 80
 - iodo, 16
 - irídio, 15
 - má distribuição, 19
 - ouro, 15, 22
 - produzidas, 68, 87
 - radônio, 15
 - radioativas, 2, 89
 - reagentes, 47, 67
 - sintetizadas, 86
- Simulação, 57, 86
- dosimétrica, 51
- Sol-gel, 3, 33, 34, 46, 52, 66
- aerogéis, 37
 - aplicações, 34
 - bioatividade, 40
 - biodegradabilidade, 40
 - biomateriais, 34, 37
 - câncer, 33
 - conformação, 37
 - densificação, 38
 - envelhecimento, 37
 - estabilização, 38
 - etapas, 34–36
 - gelação, 37
 - hidrólise, 36
 - implante, 45
 - método, 34
 - poros, 38
 - processamento, 35, 36
 - propriedade, 45
 - reagentes, 47, 67
 - reatividade, 45
 - rota, 35
 - síntese, 46
 - secagem, 37
 - vantagens, 34
- Toxicidade, 44
- in vivo*, 44
 - in vitro*, 44
- Tratamento
- ¹⁵³*Sm*, 31
 - custo, 15, 33
 - efeitos colaterais, 12
 - etapas, 15
 - implantes, 13, 14
 - resultados, 20
- Tumor, 2, 12
- cura, 16
- Vidros

bioativos, 40