

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Escola de Engenharia – Departamento de Engenharia Nuclear
Programa de Pós-Graduação em Ciências e Técnicas Nucleares

Matheus Corrêa Dantas Avelar

**EFEITO DE CAMPOS MAGNÉTICOS ESTÁTICOS EM IRRADIAÇÃO POR
ELÉTRONS**

Belo Horizonte

2021

Matheus Corrêa Dantas Avelar

**EFEITO DE CAMPOS MAGNÉTICOS ESTÁTICOS EM IRRADIAÇÃO POR
ELÉTRONS**

Versão Final

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Técnicas Nucleares como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências e Técnicas Nucleares.

Área de Concentração: Ciências das Radiações

Orientador: Tarcisio Passos Ribeiro de Campos

Coorientador: Paulo Sérgio Soares Guimarães

Belo Horizonte

2021

A948e

Avelar, Matheus Corrêa Dantas.

Efeito de campos magnéticos estáticos em irradiação por elétrons
[recurso eletrônico] / Matheus Corrêa Dantas Avelar. - 2021.

1 recurso online (135 f. : il., color.) : pdf.

Orientador: Tarcísio Passos Ribeiro de Campos.

Coorientador: Paulo Sérgio Soares Guimarães.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais,
Escola de Engenharia.

Anexos: f. 83-123.

Bibliografia: f. 127-136

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Engenharia nuclear - Teses. 2. Campos magnéticos - Teses.
3. Elétrons - Teses. 4. Método de Monte Carlo - Teses. I. Campos,
Tarcísio Passos Ribeiro de. II. Guimarães, Paulo Sergio Soares, 1958-
III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Engenharia.
IV. Título.

CDU: 621.039(043)



FOLHA DE APROVAÇÃO

Efeitos de Campos Magnéticos Estáticos em Irradiação por Elétrons

MATHEUS CORREA DANTAS AVELAR

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS E TÉCNICAS NUCLEARES, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS E TÉCNICAS NUCLEARES, área de concentração CIÊNCIAS DAS RADIAÇÕES.

Aprovada em 28 de maio de 2021, pela banca constituída pelos membros:

Tarcísio P.R. Campos

Prof. Tarcísio Passos Ribeiro de Campos – Orientador
Departamento de Engenharia Nuclear - UFMG

Paulo Sérgio Soares Guimarães

Prof. Paulo Sérgio Soares Guimarães - Coorientador
Departamento de Física - UFMG

Dr. Celso Vieira Lima

Dr. Celso Vieira Lima
Departamento de Engenharia Nuclear - UFMG

Arnie Verde
Nolasco

Assinado de forma digital por
Arnie Verde Nolasco
Dados: 2021.05.31 08:57:31 -03'00'

Dr. Arnie Verde Nolasco
Instituto de Radioterapia São Francisco - IRSF

Andre Lima de Souza Castro

Assinado de forma digital por Andre Lima
de Souza Castro
Dados: 2021.06.01 09:10:14 -03'00'

Dr. André Lima de Souza Castro
Hospital Felício Rocho

Belo Horizonte, 28 de maio de 2021.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos ao meu orientador, professor Tarcísio, e ao meu coorientador, Paulo, pelo acolhimento, convívio, ensinamentos e por contribuem para meu desenvolvimento como cientista.

À minha família, especialmente meus pais, Marli e Germano, e irmãos, Leonardo e Daniele, que me incentivam, desde a infância, a estudar e buscar conhecimento, contribuindo ativamente pelo meu interesse pela ciência. À minha namorada, Héliida, que sempre esteve ao meu lado ao longo de toda caminhada, dentro e fora da vida acadêmica.

Agradeço também aos amigos do Núcleo de Radiação Ionizante, do restante do Departamento de Engenharia Nuclear e do Laboratório de Física de Semicondutores pelo companheirismo e ajuda nesses dois anos do mestrado. Além destes, todos os amigos fora do departamento e do mundo acadêmico que sempre estiveram na torcida, entregando confiança e respeito pelo trabalho desenvolvido aqui.

Por fim, também gostaria de agradecer às agências financiadoras pelos fundos de pesquisa e bolsa de estudo que foram essenciais para o andamento do presente trabalho.

RESUMO

O presente trabalho aborda a radioterapia por elétrons acoplada a altos campos magnéticos estáticos externos e a resposta biológica de células a estes. O objetivo foi determinar a relevância do acoplamento de campos magnéticos externos e feixes de elétrons, na perspectiva de melhoria da radioterapia de tumores.

A metodologia envolveu estudos matemáticos do transporte de elétrons e deposição de energia em função do campo magnético, estudos experimentais *in vitro* e estudos computacionais baseado no código de transporte de partículas EGSnrc. Um modelo matemático baseado na equação de Bethe-Bloch foi elaborado para estimar, teoricamente, a perda de energia dos elétrons na matéria submetidos a campos magnéticos externos. O modelo foi aprimorado com a criação de um algoritmo baseado no método *Continuous Slowing Down Approximation* (CSDA) na trajetória real de uma única partícula carregada sob ação de campos magnéticos externos. Adjacentemente aos modelos teóricos, iniciou-se experimentos buscando observar o efeito de campos magnéticos externos em células cancerosas de adenocarcinoma de mama, MDA-MB-231. Contudo, os experimentos foram interrompidos antes do término. Simulações de Monte Carlo com o código EGSnrc deram continuidade aos estudos.

Os achados experimentais mostraram alterações na taxa de crescimento das células, com expressivo aumento da viabilidade celular quando submetidas a um campo estático de 15 Tesla. A análise teórica do percurso dos elétrons em campos magnéticos mostrou redução do alcance dos feixes, aumento da deposição de energia e significativa alteração nos perfis das doses em profundidade e doses fora do eixo central.

Concluiu-se que as diversas alterações, principalmente no que diz respeito à deposição de energia e no alcance das partículas, apresentam perspectivas devido à possibilidade de moldar o perfil da dose a partir de uma nova variável: o campo magnético externo. Para determinar a relevância clínica, deve-se buscar simulações em algoritmos mais complexos que simulem o tecido vivo e a adição de mais campos conjugados de radiação, aproximando-se de situações clínicas reais.

Palavras-Chave: Campo Magnético; Irradiação; Elétrons; Monte Carlo;

ABSTRACT

The present work deals with electron radiotherapy coupled with high external static magnetic fields and the biological response of cells to these. The objective was to determine the relevance of the coupling of external magnetic fields and radioactive beams as an optimization tool in the treatment of tumors.

The methodology involved mathematical studies of electron transport and energy deposition as a function of the magnetic field, experimental studies *in vitro* and computational studies based on the EGSnrc particle transport code. A mathematical model based on the Bethe-Bloch equation was developed to theoretically estimate the energy loss of electrons in matter, when subjected to external magnetic fields. The model was improved with the creation of an algorithm based on the Continuous Slowing Down Approximation (CSDA) method on the real trajectory of a single charged particle under the action of external magnetic fields. Adjacent to the theoretical models, experiments were started seeking to observe the effect of external magnetic fields on breast cancer adenocarcinoma cells, MDA-MB-231. However, the experiments were stopped before the end. Monte Carlo simulations with the EGSnrc code continued the studies.

The experimental findings showed changes in the clonogenicity of the cells, with a significant increase in cell viability when subjected to a static field of 15 Tesla. Theoretical analysis of the path of electrons in magnetic fields showed a reduction in beam range; increased energy deposition; and significant changes in the profiles of in-depth and off-axis doses.

It was concluded that the various changes, especially regarding energy deposition and reach, present perspectives due to the possibility of shaping the dose profile according to the need, with the use of an external magnetic field. To determine the clinical relevance, simulations should be sought in more complex algorithms that simulate the living tissue and with the addition of more conjugated fields of radiation, as in a real situation.

Keywords: Magnetic Fields; Electrons; Irradiation; Monte Carlo

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1 – Setup experimental adotado por Esmaeeli <i>et al.</i> (2013)	35
Figura 2. 2 – Setup simulado por Lee e Ma (2000).....	36
Figura 2.3 – Variação do pico da dose encontrada, para um campo de 1,5 T, por Lee e Ma (2000). As distâncias indicadas no gráfico PDP representam o ponto de início do campo magnético em Z.	37
Figura 2.4 – Perfil da dose lateral para um feixe de 20 MeV sob ação de um campo de 1.5 T que se inicia na profundidade de 3 cm. Cada curva representa uma profundidade diferente avaliada para a construção do perfil.	37
Figure 3.1 – Arbitrary representation of the RBE with dependence on LET, provided by data from literature [12].	40
Figure 3.2 – Part of a 5 MeV particle helical motion when modulated by a 15 T magnetic field and a 1000 N/C electric field, in water, with an arbitrary and positive initial direction that is non-parallel to H (z-axis).....	44
Figura 4.1 – Esquema Simplificado do Magneto, feito com o software <i>SpaceClaim</i> ®.....	52
Figura 4.2 – Campos microscópicos, com células expostas a 0 (Controle), 5 T, 10 T e 15 T, respectivamente, após 12 h da exposição.	56
Figura 4.3 – Contagem média de células por campo óptico microscópicos do controle e das exposições a campos magnéticos de 5, 10 e 15 T, após 12 horas.	57
Figura 4.4 – Campos ópticos microscópicos, com células expostas a 5 T, 10 T e 15 T respectivamente, após 24 e 48 h da exposição, respectivamente. (400 X).....	58
Figura 4.5 – Campos ópticos microscópicos, com células expostas a 0 T (controle), 5 T, 10 T e 15 T, respectivamente, após mais de 96 h da exposição (400 X).....	59
Fig. 5.1. Trajetória cicloide amortecida em escala arbitrária	67
Fig. 5.2. Penetração na água para um elétron de várias energias, sob um campo de 15 T, em função do ângulo de incidência entre velocidade (\mathbf{v}) e campo magnético (\mathbf{H}).	69
Fig. 5.3. Raio de curvatura em função da Penetração para um elétron de 5 MeV a 15 T, variando o ângulo entre (\mathbf{v}) de entrada e campo magnético (\mathbf{H}) (0 a 45°), em meio homogêneo (água).	70
Fig. 5.4. Raio de curvatura em função da Penetração para um elétron de 5 MeV a 15 T, variando o ângulo de entrada entre velocidade (\mathbf{v}) e campo magnético (\mathbf{H}) (45 a 90°), em meio homogêneo (água).	70

Fig. 5.5. LET em função da Energia para um elétron submetido ao campo magnético de 15 T em meio homogêneo (água). Representação logarítmica.....	71
Fig. 5.6. <i>Stopping Power</i> em função da Energia para um elétron submetido ao campo magnético de 15 T em meio homogêneo (água). Representação logarítmica.....	71
Figura 6.1 – Exemplo de setup experimental simulado. Fantoma à esquerda; voxels com dose à direita. Incidência do feixe: (0,0,1); CME: (1,0,0); Abertura: 10 cm.....	76
Figura 6.2 – Perfis de PDP para diferentes partículas usadas em radioterapia. [12].....	79
Figura 6.3 – Anatomia microscópica do olho para ilustrar sua complexidade. [14].....	79
Figura 6.4 – Curvas de Porcentagem de Dose Profunda (PDP), avaliadas ao longo do eixo central $(x,y) = (0,0)$; (a) 6 MeV, 2 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (b) 6 MeV, 2 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle; (c) 9 MeV, 2 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (d) 9 MeV, 2 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle; (e) 15 MeV, 2 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; ; (d) 15 MeV, 2 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle.....	89
Figura 6.5 – Curvas de Porcentagem de Dose Profunda (PDP), avaliadas ao longo do eixo central $(x,y) = (0,0)$; (a) 20 MeV, 2 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (b) 20 MeV, 2 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle; (c) 25 MeV, 2 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (d) 25 MeV, 2 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle; (e) 6 MeV, 5 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (d) 6 MeV, 5 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle.....	90
Figura 6.6 – Curvas de Porcentagem de Dose Profunda (PDP), avaliadas ao longo do eixo central $(x,y) = (0,0)$; (a) 9 MeV, 5 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (b) 9 MeV, 5 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle; (c) 15 MeV, 5 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (d) 15 MeV, 5 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle; (e) 20 MeV, 5 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (d) 20 MeV, 5 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle.....	91
Figura 6.7 – Curvas de Porcentagem de Dose Profunda (PDP), avaliadas ao longo do eixo central $(x,y) = (0,0)$; (a) 25 MeV, 5 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (b) 25 MeV, 5 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle; (c) 6 MeV, 10 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (d) 6 MeV, 10 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle; (e) 9 MeV, 10 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em	

relação ao controle; (d) 9 MeV, 10 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle.
.....92

Figura 6.8 – Curvas de Porcentagem de Dose Profunda (PDP), avaliadas ao longo do eixo central $(x,y) = (0,0)$; (a) 15 MeV, 10 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (b) 15 MeV, 10 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle; (c) 20 MeV, 10 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (d) 20 MeV, 10 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle; (e) 25 MeV, 10 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (d) 25 MeV, 10 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle.93

Figura 6.9 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 2 cm de abertura do portal, 6 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, cm de abertura do portal, 6 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 6 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 6 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 6 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 6 MeV, 15 T em relação ao controle;94

Figura 6.10 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, 2 T em relação ao controle; (d) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, 15 T em relação ao controle;95

Figura 6.11 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, 15 T em relação ao controle;96

Figura 6.12 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 2 cm de abertura do portal, MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 20 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 20 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 20 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 20 MeV, 10 T em

relação ao controle; (f) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 20 MeV, 15 T em relação ao controle; 97

Figura 6.13 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, 15 T em relação ao controle; 98

Figura 6.14 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, 15 T em relação ao controle; 99

Figura 6.15 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, 15 T em relação ao controle; 100

Figura 6.16 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, 15 T em relação ao controle; 101

Figura 6.17 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, 10 T em

relação ao controle; (f) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, 15 T em relação ao controle; 102

Figura 6.18 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, 15 T em relação ao controle; 103

Figura 6.19 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, 15 T em relação ao controle; 104

Figura 6.20 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, 15 T em relação ao controle; 105

Figura 6.21 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, 15 T em relação ao controle; 106

Figura 6.22 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 10 cm de abertura do

portal, 20 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, 15 T em relação ao controle; 107

Figura 6.23 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, 15 T em relação ao controle; 108

Figura 6.24 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{máx})$; (a) perfil x, 2 cm de abertura do portal, 6 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, cm de abertura do portal, 6 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 6 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 6 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 6 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 6 MeV, 15 T em relação ao controle; 109

Figura 6.25 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) =$ (a) perfil x, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, 2 T em relação ao controle; (d) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, 15 T em relação ao controle; 110

Figura 6.26 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{máx})$; (a) perfil x, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, 15 T em relação ao controle; 111

Figura 6.27 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{máx})$; (a) perfil x, 2 cm de abertura do portal, MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 20 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 20 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 2 cm de

abertura do portal, 20 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 20 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 20 MeV, 15 T em relação ao controle;..... 112

Figura 6.28 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{máx})$; (a) perfil x, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, 15 T em relação ao controle;..... 113

Figura 6.29 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{máx})$; (a) perfil x, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, 15 T em relação ao controle; 114

Figura 6.30 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{máx})$; (a) perfil x, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, 15 T em relação ao controle; 115

Figura 6.31 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{máx})$; (a) perfil x, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, 15 T em relação ao controle;..... 116

Figura 6.32 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{máx})$; (a) perfil x, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c)

perfil y, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, 15 T em relação ao controle;..... 117

Figura 6.33 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{máx})$; (a) perfil x, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, 15 T em relação ao controle;..... 118

Figura 6.34 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{máx})$; (a) perfil x, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, 15 T em relação ao controle;..... 119

Figura 6.35 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{máx})$; (a) perfil x, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, 15 T em relação ao controle;..... 120

Figura 6.36 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{máx})$; (a) perfil x, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, 15 T em relação ao controle; 121

Figura 6.37 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{máx})$; (a) perfil x, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, todos os campos em relação ao

controle; (b) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, 15 T em relação ao controle; 122

Figura 6.38 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{\text{máx}})$; (a) perfil x, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, 15 T em relação ao controle; 123

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 – Síntese de algumas pesquisas que buscam estudar efeitos biológicos induzidos por campos magnéticos.....	50
Tabela 6.1 – Parâmetros para as simulações: dimensão do portal, energia do feixe, intensidade do campo magnético.....	77
Tabela 6.2 – Porcentagem de Dose Profunda para CMEs controles (0 T). As doses apresentadas são relativas, normalizadas em relação à dose máxima ao longo do eixo central.	83
Tabela 6.3 – Porcentagem de Dose Profunda para CMEs de 1.5 T. As doses apresentadas são relativas, normalizadas em relação à dose máxima ao longo do eixo central.	84
Tabela 6.4 – Porcentagem de Dose Profunda para CMEs de 3 T. As doses apresentadas são relativas, normalizadas em relação à dose máxima ao longo do eixo central.	85
Tabela 6.5 – Porcentagem de Dose Profunda para CMEs de 5 T. As doses apresentadas são relativas, normalizadas em relação à dose máxima ao longo do eixo central.	86
Tabela 6.6 – Porcentagem de Dose Profunda para CMEs de 10 T. As doses apresentadas são relativas, normalizadas em relação à dose máxima ao longo do eixo central.	87
Tabela 6.7 – Porcentagem de Dose Profunda para CMEs de 15 T. As doses apresentadas são relativas, normalizadas em relação à dose máxima ao longo do eixo central.	88

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
1.1. Apresentação do Tema	20
1.2 Metas	22
1.3. Objetivos principais e secundários	23
1.4. Justificativa.....	23
1.5. Organização do Trabalho.....	24
2. ESTADO DA ARTE	25
2.1. Experimentos com campos magnéticos.....	25
2.1.1. Expressão gênica	26
2.1.2. Orientação de células e de componentes intracelulares.....	27
2.1.3. Crescimento e viabilidade celular.....	28
2.1.4. Morfologia celular	29
2.1.5. Metabolismo de cálcio.....	30
2.1.6. Síntese de biomoléculas.....	31
2.1.7. Propriedades de membranas e canais	32
2.1.9. Atividade enzimática	33
2.2. Modelos em Monte Carlo	34
3. ISSUES ON THE ELECTRON LINEAR ENERGY TRANSFER MODULATED BY MAGNETIC AND ELECTRIC FIELDS	39
ABSTRACT	39
3.1. INTRODUCTION	39
3.2. MATERIALS AND METHODS	41
3.2.1. Motion Equations	41
3.2.2. Energy loss per unit of unidirectional length.....	42
3.3. RESULTS AND DISCUSSION.....	44
3.3.1. Motion Trajectoires	44

3.3.2. Energy Loss per Unit of Length per unit of trajectory	44
3.3.3. Analysis of the LET and RBE	45
3.4. CONCLUSION	45
REFERENCES	46
4. CRESCIMENTO E VIABILIDADE DE MDAMB-231 EXPOSTA A CAMPOS MAGNÉTICOS ESTÁTICOS DE 5, 10 E 15 T	48
RESUMO	48
4.1. INTRODUÇÃO	48
4.2. MATERIAIS E MÉTODOS	51
4.2.1. Materiais	51
4.2.2. Métodos	51
4.3. RESULTADOS	56
4.3.1. Crescimento após 12 horas da exposição	56
4.3.2. Crescimento após 24 e 48 horas da exposição	58
4.3.3. Crescimento após 96 horas da exposição	59
4.4. DISCUSSÃO	59
4.5. CONCLUSÃO	61
REFERÊNCIAS	61
5. MODELAMENTO MATEMÁTICO DA PENETRAÇÃO, STOPPING POWER E LET DE ELÉTRONS MODULADOS POR ALTO CAMPO MAGNÉTICO ESTÁTICO	64
RESUMO	64
5.1. INTRODUÇÃO	65
5.2. METODOLOGIA	65
5.2.1. Equações de Movimento	66
5.2.2. Aproximação e Algoritmo	67
5.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	68
5.4. CONCLUSÃO	72

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
6. DISTRIBUIÇÃO DA DOSE EM FANTOMA DE ÁGUA DE FEIXES DE ELÉTRONS SOB AÇÃO DE CAMPOS MAGNÉTICOS EXTERNOS.....	74
RESUMO	74
6.1. INTRODUÇÃO.....	74
6.2. METODOLOGIA.....	76
6.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	77
6.4. CONCLUSÃO.....	80
REFERÊNCIAS	81
ANEXO 6.I – Tabelas de PDP	83
ANEXO 6.II – Gráficos das Simulações	89
7. DISCUSSÃO	124
8. CONCLUSÃO.....	126
REFERÊNCIAS	127

1. INTRODUÇÃO

1.1. Apresentação do Tema

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças, que têm em comum o crescimento desordenado das células e que invadem tecidos e órgãos. Dividindo-se rapidamente, essas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores, que podem se espalhar para outras regiões do corpo. A nomenclatura das doenças varia de acordo com os tecidos onde são manifestados os tumores.

O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo e, somente em 2018, foi responsável por 9,6 milhões de mortes. Muitos tipos de câncer não têm uma eficácia satisfatória em seu tratamento através de métodos convencionais de radioterapia e quimioterapia por uma série de fatores que variam de acordo com o tipo de tecido, localização do tumor, etc. Em casos como esses, o paciente tem pouco tempo de sobrevida após o diagnóstico e início de tratamento.

O glioblastoma multiforme (GBM), por exemplo, é o tipo mais comum de glioma (um tipo de câncer cerebral) e responsável por aproximadamente 15% de todos os tumores cerebrais primários. Este tipo de câncer começa nas células da glia, responsáveis por ajudar as células nervosas em sua função. Pacientes diagnosticados com GBM têm o pior prognóstico de todos os pacientes com tumor cerebral maligno, com uma sobrevida média de aproximadamente 14 meses (Golla *et al.*, 2014). Devido ao seu desenvolvimento acelerado e alta mortalidade, pode-se supor que a terapia de radiação convencional e a quimioterapia não funcionam corretamente, o que torna necessário procurar alguns métodos alternativos de tratamento. Um deles é o *Tumor Treating Fields* (TTF, Fabian *et al.*, 2019 e Stupp *et al.*, 2015).

Há técnicas de uso de campos eletromagnéticos variáveis, de forma isolada, ou em conjunto com a radioterapia ou quimioterapia, para tratamento de tumores. Por exemplo, a técnica TTF consiste no uso de campos eletromagnéticos, juntamente com quimioterapia ou radioterapia. Nos EUA e na Europa, há hospitais testando o TTF usando campos elétricos de 200 kHz juntamente com a quimioterapia, o que leva a uma diminuição na taxa de progressão e um aumento na sobrevida geral no caso dos pacientes GBM (Stupp *et al.*, 2015).

Existem diversos estudos radiobiológicos da exposição de células a campos magnéticos para entender como isso afeta as propriedades das células. Alguns temas já pesquisados são: efeitos sobre proteínas (Jones, 2016 e Marhl, 2000) e modulação das propriedades enzimáticas (Büyüksülu *et al.*, 2006 e Çelik *et al.*, 2009), alteração na síntese de biomoléculas (Gemishev *et*

al., 2009) como adenosina trifosfato (ATP, Wang *et al.*, 2018), efeitos sobre ácidos nucleicos e expressão gênica (Zhang, 2003 e Amara *et al.*, 2007), orientação dos componentes intracelulares (Erglis *et al.*, 2007 e Eguchi *et al.*, 2003), crescimento, viabilidade e morfologia celular (DeBerardinis *et al.*, 2008 e Khodarahmi *et al.*, 2010), alteração de membranas (Dini e Abbro, 2005) e propriedades de canais de íons (Rosen, 2003), entre outros. Nestes trabalhos, os autores usam uma grande variedade de campos magnéticos estáticos e alternados, com intensidades na ordem de microtesla a dezenas de tesla.

A combinação de campos elétricos e magnéticos conjugados com as terapias de partículas carregadas ou fótons não é conhecida e ainda não foi testada na prática. Assim como o GBM, vários cânceres têm resposta clínica pobre em radioterapia convencional (teleterapia e braquiterapia) bem como à quimioterapia, criando a necessidade de buscar um modelo acoplado de tratamento de maior eficiência. É necessário colaborar com a pesquisa, através de uma série de experimentos com campos eletromagnéticos, acoplado à irradiação de tumores, para que seja possível verificar a existência de benefícios radiobiológicos da combinação de ambas as exposições, buscando prover uma melhor eficácia nos tratamentos convencionais.

Na teleterapia, já tem sido empregado um equipamento de ressonância magnética (MRI) acoplado a LINACs, ditos MRI-LINAC, para fins de proporcionar a radioterapia guiada por imagens. Como se sabe, a ressonância magnética faz uso de um campo magnético de 1,5 a 8 T (Orenstein, 2009) que alinha os spins dos átomos de hidrogênio que, após serem perturbados pela precessão resultante da interação com o campo (precessão de Larmor) por uma radiofrequência e retornados ao estado inicial, emitem radiação de modo a formar as imagens médicas. Ou seja, o aparelho conjugado MRI-LINAC poderia ser capaz de acelerar um feixe de radiação guiado por imagem MRI. Neste caso, um campo magnético pode ser aplicado, no momento da irradiação do LINAC, para fins de ajustar em tempo real a orientação e o posicionamento do feixe de radiação em relação ao volume alvo.

A proposta desta dissertação envolve a possibilidade de emprego de um campo magnético estático H de forma conjugada à radioterapia, não para fins de geração de imagens, mas para aprimorar a resposta radiobiológica dos tecidos às radiações ionizantes.

Há registros, na literatura de técnicas empregando campos elétricos para o tratamento de glioblastoma multiforme, como TTF de Fabian e Stupp citados anteriormente, mas não há registro do uso de um equipamento MRI-LINAC de forma terapêutica. Também não há registro de tumores sendo irradiados com o auxílio de campos magnéticos em laboratório: não foram encontradas publicações que abordem o efeito combinado do campo magnético em conjunto com a irradiação em células cancerosas. As literaturas que abordam temas como radiobiologia

em radioterapia e afins também não abordam de forma completa, do ponto de vista biológico, a possibilidade desse tipo de técnica sendo aplicada.

Efeitos magnéticos no tecido humano são de natureza muito complexa devido ao grande número de cargas livres em movimento (os íons) em frações de tempo na ordem de nano segundos, que, segundo as equações de Maxwell que descrevem a eletrodinâmica, geram campos magnéticos e elétricos internos. Além disso, tais íons podem sofrer uma força adicional proveniente dos campos magnéticos ou elétricos externos (estáticos ou dinâmicos) que alteram suas trajetórias, podendo gerar efeitos biológicos inesperados.

Na literatura, também é possível encontrar modelamentos físicos e matemáticos da interação da partícula com massa e carga com a matéria (CERN, 2013), ou o movimento de partículas com carga e massa em um campo magnético (Griffiths, 2010), mas nenhum desses leva em consideração a alteração da deposição de energia em processos combinados. A equação de Bethe-Bloch, comumente usada para calcular a deposição de energia por unidade de percurso, não leva em consideração a presença de campo magnético e considera a trajetória da partícula como sendo retilínea. Dessa forma, sabendo que a partícula em um campo magnético irá descrever uma trajetória não-linear (Griffiths, 2010), a equação de Bethe-Bloch pode tornar-se ineficaz, sendo necessária a formulação de um novo modelo para o processo, uma vez que tais discrepâncias nos resultados poderão ocultar efeitos físicos que traduzirão em efeitos radiobiológicos interessantes para a cancerologia (CERN, 2012).

Porém, para que seja possível aplicar campos externos sob um feixe de elétrons, sabendo que a sua trajetória será alterada conforme preveem as equações de Maxwell, surgirá também um problema de engenharia onde será necessário contornar a interação eletrodinâmica entre carga, massa e campos eletromagnéticos em sua trajetória sem prejudicar o funcionamento do acelerador, provendo o efeito visado somente quando o feixe abandonar a fonte. Se o estudo for fértil, poderá servir de motivação para a investigação da nova tecnologia.

1.2 Metas

- Desenvolver um modelo para a deposição de energia em irradiações conjugadas com campos elétricos e magnéticos externos.;
- Submeter células cancerosas a grandes campos magnéticos externos;
- Análise morfológica dos campos celulares expostos a campos magnéticos em microscopia invertida;

- Simulações Monte Carlo para emular a irradiação conjugada com campos externos;
- Buscar evidências dos efeitos de campos magnéticos externos na irradiação por elétrons e no crescimento celular.

1.3. Objetivos principais e secundários

Objetivos Principais:

- Investigar os efeitos biológicos em células cancerosas oriundos da exposição a campos magnéticos;
- Abordar e modelar a energia depositada por unidade de trajetória de partículas com carga em materiais sob a presença de campos magnéticos e elétricos.

Objetivos secundários:

- Desenvolver um algoritmo matemático e computacional para avaliação da trajetória da partícula com carga e massa, do *stopping power*, da transferência linear de energia (LET) e alcance (*range*), na sua condição não-linear, na matéria, na presença de campos elétricos e magnéticos;
- Análise do crescimento e viabilidade celular submetida a campos magnéticos externos.

1.4. Justificativa

Como o Glioblastoma Multiforme, existem muitos outros exemplos de câncer de alta e rápida mortalidade, pouca possibilidade de tratamentos e inoperáveis, causando um enorme sofrimento aos pacientes e suas famílias. Por isso, a busca de métodos eficazes para serem usados no combate a células cancerosas é importante para que se possa trazer um cenário mais otimista para as vítimas da doença.

Tendo em vista que a técnica TTF, apesar de ainda em estudo, já apresenta resultados ao combinar a exposição a campos elétricos e quimioterapia e que a técnica combinada de exposição à radiação particulada na presença de campos magnéticos não foi amplamente explorada, investigar vestígios também na combinação de radioterapia e campos eletromagnéticos externos é importante em busca de formas de contornar tumores de difícil tratamento.

1.5. Organização do Trabalho

O presente estudo foi dividido em três partes, de acordo com as pesquisas desenvolvidas: os experimentos, o modelo matemático e as simulações em Monte Carlo como um substituto aos experimentos seguintes. Os primeiros experimentos foram feitos *in vitro*, utilizando células de adenocarcinoma – nome dado à neoplasia causada pelo tecido epitelial de glândulas de mama (linhagem MDAMB-231) – cultivadas no laboratório de Radiobiologia do Departamento de Engenharia Nuclear da Universidade Federal de Minas Gerais. Em seguida, veio o desenvolvimento de um modelamento matemático da equação de deposição de energia por unidade de distância percorrida por elétrons, dividido em duas aproximações. O modelo foi feito com o auxílio do software computacional *Wolfram Mathematica*®, baseado na equação de Bethe-Bloch inicialmente e, por fim, em um método chamado *Continuous Slowing Down Approximation* (CSDA).

Ambas as etapas do modelo foram apresentadas nos congressos International Nuclear Atlantic Conference (INAC, 2019) e V Semana da Engenharia Nuclear e Ciência das Radiações (SENCIR, 2020), respectivamente, e primeira foi publicada no periódico Brazilian Journal of Radiation Sciences (BJRS) em 2021.

Porém, devido à pandemia de Sars-CoV-2, novos experimentos radiobiológicos não puderam ser realizados.

Foram também desenvolvidas simulações, com o método Monte Carlo, do transporte de elétrons submetidos a campos magnéticos. Para tais simulações foi usado o software **EGSnrc**®, mais especificamente seu algoritmo **egs++**.

Os resultados dos três estudos serão expostos nesta dissertação, após um maior detalhamento do estado da arte relativo aos temas associados.

Os conteúdos referentes ao trabalho serão expostos na forma de artigos, conforme padrão de publicação em seus respectivos periódicos e apresentação em seus respectivos congressos, na ordem em que foram desenvolvidos.

2. ESTADO DA ARTE

2.1. Experimentos com campos magnéticos

No interior das células existem mecanismos que movimentam cargas no formato de íons. Entre os exemplos estão: as bombas e os canais de íons, como Na^+ , K^+ e Cl^- presentes em quase todas as células do corpo humano (Kay, 2017); os potenciais de repouso e de ação presentes nas células que conduzem impulsos nervosos (Chrysafides *et al.*, 2021); outros eletrólitos (Lindshield, 2021), entre outros. As cargas em movimento, segundo as equações de Maxwell que descrevem a hidrodinâmica, irão interagir com campos eletromagnéticos externos que forem aplicados sobre o sistema. Dessa interação, é possível inferir que a mudança no comportamento das cargas no meio intercelular, poderá ser responsável por mudanças na interação resultante de campos externos e o tecido vivo.

Os campos magnéticos estáticos (CME) interagem com a matéria viva e causam mudanças em suas propriedades. Os efeitos do magnetismo em sistemas biológicos são do interesse da comunidade científica e técnica por sua aplicabilidade em áreas diversas, que podem abranger o tratamento do câncer (Ghodbane *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2013; Raylman *et al.*, 1996), estudos cardiológicos (Bekhite *et al.*, 2013) e até mesmo a indústria do álcool (Da Motta *et al.*, 2004).

O caráter interativo do CME e a necessidade de proteger a saúde humana, principalmente devido ao aumento do uso de dispositivos eletrônicos, equipamentos de MRI, entre outras formas de se aplicar campos magnéticos na saúde, têm sido foco de discussão (Dini and Abbro, 2005; Ghodbane *et al.*, 2013; Schenck, 2000). Desde o início do século XX (Kimball, 1938), pesquisadores buscam entender o efeito de campos magnéticos em vários tipos de componentes celulares. A literatura relaciona experimentos com grande diversidade de: intensidades de campo (10^{-6} a 10^1 T); tempo de exposição (durando, em tempo real de observação, minutos, horas e até dias); organismos (como sistemas microbianos, células vegetais, mamíferos, células humanas); e constituintes intracelulares (como microtúbulos, proteínas, atividade enzimática, abundância de ATP e ácidos nucleicos). Por este motivo os conhecimentos estão dispersos em uma coletânea pouco clara.

Budinger (1985) menciona o CME como agente de risco à saúde no DNA, a danos e alterações hormonais. Ghodbane *et al.* (2013) relatam aumentos, causados pelo CME, nas espécies reativas de oxigênio (ROS) e na atividade de radicais livres paramagnéticos com consequente efeitos na quebra de DNA, apoptose e estresse oxidativo, refletindo no processo

gerador do câncer. Radicais livres criados pelo CME (através do mecanismo de recombinação de pares) também têm sido discutidos na literatura como prejudicial (Formica e Silvestri, 2004; Barnes e Greenbaum, 2015).

Anton-Leberre *et al.* (2010) relataram que o CME não afeta muitos processos celulares. Já Zhang *et al.* (2003) comentaram que os efeitos relatados não foram avaliados suficientemente baseando-se em: existência de um consenso ineficiente sobre o design experimental, ausência de orientação para a faixa de exposição e até mesmo casos de fraude (De Certaines, 1992). Abaixo estão alguns desses estudos em detalhes.

2.1.1. Expressão gênica

A expressão do gene desempenha um papel essencial na regulação do metabolismo, biossíntese e na resposta ao estresse celular. O CME é citado como agente de mudanças nesses processos uma vez que atua na integridade do DNA (Amara *et al.*, 2007), mutação (Zhang *et al.*, 2003) e também nos processos de transcrição do DNA (Paul *et al.*, 2006) e tradução (Goto *et al.*, 2006).

Experimentos que variam de intensidade baixa (15 mT) (Jouni *et al.*, 2011) a campos fortes (37 T) (Anton-Leberre *et al.*, 2010), com duração de minutos, horas e dias de exposição foram avaliados e não apresentam correlação linear com os efeitos. A dose e o tempo de exposição foram considerados por Laramee *et al.* (2014) como um fator importante para o surgimento de efeitos uma vez que foi possível observar diferentes níveis de expressão do gene hsp70 com intensidades de CME variáveis (pico de expressão entre 10 e 100 mT) e maior tempo de exposição (maior expressão com 48 h).

Escherichia coli foi frequentemente citada nesses estudos (Ji *et al.*, 2009; Potenza *et al.*, 2004; Zhang *et al.*, 2003), mas as observações foram feitas em muitos outros organismos, tão diversos quanto *Salmonella enteric* (May e Snoussi, 2009), *Drosophila melanogaster* (Kale e Baum, 1980), células vegetais (Paul *et al.*, 2006) e células humanas (Amara *et al.*, 2007).

A intensidade do campo pode ser determinante para o surgimento de efeitos: Sakurai *et al.* (2008), por exemplo, descobriram que a translocação do fator de transcrição kappa B (NF- κ B) aumentou apenas em 6 T em contraste com a ausência de efeitos quando exposto a um CME de 10 T. Tenuzzo *et al.* (2009) descobriram que um grupo de genes pode responder de forma diferente à mesma exposição a CME. Eles descobriram que os genes p53 e bax são aumentados enquanto hsp70 e bc-2 são inibidos em um CME de 6 mT. Jouni *et al.* (2014) verificaram que um CME de 4 mT (para 24 e 48 h) foi importante para ajudar a induzir

diminuições na expressão de genes de pluripotência (Oct-4, Nanog e C Myc) e aumentar a expressão em genes primordiais específicos de células germinativas (Fragilis, Mvh e Stella). Os efeitos dependeram do tempo de exposição, gene e componente adicional da proteína BMP4.

2.1.2. Orientação de células e de componentes intracelulares

O grau de alinhamento das estruturas celulares sob um CME pode estar relacionado à composição intracelular. A presença de biomoléculas com caráter paramagnético ou ferromagnético, como cristais de magnetita (Fe_3O_4) (Erglis *et al.*, 2007), e a anisotropia diamagnética de componentes celulares permitem a orientação relacionada às linhas do campo magnético. Os estudos mencionam a anisotropia diamagnética dos componentes intracelulares como o fator mais comum para a orientação celular. Os artigos revisados concordam que membranas, microtúbulos, proteínas recebem torques e, conseqüentemente, estimulam o movimento celular.

CMEs altos (acima de 10 T) são frequentemente citados como exercendo efeitos positivos, no entanto campos mais fracos (abaixo de 1 T) também mostraram influências, desmentindo a visão geral de que campos mais fortes podem promover efeitos mais facilmente. As intensidades de campo nesses experimentos variam entre 0,127 T e 17,6 T. Os objetos expostos são:

- Células isoladas de organismos: eritrócitos, células musculares, células de Schwann, osteoblastos de ratos, fibroblastos, plaquetas, glioblastoma humano;
- Componentes intracelulares: proteínas, lipídeos, ácidos nucléicos;
- Microrganismos unicelulares: *Paramecium*, leveduras.

Os efeitos relatados são: alinhamento com o campo, mobilidade celular, torque e mudanças nas trajetórias das partículas. Todas as células sem propriedades ferromagnéticas ou paramagnéticas aparentes, como magnetossomos e metemoglobina em eritrócitos (Higashi *et al.*, 1993), foram consideradas alteradas pela interação através do caráter diamagnético em suas estruturas. É raro encontrar relatos de influência magnética na orientação do DNA (Emura *et al.*, 2001), lipídios (Higashi *et al.*, 1993), osteoblastos (Kotani *et al.*, 2002), fibrilas de colágeno (Torbet e Ronziere, 1984) e células gliais (Eguchi *et al.*, 2003).

2.1.3. Crescimento e viabilidade celular

Mudanças no ciclo celular, sinalização do fator de crescimento e transcrição de DNA refletem diretamente no crescimento e viabilidade, além de fornecerem parâmetros úteis para detectar modificações na maquinaria celular e estimar a influência de um agente extrínseco no sistema intracelular. Supõe-se que o magnetismo promova mudanças no crescimento celular, levando a célula a um estado de proliferação e fornecer taxas elevadas de glicólise, biossíntese de lipídios, produção de lactato e outras macromoléculas (DeBerardinis *et al.*, 2008). A regulação enzimática pode ser outro fator para promover mudanças no ciclo celular pela ligação de alguns íons específicos como magnésio, manganês, cálcio, ferro e cofatores às enzimas (Blanchard e Blackman, 1994).

Onodera *et al.* (2003) sugeriram que CMEs fortes afetam a reprodução dos linfócitos por meio de alterações na replicação do DNA, mitose e no equilíbrio eletrolítico. No entanto, Schiffer *et al.* (2003) expuseram linhagens de células tumorais a CMEs entre 1,5 T e 7,05 T e os resultados não mostraram nenhuma alteração na transição do ciclo celular entre G_0/G_1 , G_2/M nem na fase S em células HL60 e EA2. Por outro lado, Sarvestani *et al.* (2010) observaram um aumento no número de células-tronco da medula óssea de rato (BMSC) na fase G_2/M , sob um CME de 15 mT, mas os efeitos foram determinados apenas quando as células foram pré-tratadas com radiação de raios-X.

A ausência de efeitos não é rara nesses estudos. Independentemente das diferentes linhas de células, intensidades ou duração da exposição (Wiskirchen *et al.*, 1999), muitos estudos apresentaram o CME como não influente. Halpern e Greene (1964), Sato *et al.* (1992), Malko e Constantinidis (1994), Nakahara *et al.* (2002), Gamboa *et al.* (2007) e May e Snoussi (2009) são exemplos de estudos onde foram aplicadas as mais diversas condições de exposição, mas sem qualquer influência do CME verificada. Martino *et al.* (2010) mostraram que um CME de 120 mT baixo permitiu 40% de aumento no crescimento das células endoteliais após 2 dias de exposição. O autor cita inclusive a possibilidade de prevenir o dano vascular e melhorar a resposta cicatricial no endotélio com o tratamento de CME.

Os efeitos positivos são contrastados por achados de retardo ou inibição do crescimento. Iwasaka *et al.* (2004) observaram uma diminuição na taxa de proliferação de leveduras ao aplicar campos fortes de 14 T por 16 h. Martino (2011) observou uma redução clara na proliferação celular de células endoteliais da veia umbilical humana sob um CME de 120 mT. Correlação interessante entre a intensidade do CME e a inibição do crescimento foi encontrada por Kohno *et al.* (2000) quando aplicaram CMEs de 30, 60, 80 e 100 mT a 3 diferentes espécies

de bactérias (*E. coli*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus mutans*) e observaram uma inibição proporcional do crescimento das culturas em relação à intensidade de campo. Sullivan *et al.* (2011) observaram 20% de inibição no crescimento de fibroblastos do melanoma humano e ausência de efeitos em células-tronco quando expostas a um CME variando de 35 a 120 mT.

A viabilidade e toxicidade da célula são relatadas como submetidas à ação do CME por meio de alterações no metabolismo do Ca^{+2} , bicamada fosfolipídica e ação enzimática, que cobre a resposta antioxidante e eliminadora (Büyüksulu *et al.*, 2006). Buemi *et al.* (2001) aplicaram um campo de 0,5 mT em células renais e detectaram, após 2, 4 e 6 dias, aumento de células com morfologia necrótica e diminuição de sua taxa de apoptose e proliferação. Ji *et al.* (2009) verificaram uma diminuição na viabilidade de culturas de *Escherichia coli* sob exposição a CME de intensidades variadas.

Teodori *et al.* (2002) expôs HL60 a um CME de 6 mT e teve evidências de apoptose ou necrose apenas com a ação sinérgica com outros agentes devido a alterações nos fosfolipídios da membrana ou no metabolismo de Ca^{+2} . Gruchlik *et al.* (2012) e Khodarahmi *et al.* (2010) mencionaram a ausência de efeitos de CME na viabilidade celular. Short *et al.* (1992) não encontraram evidências de degeneração celular, diminuição da viabilidade e da taxa de crescimento celular pela aplicação de CMEs de 0,5 a 2 T em células de melanoma humano e fibroblastos humanos.

2.1.4. Morfologia celular

Especula-se que membranas, citoesqueleto e distribuição de proteínas (como filamentos de actina) poderiam ser afetados diretamente pelo CME e, conseqüentemente, promoveriam alterações na morfologia celular (Dini e Abbro, 2005). Uma relação entre o metabolismo do íon cálcio e o formato da célula é frequentemente mencionada. Mudanças na concentração de Ca^{+2} livre podem afetar a interação citoesquelética (Marhl *et al.*, 2000). A mobilização do Ca^{+2} pelo CME promove uma cascata de microfilamentos e reorganização dos microtúbulos que, conseqüentemente, remodela o formato celular (Dini e Abbro, 2005).

Pacini *et al.* (1999) relataram que uma exposição a CME de 0,2 T em células neuronais humanas mostrou mudanças visíveis em sua morfologia. Quando Albertini *et al.* (2003) expuseram o microrganismo *Fusarium culmorum* a um CME de 0,3 T, eles observaram através de microscopia elétrica de varredura um considerável enrugamento das paredes celulares. Além disso, a microscopia eletrônica de transmissão mostrou que o campo magnético induziu aumento de vacúolos e corpos lipídicos, além da desorganização de organelas. No entanto,

nenhum efeito foi relatado quando Khodarahmi *et al.* (2010) aplicaram um 2.1 T por 72 h para astrócitos de ratos *in situ* e, particularmente, nenhuma protusão de membrana ou alterações nas superfícies foram encontradas.

2.1.5. Metabolismo de cálcio

A apoptose é afetada pelo CME e pode ser diretamente dependente da liberação de Ca^{+2} no citoplasma sob exposição (Tenuzzo *et al.*, 2009). O CME influencia o influxo de Ca^{+2} e, conseqüentemente, atua inibindo ou induzindo a morte celular programada dependendo de como a célula reage à alteração do cálcio. Christelle *et al.* (1998) estudaram os efeitos do magnetismo em diferentes células e observaram redução na fagocitose de macrófagos e aumento na morte apoptótica. Aldinucci *et al.* (2003), aplicando um CME 4,5 T, verificaram um aumento de Ca^{+2} em células mononucleares do sangue periférico humano (PBMC), mas, inversamente, a concentração de íons foi reduzida significativamente para cerca de metade nas células Jurkat.

O influxo de Ca^{+2} através da membrana plasmática é o principal mecanismo responsável pelos efeitos e pode estar associado à ativação de canais de cálcio dependentes de voltagem embutidos na membrana plasmática pelo CME (Prina-Mello *et al.*, 2005). A concentração de cálcio também pode ser regulada por ligantes em canais de Ca^{+2} , como o ATP, podendo ser suscetíveis a um campo magnético externo (Belton *et al.*, 2008). Fanelli *et al.* (1999) mostraram que o CME não mobiliza Ca^{+2} aleatoriamente (incluindo a extensão intracelular), mas aumenta seu influxo através da membrana plasmática. Esse influxo também foi modulado pela intensidade do campo, com um máximo atingido (1,9 vezes) em um CME de 6 mT.

Bekhite *et al.* (2013) estudaram como a exposição a um CME de 0,3 a 5 mT pode afetar o influxo de cálcio citosólico nas células progenitoras cardíacas Flk-1. Eles descobriram que o CME aumentou a $[\text{Ca}^{+2}]$ citosólica justificada pelo influxo de Ca^{+2} através da membrana. Eles investigaram a dependência do aumento de $[\text{Ca}^{+2}]$ na ativação dos estoques internos de cálcio, mas uma vez que a depleção do cálcio extracelular inibiu os efeitos do CME, eles chegaram à conclusão de que o influxo de Ca^{+2} através da membrana plasmática é, na verdade, a explicação mais plausível para os resultados observados.

2.1.6. Síntese de biomoléculas

Muitas vias metabólicas são descritas como sendo reguladas pelo CME. Mudanças nos processos enzimáticos, expressão gênica e reações químicas justificam as alterações no rendimento das biomoléculas. Gemishev *et al.* (2009) estudaram a síntese de endoglucanase sob um CME com diferentes tempos de exposição e intensidades, variando entre 5 e 70 mT. Eles relataram que um CME de 10 mT promoveu aumentos nas sínteses proteicas totais de 11,5% por 10 dias de exposição, 15% por 24 h e 18% por 1 h. Da Motta *et al.* (2004) melhorou em 3,4 vezes a concentração de etanol ao aplicar um CME 250 mT em uma fermentação por *Sacharomyces cerevisiae*. Os efeitos do álcool na organização da membrana e na inativação de proteínas são prejudiciais à célula e o magnetismo poderia proteger a célula desses efeitos deletérios, permitindo-lhe produzir mais etanol. Esse achado foi verificado por Galonja-Corghill *et al.* (2009) quando expuseram a mesma levedura a um CME de 150 mT e obtiveram um rendimento de etanol 15% maior do que o grupo controle.

A síntese de Glutathione (GSH), enzima importante na resposta celular contra danos por espécies reativas de oxigênio, foi aumentada em 32,1% em relação ao grupo controle nas fermentações por *Saccharomyces cerevisiae*, após exposição ao CME de 20 mT, com duração de 72 h (Dos Santos *et al.*, 2012).

O magnetismo também tem sido citado por atuar na síntese de ATP. Buchachenko e Kuznetsov (2008) estudaram a síntese de ATP pela enzima fosforiladora (creatina quinase) e usando 2 formas isotópicas de magnésio: ^{25}Mg e o isótopo não magnético ^{24}Mg . O íon $^{25}\text{Mg}^{+2}$ é conhecido por integrar o sítio catalítico da enzima; na reação, um elétron é doado pelo ADP oxirradical, formando assim um par de radicais. Nesta situação, os pares podem assumir os estados singleto ou tripleto, sendo a fosforilação tripla mais eficiente. A conversão singleto-tripletto pode ser modulada por um campo magnético externo e isso explicaria os efeitos experimentais obtidos. O CME alterou a síntese de ATP ao aumentar em 50% (55 mT) e 70% (80 mT) o rendimento da quinase com o isótopo ^{25}Mg . Wang *et al.* (2018) observaram, após expor oito tipos de células cancerosas de humanos, três de ratos e dois tipos de células sadias *in vitro* a campos magnéticos entre 0,26 T e 9 T, por 3 h e 6 h, que campos de baixa intensidade causam a diminuição no ATP disponível, enquanto, para 9 T, foi observado um aumento avaliado em diversas culturas.

Efeitos controversos também foram relatados. Sakurai *et al.* (2008) verificaram que exposições de 10 T e 6 T promovem resultados diferentes na secreção de prostaglandina E2 (PGE2) e na expressão da ciclo-oxigenase-2 (Cox-2). Os autores discutem que tal estresse

mecânico causado pelo CME permitiria que um campo de 6 T desenvolvesse suas consequências no metabolismo. A ausência de influência também foi mencionada durante a análise da exposição a CME na síntese de prostaglandinas em células de camundongo por Breunig *et al.* (1993) e quando Durak *et al.* (2014) aplicaram um CME 100 mT, durante 60 min, sobre a enzima adenosina desaminase (ADA) obtida do tecido do cólon.

2.1.7. Propriedades de membranas e canais

Membranas e canais embutidos são relatados como suscetíveis a CMEs. Várias estruturas e mecanismos de membrana foram relatados como investigados: propriedades biomecânicas (Wang *et al.*, 2014), canais de sódio (Rosen, 2003), canais de cálcio (Rosen, 1996), potenciais de placa terminal em miniatura (MEPPs), eventos sinápticos, descarga frequência e padrão de descarga (Rosen e Lubowsky, 1990).

Existe algum consenso sobre os mecanismos de interação do CME com compostos de membrana. A anisotropia diamagnética de moléculas lipídicas é descrita por alterar sua orientação sob a ação do CME e compreender a membrana com consequente alteração na função regular do canal (Hughes *et al.*, 2005). Rosen (1993) confirmou que o empacotamento das moléculas lipídicas da membrana na fase de gel causa um aumento na anisotropia diamagnética da bicamada fosfolipídica e a rigidez da membrana evita a deformação sob a ação do CME.

Nos estudos revisados, as intensidades de CME variaram de 10 mT (McLean *et al.*, 1995) a 1,2 T (Schwartz, 1979) com tempo de exposição geralmente curto (alguns segundos ou mesmo observação em tempo real). Os efeitos detectados estão comumente relacionados a alterações no trajeto normal dos poros devido à anisotropia diamagnética das estruturas. Um estudo teórico (St. Pierre e Dobson, 2000) mostrou que nenhuma intensidade de CME é plausível para justificar a Força de Lorentz nos mecanismos aqui descritos.

McLean *et al.* (1995) verificaram que a exposição ao CME reduziu a capacidade de disparar potenciais de ação em neurônios sensoriais. Rosen e Lubowsky (1990) puderam evidenciar mudanças na frequência e padrão de descarga em um grande número de células do corpo geniculado lateral do gato. A taxa de transporte de íons em uma membrana de celulose porosa foi relatada por Ohata *et al.* (2004) como significativamente melhorada sob um CME de 0,24 T. Neste caso, o arranjo das moléculas de água na superfície da membrana sofreria alterações com a exposição e criaria uma camada mais espessa, separando a corrente iônica da atração eletrostática no poro.

Wang *et al.* (2014) observaram que um CME (variando entre 0,26 e 0,33 T) foi suficiente para promover um aspecto rugoso com flutuação superficial na membrana plasmática de células de adenocarcinoma de mama humano. Os autores comentam que as mudanças observáveis podem ser resultado de forças mecânicas diretas induzidas pelo CME nas membranas, ao invés de pela reorganização dos fosfolipídios através da presença de anisotropia diamagnética.

Apesar da consistência dos estudos, ainda existem controvérsias. Por exemplo, Schwartz (1979) verificou que tanto o potencial de membrana quanto as correntes transmembrana não foram afetados pelo campo e Hughes *et al.* (2005) relataram que um CME de 80 mT não poderia induzir ativação em canais de íons mecanossensíveis bacterianos de grande condutância (MscL).

2.1.9. Atividade enzimática

A produção e a atividade enzimáticas são relatadas como gravemente afetadas pelo CME. No entanto, como muitos resultados contraditórios foram encontrados, não é possível ter certeza sobre os fenômenos sem considerar quais condições de exposição e tipos de células foram empregados nos experimentos. A variedade de enzimas citadas inclui: tripsina (Rabinovitch *et al.*, 1967; Vajda, 1980); endo-1,4-bglucanase; celobiohidrolase; b glucosidase (Manoliu *et al.*, 2006); ribonuclease-rna e succinato citocromo c redutase (Maling *et al.*, 1965); plasmina (Iwasaka *et al.*, 1994); malondialdeído (MDA) (Amara *et al.*, 2007); superóxido dismutase (SOD) e catalase (Büyüksulu *et al.*, 2006; Çelik *et al.*, 2009); transaminase glutâmica pirúvica, glutâmico oxalacético transaminase e desidrogenase láctica (Gorczyńska e Wegrzynowicz, 1989); α -amilase (Yan *et al.*, 1997); peroxidase (Atak *et al.*, 2014); endoglucanase (Gemishev *et al.*, 2009); etanolamina amônia liase; metilmalonil-CoA mutase (Taoka *et al.*, 1997); carboxidismutase; glutamase desidrogenase (Haberditzl, 1967). CMEs variaram de 10^{-4} a 10^1 , sem relação entre a intensidade e resposta.

Taoka *et al.* (1997) não encontraram relação linear entre a intensidade do campo magnético variada e a atividade enzimática. Alternativamente, alguns pesquisadores mostraram que fortes CMEs são influentes (Ueno *et al.*, 1993; Yan *et al.*, 1997), mas essas intensidades de campo elevadas não puderam determinar os efeitos nos experimentos realizados por Maling *et al.* (1965) e Vajda (1980).

Contradições também são relatadas com campos inferiores. Çelik *et al.* (2009) descobriram que CMEs na faixa de militesla podem aumentar as atividades de SOD e catalase

e, da mesma forma, Atak *et al.* (2014) observaram um aumento na atividade da peroxidase sob um fluxo magnético de 2,9 até 4,6 mT. Em contraste, Amara *et al.* (2007) mostraram que um CME de 250 mT não causou estresse oxidativo e danos ao DNA em células THP1. Eles descobriram que o magnetismo não interfere no estresse oxidativo e as enzimas SOD e catalase não são afetadas significativamente.

Resultados apresentados por Haberditzl (1967), Büyüksulu *et al.* (2006) e Çelik *et al.* (2009) mostraram aumento na atividade enzimática. A tripsina foi estudada por Rabinovitch *et al.* (1967) e Vajda (1980) e ambos os estudos não consideraram a enzima vulnerável à ação do CME.

2.2. Modelos em Monte Carlo

As simulações feitas em Monte Carlo são mais consistentes e específicas entre si. Buscam basicamente entender como o campo magnético influencia no perfil da dose, baseando-se na trajetória cicloide desenvolvida por uma partícula carregada sob a ação de um campo magnético, e não divergem muito umas das outras. Contudo, para grande parte dos estudos encontrados, as simulações são feitas para uma irradiação com fótons, observando-se os efeitos do campo magnético nos fenômenos que resultam na emissão de elétrons secundários.

Rubinstein *et al.* (2015) observaram, para um feixe de fótons de 6 MV sob ação de um campo de 1,5 T em um fantoma de pulmão humano, um crescimento de 45% da dose na região de interface tecido mole-pulmão. Os elétrons secundários são impelidos para o tecido mole através da força de Lorentz, fazendo com que fiquem aprisionados na região de tecido mole devido ao seu menor alcance na região, causando um decréscimo de 41% na região pulmão-tecido mole. Para 8 MV foi observado o crescimento de 54% da dose na região próxima a região de tecido mole-pulmão e um decréscimo de 48% na região pulmão-tecido mole.

Também fizeram simulações usando emissões de Cs-137, Co-60 e um feixe de 2 MV. Sob ação de um campo de 0,75 T, foi observada uma dose de *build-up* na região superior esquerda do pulmão, junto com um decréscimo da dose na região inferior direita para todos os emissores. O aumento da intensidade do campo fez com que o *hotspot* se deslocasse em sentido horário e, para o mesmo campo, foi observado um aumento lateral da dose na porção distal do pulmão, decrescendo o efeito conforme aumentava-se a magnitude do campo.

- Para o Cs-137, sob campos de 0,75, 1,5 e 3 T, foi observado o crescimento da dose no tecido mole em: 9%, 29% e 42% respectivamente. O decréscimo observado para a dose no pulmão foi: 9%, 21% e 37% respectivamente;
- Para o Co-60, sob os mesmos campos, foi observado o crescimento da dose no tecido mole em: 19%, 54% e 44% respectivamente. O decréscimo observado para a dose no pulmão foi: 19%, 42% e 40% respectivamente;
- Para o feixe de 2 MV, sob os mesmos campos, foi observado o crescimento da dose no tecido mole em: 16%, 33% e 31% respectivamente. O decréscimo observado para a dose no pulmão foi: 9%, 19% e 30% respectivamente.

Esmaeeli *et al.* (2013) constataram ao irradiar um fantoma de mama com dois campos paralelos e opostos que, graças ao movimento helicoidal e a presença em um meio aonde o livre caminho médio é grande em relação ao raio da trajetória, surge um efeito denominado de ERE – efeito de retorno dos elétrons. Este efeito faz com que a distribuição da dose em tecidos de baixa densidade se assemelhe a distribuição de dose em tecidos mais densos. A redução de *hotspots* na região entre pulmão e peito foi considerável, concluindo-se que os campos de 1,5 T e 3 T podem reduzir a dose nos tecidos adjacentes e aumentá-la no PTV.

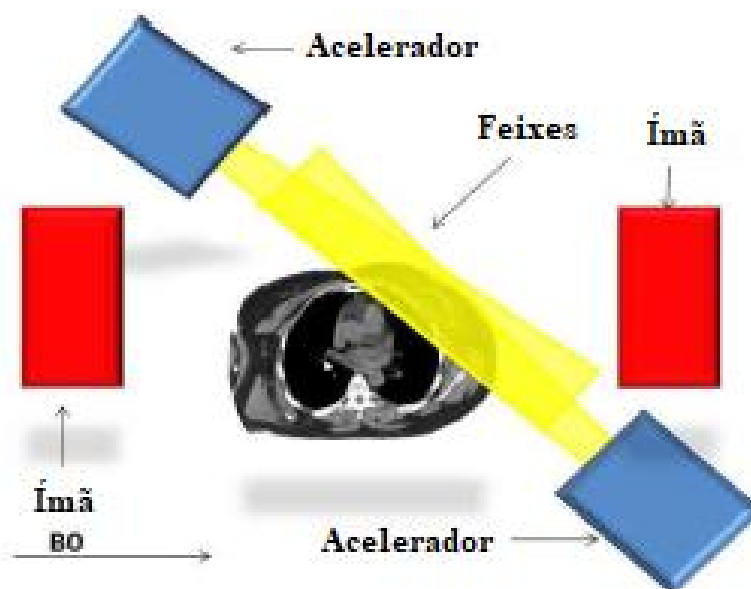


Figura 2.1 – Setup experimental adotado por Esmaeeli *et al.* (2013)

Ghila *et al.* (2017) usaram o software **EGSnrc®** para irradiar um fantoma de poliestireno com um feixe de fótons de 6 MV sob a ação de um campo magnético de 0,2 T. Constatou uma diferença da dose na superfície do fantoma e na região de *build-up* de 10 e 30%

respectivamente. Malkov *et al.* (2019) também encontraram, usando o mesmo software, um aumento da dose superficial em um fantoma de água, simulando um feixe de 7 MV sob a ação de campos de 0,35 e 1,7 T. Porém, o aumento observado foi de aproximadamente 2%.

Yano *et al.* (2019), usando o software **Geant4**®, observaram uma mudança na distribuição tridimensional da dose em um fantoma de tecido mole de pulmão de baixa densidade, irradiado por feixes de 4 e 6 MV, sob ação de campos de 0,5, 1 e 1,5 T.

Moreno-Barbosa *et al.* (2020) constataram, simulando fontes de braquiterapia de 432 keV (monoenergética) e Ir-192 (polienergética e de elétrons secundários) nos softwares **EGSnrc**® e **PENELOPE**® em tecido pulmonar, sob ação de um CME de 3 T, que as curva de 10% da isodose tiveram seu alcance diminuído em 64,9% e 24,6%, respectivamente, para os elétrons monoenergéticos e polienergéticos. Lee e Ma (2000) observaram através do **EGS4**®, para feixes de elétrons de 6, 12 e 20 MeV sob a ação de CMEs de 1,5 e 3 T, que a intensidade do campo e do feixe influem na mudança de posição do pico da dose e em seu perfil lateral, assim como o ponto de início do campo magnético. Também vale ressaltar que seu trabalho é deficiente em perfis laterais, tendo um maior enfoque na profundidade. As figuras 2.1, 2.2 e 2.3 foram reproduzidas diretamente do artigo citado.

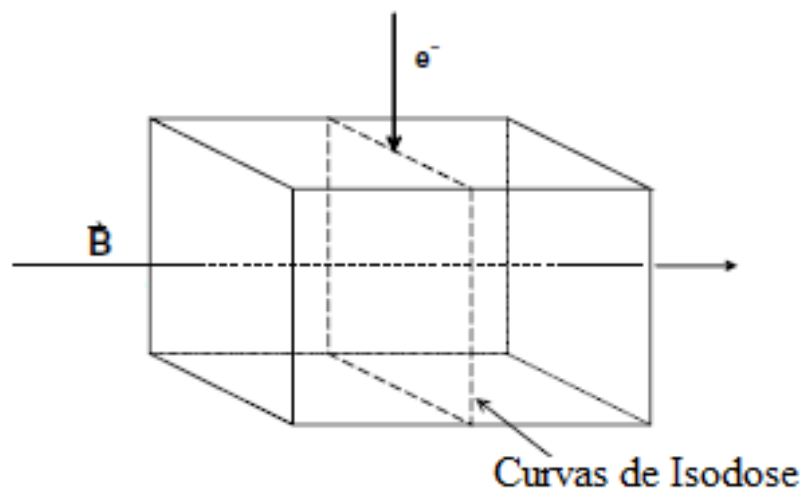


Figura 2. 2 – Setup simulado por Lee e Ma (2000)

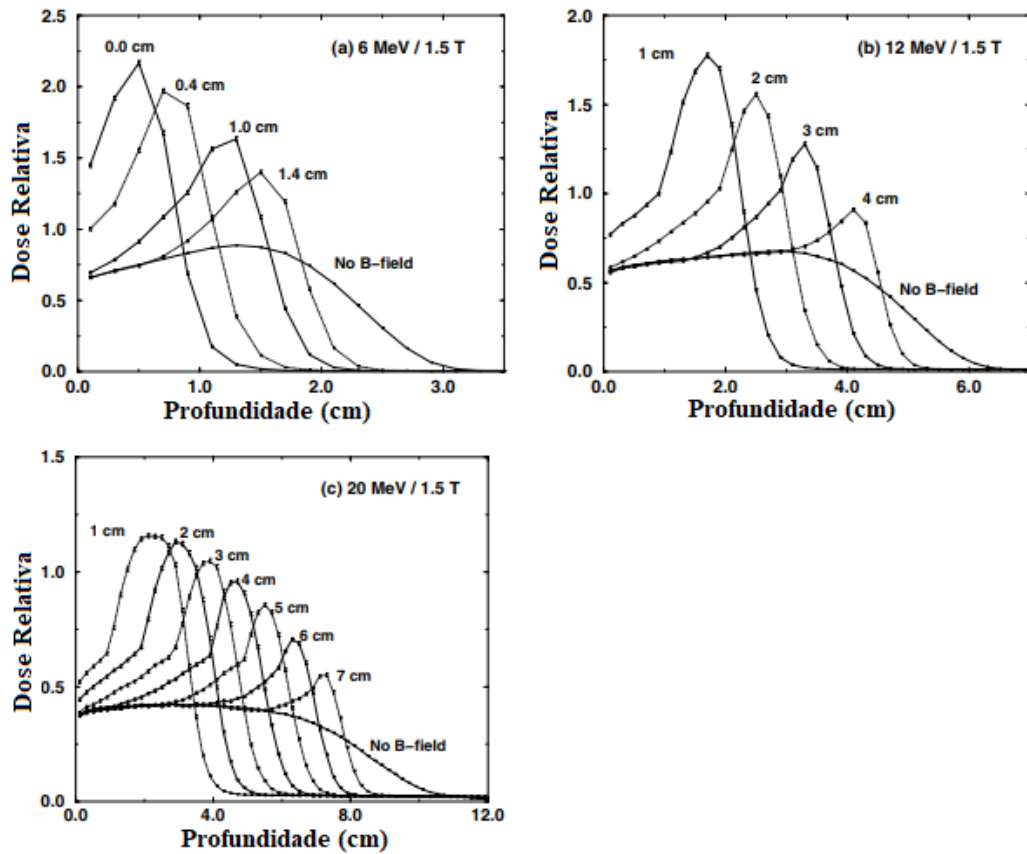


Figura 2.3 – Variação do pico da dose encontrada, para um campo de 1,5 T, por Lee e Ma (2000). As distâncias indicadas no gráfico PDP representam o ponto de início do campo magnético em Z.

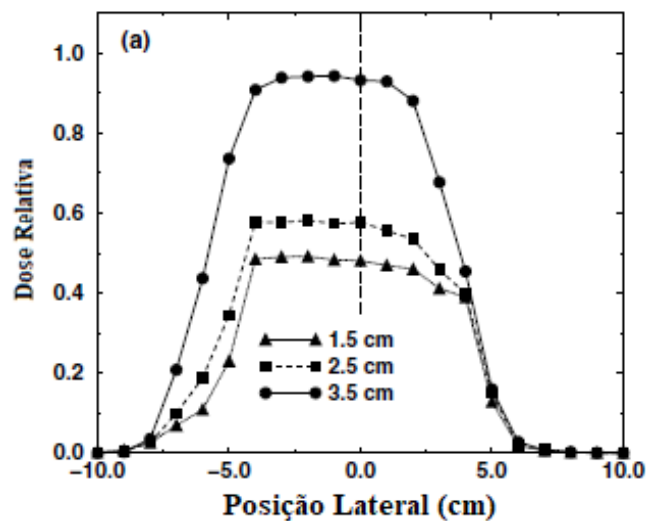


Figura 2.4 – Perfil da dose lateral para um feixe de 20 MeV sob ação de um campo de 1.5 T que se inicia na profundidade de 3 cm. Cada curva representa uma profundidade diferente avaliada para a construção do perfil.

Apesar de consistentes para fótons, são raros os trabalhos científicos desenvolvidos para feixes de elétrons. Assim, justifica-se a necessidade de produzir simulações considerando um feixe de elétrons, de maneira a reproduzir o experimento original.

A possibilidade de aplicação clínica dessas circunstâncias experimentais torna necessária a constatação de sua eficácia através de simulações e experimentos *in vitro*, a fim de determinar seu potencial de acoplamento aos tratamentos de radioterapia convencional.

3. ISSUES ON THE ELECTRON LINEAR ENERGY TRANSFER MODULATED BY MAGNETIC AND ELECTRIC FIELDS

Avelar^a M.C.D., Campos^b T.P.R., Castro^c T. H. L. G., Guimarães^d P. S. S

^{a, b} *Departamento de Engenharia Nuclear, Universidade Federal de Minas Gerais*

31270-901 Belo Horizonte, MG, Brazil

matheuscavelar@hotmail.com

tprcampos@yahoo.com.br

^{c, d} *Departamento de Física, Universidade Federal de Minas Gerais*

31270-901 Belo Horizonte, MG, Brazil

tulioganf@hotmail.com

pssg@fisica.ufmg.br

ABSTRACT

Ionizing radiation has been employed in conjunction with various clinical modalities for therapeutic purposes. Often, surgery, chemo and radiation therapies have been combined on the arsenal against cancer. Nontraditional techniques, as Tumor Treating Fields (TTF) that uses low-intensity variable electric fields, have also been employed for the treatment of brain tumors, such as Glioblastoma Multiforme (GBM), with promising results in reducing the harmful radio and chemotherapy effects, while maintaining the same tumor control rates. The combination of electromagnetic field and chemotherapy has already been part of clinical investigations; however, experimental and theoretical studies coupling electric and magnetic fields with high-energy electron radiotherapy are missing. Herein, a theoretical analysis involving the electron's LET in conjunction with static electric and magnetic fields (E, H) was addressed in order to investigate the relevance of the use of external electromagnetic fields in radiotherapy. The theoretical findings reinforce the possibility of application of the coupling of magnetic field with electron radiotherapy, opening a horizon for future experimental and clinical studies.

Keywords: Electrons, Electromagnetic, Fields, TTF.

3.1. INTRODUCTION

Cancer is a common name of a set of more than one hundred diseases, which have the neoplastic growth of cells, able to invade surrounding tissues and organs. The cancer cells tend to be overly aggressive and uncontrollable, which may develop solid tumors, infiltrate on neighboring tissues, and flow through lymphatic or vascular systems reaching distant organs or tissues in the body [1].

Glioblastoma Multiforme (GBM) is the most common type of glioma, a brain cancer. It accounts for approximately 15% of all primary brain tumors. This type of cancer starts in the

glial cells that give support to the neurons in the cortex. GBM patients have the poorest prognosis of all malignant brain tumor patients, with a median survival of about fourteen months [2]. Due to its fast growth and mortality, one can suppose that the conventional radiation therapy and chemotherapy do not work properly, which makes necessary the search for alternative treatment methods. One of them is a technique called Tumor Treating Fields (TTF). The TTF technique consists in the use of electromagnetic fields along with chemo or radiation therapy. In some places in the USA and Europe, there are hospitals testing the TTF using 200 kHz electric fields along with chemotherapy, which leads to a decrease in the progression rate and an increase in the overall patient survival [3, 4, 5, 6]. Therefore, GBM is the first kind of tumor to receive treatment based on the coupling of electromagnetic fields and radiation.

There are researchers studying the effects of magnetic fields in cancer cells to understand how they affect their properties. They addressed the nucleic acid productions and free radical pair's formation [7]; ATP levels [8]; effects of magnetic fields in proteins [9] and enzymes [10]; cells growth and viability [11], among other themes. The methodologies were applied using a great variety of static and dynamic electric and magnetic fields, in the order of few mT to 9 Tesla.

Yet, the combination of varying electric and magnetic fields together or high intensity static magnetic field on the radiation therapy is not very well understood. Therefore, there is the necessity of pursuing a theoretical model and follow a series of experiments using electromagnetic fields along with radiation therapy.

Let us define Linear Energy Transfer (LET) and Relative Biological Effectiveness (RBE). LET is the amount of energy that an ionizing particle transfers to the medium by unit of travelling distance. While RBE is the ratio of the amount of a relevant biological effect from the radiation in study to the same from the reference radiation of X-ray 200 kV, in equivalent conditions of absorbed dose on the human tissues. Both physical quantities, LET and RBE, are related as described in the literature [12], and depicted on Figure 3.1.

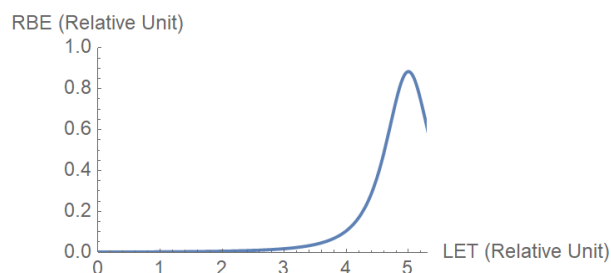


Figure 3.1 – Arbitrary representation of the RBE with dependence on LET, provided by data from literature [12].

Herein, the present goal is to investigate if the coupling of the electromagnetic fields and the high energetic electrons will change the LET and the RBE, under the hypothesis that the magnetic and electric fields will alter the trajectory of charged particles in the human tissue but not the collision phenomena. Therefore, energy loss and trajectory may be treated separately, and coupled by a correction factor.

3.2. MATERIALS AND METHODS

Primarily, the analysis of the particle's trajectory was described by its motion equations, following the determination of how the path may affect the LET calculated by the Bethe-Bloch's formula. The second step was to show whether there is a change in the LET values following the mathematical models and the computer simulations. The hypothesis was that the changes in LET drive us to affirm that the RBE is also changed due to the relation between the two quantities.

The effectiveness of the electron radiation on the tissue can be quantified by the absorbed dose on the tissue, which is the absorbed energy per mass unit (measured in Gray) in the material that absorbed such energy. The absorption is intrinsically linked with the electron's LET, which is related to the energy transferred to the tissue. The present model pursued the mathematical development of the electron stopping power modified by an arbitrary controlled magnetic field.

3.2.1. Motion Equations

Different of electric fields, magnetic forces do not change the kinetic energy of an electron. However, an exotic trajectory occurs if uniform magnetic and electric fields are present, permeating the medium in the r-direction and acting on a charged particle [13]. Suppose that an H vector in the x-direction and an external E vector in the z-direction are present. A charged particle is moving from the origin; what non-collision path will it follow?

The position and velocity of the particle at any time t can be described by the vectors:

$$\begin{aligned}\mathbf{r} &= (x(t), y(t), z(t)); \\ \mathbf{v} &= (\dot{x}, \dot{y}, \dot{z}); \\ \mathbf{a} &= (\ddot{x}, \ddot{y}, \ddot{z})\end{aligned}\tag{3.1}$$

Starting from Lorentz's force, applying Newton's second law, and separating the coordinates, the following differential equations are addressed:

$$\mathbf{v} \times \mathbf{H} = H\dot{z}\hat{\mathbf{y}} - H\dot{y}\hat{\mathbf{z}};$$

$$\mathbf{F} = Q(\mathbf{E} + \mathbf{v} \times \mathbf{H}) = Q(E\hat{\mathbf{z}} + H\dot{z}\hat{\mathbf{y}} - H\dot{y}\hat{\mathbf{z}}) = m\mathbf{a} = m(\ddot{x}\hat{\mathbf{x}} + \ddot{y}\hat{\mathbf{y}} + \ddot{z}\hat{\mathbf{z}}) \quad (3.2)$$

Separating the y and z coordinates, the differential equations are found:

$$\ddot{x} = 0, \ddot{y} = \omega\dot{z}; \ddot{z} = \omega\left(\frac{E}{H} - \dot{y}\right); \omega \equiv \frac{QH}{m} \text{ (cyclotron frequency)} \quad (3.3)$$

This is a coupled differential equation system. The solution is:

$$\begin{aligned} x(t) &= C_1 + C_2t; \\ y(t) &= \frac{1}{\omega}[C_4\sin(\omega t) - C_6\cos(\omega t) + C_6] + \left(\frac{E}{H}\right)t + C_3; \\ z(t) &= \frac{1}{\omega}\left[C_4\cos(\omega t) - C_6\sin(\omega t) - C_4 + \frac{E}{H}\right] + C_5 \end{aligned} \quad (3.4)$$

Consider a particle starting from the origin with an initial speed $\mathbf{v}_0 = (\dot{x}_0, \dot{y}_0, \dot{z}_0)$. These initial conditions determine the constants C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 and C_6 .

$$C_1 \equiv 0; C_2 \equiv \dot{x}_0; C_3 \equiv 0; C_4 \equiv \frac{Hy_0 - E}{H}; C_5 \equiv -\frac{E}{H\omega}; C_6 \equiv \dot{z}_0 \quad (3.5)$$

3.2.2. Energy loss per unit of unidirectional length

Based on the Bethe-Bloch's equation [14, 15], the energy loss per unit of length, in the arbitrary x-direction is:

$$-\frac{dE}{dx} = K \frac{Z z^2}{A \beta^2} \left[\frac{1}{2} \ln \left(\frac{2m_e \gamma^2 c^2 \beta^{2W_{max}}}{I^2} \right) - \beta^2 - \frac{\delta(\beta\gamma)}{2} \right] \quad (3.6)$$

Where:

$$K = 2\pi N_A r_e m_e c^2$$

$N_A =$ Avogadro's number;

$r_e =$ classic electron radius;

$m_e =$ electron mass;

$c =$ speed of light;

$\beta =$ relative velocity $= \frac{v}{c}$;

$\gamma =$ Lorentz Factor $= (1 - \beta^2)^{-\frac{1}{2}}$;

$z =$ Atomic number of incident particle, -1 for electrons and 1 for positrons;

$M =$ Mass of incident particle, m_e for electrons;

$Z =$ atomic number of medium;

$A =$ mass number of medium;

$I =$ mean excitation energy;

$\delta =$ density correction;

And,

$$W_{max} = \frac{2m_e \gamma^2 c^2 \beta^2}{\left[1 + 2\gamma m_e + \left(\frac{m_e}{M}\right)^2\right]} \quad (3.7)$$

In which W_{max} is the maximum energy transfer per collision, and v is the module of the velocity.

Taken the motion equation, Eq. 3.4, it is possible to calculate the amount of loss dE into the differential path, dr , on the helical trajectory. Here, the assumption was that collisions might not remove the particles from the helical trajectories imposed by the E and H fields. In order to generalize Eq. 6, in a 3-dimensional motion and obtain an analytical and simplified expression for dr , the following relations are applied:

$$r = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2} \rightarrow \frac{dr}{dx} = \frac{\dot{x}_0 t}{\sqrt{x^2 + y^2 + z^2}} \rightarrow dx = dr \frac{\sqrt{x^2 + y^2 + z^2}}{\dot{x}_0 t} \quad (3.8)$$

$$dx = dr C_F \quad (C_F \equiv \text{correction factor}) \quad (3.9)$$

Where C_F is defined as:

$$C_F \equiv \frac{\sqrt{x^2 + y^2 + z^2}}{\dot{x}_0 t}$$

$$= \frac{1}{\dot{x}_0 t} \left\{ 2 \left(\frac{H\dot{y}_0 - E}{H\omega} \right)^2 + \left(\frac{\dot{z}_0}{\omega} \right)^2 + 2 \left(\frac{\dot{z}_0}{\omega} \right)^2 \frac{Et}{H} + \left(\frac{Et}{H} \right)^2 + \dot{x}_0^2 t^2 + \left(\frac{\dot{z}_0}{\omega} \right)^2 \cos(2\omega t) \right.$$

$$- 2 \frac{\dot{z}_0}{\omega} \left(\frac{H\dot{y}_0 - E}{H\omega} \right) \sin(2\omega t) + \left[4 \frac{\dot{z}_0}{\omega} \left(\frac{H\dot{y}_0 - E}{H\omega} \right) + 2 \left(\frac{H\dot{y}_0 - E}{H\omega} \right) \left(\frac{E}{H} \right) \right] \sin(\omega t)$$

$$\left. + \left[\left(\frac{H\dot{y}_0 - E}{H\omega} \right)^2 + \frac{\dot{z}_0}{\omega} \left(\frac{Et}{H} - \frac{\dot{z}_0}{\omega} \right) \right] \cos(\omega t) \right\}^{\frac{1}{2}} \quad (3.10)$$

The Bethe-Bloch's formula, considering the presence of uniform electric and magnetic fields, becomes, by replacing the dx value given on the Eq. 9 on the Eq. 6:

$$-\frac{dE}{dr} = C_F K \frac{Z z^2}{A \beta^2} \left[\frac{1}{2} \ln \left(\frac{2m_e \gamma^2 c^2 \beta^{2W_{max}}}{I^2} \right) - \beta^2 - \frac{\delta(\beta\gamma)}{2} \right] \quad (3.11)$$

It is important to observe that the equation is now relative to dr taken the direction of the motion trajectory in x , dx .

3.3. RESULTS AND DISCUSSION

3.3.1. Motion Trajectories

Let us simulate the motion equations, depicted in Eq. 3.4, for the particle's path of a particle with mass m_e and charge e , in a 15 T magnetic field (H), and a 1000 N/C electric field (E). It is possible to observe the helical motion around a straight line along the x-axis, like the cycloid motion that occurs in two-dimensions if the particle is initially at rest. Figure 3.2 shows the descriptive particle motion.

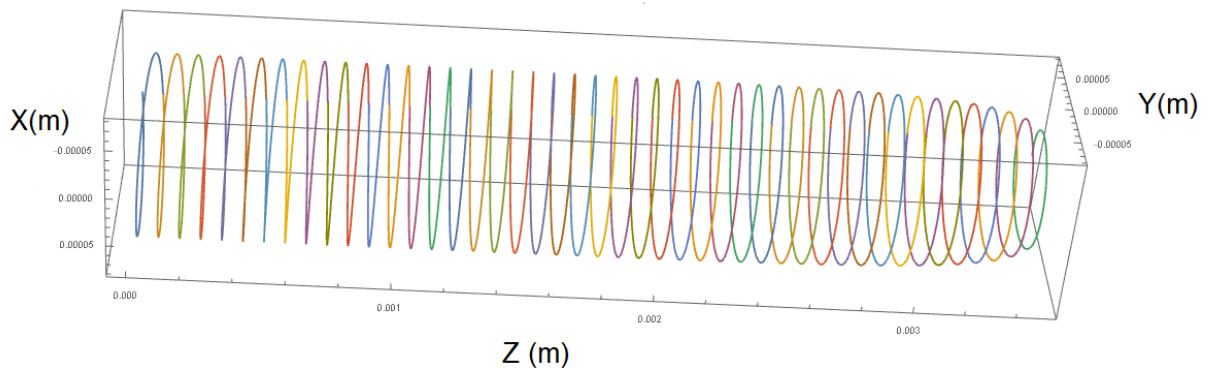


Figure 3.2 – Part of a 5 MeV particle helical motion when modulated by a 15 T magnetic field and a 1000 N/C electric field, in water, with an arbitrary and positive initial direction that is non-parallel to H (z-axis).

3.3.2. Energy Loss per Unit of Length per unit of trajectory

We have considered a unique unidirectional trajectory, without dispersions, or angular changes in the direction of the particle after collision. The value of the correction factor, observed on the Eqs. 3.9, 3.10 and 3.11, depends on the three velocity coordinates, which will depend on the initial motion direction. In the example depicted on Fig. 3.2, considering a speed of $0.9957c$ that corresponds to a 5 MeV energy, a time of interaction in the order of 3.5 ps, a 15 T magnetic field and a 1000 N/C electric field, the theoretical correction factor is 1.03137. This value is greater than 1, indicating an increase of the LET by 3,1% in this case. Indeed, such value depends only on the value of the H and E fields, and the mass and charge of the incident particle (Eq. 3.10). In addition, it is not related to the density effect of the material (Z^2). H and E have no uncertainty because both are theoretical input values; the mass and energy of the

electron have both very small uncertainties; for these reasons the theoretical uncertainty of C_F can be assumed as negligible.

3.3.3. Analysis of the LET and RBE

The Relative Biological Effectiveness (RBE) is directly proportional to LET, until a maximum point, as depicted in Fig. 3.1. The LET is calculated by the collision dE/dx , which is the same used in Bethe-Bloch's formula observed on Eq. 3.6. In the presence of the magnetic and electric fields, such parameters will be changed, as shown by the correction factor obtained on Eq. 3.10. If the LET is increased by 3% (using the values given above), it will cause a slight change on the RBE as well, since both quantities are related.

Our assumption of a helical motion all over the path may not be supported for the full domain of electrical energy and magnetic and electric fields. It is a challenge to follow the charged particle trajectory on a long range into the tissue, since collisions change the direction of the velocity in relation to the H and E fields, altering the forces caused by the electric and magnetic fields. Therefore, the changes in LET will be randomly follow the changes in the directions after collisions. A Monte Carlo code shall be addressed to study the charged particle motion and collisions in the medium, in which magnetic and electric fields are present, predicting particles motion and collisions in non-uniform E and H fields.

In the example presented herein, the energy deposition per unit of path will be greater than its value without the magnetic field, slightly increasing the LET on the tissue by about 3% of its magnitude and decreasing the length of the trajectory (obtained directly using the Eq. 3.10 and the Eq. 3.11). The result refers to the theoretical analysis of LET under static electric and magnetic fields. Future experiments may confirm its relevance on real human tissue.

3.4. CONCLUSION

The findings demonstrated that the energy loss in function of the path length, expressed by Bethe-Bloch's equation, assumes different values according to the presence of electric and magnetic fields.

In addition, it is possible to affirm that a change on the LET, by an insertion of external magnetic and electric fields, will lead to a change in the RBE due to their close relation, depicted by Fig. 3.1. Indeed, it is necessary to confirm whether the changes are relevant or not to real biological systems through *in vitro* experiments.

The *in vitro* experiments shall be addressed soon, based on the Semiconductor Physics Lab (Physics Department – ICEX/UFMG) and in the Radiobiology Lab (Nuclear Engineering Department – EE/UFMG). A superconducting magnet shall provide the magnetic field intensity. The B value, and both the cell culture type and the radioactive source intensity are yet to be chosen.

This model and the incoming experiments shall be addressed on the radiotherapy field, to provide reliable data to support the combined use of the conventional electron therapy and electromagnetic fields.

REFERENCES

- [1] What is the cancer? Available at: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Last accessed 10 Jun. 2019;
- [2] Glioblastoma Multiforme. Available at: <https://www.hospitalinfantilsabara.org.br/sintomas-doencas-tratamentos/glioblastoma-multiforme/>. Last accessed 10 Jun. 2019;
- [3] H. GOLLA, M. AHMAD, M. GALUSHKO, J. HAMPL. Glioblastoma multiforme from diagnosis to death: a prospective, hospital-based, cohort, pilot feasibility study of patient reported symptoms and needs. **Support Care Cancer**, v. 22, p. 3341-3352, 2014;
- [4] R. STUPP MD, S. TAILLIBERT MD, A. KANNER MD, S. KESARI. Maintenance Therapy with Tumor-Treating Fields plus Temozolomide vs. Temozolomide Alone for Glioblastoma - A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 314, p. 2535-2543, 2015;
- [5] G. SHENOUD; L. SOUHAMI; K. PETRECCA *et al.* A phase 2 trial of Neoadjuvant Temozolomide followed by Hypofractionated Accelerated Radiation Therapy with Concurrent and Adjuvant Temozolomide for Patients with Glioblastoma. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 97, p. 487- 494, 2017;
- [6] D. FABIAN; M. P. G. P. EIBL; I. ALNAHHAS *et al.* Treatment of Glioblastoma (GBM) with the Addition of Tumor Treating Fields (TTF): A Review. **Cancers**, v. 11(2), p. 174-186, 2019;
- [7] F. S. BARNES, B. GREENBAUM. The Effects of Weak Magnetic Fields on Radical Pairs. **Bioelectromagnetics**, v. 36, p.45-54, 2015;
- [8] D. WANG, Z. WANG, L. ZHANG, Z. LI. Cellular ATP Levels are Affected by Moderate and Strong Static Magnetic Fields. **Bioelectromagnetics**, v. 39, p. 352-360, 2018;

- [9] A. R. JONES. Magnetic field effects in proteins. **Molecular Physics**, v. 114, p. 1691-1702, 2016;
- [10] A. WASAK, R. DROZD, D. JANKOWIAK, R. RAKOCZY. Rotating magnetic field as tool for enhancing enzymes properties - laccase case study. **Scientific Reports**, v. 9, p. 3707-3716, 2019;
- [11] I. KHODARAHMI, H. MOBASHERI, MASOUMEH FIROUZI. The effect of 2.1 T static magnetic field on astrocyte viability and morphology. **Magnetic Resonance Imaging**, v. 28, p. 903-909, 2010;
- [12] Radiobiology Basics – RBE, OER, LET. Available at: <https://indico.cern.ch/event/205479/contributions/399005/attachments/313322/437341/Radiobiology.pdf>. Last accessed 01 Sep. 2020;
- [13] D. J. GRIFFITHS. **Introduction to Electrodynamics**, 4th ed. São Paulo: Pearson, 2013;
- [14] Particle Interactions in Particle Detectors – CERN Indico. Available at: https://indico.cern.ch/event/294651/contributions/671929/attachments/552041/760669/DeImastro_ESIPAP2014_3.pdf. Last accessed 10 Jun. 2019;
- [15] Passage of particles through matter – PDG. Available at: <http://pdg.lbl.gov/2009/reviews/rpp2009-rev-passage-particles-matter.pdf> Last accessed 10 Jun. 2019.

4. CRESCIMENTO E VIABILIDADE DE MDAMB-231 EXPOSTA A CAMPOS MAGNÉTICOS ESTÁTICOS DE 5, 10 E 15 T

RESUMO

Com o avanço dos métodos de diagnóstico e tratamento, novas possibilidades surgem do ponto de vista experimental. As técnicas já tradicionalmente empregadas em tratamentos como os do câncer ganham aparatos mais modernos que possibilitam o uso de técnicas complementares: é o caso da radioterapia. Com o advento dos MRI-LINAC, a radioterapia passa a ter um campo magnético acoplado a ela durante a irradiação do paciente, visando acompanhar os órgãos irradiados em tempo real através do uso da ressonância magnética. Isso levanta o questionamento radiobiológico: o uso de campos magnéticos, conjugados à radiação ou não, poderia causar alterações no tratamento do câncer? Em busca de tais resultados, o experimento descrito nesse trabalho foi idealizado para ser feito primeiramente sem radiação e buscando entender como o campo magnético por si só afeta o comportamento das células de uma neoplasia específica de adenocarcinoma de mama – MDAMB-231. Resultados mostram vestígios de que o uso de altos campos magnéticos estáticos (CMEs) pode causar alteração na taxa e no padrão de crescimento em campos muito altos, mas sem alteração visível em seu padrão de crescimento e formato das células.

4.1. INTRODUÇÃO

A medicina proporciona métodos complementares de diagnóstico empregando campos magnéticos estáticos e pulsados. A ressonância magnética nuclear (RMN) gera imagens anatômicas utilizando um campo magnético estático em máquinas comerciais com intensidade de 1.5 T a 5 T, acopladas a emissores e receptores de radiofrequência. RMN explora o fenômeno físico de precessão de Larmor para produzir imagens de alta resolução do corpo humano através da emissão de prótons em movimento de precessão induzido pela perturbação do momento magnético nuclear [1]. Há estudos clínicos de RMN com equipamentos de até 8 T [2], entretanto, o conhecimento dos efeitos da RMN no ser humano em campos superiores ainda é incompleto.

Por sua vez, a técnica *Tumor Treating Fields* (TTF) faz uso de pulsos de campos elétricos e magnéticos em baixa frequência, como *booster* ao tratamento quimioterápico em câncer cerebral. TTF apresentou respostas clínicas otimistas para pacientes com Glioblastoma

Multiforme (GBM) [3, 4, 5, 6, 7]. Assim, é possível afirmar que existem aplicações biomédicas de campos eletromagnéticos em todo o seu espectro e intensidade.

Há uma série de estudos indicando alterações nas propriedades biológicas após exposições a campo elétrico e magnético, como: orientação dos componentes intracelulares [8, 9, 10, 11]; ácidos nucleicos e expressão gênica [12, 13, 14]; morfologia celular [15, 16, 17]; viabilidade celular [17]; metabolismo de cálcio [18, 19, 20]; efeitos nas membranas e canais [21, 22, 23]; formação de pares de radicais [24]; níveis de ATP [25]; efeitos em proteínas e enzimas [26, 27]; crescimento; entre outros. Tais autores usam uma variedade de campos magnéticos estáticos e variáveis, indo da ordem de frações de mT a 9 T. Nestes estudos, foi observado que o maior campo magnético aplicado foi de 9 Tesla, não havendo informações para campos superiores. Há ausência de dados sobre efeitos biológicos em campos de 10 a 15 Tesla. O quadro abaixo resume alguns estudos anteriores envolvendo alterações moleculares, celulares e teciduais *in vitro* e *in vivo* a campos magnéticos estáticos.

Organela/Propriedade Estudada	Metodologia	Sujeito	Achados principais	Autores
Orientações de células e componentes intracelulares magnéticos (como hemoglobinas) e não magnéticos (como osteoblastos)	Exposição a campo variável entre 1 e 10 T com exposição variável	Eritrócitos, células musculares, hemoglobinas, DNA, lipídeos, osteoblastos, células da glia, fibrilas de colágeno <i>in vitro</i>	Partículas com propriedades magnéticas (hemoglobinas e metemoglobinas em eritrócitos) se alinham ao campo devido ao torque causado por H ; os demais não	Higashi et al., 1993; Emura et al., 2001; Kotani et al., 2002; Eguchi et al., 2003
Ácidos nucleicos e expressão gênica	Exposição a campos magnéticos entre ~5 mT e 37 T por períodos de tempos entre minutos, horas e dias	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella enteric</i> , <i>Drosophila melanogaster</i> , <i>Vicia faba</i> , neurônios de ratos e fibroblastos de embrião humano <i>in vitro</i>	Não foram constatados efeitos no DNA bacteriano ou na expressão gênica dos fibroblastos humanos; aberrações cromossômicas foram mais abundantes nos neurônios de rato e nas <i>Vicia faba</i> ; diferentes genes apresentam diferentes mudanças na expressão após interação com o mesmo campo	Ji et al., 2009; Zhang et al., 2003; Amara et al., 2007
Morfologia celular	Exposição a campos magnéticos entre 6 mT e 2,1 T e tempo de exposição variado	<i>Fusarium culmorum</i> , neurônios humanos, células U937 <i>in vitro</i> ; astrócitos de rato <i>in situ</i>	Neurônios apresentaram mudanças em seu agrupamento, formando padrões; <i>Fusarium culmorum</i> apresentou alterações morfológicas em vacúolos, estruturas lipídicas e desorganização de organelas; variações no citoesqueleto de células U937 causadas pela variação de $[Ca^{2+}]$ e distribuição de	Pacini et al. (1999); Albertini et al. (2003); Khodarahmi et al. (2010)

			F-actina; sem alterações morfológicas nos astrócitos.	
Metabolismo de cálcio	Exposição a campos magnéticos entre 6×10^{-4} T e 5 T e tempo de exposição variado	Macrófagos e fagócitos humanos, células PBMC, células cardíacas progenitoras <i>in vitro</i>	Foi constatado o aumento de influxo de íons Ca^{2+} através da membrana celular	Prina-Mello et al., 2005; Belton et al., 2008; Bekhite et al.
Propriedades das membranas e canais celulares	Exposição a campos magnéticos entre 10 mT e 1,2 T por curtos intervalos de tempo (ordem de segundos)	Adenocarcinoma de mama, neurônios sensoriais, diversas células felinas e bacterianas <i>in vitro</i> ; membranas fosfolipídicas artificiais	Ainda não há consenso nos diversos estudos acerca do tema	McLean et al. (1995); Wang et al. (2014); Schwartz (1979)
Formação de pares de radicais no estado S e T	Exposição a micro campos magnéticos entre 0,01 e 0,1 μ T	Mastocitoma canino <i>in vitro</i>	É sugerido que a exposição pode aumentar a ocorrência de radicais livres em um organismo sob ação de outros fatores prejudiciais externos	BARNES, F. S.; GREENBAUM, B.
Níveis de ATP disponíveis em meio intracelular	Exposição a campos magnéticos entre 0,26 e 9 T por 3 h e 6h	8 tipos células cancerosas de humanos e 3 de ratos; 2 tipos de células sadias <i>in vitro</i>	Campos de baixa intensidade causam a diminuição no ATP disponível, enquanto para 9 T foi observado um aumento, avaliado em diversas culturas <i>in vitro</i> .	WANG, D. <i>et al.</i>
Efeitos em enzimas	Exposição à Ressonância Magnética com frequência entre 10 e 50 Hz	Lacase <i>in vitro</i>	Foi constatado um aumento no poder catalisador da enzima (até 10%), sem prejudicar sua estabilidade química, devido aos campos externos	WASAK, A. <i>et al.</i>
Viabilidade e crescimento celular	Exposição a um campo magnético estático de 2,1 T por 72 h	Astrócitos <i>in vitro</i>	Não foram detectadas alterações na viabilidade, mas mudança morfológica não significativas	KHODARAHMI, I. <i>et al.</i>

Tabela 4.1 – Síntese de algumas pesquisas que buscam estudar efeitos biológicos induzidos por campos magnéticos.

O presente artigo tem o objetivo de avaliar a resposta de células cancerosas em modelo *in vitro* de adenocarcinoma de mama (linhagem MDAMB-231) a campos magnéticos estáticos de 5 T a 15 T, buscando entender possíveis alterações no crescimento e na viabilidade celular. A justificativa baseia-se na ausência de informações dos efeitos biológicos a altos campos magnéticos, superiores a 9 Tesla.

4.2. MATERIAIS E MÉTODOS

4.2.1. Materiais

Para cultivo de células foram empregados: culturas de células de adenocarcinoma de mama humana: linhagem MDAMB-231 (NRI); frascos T-25; Eppendorfs 2 mL; meio de cultura RPMI-1640 Sigma-Aldrich; Soro Fetal Bovino Cultilab; Tripsina/EDTA 10% Cultilab; antibiótico e antimicótico 1% penicilina e estreptomicina; tubos Falcon 15 mL; centrífuga com velocidade variável; incubadora de CO₂; microscópio invertido Coleman; e câmera fotográfica.

Na geração do campo magnético foram empregados: magneto supercondutor (Laboratório de Física de Semicondutores, Universidade Federal de Minas Gerais) composto de uma bobina supercondutora, imersa em hélio líquido e com capacidade para campos de até 17 T; nitrogênio líquido; e hélio líquido;

4.2.2. Métodos

4.2.2.1. Procedimentos no Magneto Supercondutor

O magneto é constituído de cilindros sobrepostos compondo as seguintes camadas, da camada mais externa para a mais interna: espaço de vácuo externo (1); jaqueta de nitrogênio (2); espaço de vácuo interno (3); criostato, contendo hélio líquido (4); e *insert*, que é o espaço onde se insere a amostra com a ajuda de uma haste (5).

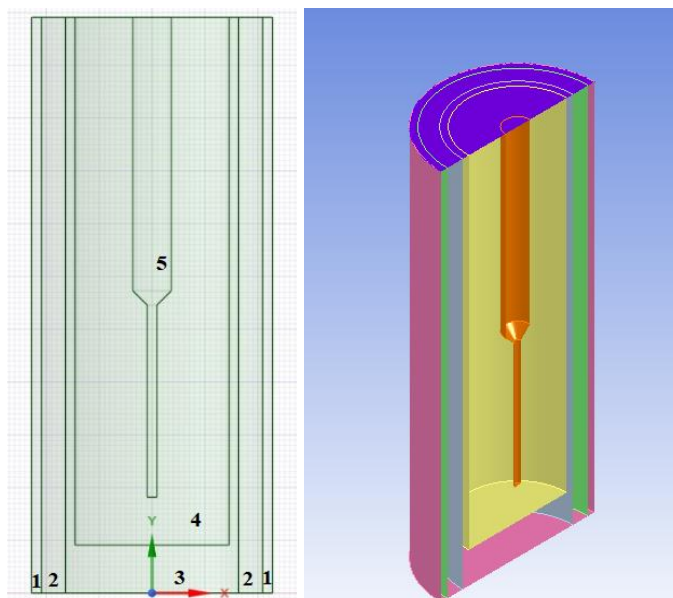


Figura 4.1 – Esquema Simplificado do Magneto, feito com o software *SpaceClaim*®

Para operação, foi necessário efetuar vácuo nos dois containers do magneto - no criostato (CC, 4) e no contêiner de inserção (CI), ou insert (5). Após purga, o CC e CI foram preenchidos com gás, deixando levemente pressurizado. Então, encheu-se de nitrogênio líquido o espaço de hélio. Este procedimento foi realizado lentamente, conferindo sempre a temperatura nos resistores posicionados ao longo do comprimento do magneto, cujas resistências são dependentes da temperatura. Prosseguiu-se fazendo vácuo no tubo de transferência de hélio ($P < 10^{-5}$ mbar) e esperou-se que o nitrogênio contido no espaço de hélio evaporasse, o que ocorre em aproximadamente em 12 horas; ou, em um tempo suficiente para que o criostato entre em equilíbrio térmico a 77 K. Então, soprou-se o nitrogênio líquido remanescente com gás de nitrogênio. Foi necessário ter extremo cuidado de não deixar qualquer quantidade de nitrogênio líquido no CC. Depois, a jaqueta de nitrogênio foi preenchida com nitrogênio líquido e purgou-se novamente o CC e o CI com gás hélio. Este procedimento foi repetido três vezes, deixando levemente pressurizado com gás. Durante esse processo, a válvula agulha (um capilar que liga o CC e CI) foi conferida, certificando que não estivesse obstruída, e que houvesse passagem de hélio de um espaço para o outro. Após essa etapa, transferiu-se o hélio líquido. Este processo foi feito de forma lenta a fim de evitar a sobrecarga do reservatório de hélio.

Com o nível de hélio e de nitrogênio próximos de 100%, a fonte de potência do magneto foi acionada. O modo de varredura inicial foi o “modo de treinamento”, no qual o magneto realizou o aumento do campo magnético de 0 T a 15 T com uma velocidade programada. Após, retornou-se a 0 T. Desta forma, o magneto ficou pronto para ser utilizado. Uma vez funcionando, foram repostos o hélio e nitrogênio líquido quando necessário.

4.2.2.2. Preparação Para Medidas e Execução do Experimento

As amostras biológicas foram mantidas a temperatura de 37°C. O CI se encontra envolto por um criostato. Em geral, o CI atinge uma temperatura próxima de 4 K. Para mantê-lo aquecido, utiliza-se um aquecedor (*heater*), que se encontra na haste utilizada para posicionar a amostra no interior da CI, soprando gás hélio aquecido sobre a amostra.

Utilizando uma válvula agulha, coletou-se uma quantidade de hélio do CI. Esta quantidade de hélio é levada para o fundo da CI, onde é circulado por um aquecedor (*heater*) que produzirá o gás hélio quente. Com isso, é criado um fluxo de gás hélio subindo pela CI e aquecendo o espaço onde se encontra a amostra. Com o auxílio de uma bomba de vácuo ligada

na extremidade do CI, o gás hélio é extraído e mantido fluindo. Foi necessário esperar, no mínimo 1 hora, até a CI fosse aquecida pelo gás. Devido ao imenso gradiente de temperatura, não é possível manter todo o volume do CI em temperatura alta e apenas um pequeno volume, em volta da posição da amostra, foi aquecido. Depois, inseriu-se a haste de posicionamento da amostra com a amostra bem fixada e ligou-se o aquecedor (*heater*) da haste.

A temperatura foi controlada usando dois sensores de temperatura. Um fixo no CI, integrado no painel do controlador do magneto, e um sensor preso na haste, exatamente na posição da amostra. Um programa de coleta de dados foi utilizado para coletar os valores de temperatura em função do tempo do segundo sensor. Por fim, o magneto foi inicializado com o campo desejado e o experimento foi acompanhado regularmente durante toda a exposição da amostra.

4.2.2.3. Cultivo Celular

Células MDA-MB-231, adenocarcinoma de mama de origem do ATCC (USA), congeladas do banco de células cancerosas do NRI (Núcleo de Radiações Ionizantes) foram empregadas no experimento. As células MDA-MB-231 foram descongeladas e semeadas em frascos T-25, com 5 mL de meio completo, com concentração de 1×10^6 células/mL. O meio completo foi constituído de RPMI-1640 (Sigma-Aldrich), 10% de soro fetal bovino (SFB, *Cultilab*), antibiótico e antimicótico 1% de penicilina/estreptomicina. As culturas foram mantidas em incubadora de CO₂ a 37° C até atingir 80% de confluência, mantendo o crescimento celular, e acompanhado o crescimento através da microscopia invertida a cada 24 h. Quando necessário, os frascos foram repicados em duas alíquotas nos tubos experimentais e preenchidos com meio de cultura fresco [13]. Quatro frascos T-25 foram cultivados até confluência.

4.2.2.4. Preparação das Amostras

Células confluentes de frasco T-25 foram colocadas em suspensão com adição de tripsina/EDTA 10% (*Cultilab*). O conteúdo foi transferido para tubos Falcon 15 mL, centrifugados, retirado o sobrenadante, lavadas com tampão fosfato, centrifugados novamente, e o pellet de células re-suspendido em 4 mL meio RPMI ausente de SBF. Então, o conteúdo foi dividido e transferido para quatro eppendorfs de 2 mL, compondo as amostras controle e experimentais. Um valor de $5 \cdot 10^5$ células foi semeado por frasco. As preparações das amostras

foram repetidas, para obtenção do número necessário de frascos para o experimento, preservando os tempos para os experimentos.

4.2.2.5. Organização dos Grupos

Os experimentos foram feitos em duplicada, em dias distintos. Foram separados quatro frascos de eppendorfs de 2 mL, um controle e outros três experimentais, com réplicas. Todas as amostras foram submetidas às mesmas condições de temperatura, volume e pressão, e reproduzindo as condições de transporte e inserção no magneto. As amostras, contidas nos eppendorfs, foram submetidas a exposição de campos magnéticos de 0 T (controle), 5 T (grupo GM5), 10 T (GM10), e 15 T (GM15).

4.2.2.6. Exposição ao Campo Magnético

Os tubos eppendorf foram transferidos, um por vez, para o Laboratório de Física de Semicondutores (UFMG) e foram inseridos no magneto. Os frascos foram expostos ao campo magnético por doze horas, para cada campo pré-estabelecido, e mantidos neste período a uma temperatura controlada de aproximadamente 303 K. A amostra controle foi também posicionada dentro do magneto para atender as mesmas condições de temperatura e pressão, mas sem a incidência de campo magnético (bobina desligada e outros sistemas funcionando).

4.2.2.7. Estabilização e Preparação dos Frascos para Análise

Após exposição ao campo magnético, as amostras do controle e experimentais foram transferidas para o laboratório de radiobiologia (NRI) e colocadas em incubadora para estabilização por 12 h. O conteúdo das amostras controle e experimentais foi transferido novamente para frascos T-25, separadamente, preservando a confluência inicial após divisão de ~40%. As amostras, inicialmente em suspensão, após as 12 h foram visibilizadas em microscopia invertida, verificando a aderência e a distribuição aleatória das células espaçadas no fundo do frasco. Os frascos foram mantidos em incubadora de CO₂ a 37°C.

4.2.2.8 Análise de Crescimento e não Destrutiva

Os frascos T-25 foram retirados da incubadora, em períodos pré-estabelecidos e analisados por microscopia invertida (Coleman), com sistema fotográfico acoplado, em cinética temporal. Uma malha retangular foi adotada para leitura dos campos microscópicos. Foram feitos registros fotográficos digitais de campos pré-estabelecidos na malha.

Foram feitos registros fotográficos sequenciais, com aumento de 400x de cada campo selecionado e em cada frasco T-25. Os registros fotográficos foram coletados e colocados em ordem temporal pós exposição para cada grupo GC e GM. Através do programa *ImageJ*® foram obtidas informações da contagem das células em cada campo, de cada frasco, para a análise do crescimento.

As análises foram feitas em cinética temporal com intervalos de: 12; 24; 48; e 96 horas após a exposição. Contagens médias e incertezas foram obtidas para cada campo nas imagens e digitalizadas, na forma de um gráfico, para comparação posterior.

O método de contagem de células por campo microscópico foi adotado para estimar o crescimento celular; e não o método do Ensaio de MTT. O método MTT se baseia na redução do brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio - um sal solúvel em água que forma cristais insolúveis - causada pela atividade metabólica celular ligada aos compostos: dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADH); fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADPH) [28]. Isso torna o método destrutivo, sendo necessária a criação de várias amostras para análise ao invés de uma só, como feito aqui.

4.2.2.9. Análises Morfológicas

A análise morfológica de cada amostra foi feita pela análise visual em imagens geradas em microscopia inversa em aumento de 400x em campos aleatórios tomados nos frascos T-25 nos tempos estabelecidos. Buscou-se identificar as alterações no formato das células, bem como a presença de padrões diferenciados no crescimento.

4.2.2.10. Análise Estatística

As células foram contadas com o auxílio do software ImageJ® em cada uma das amostras registradas fotograficamente. Procedeu-se então o registro dos valores obtidos no software Microsoft Excel® para o cálculo da contagem média e do desvio padrão das amostras. Em seguida, foi confeccionado um gráfico com os valores calculados para a comparação das amostras.

Pela quantidade das amostras fotográficas disponíveis e a qualidade das imagens, somente foi possível um registro confiável para o intervalo de 12 horas após a exposição ao campo magnético. No intervalo descrito, foram analisadas imagens para todos os grupos do experimento.

4.3. RESULTADOS

4.3.1. Crescimento após 12 horas da exposição

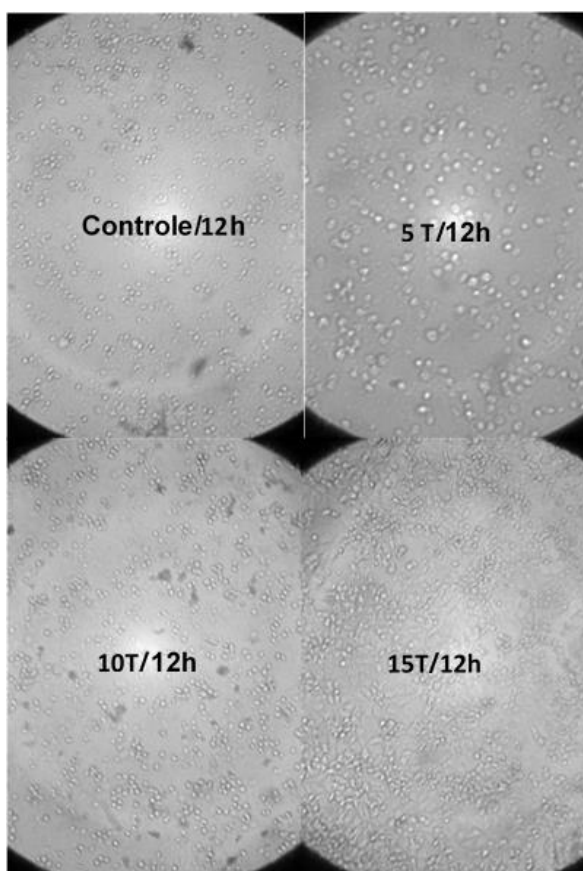


Figura 4.2 – Campos microscópicos, com células expostas a 0 (Controle), 5 T, 10 T e 15 T, respectivamente, após 12 h da exposição.

Foram utilizadas as imagens fotográficas de 12 h após a exposição para a contagem do número médio de células por campo, devido a dois fatores: é o intervalo mais abundante de registros fotográficos; as células expostas a 15 T atingiram a confluência muito rapidamente, dificultando o registro e a contagem para o intervalo seguinte, tornando os dados imprecisos.

As contagens médias de células e seus desvios (calculados pelo Excel) por campo óptico microscópico, tomando todos os registros fotográficos a 12h, foram 723 ± 94 , 768 ± 168 , 823 ± 80 , 2236 ± 611 , respectivamente para controle (0 T), 5 T, 10 T e 15 T. A Figura 4.3 apresenta um histograma das contagens celulares em função dos campos magnéticos, tomados 12 h após a exposição. Não houve diferença estatística significativa entre as amostras controle com as amostras submetidas a 5 T e 10 T, a 12 h; entretanto, há diferença significativa entre os dados do controle, 5 T e 10 T em relação a amostra exposta a 15 T.

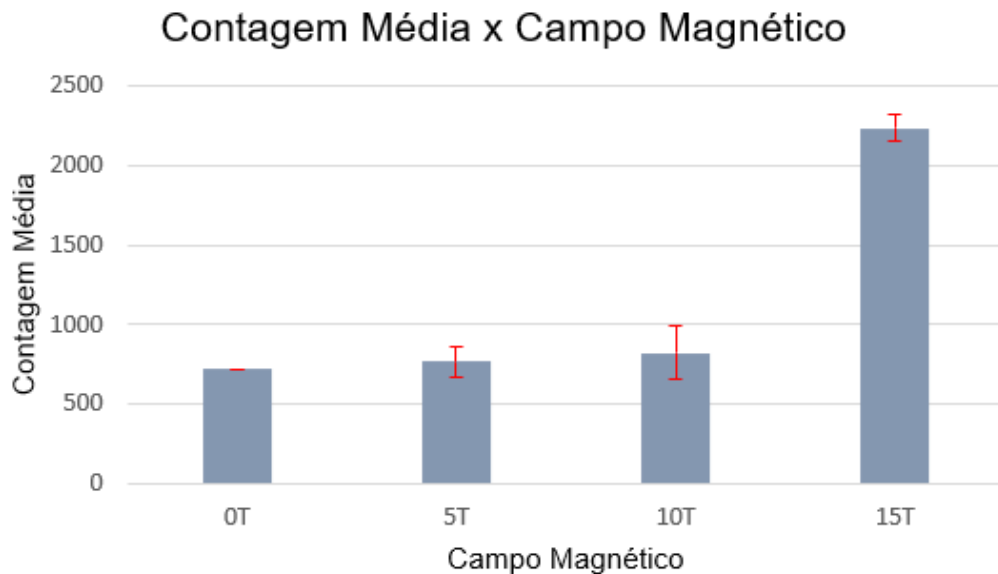


Figura 4.3 – Contagem média de células por campo óptico microscópicos do controle e das exposições a campos magnéticos de 5, 10 e 15 T, após 12 horas.

4.3.2. Crescimento após 24 e 48 horas da exposição

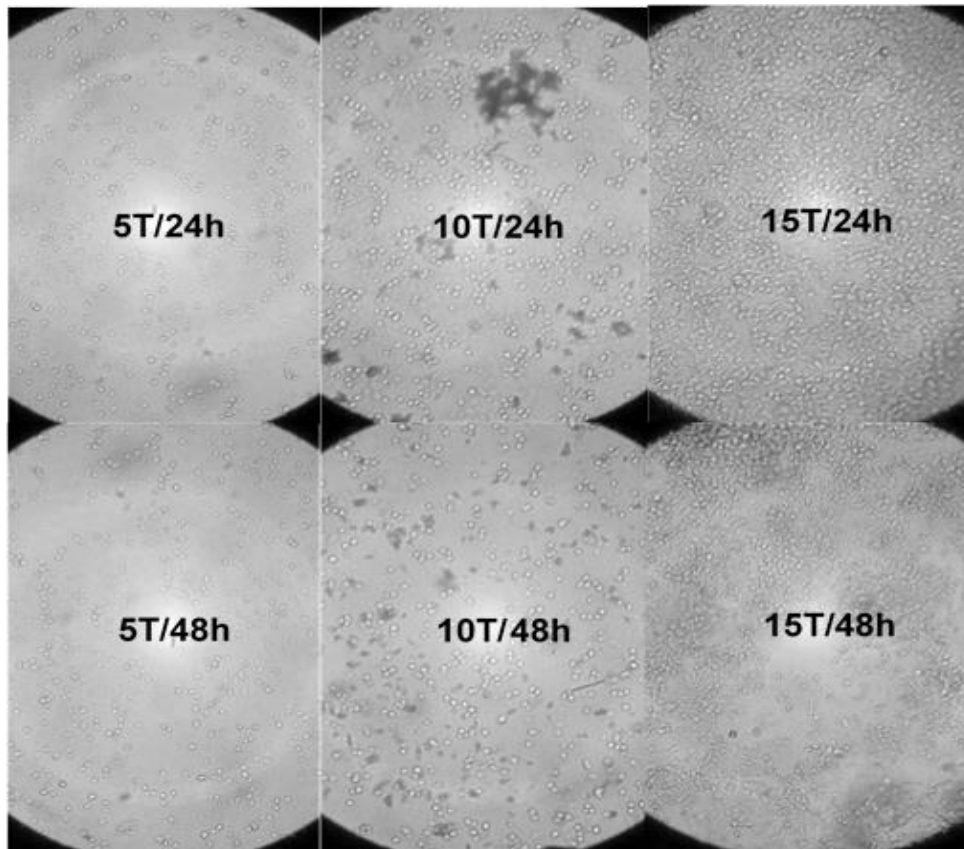


Figura 4.4 – Campos ópticos microscópicos, com células expostas a 5 T, 10 T e 15 T respectivamente, após 24 e 48 h da exposição, respectivamente. (400 X)

Observa-se semelhança na distribuição espacial das células por campo nos frascos T-25, no período de 12 h, para as amostras expostas a 5 T e 10 T nos intervalos de 24 h e 48 h. Entretanto, uma diferença significativa na distribuição espacial das células por campo para as amostras de 15 T, se aproximando da confluência.

Cabe ressaltar que o crescimento das células MDAMB-231 cumpre uma dinâmica temporal, que pode ser observada quando acompanhadas as garrafas de cultura. Na figura 4.3 observa-se uma tendência de crescimento acelerado em especial nas amostras de 10 T e 15 T, nos tempos de 24 e 48 h, o que foge aos parâmetros da normalidade para o crescimento desta linhagem celular. O mesmo comportamento é observado em 96 horas pós exposição ao campo magnético (Figura 4.4).

É observado alguns debris nas amostras de 10 T, em fotografias em intervalos de 12 h, provavelmente causados por resíduos de soro fetal bovino - SBF, sendo um fator prejudicial na contagem de células.

4.3.3. Crescimento após 96 horas da exposição

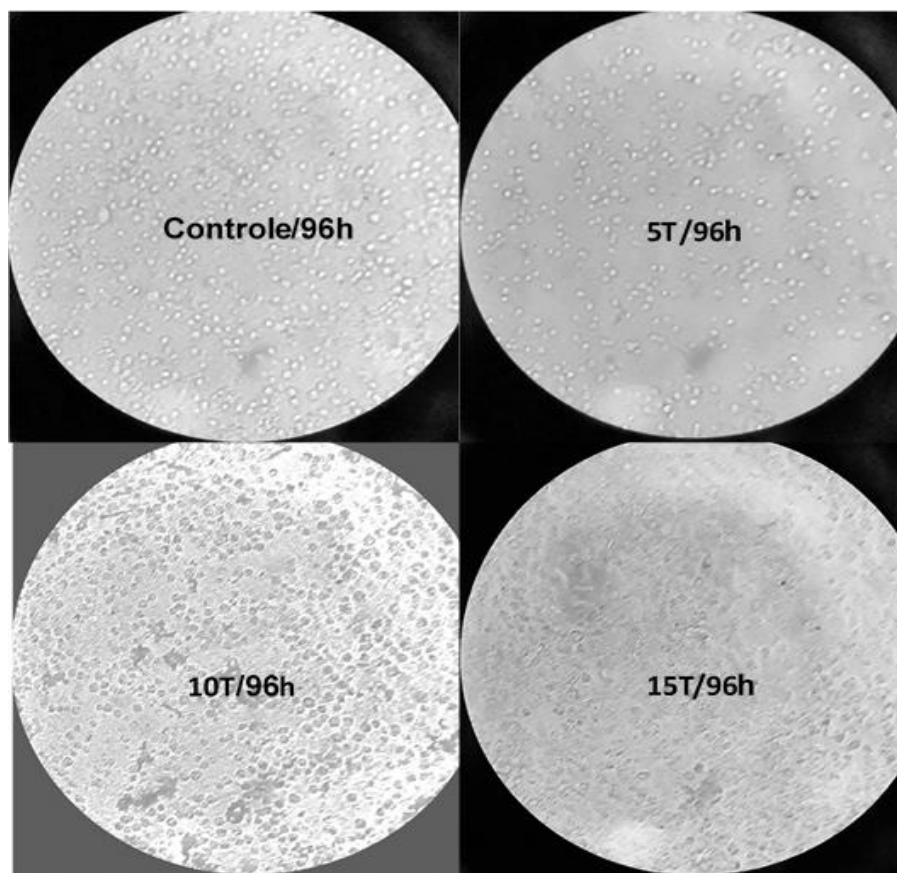


Figura 4.5 – Campos ópticos microscópicos, com células expostas a 0 T (controle), 5 T, 10 T e 15 T, respectivamente, após mais de 96 h da exposição (400 X)

É clara a diferença na confluência entre as amostras expostas a 5, 10 e 15 T, no período de 96h, sendo quase impossível contabilizar as células para o grupo exposto a 15 T onde ocorreu total confluência, e sobreposição celular. As células crescem de forma diferenciada em cada campo, não obedecendo um padrão constante no mesmo frasco.

4.4. DISCUSSÃO

Em RMN, imagens médicas são produzidas em campos magnéticos de 1,5 T a 5 T, existindo alguns estudos clínicos com equipamentos de até 8 T. O aumento da intensidade dos campos magnéticos leva a uma melhor resolução espacial das imagens por ressonância magnética. A princípio não há razões biológicas significantes e limitantes na exposição do corpo humano a altos campos magnéticos estáticos. Entretanto, observa-se que os achados neste artigo referente ao aumento da taxa de crescimento de células cancerosas, de 3 vezes em relação

ao controle, a 15 T, impõe preocupações na radiologia oncológica por RMN e até mesmo em laboratórios, empregando altos campos magnéticos superiores aos valores de 8 T onde não se busca um aumento na taxa de crescimento celular. Entretanto, a metodologia envolveu a exposição por 12 h; enquanto a geração de imagens por RMN se limita a valores de exposição próximas a 30 min.

É possível observar que não há diferenças estatisticamente significantes na taxa de crescimento das células do controle em relação a amostras para 5 T (da ordem de 6%) e 10 T (da ordem de 13%), enquanto há diferenças significantes entre amostras de 15 T e controle (da ordem de 200%). Esta observação confirma os achados atestados por Wang e Zhang (2018) – citados na Tabela 4.1 – de um aumento no ATP disponível nas células somente para campo magnético de 9 T, enquanto campos inferiores a 9 T causaram a diminuição da abundância de ATP no meio celular que, por sua vez, poderá causar mudanças no metabolismo e na taxa de crescimento.

Os achados para contagem celular após 12 h da exposição ao campo de 15 T também se apoiam nesse padrão. A contagem aumentou três vezes, sugerindo, através de sua análise de crescimento, que talvez o aumento do ATP disponível seja proporcional ao campo a partir da ordem de 10 T.

Após 96 h da exposição aos campos magnéticos, observou-se uma diferença de metabolismo em cada um dos frascos indicada pela diferença na coloração gerada pelo consumo de meio de cultura, onde quanto mais “amarelado”, mais ácido e, conseqüentemente, representa maior taxa metabólica. A taxa metabólica mais alta ocorreu para 15 T, seguida pelo controle e, aparentemente, as amostras em 5 T e 10 T se estabilizaram no tempo de 96 h.

Durante todo o ensaio, não foram observadas variações como displasias, ou mesmo atrofias celulares. Cabe ressaltar que todas as condições experimentais foram previamente testadas, pois a existência necrose e de lise celular durante os ensaios, por questões metodológicas, poderia trazer falsos resultados e mesmo dificultar as análises. Empregando os parâmetros experimentais de tempo pós-exposição, tempo de permanência no magneto, temperatura do magneto, temperatura antes e após a entrada no magneto, e intensidade do campo magnético, não se observou sofrimento celular, nem qualquer alteração da morfologia das células, descolamento do frasco e mesmo necrose. O padrão de crescimento celular e a forma das células se mantiveram inalterados, mesmo após a observação do aumento da dinâmica de crescimento celular, em especial em 24 e 48 horas em campos magnéticos de 10 e 15 T, durante as variações de intensidade de campo magnético.

A manutenção da estrutura celular, bem como o aumento da intensidade do índice mitótico, são indícios de uma modulação do crescimento destas células, quando submetidas a altos campos magnéticos de variadas intensidades.

O aumento na taxa de crescimento pode ser útil em áreas além do controle do câncer. Os vestígios que apontam um aumento na atividade metabólica e, conseqüentemente, no crescimento, podem ser indícios do uso dos campos magnéticos como estimulantes de crescimento celular. Algumas das situações podem ser: recuperação de feridas, cortes e queimaduras, onde a maior taxa de crescimento indicará a cura mais rápida da lesão; estimulantes de crescimento celular para culturas in vitro, visando estudos mais rápidos, entre outras.

4.5. CONCLUSÃO

Foi possível constatar que a exposição de células MDAMB-231 a campos magnéticos estáticos de 15 T induziu aumento da taxa de crescimento estimada em 3 vezes superior ao controle, entretanto, não foi observado diferenças significativas nos campos inferiores de 5 e 10 T, observando que este aumento não foi progressivo. Os achados neste experimento são condizentes com a literatura [25], e complementam as observações em expressão ATP feitas in vitro a 9 T. A análise morfológica, em termos de presença de fragmentos de apoptose e necrose, se mostra inalterada. O controle na taxa de crescimento pode ser usado em outras aplicações.

REFERÊNCIAS

- [1] MAZZOLA, A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Revista Brasileira de Física Médica*, [S.L.], Vol. 3(1), pp. 117-129, 2009;
- [2] ORENSTEIN, B. 4T, 7T, 8T, and Beyond — High-Field MR Research Seeks a Closer Look Inside the Human Body. ***Radiology Today***, [S.L.], Vol. 10(9), p. 16, Maio de 2009;
- [3] GOLLA, H; AHMAD, M; GALUSHKO, M. Glioblastoma multiforme from diagnosis to death: a prospective, hospital-based, cohort, pilot feasibility study of patient reported symptoms and needs. ***Support Care Cancer***, [S.L.], Vol. 22(12), pp. 3341-3352, Agosto de 2014;
- [4] STUPP, R. MD; TAILLIBERT, S. MD; KANNER, A. MD. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma - A Randomized Clinical Trial. ***JAMA***, [S.L.], Vol. 314(23), p. 2535-2543, Dezembro de 2015;

- [5] SHENOUD, G *et al.* A phase 2 trial of Neoadjuvant Temozolomide followed by Hypofractionated Accelerated Radiation Therapy with Concurrent and Adjuvant Temozolomide for Patients with Glioblastoma. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, [S.L.], Vol. 97(3), p. 487- 494, Março de 2017;
- [6] FABIAN, D. *et al.* Treatment of Glioblastoma (GBM) with the Addition of Tumor Treating Fields (TTF): A Review. **Cancers**, [S.L.], Vol. 11(2), p. 174-186, Fevereiro de 2019;
- [7] DAVIES, A. M; WEINBERG, U. *et al.* Tumor treating fields: a new frontier in cancer therapy. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S.L.], Vol. 1291, pp. 86–95, Maio de 2013;
- [8] HIGASHI, T *et al.* Orientation of erythrocytes in a strong static magnetic field. **Blood**, [S.L.], Vol. 82(4), p. 1328-1334, 1993;
- [9] EMURA, R *et al.* Orientation of bull sperms in static magnetic fields. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 22(1), p. 60-65, Janeiro de 2001;
- [10] KOTANI, H *et al.* Strong static magnetic field stimulates bone formation to a definite orientation in vitro and in vivo. *Journal of Bone and Mineral Research*, [S.L.], Vol. 17(10), p. 1814-1821, Outubro de 2002;
- [11] EGUCHI, T *et al.* Control of orientation of rat Schwann cells using an 8-T static magnetic field. **Neuroscience Letters**, [S.L.], Vol. 351(2), p. 130-132, Novembro de 2003;
- [12] JI, W *et al.* Effects of static magnetic fields on *Escherichia coli*. *Micron*, [S.L.], Vol. 40(8), p. 894-898, Dezembro de 2009;
- [13] ZHANG, Q, *et al.* Strong static magnetic field and the induction of mutations through elevated production of reactive oxygen species in *Escherichia coli*. **International Journal of Radiation Biology**, [S.L.], Vol.79(4), p. 281-286, Abril de 2003;
- [14] AMARA, S *et al.* Influence of a static magnetic field (250 mT) on the antioxidant response and DNA integrity in THP1 cells. **Physics in Medicine & Biology**, [S.L.], Vol. 52(4), p. 889-898, Fevereiro de 2007;
- [15] PACINI, S *et al.* Effect of 0.2 T static magnetic field on human neurons: remodeling and inhibition of signal transduction without genome instability. **Neuroscience Letters**, [S.L.], Vol. 267(3), p. 185-188, Junho de 1999;
- [16] ALBERTINI, M *et al.* Morphological and biochemical modifications induced by a static magnetic field on *Fusarium culmorum*. **Biochimie**, [S.L.], Vol. 85(10), p. 963-970, Outubro de 2003;
- [17] KHODARAHMI, I; MOBASHERI, H. *et al.* The effect of 2.1 T static magnetic field on astrocyte viability and morphology. **Magnetic Resonance Imaging**, [S.L.], Vol. 28(6), pp. 903-909, Julho 2010;

- [18] PRINA-MELLO, A *et al.* Static magnetic field effects on cells. A possible road to cell differentiation. **NSTI-Nanotech**, [S.L.], Vol. 1, p. 96-99, 2005;
- [19] BELTON, M *et al.* Real-time measurement of cytosolic free calcium concentration in HL-60 cells during static magnetic field exposure and activation by ATP. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 29(6), p. 439-446, Setembro de 2008;
- [20] BEKHITE, M *et al.* Static magnetic fields increase cardiomyocyte differentiation of Flk-1+ cells derived from mouse embryonic stem cells via Ca²⁺ influx and ROS production. **International Journal of Cardiology**, Irlanda, Vol. 167(3), p. 798-808, 2013;
- [21] MCLEAN, M *et al.* Blockade of sensory neuron action potentials by a static magnetic field in the 10 mT range. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 16(1), p. 20-32, 1995;
- [22] WANG, Z *et al.* Effects of static magnetic field on cell biomechanical property and membrane ultrastructure. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 35(4), p. 251-261, Maio de 2014
- [23] SCHWARTZ, J. L. Influence of a constant magnetic field on nervous tissues: II. voltage-clamp studies. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, [S.L.], Vol. 26(4), p. 238-243, Abril de 1979;
- [24] BARNES, F. S; GREENBAUM, B. The Effects of Weak Magnetic Fields on Radical Pairs. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 36, pp.45-54, 2015;
- [25] WANG, D; WANG, Z. et al. Cellular ATP Levels are affected by Moderate and Strong Static Magnetic Fields. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 39(5), p. 352-360, Julho de 2018;
- [26] WASAK, A; DROZD, R; JANKOWIAK, D. Rotating magnetic field as tool for enhancing enzymes properties - Laccase case study. **Scientific Reports**, [S.L.], Vol. 9(1), p. 3707-3713, Março de 2019;
- [27] JONES, A. Magnetic Field Effects in Proteins. **Molecular Physics**, [S.L.], Vol. 114(11), pp. 1691-1702, Junho de 2016;
- [28] ESCOBAR, M *et al.* Estudio comparativo de los métodos de resazurina y MTT en estudios de citotoxicidad en líneas celulares tumorales humanas. **Vitae**, Medellín, Vol. 17(1), p. 67-74, Janeiro de 2010;
- [29] BUTLER, M; DAWSON, M. **Cell Culture: LabFax**. 1. ed. Oxford: BIOS Scientific Publishers Limited, 1995.

5. MODELAMENTO MATEMÁTICO DA PENETRAÇÃO, STOPPING POWER E LET DE ELÉTRONS MODULADOS POR ALTO CAMPO MAGNÉTICO ESTÁTICO

Matheus C. D. Avelar¹, Tarcisio P. R. Campos¹, Paulo S. S. Guimarães², Túlio H. L. G. Castro²

¹ Departamento de Engenharia Nuclear
Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Presidente Antônio Carlos 6627
31270-901 Belo Horizonte, MG, Brasil
matheuscavelar@hotmail.com

² Departamento de Física
Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Presidente Antônio Carlos 6627
31270-901 Belo Horizonte, MG, Brasil

Palavras-Chave: Radioterapia; Elétrons; Tumor Treating Fields.

RESUMO

A radiação ionizante tem sido empregada em conjunto com várias modalidades clínicas para fins terapêuticos. Frequentemente, cirurgia, quimioterapia e radioterapia são combinadas no arsenal contra o câncer. Técnicas não tradicionais, como a *Tumor Treating Fields* (TTF) que usa campos elétricos variáveis de baixa intensidade, também foram empregadas para o tratamento de tumores cerebrais, glioblastoma multiforme (GBM), com resultados promissores na redução dos efeitos nocivos da radioterapia e da quimioterapia, mantendo as taxas de controle do tumor. A combinação de campo eletromagnético e quimioterapia já possui investigação clínica; no entanto, faltam estudos experimentais e teóricos do acoplamento de altos campos magnéticos estáticos (CMEs) e a radioterapia de elétrons (RTe). Neste artigo é abordada uma análise teórica do *stopping power* (SP) de elétrons, bem como do seu alcance, em um possível sistema terapêutico CME e RTe acoplados. A metodologia consistiu na análise em meio homogêneo: a água. As formulações matemáticas consistiram na resolução das equações de movimento para uma partícula de carga elementar (e), que não parte do repouso, sob a ação de um campo magnético (H) e, posteriormente, foi adicionada a perda de energia por unidade de caminho, levando em consideração a trajetória cicloide desenvolvida pela partícula em tais condições. Os resultados numéricos foram obtidos por meio do programa *Wolfram Mathematica*® e fornecem dados acerca do SP do meio, transferência linear de energia (LET) da partícula, alcance e o raio da trajetória para diversos valores de H , energia da partícula (E_e) e ângulo de incidência. Foi possível registrar alterações: no alcance (de acordo com o ângulo de incidência em relação a H e E_e); no SP e na LET (em relação a ausência de campo magnético externo); bem como a relação entre o raio da trajetória. Os achados reforçam a possibilidade de aplicação do sistema terapêutico proposto e abrem um horizonte para futuros estudos clínicos e experimentais.

5.1. INTRODUÇÃO

A medicina proporciona métodos complementares de diagnóstico empregando campos magnéticos estáticos e pulsados. A ressonância magnética gera imagens anatômicas utilizando um campo magnético estático, da ordem de 1,5 T [1] a 8 T [2], acoplado a um emissor de radiofrequência. Algumas fábricas de aceleradores de partículas lineares (LINACS) usados em radioterapia passaram a fabricar, nos últimos anos, aceleradores com dispositivos de ressonância magnética acoplados (MRI-LINACS).

Por sua vez, a técnica TTF faz uso de campos elétricos variáveis, como *booster* ao tratamento quimioterápico em câncer cerebral [3, 4]. TTF apresentou respostas clínicas otimistas para pacientes GBM [5, 6]. No entanto, ainda não há um estudo feito com o tratamento de radioterapia conjugado a altos campos magnéticos estáticos.

Há uma série de estudos indicando alterações nas propriedades biológicas após exposições a campos elétricos e magnéticos. Pesquisadores usam uma variedade de campos magnéticos estáticos e variáveis, indo da ordem de militesla a 37 T [7]. Nestes estudos, foi observado que o maior campo magnético aplicado de forma usual foi da ordem de até 10 T, não havendo informações para campos superiores, sendo o de 37 T pontual. Os estudos foram feitos com campos magnéticos puros, sem a inclusão de outros agentes externos e estudaram propriedades como formação de radicais livres [8], síntese de biomoléculas [9], efeitos em proteínas [10] e enzimas [11], morfologia e viabilidade celular [12], entre outras propriedades.

Sabendo-se que campos magnéticos e partículas carregadas interagem entre si de acordo com as equações de Maxwell da eletrodinâmica; é pertinente questionar se essas interações não irão influenciar grandezas relacionadas à radioterapia, como seu alcance, LET e SP do meio. Entender essa combinação pode ser bastante útil no que diz respeito à otimização das técnicas de radioterapia através da combinação com campos eletromagnéticos externos.

O presente artigo tem o objetivo de propor uma aproximação física e matemática para a interação de um elétron com um alto campo magnético estático analisando seu alcance, LET e SP do meio, baseado em um método chamado *Continuous Slowing Down Approximation* (CSDA) [13].

5.2. METODOLOGIA

A eficácia da radiação no tecido pode ser quantificada pela dose absorvida no mesmo. A absorção está intrinsecamente ligada à LET do elétron, que é a energia transferida para o

tecido, e ao SP do meio. O presente modelo começou com o desenvolvimento matemático da trajetória da partícula através do programa *Wolfram Mathematica*® que foi escolhido por possuir em sua biblioteca funções relativas às grandezas físicas abordadas e às perdas de energia citadas.

O modelo começa com o desenvolvimento matemático das equações de movimento extraídas da mecânica clássica combinada às equações da eletrodinâmica. Em seguida as funções para o cálculo da perda de energia foram aplicadas à trajetória encontrada para a obtenção dos resultados desejados e que foram convertidos nos gráficos expostos abaixo.

5.2.1. Equações de Movimento

As forças magnéticas não realizam trabalho e, portanto, não é possível que elas alterem a energia cinética de um elétron. No entanto, uma trajetória exótica ocorre se um campo magnético (\mathbf{H}) atua sobre uma partícula [14]. Suponha, por exemplo, que um vetor \mathbf{H} aponte na direção z e uma partícula carregada está se movendo a partir da origem; que caminho seguirá?

A posição e a velocidade da partícula a qualquer momento t podem ser descritas pelos vetores:

$$\begin{aligned}\mathbf{r} &= (x(t), y(t), z(t)); \\ \mathbf{v} &= (\dot{x}, \dot{y}, \dot{z}); \\ \mathbf{a} &= (\ddot{x}, \ddot{y}, \ddot{z})\end{aligned}\quad (5.1)$$

Partindo da equação para a força de Lorentz e aplicando a segunda lei de Newton, o resultado é:

$$\begin{aligned}\mathbf{v} \times \mathbf{H} &= H\dot{y}\hat{x} - H\dot{x}\hat{y}; \\ \mathbf{F} = Q(\mathbf{v} \times \mathbf{H}) &= Q(H\dot{y}\hat{x} - H\dot{x}\hat{y}) = m\mathbf{a} = m(\ddot{x}\hat{x} + \ddot{y}\hat{y} + \ddot{z}\hat{z})\end{aligned}\quad (5.2)$$

Separando as coordenadas, obtém-se o seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\begin{aligned}\ddot{x} &= \omega\dot{y}, \ddot{y} = -\omega\dot{x}; \ddot{z} = 0; \\ \omega &\equiv \frac{QH}{m} \text{ (frequência ciclotron)}\end{aligned}\quad (5.3)$$

Esse é um sistema de equações diferenciais acopladas e sua solução é:

$$\begin{aligned}x(t) &= \frac{\dot{y}_0}{\omega} \sin(\omega t) + \frac{\dot{z}_0}{\omega} [1 - \cos(\omega t)]; \\ y(t) &= \frac{\dot{y}_0}{\omega} [\cos(\omega t) - 1] + \frac{\dot{z}_0}{\omega} \sin(\omega t); \\ z(t) &= \dot{x}_0 t\end{aligned}\quad (5.4)$$

O movimento descrito por essas equações é chamado de movimento cicloide e descreve um espiral em 3 dimensões. Contudo, como há perda de energia, essa oscilação é amortecida e seu raio vai diminuindo ao longo do caminho, até que sua trajetória termine. Entretanto, está sendo suposto aqui que nas colisões os elétrons não alteram sua direção de movimento, ou o meio é rarefeito. Quando ocorre a colisão, há mudança de direção da partícula incidente de acordo com as leis da física - que descrevem as colisões dos elétrons energéticos com a nuvem eletrônica e o núcleo atômico dos átomos do meio.

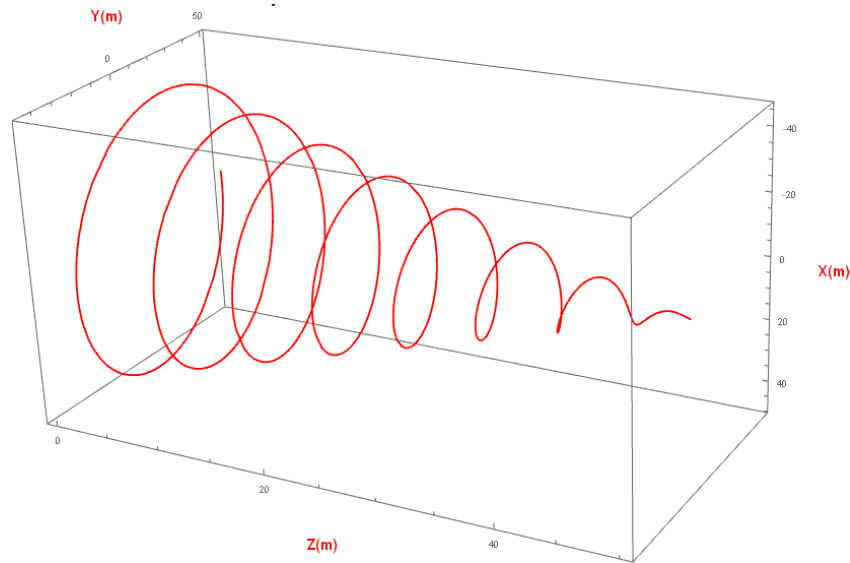


Fig. 5.1. Trajetória cicloide amortecida em escala arbitrária

5.2.2. Aproximação e Algoritmo

Para que seja possível calcular a perda de energia ao longo desse caminho é necessário medir todo o percurso percorrido ao longo da trajetória cicloide, considerando as variações no raio. Foi levado em consideração um método chamado *Continuous Slowing Down Approximation (CSDA)*.

Para a aproximação o caminho foi considerado como um raio fixo, ao longo do círculo descrito, que tem sua perda de energia no último instante do trajeto (ao invés de ao longo de todo ele), fazendo com que o próximo raio seja menor e assim por diante. Também foi incluída a distância entre um raio e outro, que foi chamada de passo, como parte do caminho. Assim, o algoritmo completo foi:

1. Definição das variáveis. (Campo, energia, carga, massa...);
2. Definição do ângulo de incidência;

3. Avaliação da perda de energia por unidade de caminho;
6. Avaliação da velocidade relativística da partícula;
7. Cálculo do raio cíclotron de acordo com a velocidade perpendicular da partícula em relação a direção do campo e o módulo do campo magnético;
8. Cálculo do passo do ciclo de acordo com a velocidade paralela à direção do campo magnético;
9. Soma do perímetro do ciclo com o passo e multiplicação do resultado pela perda de energia total por unidade de caminho;
10. Subtração do valor encontrado de perda de energia pela energia inicial;
11. Repetição a partir do terceiro passo até que a energia seja menor que 0,01 MeV;
12. Repetição de todos os ângulos de incidência da partícula do primeiro quadrante;
13. Fim do algoritmo.

5.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Analisando os gráficos gerados pelo algoritmo é possível observar que o campo H altera um importante parâmetro: a penetração, que tem sua magnitude alterada de acordo com o ângulo de incidência.

A Fig. 5.2 apresenta a penetração no meio, após análise do movimento helicoidal amortecido, para o caso específico de elétrons de 5 a 20 MeV expostos a um campo de 15 T. Observa-se um comportamento de proximidade entre a penetração para grandes ângulos em todas as energias da partícula incidente na Fig. 5.2.

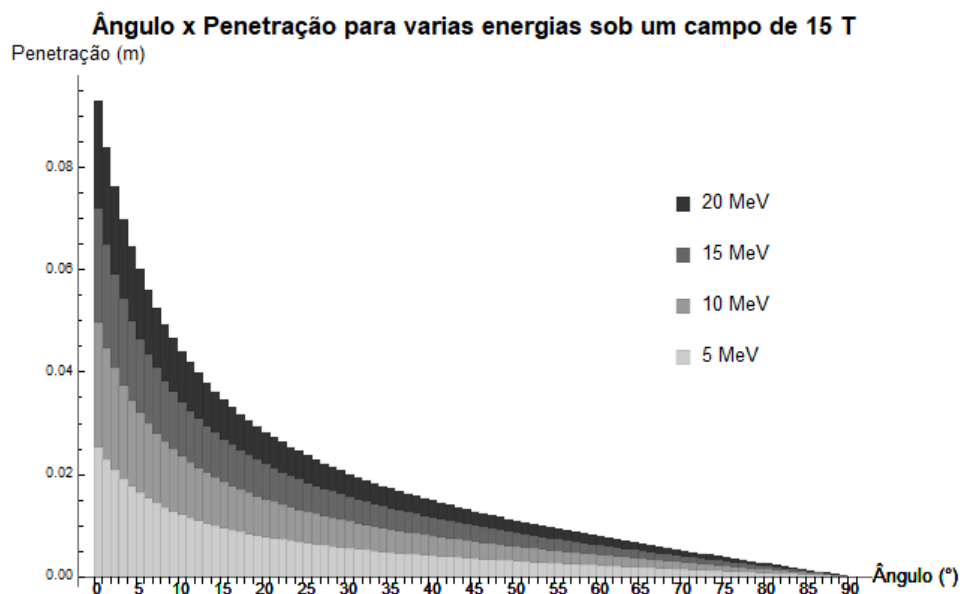


Fig. 5.2. Penetração na água para um elétron de várias energias, sob um campo de 15 T, em função do ângulo de incidência entre velocidade (\mathbf{v}) e campo magnético (\mathbf{H}).

A força de Lorentz que atua sob a partícula é diretamente proporcional ao produto vetorial da velocidade pelo campo magnético (eq. 2) e o raio é inversamente proporcional a ela. Pela definição, o produto vetorial é dependente do ângulo entre os vetores velocidade (\mathbf{v}) e o campo magnético (\mathbf{H}), fazendo com que o aumento do ângulo de incidência aproxime os vetores \mathbf{v} e \mathbf{H} causando a diminuição do seno do ângulo entre eles e, conseqüentemente, o aumento no raio. Relacionando-se a força de Lorentz com a força centrípeta, aquela presente em trajetórias circulares, isso se torna evidente:

$$Q(\mathbf{v} \times \mathbf{H}) = m \frac{v^2}{R}$$

$$R = m \frac{v^2}{Q(\mathbf{v} \times \mathbf{H})} = m \frac{v^2}{Q(|\mathbf{v}||\mathbf{H}| \sin \theta)} \quad (5.5)$$

Com um raio maior a partícula irá percorrer uma trajetória mais longa no meio, ao redor do eixo de penetração, onde irá perder energia por colisões e resultará em uma concentração local da dose, dando um menor número de voltas em torno do eixo de rotação e fazendo com que sua distância final em relação à origem seja menor. Um caso clínico que se beneficiaria da concentração da dose é o tratamento de câncer de pulmão que possui um grande espalhamento lateral da dose, podendo causar efeitos colaterais indesejados. [15]

A mudança no raio da trajetória fica evidente nas Fig. 5.3 e 5.4, que foram obtidas através dos dados resultantes da simulação e expostas nos gráficos abaixo para se observar como o raio se comportou durante todo o caminho em todos os ângulos de incidência. É visível que, em ângulos de incidência com a penetração maior, a queda no raio da trajetória é menos abrupta, o que pode ser o motivo para sua maior penetração.

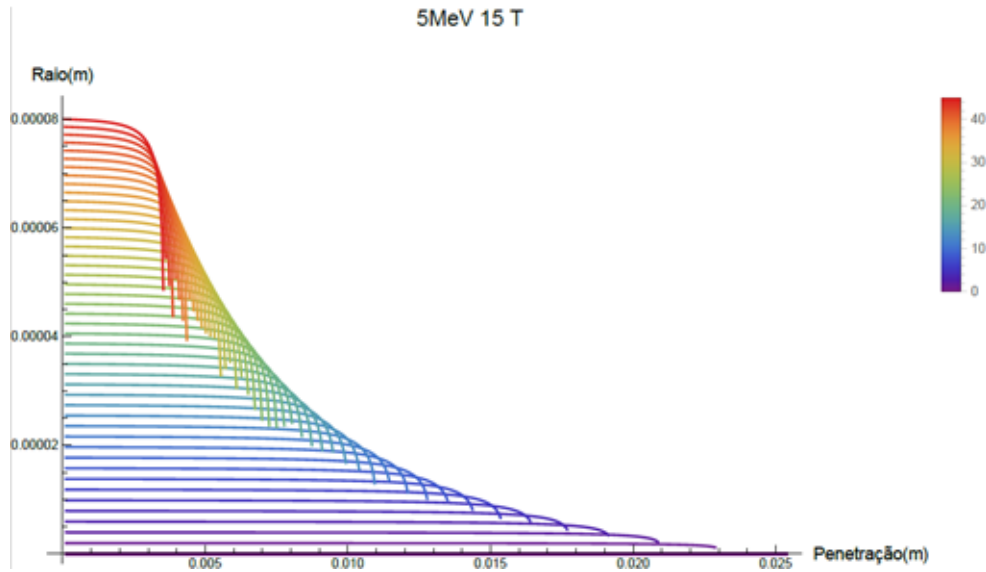


Fig. 5.3. Raio de curvatura em função da Penetração para um elétron de 5 MeV a 15 T, variando o ângulo entre (\mathbf{v}) de entrada e campo magnético (\mathbf{H}) (0 a 45°), em meio homogêneo (água).

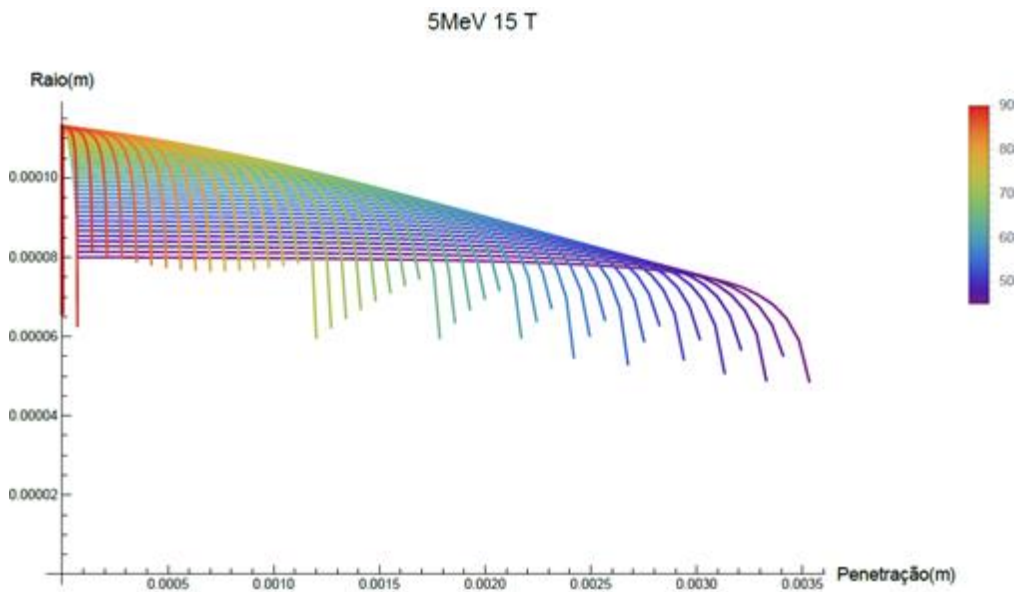


Fig. 5.4. Raio de curvatura em função da Penetração para um elétron de 5 MeV a 15 T, variando o ângulo de entrada entre velocidade (\mathbf{v}) e campo magnético (\mathbf{H}) (45° a 90°), em meio homogêneo (água).

Para 90° o raio e a penetração são nulos porque esse é o sentido coincidente ao campo magnético, ou seja, sobre o eixo-z enquanto a penetração é no sentido do eixo x.

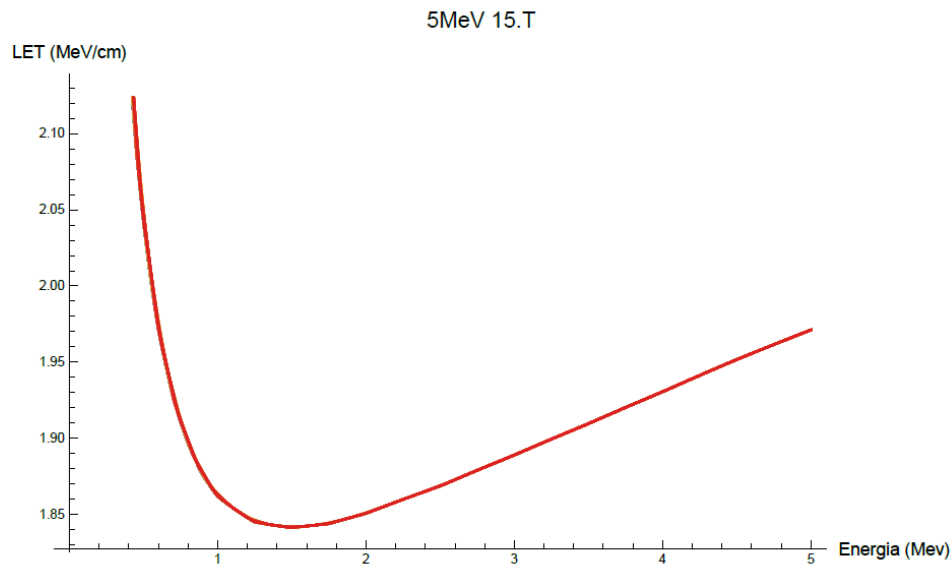


Fig. 5.5. LET em função da Energia para um elétron submetido ao campo magnético de 15 T em meio homogêneo (água). Representação logarítmica.

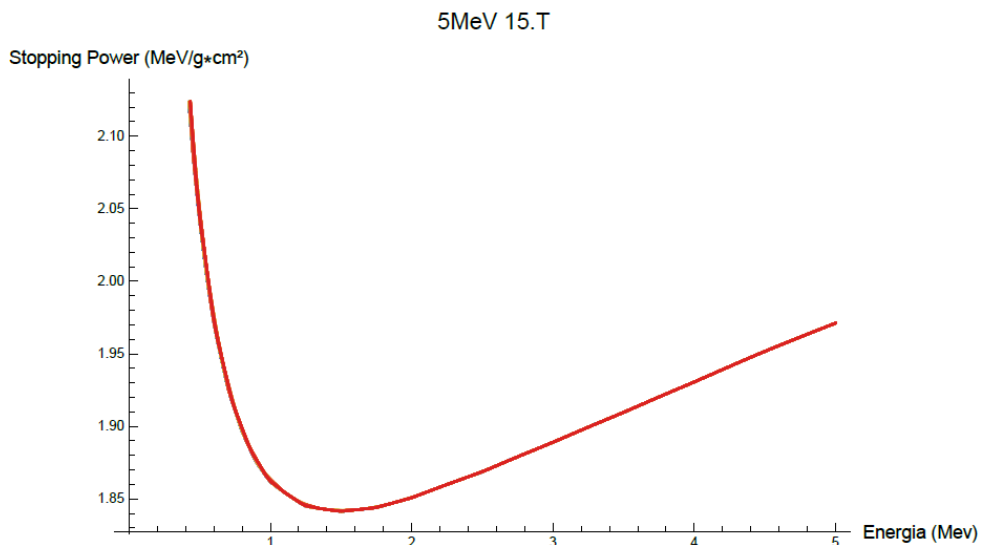


Fig. 5.6. *Stopping Power* em função da Energia para um elétron submetido ao campo magnético de 15 T em meio homogêneo (água). Representação logarítmica.

A proximidade no comportamento de ambas as curvas se dá pelo caráter da aproximação feita. Como foram desprezados os efeitos complementares (como a radiação de Cherenkov, espalhamentos Compton, efeito fotoelétrico etc. [16]) e as mudanças na trajetória – descrevendo uma oscilação amortecida perfeita – é possível afirmar que essa é uma situação ideal, ou seja, toda a energia transferida para o meio pela partícula (LET) será igual ao *stopping power* daquele meio, mas corrigida pela densidade do meio ($1 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, no caso da água). Isso não corresponde

à situação física real, mas a diferença no *stopping power*, graças à presença do campo magnético, pode ser constatada ao se comparar os dados obtidos com aqueles fornecidos pelo site NIST/ESTAR [17] – que mostra o *stopping power* para uma situação livre do campo externo.

Uma simulação mais elaborada, usando um algoritmo mais poderoso em processamento e incluindo os fenômenos complementares, deverá mostrar um comportamento mais refinado para os parâmetros de energia e ajustá-lo corretamente aos dados do NIST, aproximando a simulação de um sistema real, igualando ordens de grandeza e o comportamento das partículas. Uma simulação em Monte Carlo deverá ser capaz de prover uma melhor aproximação.

5.4. CONCLUSÃO

Diante do exposto, é possível concluir que a modulação por campos externos possa contribuir para uma aplicação real através da possibilidade de controle da deposição de energia através do *stopping power* e da LET tendo em vista: a diferença observada nas curvas com e sem campo magnético; e a mudança da penetração no meio, conforme se altera o ângulo da incidência da partícula em relação ao campo magnético estático (H). Simulações mais complexas (como as simulações em Monte Carlo) e estudos *in vitro* são necessários para estudar a relevância e aplicabilidade dessas alterações, bem como determinar se são relevantes a nível de um feixe (várias partículas) ou emissão isotrópica em um sistema biológico que possa ser sensível, ou não, às mudanças de alcance e de energia depositada no tecido. A trajetória real dos elétrons na matéria é caótica, ao contrário da aproximação ideal apresentada, o que também alimenta a necessidade de simulações mais complexas e estocásticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] A. Mazzola, Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional, *Revista Brasileira de Física Médica*, Vol. 3(1), pp. 117-129 (2009);
- [2] B. Orenstein, 4T, 7T, 8T, and Beyond — High-Field MR Research Seeks a Closer Look Inside the Human Body, *Radiology Today*, Vol. 10, pp. 16 (2009);
- [3] H. Golla, M. Ahmad *et al.*, Glioblastoma multiforme from diagnosis to death: a prospective, hospital-based, cohort, pilot feasibility study of patient reported symptoms and needs, *Support Care Cancer*, Vol. 22, pp. 3341-3352 (2014);

- [4] D. Fabian, M. Eibl, *et al.*, Treatment of Glioblastoma (GBM) with the Addition of Tumor Treating Fields (TTF): A Review, *Cancers*, Vol. 11(2), p. 174-186 (2019);
- [5] R. Stupp MD *et al.*, Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs. Temozolomide Alone for Glioblastoma - A Randomized Clinical Trial, *JAMA*, Vol. 314, pp. 2535-2543 (2015);
- [6] G. Shenoud, L. Souhami, *et al.*, A phase 2 trial of Neoadjuvant Temozolomide followed by Hypofractionated Accelerated Radiation Therapy with Concurrent and Adjuvant Temozolomide for Patients with Glioblastoma, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, Vol. 97, pp. 487- 494 (2017);
- [7] V. Anton-Leberre *et al.* Exposure to high static or pulsed magnetic fields does not affect cellular processes in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Bioelectromagnetics*, Vol. 38 pp. 28-38 (2010);
- [8] F. S. Barnes and B. Greenbaum, The Effects of Weak Magnetic Fields on Radical Pairs, *Bioelectromagnetics*, Vol. 36, pp. 45-54 (2015);
- [9] D. Wang, Z. Wang *et al.*, Cellular ATP Levels are Affected by Moderate and Strong Static Magnetic Fields, *Bioelectromagnetics*, Vol. 39, pp. 352-360 (2018);
- [10] A. R. Jones, Magnetic field effects in proteins, *Molecular Physics*, Vol. 114, pp. 1691-1702 (2016);
- [11] A. Wasak, R. *et al.*, Rotating magnetic field as tool for enhancing enzymes properties - laccase case study, *Scientific Reports*, Vol. 9, pp. 3707-3716 (2019);
- [12] I. Khodarahmi *et al.*, The effect of 2.1 T static magnetic field on astrocyte viability and morphology, *Magnetic Resonance Imaging*, Vol. 28, pp. 903-909 (2010);
- [13] M. Ç. Tufan *et al.*, Stopping power and CSDA range calculations for incident electrons and positrons in breast and brain tissues, *Radiat Environ Biophys*, Vol. 52, pp. 245-253 (2013);
- [14] D. J. Griffiths, *Eletrodinâmica*, 3ª ed., São Paulo, Ed. Pearson (2013);
- [15] D. K. Kim *et al.* Risk of second cancer from scattered radiation of intensity-modulated radiotherapies with lung cancer, *Radiation Oncology*, Vol. 8, pp. 1-8 (2013);
- [16] R. D. Evans, *The Atomic Nucleus*, 1ª ed., New York, McGraw-Hill Inc. (1955);
- [17] <https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html> acessado em 05/08/2020.

6. DISTRIBUIÇÃO DA DOSE EM FANTOMA DE ÁGUA DE FEIXES DE ELÉTRONS SOB AÇÃO DE CAMPOS MAGNÉTICOS EXTERNOS

RESUMO

Sabe-se que o acoplamento de campos magnéticos estáticos (CMEs) a partículas carregadas irá causar mudança em sua trajetória e para somente uma partícula esse efeito é fácil de ser demonstrado através de equações de movimento. Porém, para um feixe contendo muitas partículas que irão interagir entre si e com o meio incidente, a aproximação matemática torna-se inviável e dá lugar à aproximação estatística oferecida pelos algoritmos Monte Carlo (MC). O objetivo foi estudar os efeitos da deposição de dose no meio aquoso submetido a combinação de CMEs e radiação de elétrons. A metodologia consistiu em elaborar simulações com o software MC EGSnrc® para feixes de elétrons com tamanhos e energias variados, sob ação de CMEs de diversas magnitudes, incidindo sobre um fantoma de água. Foi observado que a dose, nas direções perpendiculares ao campo, sofreu desvios fora do eixo central na deposição de energia, provavelmente devido ao desvio da trajetória causado pelo CME. Esse desvio variou em magnitude e forma de acordo com o módulo do campo e com o tamanho do feixe.

6.1. INTRODUÇÃO

Simulações Monte Carlo são amplamente utilizadas para situações que buscam simular sistemas reais incluindo a interação da radiação com a matéria [1]. Devido à dificuldade de se fazer experimentos por restrições normativas e insumos, o uso de códigos MC se torna cada vez mais frequente como uma saída para de observar efeitos da radiação em situações simuladas da realidade. Em radioterapia, um código amplamente utilizado tem sido o EGS4®, cuja evolução é o EGSnrc®.

Existem estudos em radioterapia utilizando diversos algoritmos além do EGSnrc [2] e em diversos setups [3], teleterapia [4] ou braquiterapia [5], estudando várias propriedades, mas, especificamente para o acoplamento com campos magnéticos externos (CMEs), a maioria está focada em fótons, observando-se os efeitos do campo magnético nos fenômenos que resultam na emissão de elétrons secundários [6].

Rubinstein *et al.* (2015) [7] observaram, para um feixe de fótons de 6 MV sob ação de um campo de 1,5 T em um fantoma de pulmão humano, um crescimento de 45% da dose na região de interface tecido mole-pulmão. Os elétrons secundários são impelidos para o tecido

mole através da força de Lorentz, fazendo com que fiquem aprisionados na região de tecido mole devido ao seu menor alcance na região, causando um decréscimo de 41% na região pulmão-tecido mole. Para 8 MV foi observado o crescimento de 54% da dose na região próxima a região de tecido mole-pulmão e um decréscimo de 48% na região pulmão-tecido mole.

Esmaeeli *et al.* (2013) constataram ao irradiar um fantoma de mama com dois campos paralelos e opostos que, graças ao movimento helicoidal e a presença em um meio aonde o livre caminho médio é grande em relação ao raio da trajetória, surge um efeito denominado de ERE – efeito de retorno dos elétrons. Este efeito faz com que a distribuição da dose em tecidos de baixa densidade se assemelhe a distribuição de dose em tecidos mais densos. A redução de *hotspots* na região entre pulmão e peito foi considerável, concluindo-se que os campos de 1,5 T e 3 T podem reduzir a dose nos tecidos adjacentes e aumentá-la no PTV.

Malkov *et al.* (2019) [9] encontraram, usando o EGSnrc®, um aumento da dose superficial em um fantoma de água, simulando um feixe de 7 MV sob a ação de campos de 0,35 e 1,7 T. Porém, o aumento observado foi de aproximadamente 2%. Yano *et al.* (2019) [10], usando o software Geant4®, observaram uma mudança na distribuição tridimensional da dose em um fantoma de tecido mole de pulmão de baixa densidade, irradiado por feixes de 4 e 6 MV, sob ação de campos de 0,5, 1 e 1,5 T.

Moreno-Barbosa *et al.* (2020) constataram, simulando fontes de braquiterapia de 432 keV (monoenergética) e Ir-192 (polienergética e de elétrons secundários) nos softwares EGSnrc® e PENELOPE® em tecido pulmonar, sob ação de um CME de 3 T, que as curva de 10% da isodose tiveram seu alcance diminuído em 64,9% e 24,6%, respectivamente, para os elétrons monoenergéticos e polienergéticos

O mais notável para teleterapia de elétrons é o trabalho de Lee e Ma (2000) [11] que observou, através do EGS4®, para feixes de elétrons de 6, 12 e 20 MeV sob a ação de CMEs de 1,5 e 3 T, que a intensidade do campo e do feixe influem na mudança de posição do pico da dose e em seu perfil lateral, assim como o ponto de início do campo magnético. Seu trabalho é deficiente em perfis laterais, tendo um maior enfoque na profundidade

No presente trabalho o enfoque será na exposição de elétrons como forma de complementar estudos teóricos e experimentais, feito anteriormente pelos autores. Este estudo encontrou vestígios relevantes da ação dos CMEs e requer avaliação estocástica para a generalização de um feixe de partículas. A justificativa é a possibilidade de se modular a dose no tecido de acordo com a necessidade, favorecendo os tratamentos em radioterapia, visando “desviar” o feixe para a região desejada.

6.2. METODOLOGIA

Utilizando o algoritmo egs++, baseado na linguagem C++ e presente na biblioteca do software, foi configurado um fantoma de água dimensionado em 15x15x10 cm e dividido em voxels. Os voxels possuem dimensões de 1mm na direção z e 1,5mm nas direções x e y.

O número máximo de voxels limita o tamanho do fantoma, que por sua vez irá limitar a abertura do portal. Para não se trabalhar com voxels muito grandes e perder precisão, não é possível trabalhar com uma abertura muito maior que 10 cm.

Incidindo sobre o fantoma, está o feixe de elétrons, se propagando na direção z e modulado por um campo magnético na direção x, variando a abertura do portal entre: 2x2 cm; 5x5 cm; e 10x10 cm. O feixe é monoenergético, monodirecional, normal à superfície e sua energia varia entre 6, 9, 10, 15, 20 e 25 MeV. O CME tem seu módulo variável entre 0, 1.5, 3, 5, 10 e 15 T.

Para a abertura de portal de 10 cm, nas energias de 6 e 9 MeV, foi utilizado o espaço de fase correspondente a um acelerador real e comercializado – o *Varian Clinac 2100C*®. Ou seja, os resultados obtidos correspondem a um acelerador real. Para as outras energias e aberturas, foi necessária a criação de uma fonte que simula a abertura de portal e o campo retangular, visando contornar a limitação para as variáveis como abertura do portal e energia do feixe. Através deste recurso foi possível aumentar o espectro de simulações e observações dos fenômenos estudados aqui.

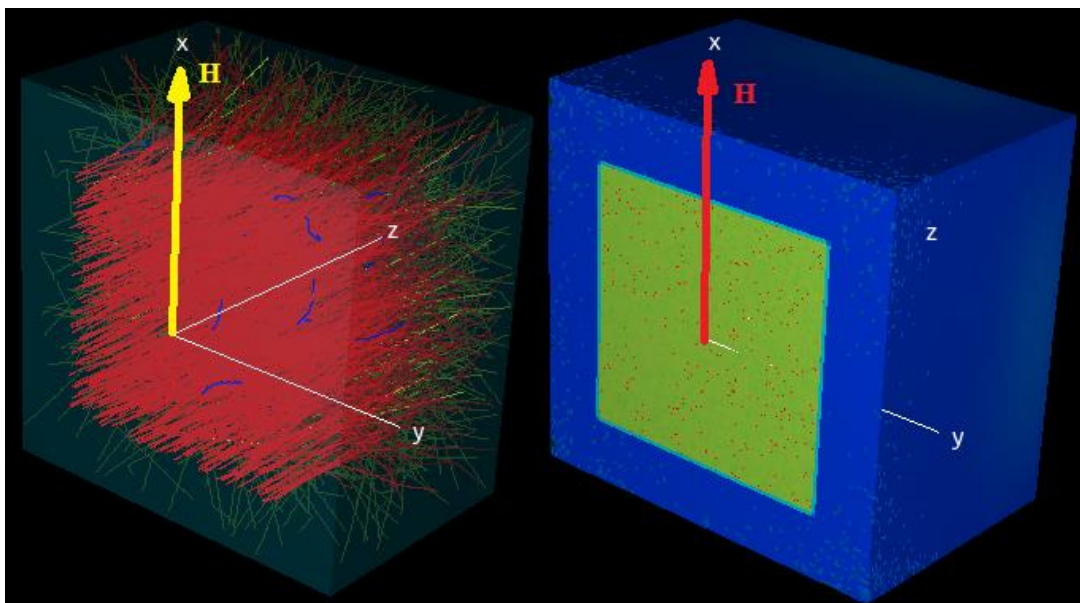


Figura 6.1 – Exemplo de setup experimental simulado. Fantoma à esquerda; voxels com dose à direita. Incidência do feixe: (0,0,1); CME: (1,0,0); Abertura: 10 cm.

As simulações foram divididas para cada um dos parâmetros variáveis, conforme esquema abaixo.

Dimensão Energia [MeV]	2x2 cm	5x5 cm	10x10 cm
6	Campos Magnéticos: 0 T (controle) 1.5 T 3 T 5 T 10 T 15 T		
9			
15			
20			
25			

Tabela 6.1 – Parâmetros para as simulações: dimensão do portal, energia do feixe, intensidade do campo magnético.

Após o término, as doses foram divididas entre os 3 eixos e normalizadas em relação à dose máxima no eixo central, tanto na superfície quanto na profundidade onde ocorre o pico da Porcentagem de Dose Profunda (PDP), no eixo-z, conforme tabelas do anexo I.

Em seguida foram exportadas em formato ASCII e tratadas com o auxílio do programa OriginPro® para a confecção dos gráficos dos perfis de dose (eixos x e y) e PDP que estão presentes no anexo.

6.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em relação à fonte criada, observando-se o comportamento em relação ao espaço de fase do acelerador *Varian*®, é possível observar que se aproxima do comportamento de um acelerador real. Isso traz validade ao resultado, tendo em vista que é semelhante ao que se observa em uma situação real.

Do ponto de vista do alcance, é possível observar grande variação no pico máximo da dose em profundidade. O aumento da magnitude do campo contribui consideravelmente na posição do pico. Isso está alinhado com o que foi encontrado anteriormente pelos autores através do método *Continuous Slowing Down Approximation* (CSDA) que indicou que o aumento na componente do campo perpendicular ao movimento, irá diminuir a penetração como consequência da relação entre a força de Lorentz e a força centrípeta.

$$Q(\mathbf{v} \times \mathbf{H}) = m \frac{v^2}{R}$$

$$R = m \frac{v^2}{Q(\mathbf{v} \times \mathbf{H})} = m \frac{v^2}{Q(|\mathbf{v}||\mathbf{H}| \sin \theta)} \quad (6.1)$$

O aumento no campo \mathbf{H} irá diminuir o raio da trajetória cicloide. Com um raio maior a partícula irá percorrer uma trajetória mais longa no meio, onde irá perder energia por colisões, dando um menor número de voltas em torno do eixo de rotação, fazendo com que sua distância final em relação à origem seja menor. É notório que para 6 MeV, por já serem poucos penetrantes, os elétrons não penetram no fantoma sob um campo de 15 T, criando o pico da dose na superfície.

Na superfície, observa-se mudanças no formato e na magnitude do feixe no eixo-x, mas sem deslocamento, tendo em vista que o campo está aplicado neste sentido e, por isso, os efeitos nas trajetórias irão ocorrer somente no eixo-y. Já para o eixo-y é possível observar o surgimento de dose de build-up e retroespalhamento fora da região do feixe original, causados pela deflexão do feixe pelo campo magnético. Esse efeito é mais expressivo para os campos de 1.5, 3 e 5 T que para os demais. Isso acontece pois, para 10 e 15 T, a curta penetração não é suficiente para que ocorram efeitos expressivos.

Também é possível notar que a dose na superfície é menor que o controle, exceto para as energias de 6 MeV submetidas a 15 T pelo fenômeno descrito acima. A causa de tal observação é a redistribuição da dose, criando distribuição de energia onde não havia anteriormente no feixe sem ação do campo magnético.

Em profundidade o feixe perde sua característica retangular e passa a ter um comportamento convexo, além de um deslocamento de sua posição central. Isso indica que o feixe build-up da superfície se junta com o feixe central, resultando em um feixe com o pico deslocado. Para a maioria campos de 1.5, 3 e 5 T, principalmente nas aberturas de portal de 2 e 5 cm observa-se um aumento abrupto e considerável do pico da dose, podendo chegar a até 100% e deslocada em até 50% da aresta do feixe no sentido negativo do eixo-y.

Tais acréscimos também haviam sido postulados anteriormente ao propor um fator de correção para a Equação de Bethe-Bloch proveniente da trajetória cicloide, porém com magnitude menos expressiva. Contudo, anteriormente só houve o estudo para a energia de 5 MeV e o campo de 15 T e estes parâmetros se mostra, junto ao campo de 10 T, pouco contribuinte para o aumento do pico da dose devido à pouca penetração do feixe sob tais magnitudes, causando efeito somente de deflexão no feixe e alterando sua posição em relação ao controle.

Do ponto de vista de aplicações, há duas possibilidades que podem ser destacadas: uma relacionada ao seu perfil de PDP, que assume um comportamento semelhante ao pico de Bragg observado nos prótons, depositando quase toda sua energia em um único pico e decaindo rapidamente logo em seguida; e outra relacionada à diminuição do alcance do feixe.

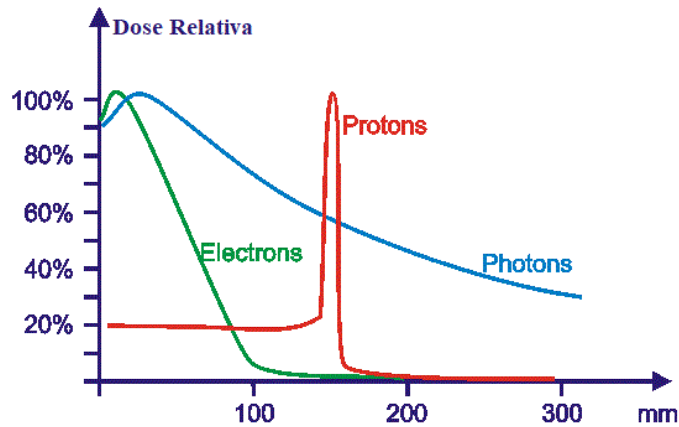


Figura 6.2 – Perfis de PDP para diferentes partículas usadas em radioterapia. [12]

Devido ao seu comportamento característico, os prótons podem ser usados em tratamentos que exigem uma concentração da dose em um pequeno ponto, como o retinoblastoma – um tipo de tumor na retina. O uso dos prótons visa preservar a visão do paciente, poupando o tecido sadio em volta da retina [13]. O olho humano é uma estrutura complexa, sensível à radiação, e uma dose alta em tecidos adjacentes à retina pode prejudicar permanentemente a visão [13]. Alguns exemplos de estruturas morfológicas muito próximas da retina que poderiam ser afetadas pela alta dose de radiação empregada em tratamentos de radioterapia são o cristalino (anterior) e o nervo ótico (posterior).

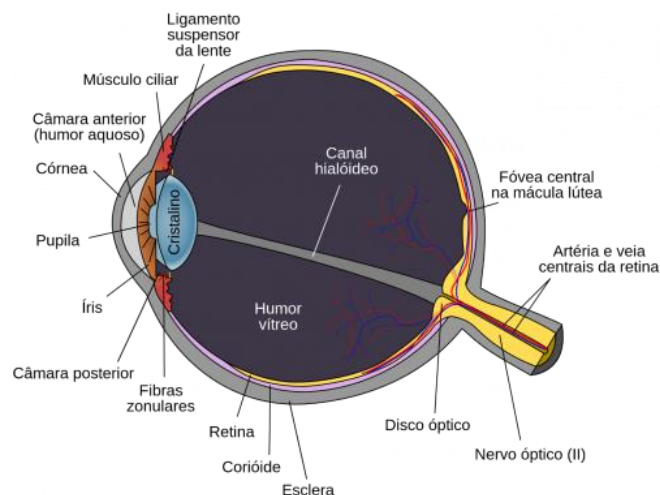


Figura 6.3 – Anatomia microscópica do olho para ilustrar sua complexidade. [14]

Ao apresentar um comportamento onde a dose fica mais concentrada em um ponto, em um pico semelhante ao de Bragg para prótons (principalmente em campos mais altos), os elétrons talvez possam ser utilizados também em casos específicos onde se deseja uma grande deposição da energia em um ponto específico, havendo um rápido decréscimo, poupando regiões adjacentes, principalmente posteriores. Porém, no caso dos elétrons essa concentração é na região mais próxima da superfície, divergindo dos prótons, levando à segunda possibilidade de aplicação.

Como a dose máxima para elétrons acontece em um ponto posterior à superfície, quando deseja-se irradiar um tumor mais superficial é usada a técnica de “bolus” para que a dose máxima incida sobre o tumor, e não posteriormente a ele [15]. Bolus são placas flexíveis que se adaptam à superfície do paciente e superficializam a dose no corpo do paciente. É importante que o bolus mantenha bom contato com a pele, amoldando-se satisfatoriamente. Caso contrário, não será atingido o efeito desejado. Muitas vezes, em casos reais, essa técnica encontra limitações ao não alcançar uma fixação satisfatória das placas [15].

Ao diminuir o alcance do feixe com o uso de um CME externo, concentrando sua dose próxima à superfície, sana-se o problema cuja técnica de bolus busca corrigir e exclui-se a necessidade de seu uso. Dessa forma, talvez seja possível superficializar a dose no paciente somente com a aplicação do campo externo, contornado a ineficácia da técnica quando presente.

6.4. CONCLUSÃO

Diante do exposto, conclui-se que as alterações, principalmente no que diz respeito à modulação espacial da deposição de energia e a redução do alcance das partículas, apresentam perspectivas otimistas devido à possibilidade de moldar o perfil da dose a partir de uma nova variável, como campo magnético externo de acordo com a necessidade e a disponibilidade de campos externos, sendo a gama de efeitos expressivos bem ampla. A mudança na deposição de energia e no alcance abre espaço para analogias com casos reais. Para determinar a relevância clínica, deve-se buscar simulações em algoritmos mais complexos que simulem o tecido vivo e a adição de mais campos conjugados de radiação, aplicado a situações clínicas reais.

REFERÊNCIAS

- [1] ZHANG, F *et al.* Benchmarking of electron beam parameters based on Monte Carlo linear accelerator simulation. **Translational Cancer Research**, [S.L.], Vol. 9(2), p. 577-584, Fevereiro de 2020;
- [2] LEE, J *et al.* Fano cavity test for electron Monte Carlo transport algorithms in magnetic fields: comparison between EGSnrc, PENELOPE, MCNP6 and Geant4. **Physics in Medicine & Biology**, [S.L.], Vol. 63, p. 1-11, Outubro de 2018;
- [3] GHILA, A *et al.* Experimental verification of EGSnrc Monte Carlo calculated depth doses within a realistic parallel magnetic field in a polystyrene phantom **Medical Physics**, [S.L.], Vol. 44(9), p. 4804-4815, Setembro de 2017;
- [4] TZEDAKIS, A *et al.* Influence of initial electron beam parameters on Monte Carlo calculated absorbed dose distributions for radiotherapy photon beams. **Medical Physics**, [S.L.], Vol. 31(4), p. 907-913, Abril de 2004;
- [5] MORENO-BARBOSA, F *et al.* Monte Carlo simulation of the effect of magnetic fields on brachytherapy dose distributions in lung tissue material. **PLOS ONE**, 2020. Disponível em: [Monte Carlo simulation of the effect of magnetic fields on brachytherapy dose distributions in lung tissue material \(plos.org\)](#). Acesso em 01 de Setembro de 2020;
- [6] MALKOV, V; ROGERS, D. Charged particle transport in magnetic fields in EGSnrc. **Medical Physics**, [S.L.], Vol. 43(7), p. 4447-4458, Julho de 2016;
- [7] RUBINSTEIN, A *et al.* Technical Note: A Monte Carlo study of magnetic-field-induced radiation dose effects in mice. **Medical Physics**, [S.L.], Vol. 42(9), p. 5510-5516, Setembro de 2015;
- [8] ESMAEELI, A *et al.* Effect of uniform magnetic field on dose distribution in the breast radiotherapy. **International Journal of Radiation Research**, [S.L.], Vol. 12(2), p. 150-160, Abril de 2014;

- [9] MALKOV, V *et al.* Monte Carlo simulations of out-of-field skin dose due to spiralling contaminant electrons in a perpendicular magnetic field. **Medical Physics**, [S.L.], Vol. 46(3), p. 1467-1477, Março de 2019;
- [10] YANO, M *et al.* Geant4 Monte Carlo investigation of the magnetic field effect on dose distributions in low-density regions in magnetic resonance image-guided radiation therapy. **Physica Medica**, [S.L.], Vol. 68, p 17-34, 2019;
- [11] LEE, M; MA, C. Monte Carlo characterization of clinical electron beams in transverse magnetic Fields. **Phys. Med. Biol.**, UK, Vol. 45, p. 2947-2967, 2000;
- [12] How proton therapy works. **Proton Therapy IRL**, 2021. Disponível em: <https://protontherapy.ie/how-proton-therapy-works/>. Acesso em: 10 de Maio de 2021;
- [13] MOUW, K *et al.* Proton radiotherapy for the treatment of retinoblastoma. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, [S.L.], Vol 90(4), p. 863-879, Julho de 2014;
- [14] Anatomia Macroscópica do Olho. **Jaleko Artmed**, 2021. Disponível em: <https://blog.jaleko.com.br/anatomia-macroscopica-do-olho/>. Acesso em: 10 de Maio de 2021;
- [15] SPEZZIA, S. O uso do bolus na radioterapia. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, Brasil, Vol. 18(4), p. 183-6, Fevereiro de 2016.

ANEXO 6.I – Tabelas de PDP

Portal/Energia Profundidade (cm)	2x2 cm 6 MeV	2x2 cm 9 MeV	2x2 cm 5 MeV	2x2 cm 20 MeV	2x2 cm 25 MeV	5x5 cm 6 MeV	5x5 cm 9 MeV	5x5 cm 15 MeV	5x5 cm 20 MeV	5x5 cm 25 MeV	10x10 cm 6 MeV	10x10 cm 9 MeV	10x10 cm 15 MeV	10x10 cm 20 MeV	10x10 cm 25 MeV
0,05	0,76	0,83	0,86	0,86	0,86	0,65	0,70	0,78	0,81	0,82	0,76	0,81	0,72	0,78	0,75
0,15	0,80	0,87	0,89	0,90	0,90	0,68	0,74	0,81	0,85	0,85	0,78	0,84	0,74	0,82	0,78
0,25	0,82	0,89	0,91	0,92	0,91	0,71	0,76	0,83	0,87	0,87	0,79	0,87	0,77	0,82	0,82
0,35	0,85	0,89	0,92	0,93	0,93	0,73	0,77	0,84	0,87	0,89	0,79	0,86	0,78	0,84	0,84
0,45	0,87	0,91	0,93	0,94	0,94	0,76	0,78	0,85	0,89	0,90	0,80	0,87	0,78	0,86	0,84
0,55	0,89	0,92	0,94	0,94	0,94	0,77	0,79	0,86	0,89	0,91	0,82	0,87	0,80	0,88	0,84
0,65	0,92	0,93	0,94	0,95	0,94	0,79	0,80	0,86	0,90	0,92	0,84	0,84	0,82	0,88	0,86
0,75	0,93	0,94	0,95	0,96	0,95	0,81	0,81	0,87	0,91	0,92	0,87	0,86	0,82	0,87	0,85
0,85	0,96	0,95	0,96	0,97	0,96	0,84	0,82	0,87	0,91	0,93	0,91	0,89	0,84	0,89	0,86
0,97	0,96	0,96	0,97	0,97	0,97	0,86	0,84	0,88	0,91	0,93	0,92	0,90	0,86	0,89	0,85
1,05	0,99	0,97	0,97	0,97	0,97	0,89	0,85	0,89	0,93	0,93	0,94	0,90	0,85	0,90	0,86
1,15	1,00	0,98	0,97	0,97	0,97	0,92	0,85	0,90	0,93	0,94	0,96	0,92	0,86	0,89	0,88
1,25	1,00	1,00	0,98	0,98	0,98	0,95	0,87	0,91	0,93	0,95	0,98	0,97	0,86	0,89	0,89
1,35	1,00	1,00	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,98	0,94	0,86	0,91	0,88
1,45	0,98	1,00	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,96	0,95	0,87	0,90	0,89
1,55	0,96	1,00	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,94	0,94	0,88	0,92	0,89
1,65	0,92	1,00	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,94	0,94	0,88	0,93	0,88
1,75	0,88	0,99	1,00	1,00	0,99	0,97	0,94	0,93	0,95	0,97	0,98	0,92	0,89	0,92	0,90
1,85	0,83	0,98	1,00	1,01	1,00	0,93	0,96	0,94	0,95	0,97	0,97	0,94	0,89	0,90	0,89
1,95	0,76	0,97	1,00	1,00	1,00	0,88	0,99	0,94	0,95	0,98	0,89	0,98	0,90	0,93	0,91
2,05	0,71	0,95	0,99	1,00	1,00	0,81	1,00	0,95	0,95	0,97	0,84	0,99	0,92	0,90	0,90
2,15	0,65	0,93	0,99	1,00	1,01	0,72	1,00	0,95	0,96	0,97	0,78	0,98	0,90	0,90	0,90
2,25	0,58	0,89	0,99	1,00	1,00	0,63	1,00	0,96	0,96	0,99	0,75	1,01	0,91	0,90	0,89
2,35	0,50	0,86	0,98	1,00	1,00	0,56	1,00	0,96	0,96	0,99	0,65	0,98	0,91	0,91	0,89
2,45	0,43	0,82	0,98	1,00	1,00	0,47	1,01	0,98	0,96	0,98	0,58	0,95	0,93	0,94	0,90
2,55	0,34	0,78	0,97	1,00	0,99	0,37	0,98	0,98	0,97	0,99	0,49	0,91	0,92	0,95	0,92
2,65	0,27	0,74	0,96	0,99	0,99	0,28	0,98	0,98	0,98	0,99	0,41	0,95	0,91	0,96	0,90
2,75	0,19	0,70	0,95	1,00	1,00	0,19	0,96	0,99	0,99	0,99	0,30	0,91	0,90	0,96	0,92
2,85	0,12	0,66	0,93	1,00	1,00	0,13	0,94	0,99	0,99	0,99	0,24	0,90	0,93	0,96	0,90
2,95	0,07	0,62	0,91	0,98	1,00	0,07	0,90	0,98	0,97	0,99	0,18	0,87	0,95	0,95	0,94
3,05	0,04	0,58	0,89	0,98	1,00	0,03	0,86	0,98	1,00	0,98	0,12	0,83	0,93	0,97	0,95
3,15	0,01	0,54	0,88	0,97	0,99	0,02	0,84	0,99	0,99	0,98	0,07	0,81	0,97	0,97	0,94
3,25	0,01	0,50	0,86	0,96	0,99	0,01	0,77	0,98	0,98	0,98	0,04	0,78	0,95	0,98	0,96
3,35	0,00	0,46	0,83	0,95	0,99	0,00	0,73	0,99	0,99	0,98	0,02	0,74	0,97	0,96	0,95
3,45	0,00	0,43	0,80	0,94	0,98	0,00	0,67	0,99	0,99	0,99	0,01	0,66	0,98	0,96	0,95
3,55	0,00	0,39	0,78	0,92	0,97	0,00	0,60	0,99	0,99	1,01	0,01	0,64	0,99	0,96	0,97
3,65	0,00	0,35	0,75	0,91	0,96	0,00	0,55	0,99	1,00	1,00	0,00	0,57	0,98	1,00	0,94
3,75	0,00	0,31	0,72	0,89	0,96	0,00	0,48	1,00	0,99	0,99	0,00	0,51	0,97	0,98	0,95
3,85	0,00	0,27	0,69	0,87	0,95	0,00	0,42	0,99	1,00	0,99	0,00	0,45	0,99	1,00	0,96
3,95	0,00	0,24	0,66	0,85	0,93	0,00	0,35	0,99	0,99	0,99	0,00	0,40	1,03	1,01	0,96
4,05	0,00	0,20	0,64	0,83	0,92	0,00	0,28	0,98	0,99	1,00	0,00	0,29	1,01	1,01	0,96
4,15	0,00	0,16	0,61	0,81	0,91	0,00	0,23	0,98	1,00	0,99	0,00	0,28	1,01	1,03	0,96
4,25	0,00	0,12	0,58	0,79	0,90	0,00	0,17	0,97	0,99	0,99	0,00	0,22	0,99	0,96	0,97
4,35	0,00	0,09	0,56	0,76	0,89	0,00	0,12	0,97	0,98	1,01	0,00	0,15	1,00	0,97	0,97
4,45	0,00	0,07	0,53	0,73	0,87	0,00	0,08	0,97	1,00	1,00	0,00	0,11	0,97	0,97	0,99
4,55	0,00	0,04	0,51	0,71	0,85	0,00	0,05	0,95	0,99	0,99	0,00	0,08	0,94	0,98	0,99
4,65	0,00	0,03	0,48	0,69	0,84	0,00	0,03	0,94	0,98	1,00	0,00	0,05	0,99	0,99	0,99
4,75	0,00	0,02	0,45	0,67	0,82	0,00	0,02	0,92	0,98	0,99	0,00	0,04	0,96	0,97	1,00
4,85	0,00	0,01	0,43	0,64	0,80	0,00	0,01	0,89	0,99	1,00	0,00	0,02	0,94	1,00	1,00
4,95	0,00	0,00	0,41	0,61	0,78	0,00	0,00	0,89	0,98	1,00	0,00	0,01	0,94	1,00	1,00
5,05	0,00	0,00	0,38	0,59	0,76	0,00	0,00	0,86	0,99	1,00	0,00	0,01	0,92	0,98	1,04
5,15	0,00	0,00	0,36	0,57	0,74	0,00	0,00	0,83	0,98	0,99	0,00	0,00	0,89	0,96	1,00
5,25	0,00	0,00	0,34	0,55	0,72	0,00	0,00	0,82	0,97	0,99	0,00	0,00	0,87	0,97	1,01
5,35	0,00	0,00	0,33	0,53	0,70	0,00	0,00	0,79	0,96	0,99	0,00	0,00	0,82	0,97	0,98
5,45	0,00	0,00	0,31	0,51	0,68	0,00	0,00	0,77	0,94	0,98	0,00	0,00	0,83	0,99	0,99
5,55	0,00	0,00	0,29	0,49	0,65	0,00	0,00	0,76	0,95	1,00	0,00	0,00	0,79	1,00	0,95
5,65	0,00	0,00	0,27	0,47	0,63	0,00	0,00	0,72	0,95	0,98	0,00	0,00	0,78	0,98	0,97
5,75	0,00	0,00	0,26	0,45	0,62	0,00	0,00	0,68	0,93	1,00	0,00	0,00	0,72	1,01	0,97
5,85	0,00	0,00	0,24	0,43	0,60	0,00	0,00	0,64	0,91	0,98	0,00	0,00	0,70	1,00	1,00
5,95	0,00	0,00	0,22	0,41	0,58	0,00	0,00	0,61	0,90	0,95	0,00	0,01	0,66	1,00	1,00
6,05	0,00	0,00	0,21	0,39	0,56	0,00	0,00	0,57	0,88	0,97	0,00	0,00	0,60	1,00	1,00
6,15	0,00	0,00	0,20	0,37	0,54	0,00	0,00	0,54	0,86	0,96	0,00	0,00	0,58	0,96	0,99
6,25	0,00	0,00	0,18	0,36	0,52	0,00	0,00	0,51	0,84	0,94	0,00	0,00	0,53	0,92	0,97
6,35	0,00	0,00	0,17	0,35	0,50	0,00	0,00	0,47	0,85	0,94	0,00	0,00	0,48	0,93	0,95
6,45	0,00	0,00	0,15	0,33	0,49	0,00	0,00	0,43	0,81	0,93	0,00	0,00	0,45	0,92	0,93
6,55	0,00	0,00	0,14	0,31	0,47	0,00	0,00	0,38	0,78	0,92	0,00	0,00	0,40	0,91	0,94
6,65	0,00	0,00	0,13	0,30	0,45	0,00	0,00	0,34	0,77	0,92	0,00	0,00	0,34	0,91	0,94
6,75	0,00	0,00	0,11	0,28	0,43	0,00	0,00	0,31	0,78	0,91	0,00	0,00	0,31	0,89	0,95
6,85	0,00	0,00	0,10	0,27	0,42	0,00	0,00	0,28	0,75	0,91	0,00	0,00	0,29	0,88	0,95
6,95	0,00	0,00	0,09	0,26	0,40	0,00	0,00	0,23	0,73	0,89	0,00	0,00	0,22	0,90	0,95
7,05	0,00	0,00	0,08	0,25	0,39	0,00	0,00	0,20	0,70	0,87	0,00	0,00	0,21	0,87	0,94
7,15	0,00	0,00	0,07	0,23	0,37	0,00	0,00	0,17	0,68	0,85	0,00	0,01	0,17	0,87	0,95
7,25	0,00	0,00	0,05	0,22	0,36	0,00	0,00	0,14	0,67	0,85	0,00	0,01	0,14	0,85	0,99
7,35	0,00	0,00	0,04	0,21	0,35	0,00	0,00	0,11	0,65	0,85	0,00	0,01	0,12	0,86	0,91
7,45	0,00	0,00	0,04	0,20	0,33	0,00	0,00	0,08	0,65	0,84	0,00	0,01	0,09	0,83	0,88
7,55	0,00	0,00	0,03	0,19	0,32	0,00	0,00	0,06	0,63	0,82	0,00	0,01	0,07	0,78	0,91
7,65	0,00	0,00	0,02	0,18	0,31	0,00	0,00	0,05	0,60	0,81	0,00	0,00	0,05	0,78	0,88
7,75	0,00	0,00	0,02	0,17	0,29	0,00	0,00	0,04	0,57	0,79	0,00	0,00	0,04	0,73	0,87
7,85	0,00	0,00	0,01	0,16	0,28	0,00	0,00	0,02	0,54	0,77	0,00	0,00	0,03	0,70	0,86
7,95	0,00	0,00	0,01	0,15	0,27	0,00	0,00	0,02	0,52	0,77	0,00	0,00	0,02	0,69	0,88
8,05	0,00	0,00	0,01	0,15	0,25	0,00	0,00								

ANEXO 6.II – Gráficos das Simulações

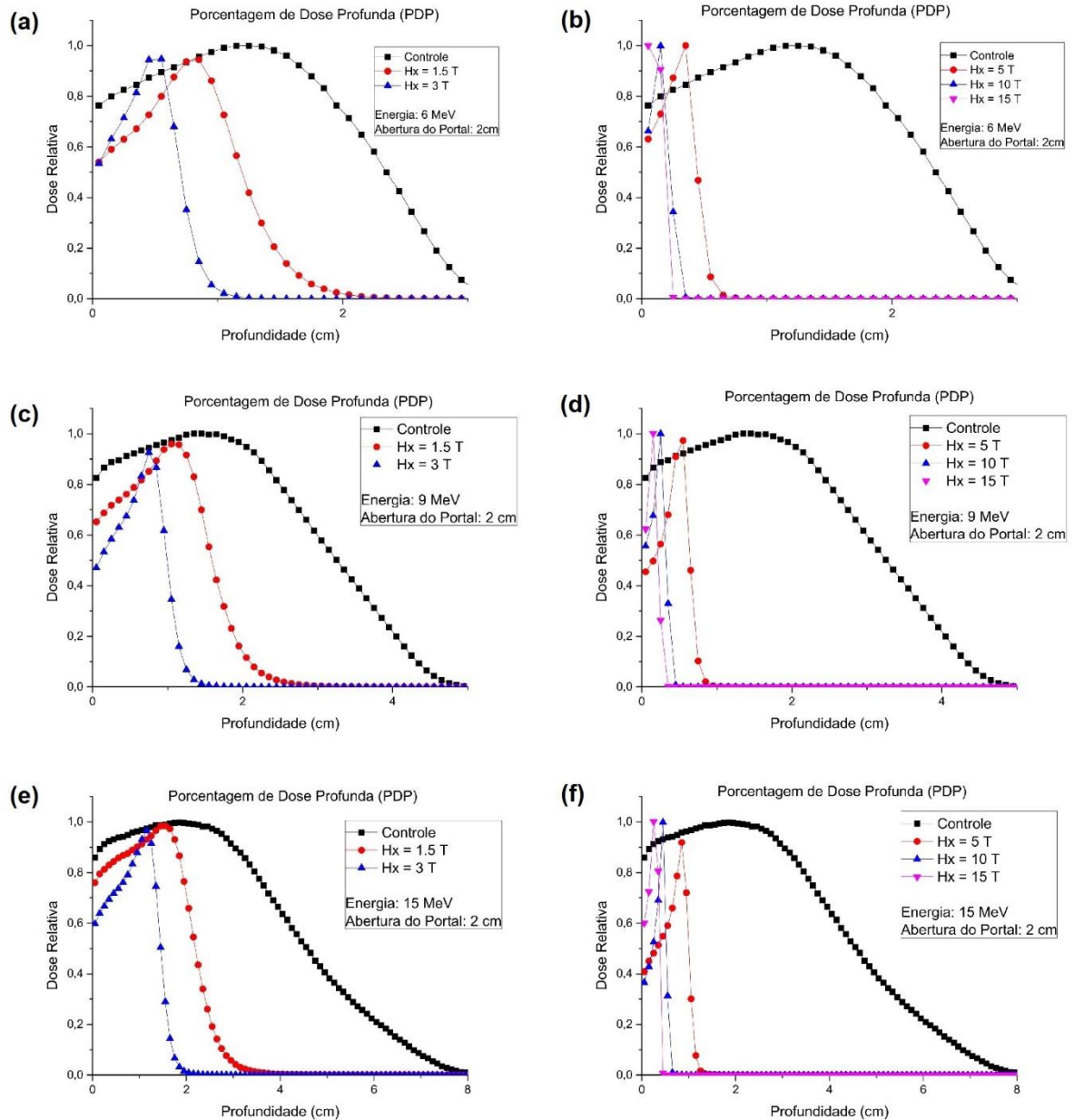


Figura 6.4 – Curvas de Porcentagem de Dose Profunda (PDP), avaliadas ao longo do eixo central $(x,y) = (0,0)$; (a) 6 MeV, 2 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (b) 6 MeV, 2 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle; (c) 9 MeV, 2 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (d) 9 MeV, 2 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle; (e) 15 MeV, 2 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (f) 15 MeV, 2 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle.

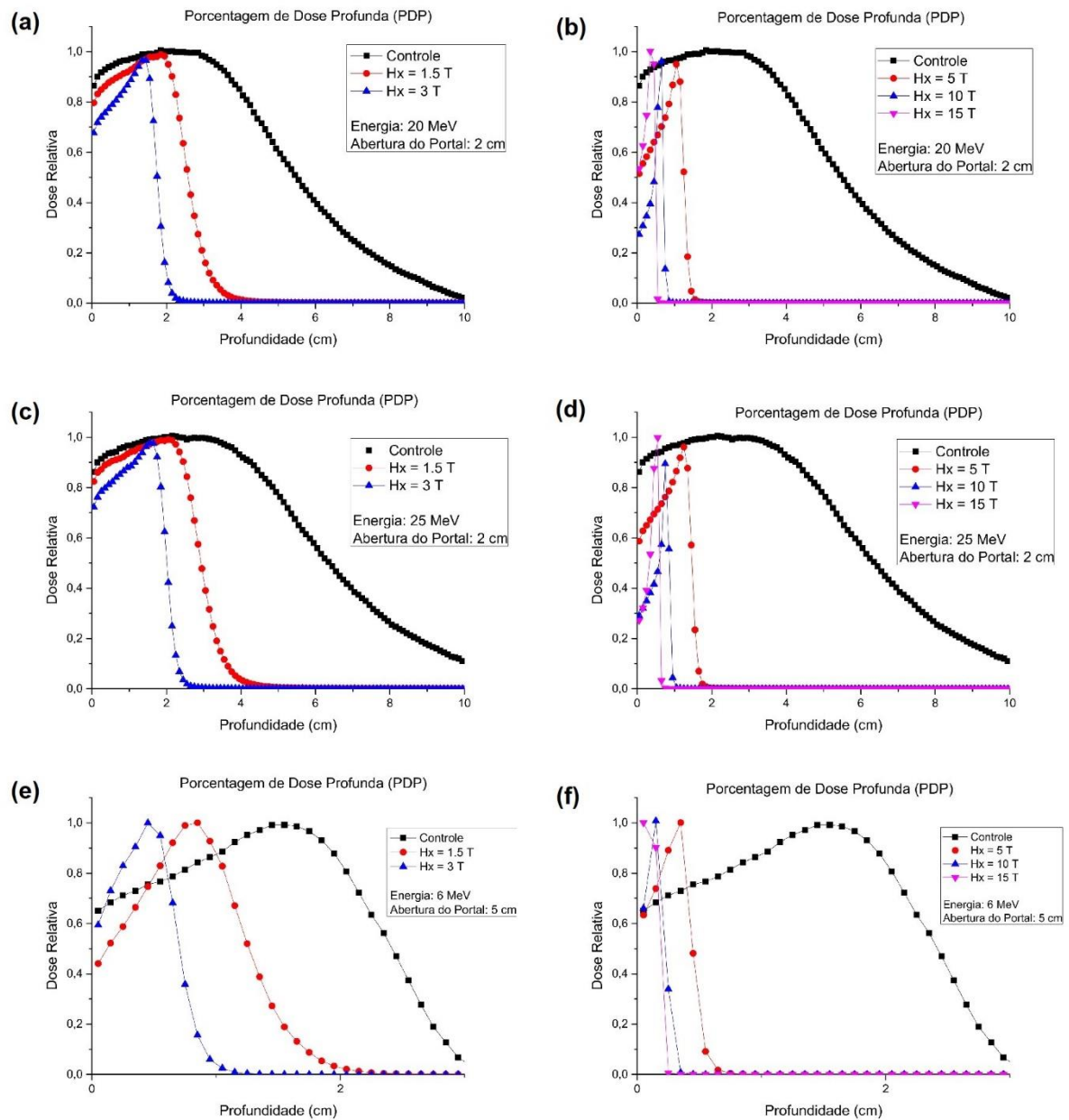


Figura 6.5 – Curvas de Porcentagem de Dose Profunda (PDP), avaliadas ao longo do eixo central $(x,y) = (0,0)$; (a) 20 MeV, 2 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (b) 20 MeV, 2 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle; (c) 25 MeV, 2 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (d) 25 MeV, 2 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle; (e) 6 MeV, 5 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (f) 6 MeV, 5 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle.

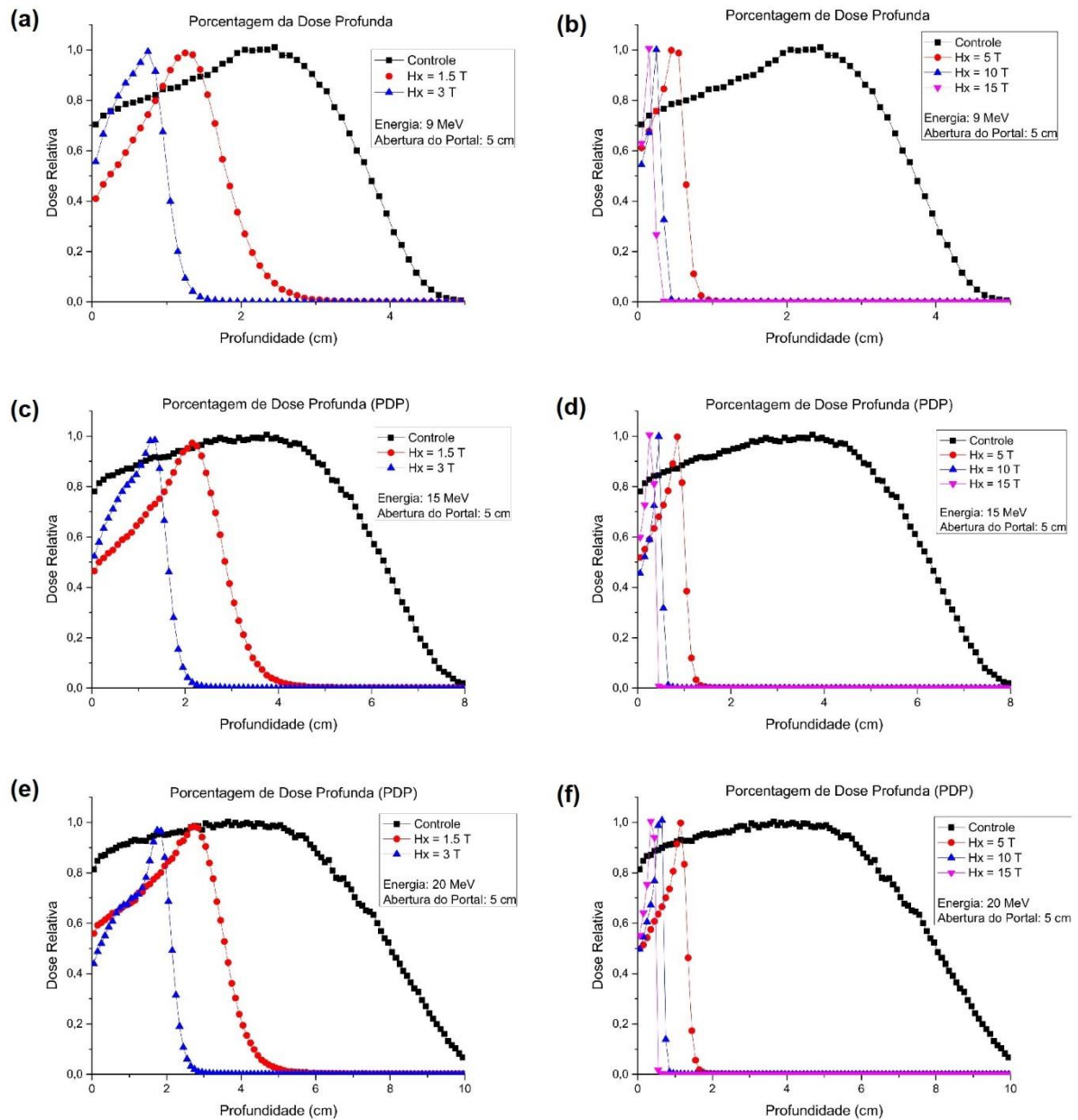


Figura 6.6 – Curvas de Porcentagem de Dose Profunda (PDP), avaliadas ao longo do eixo central $(x,y) = (0,0)$; (a) 9 MeV, 5 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (b) 9 MeV, 5 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle; (c) 15 MeV, 5 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (d) 15 MeV, 5 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle; (e) 20 MeV, 5 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (f) 20 MeV, 5 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle.

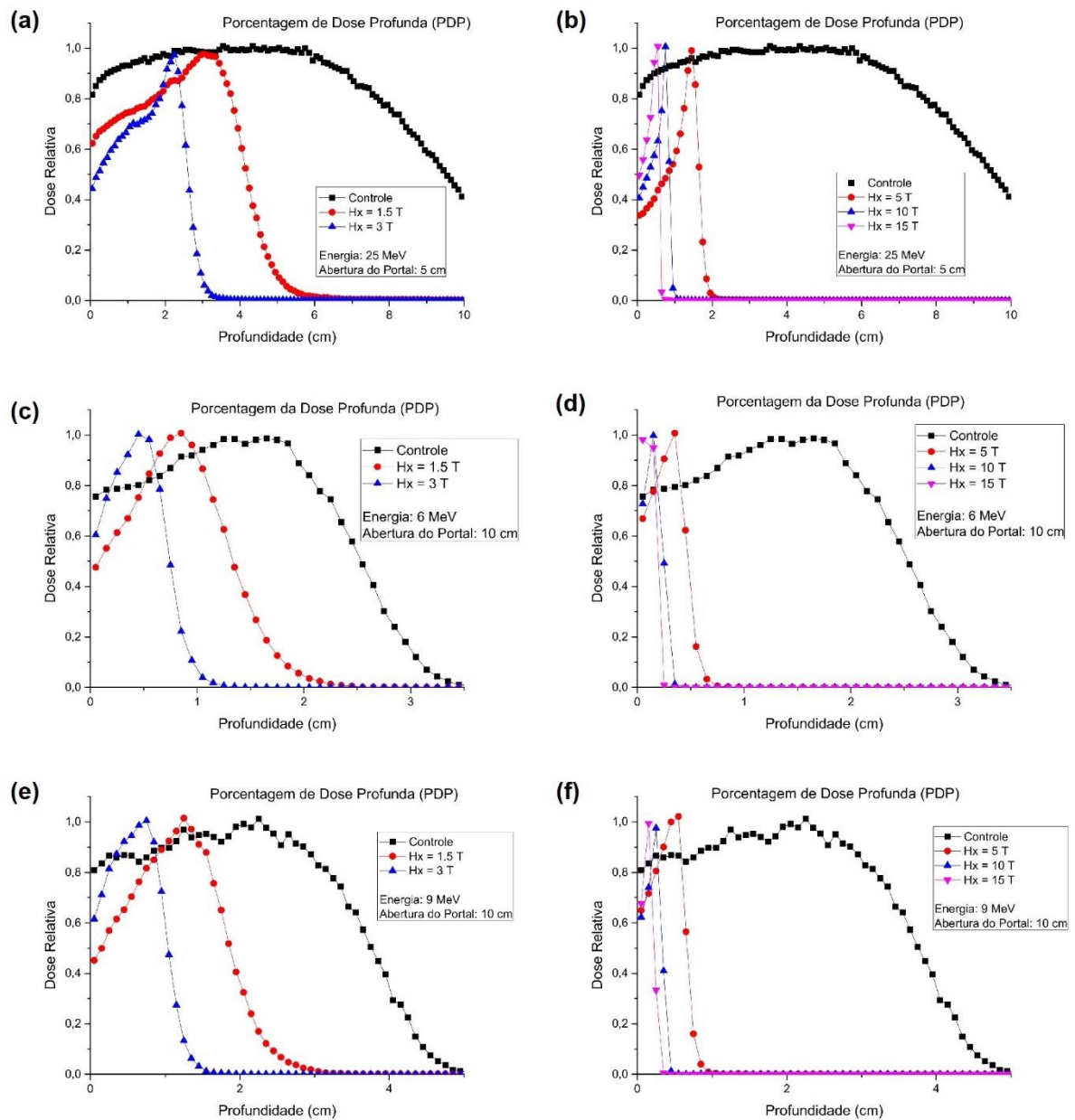


Figura 6.7 – Curvas de Porcentagem de Dose Profunda (PDP), avaliadas ao longo do eixo central $(x,y) = (0,0)$; (a) 25 MeV, 5 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (b) 25 MeV, 5 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle; (c) 6 MeV, 10 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (d) 6 MeV, 10 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle; (e) 9 MeV, 10 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (f) 9 MeV, 10 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle.

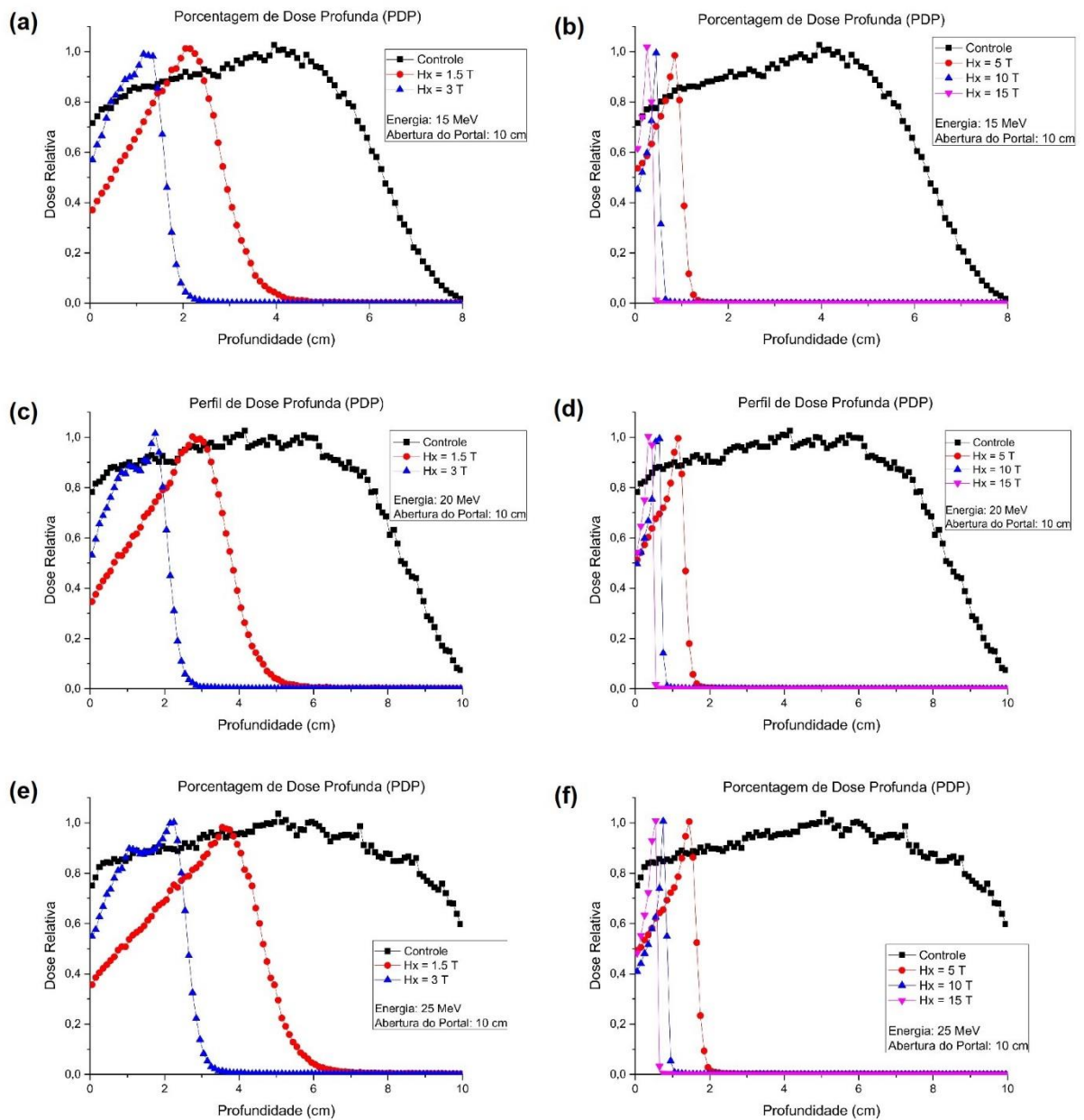


Figura 6.8 – Curvas de Porcentagem de Dose Profunda (PDP), avaliadas ao longo do eixo central $(x,y) = (0,0)$; (a) 15 MeV, 10 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (b) 15 MeV, 10 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle; (c) 20 MeV, 10 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (d) 20 MeV, 10 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle; (e) 25 MeV, 10 cm de abertura no portal, 1.5 e 3 T em relação ao controle; (f) 25 MeV, 10 cm de abertura no portal, 5, 10 e 15 T em relação ao controle.

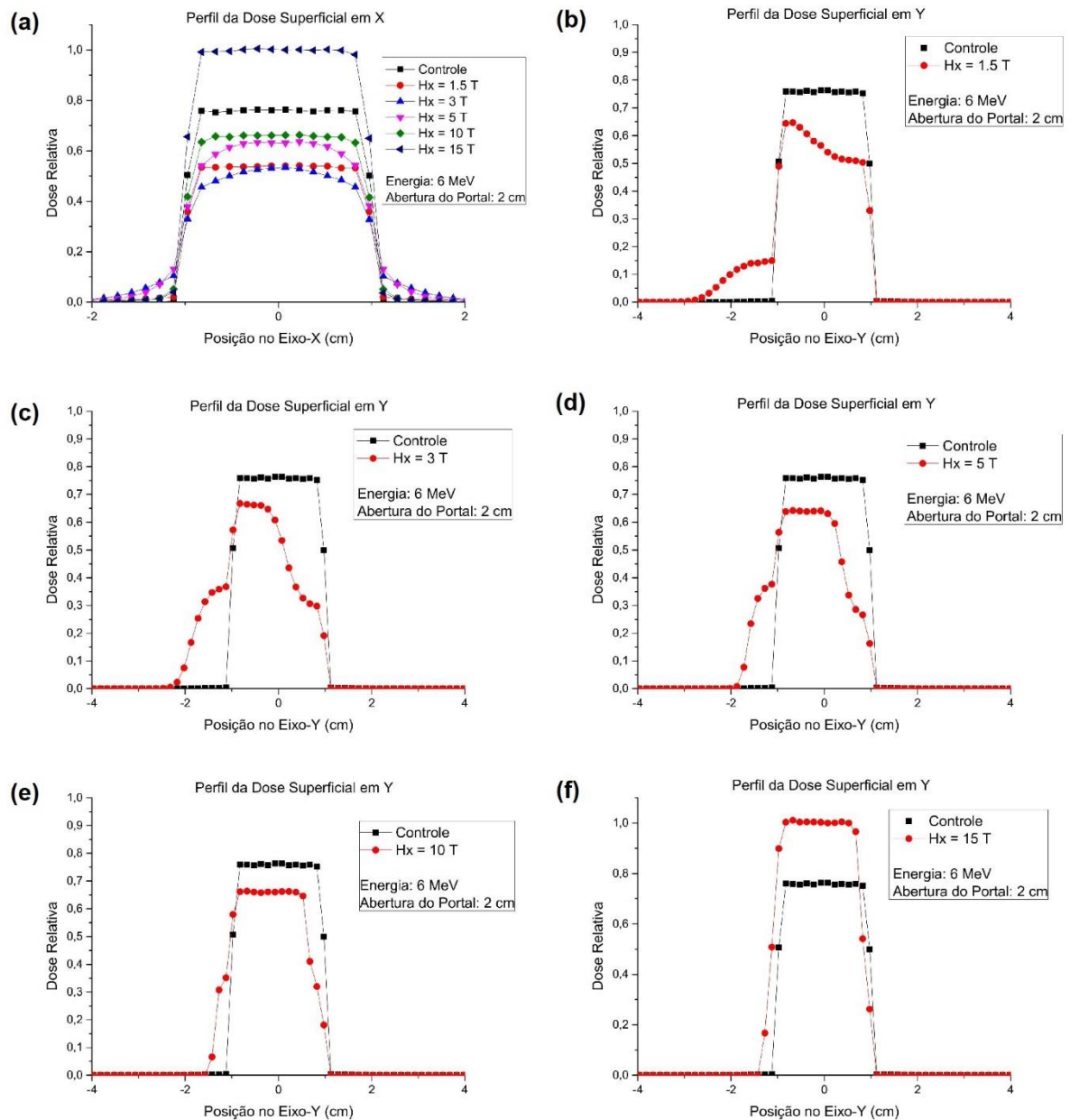


Figura 6.9 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 2 cm de abertura do portal, 6 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 6 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 6 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 6 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 6 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 6 MeV, 15 T em relação ao controle;

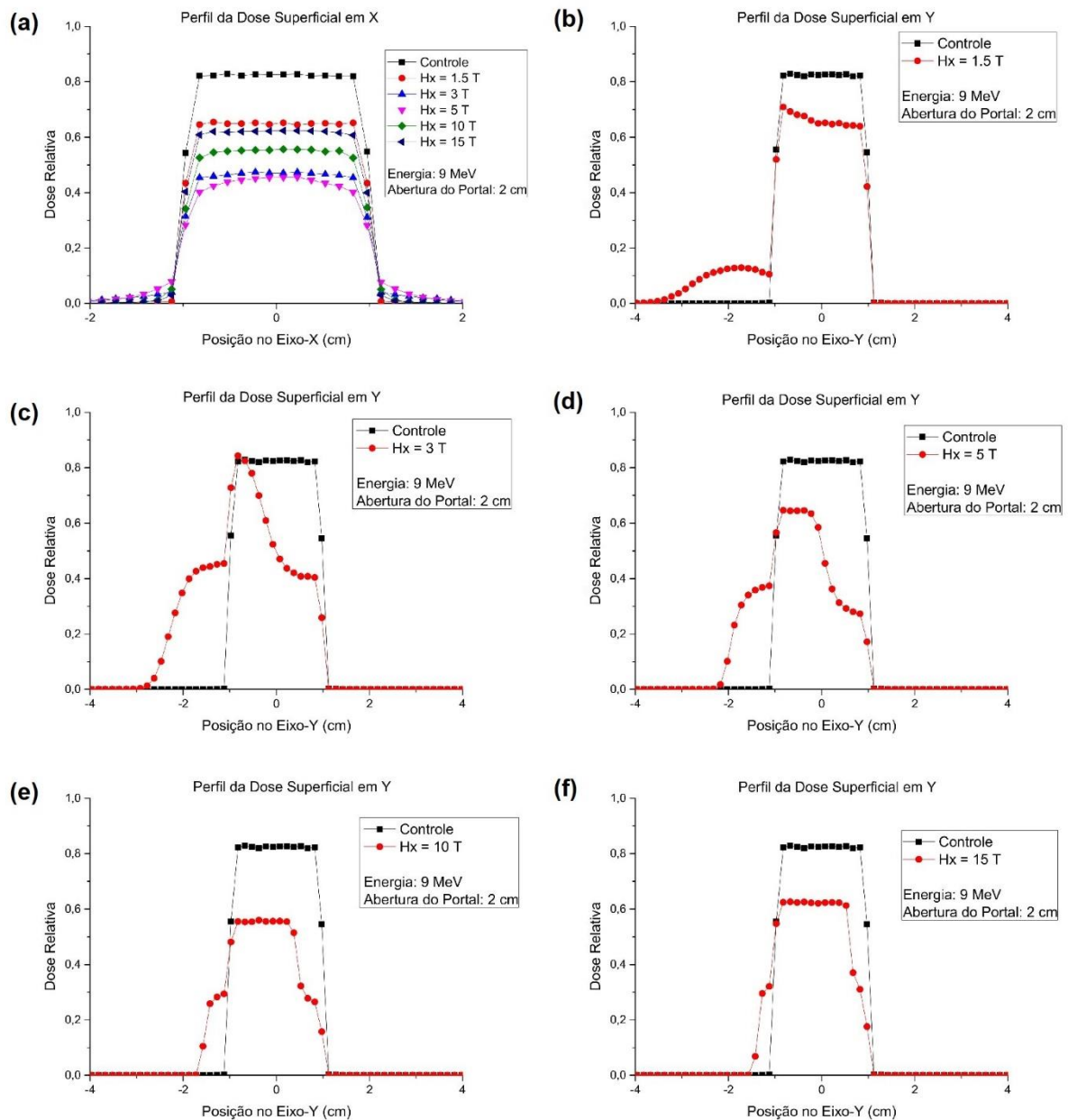


Figura 6.10 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, 2 T em relação ao controle; (d) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, 15 T em relação ao controle;

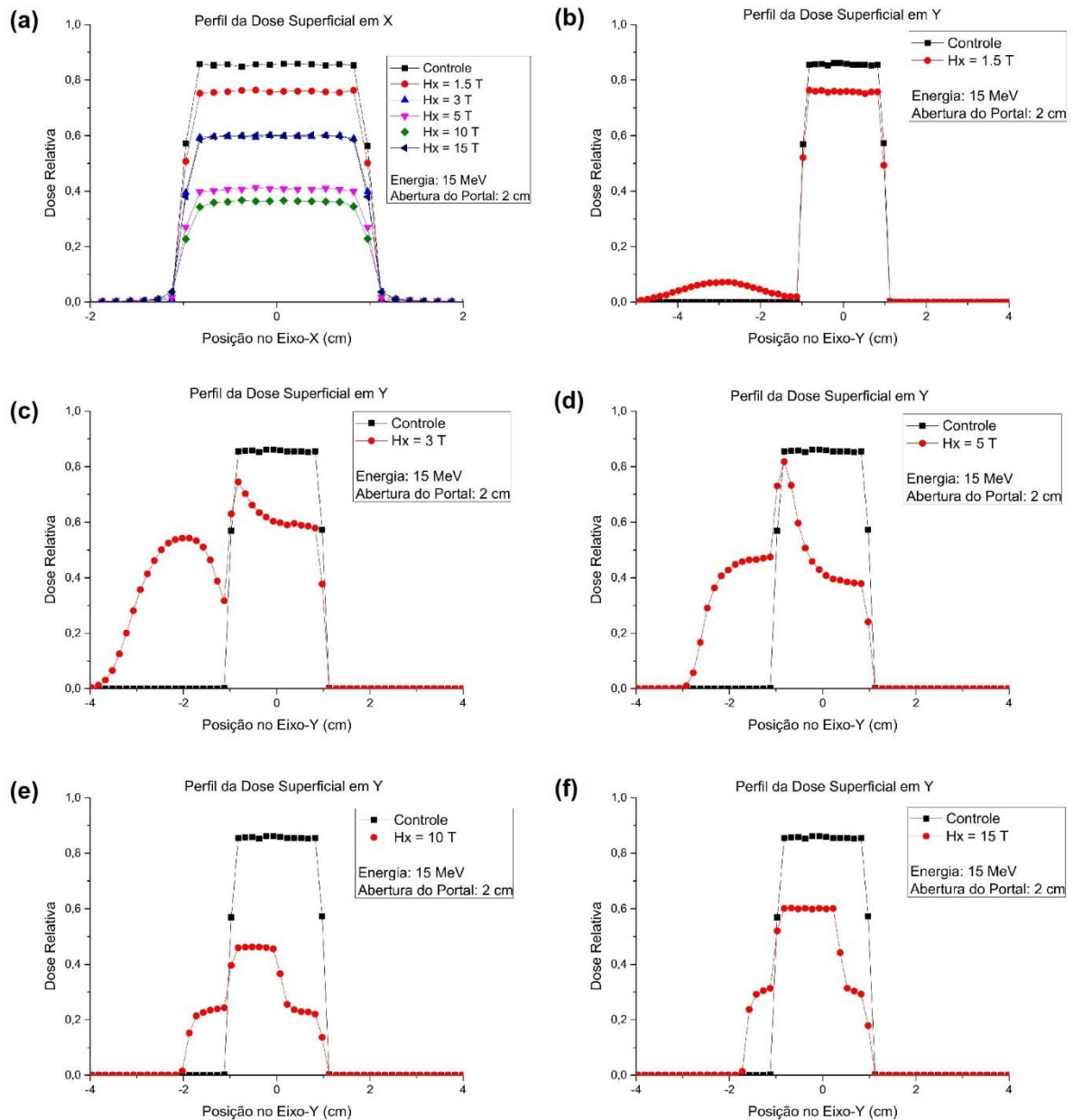


Figura 6.11 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, 15 T em relação ao controle;

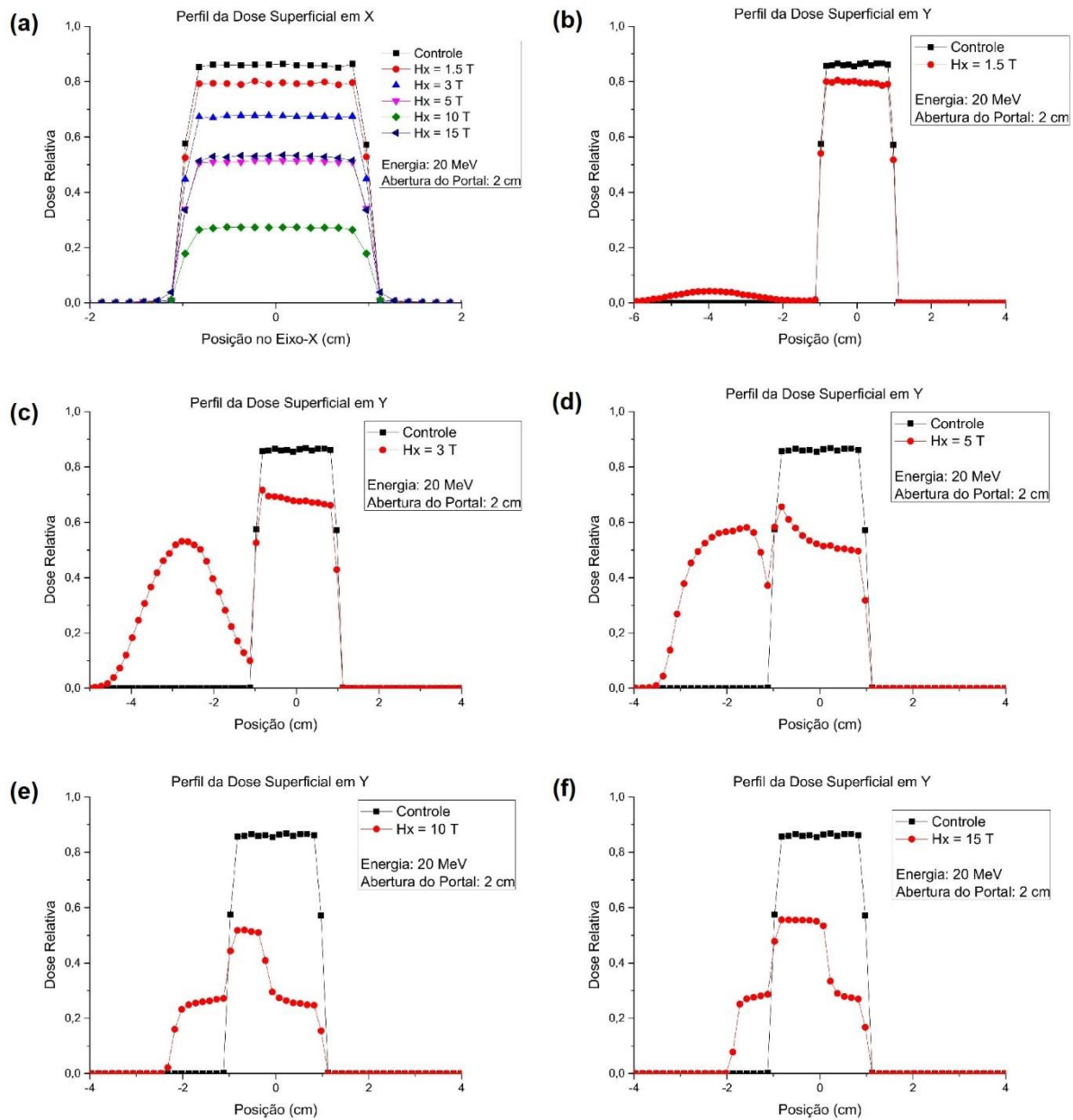


Figura 6.12 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 2 cm de abertura do portal, 20 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 20 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 20 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 20 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 20 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 20 MeV, 15 T em relação ao controle;

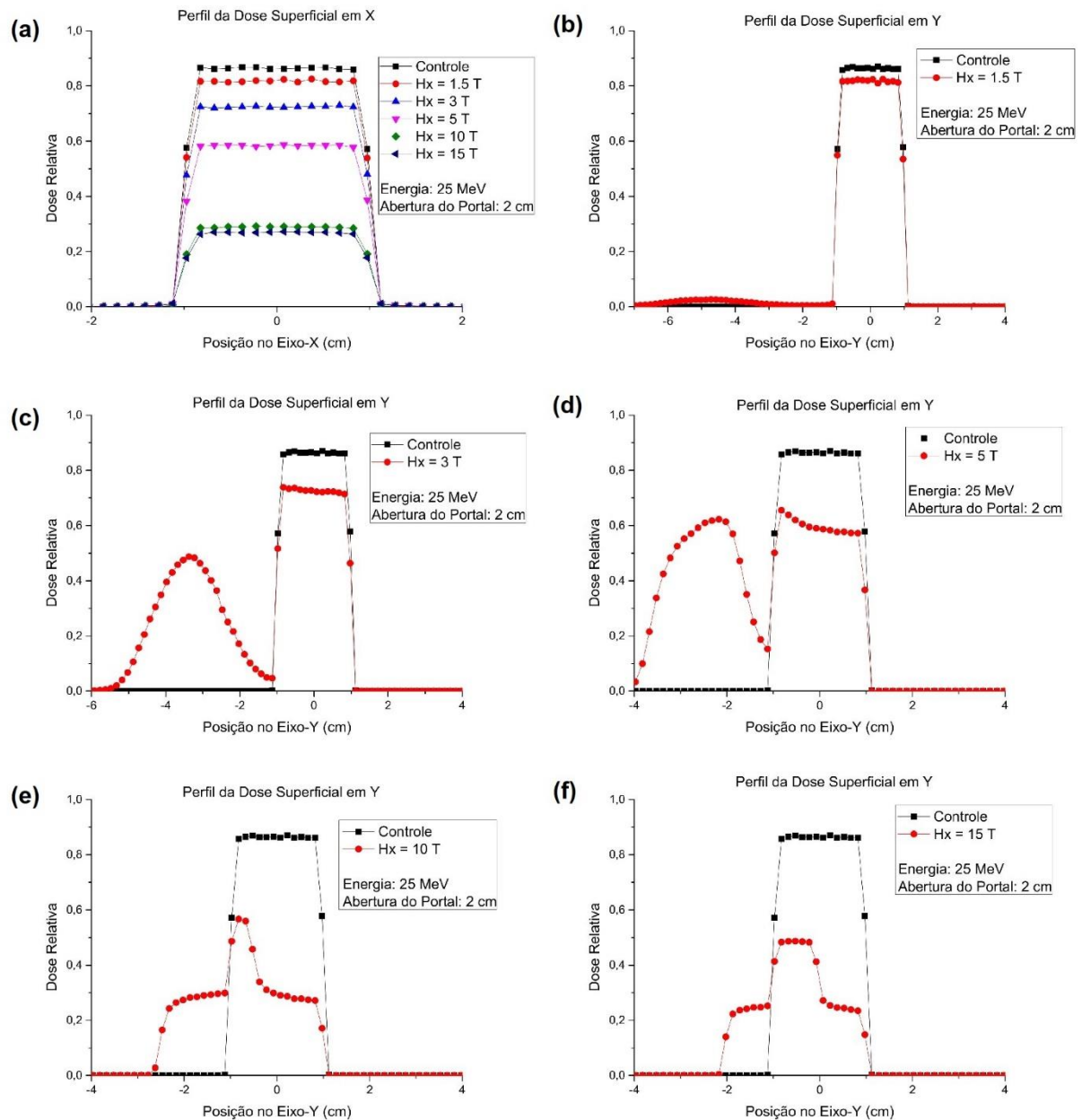


Figura 6.13 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, 15 T em relação ao controle;

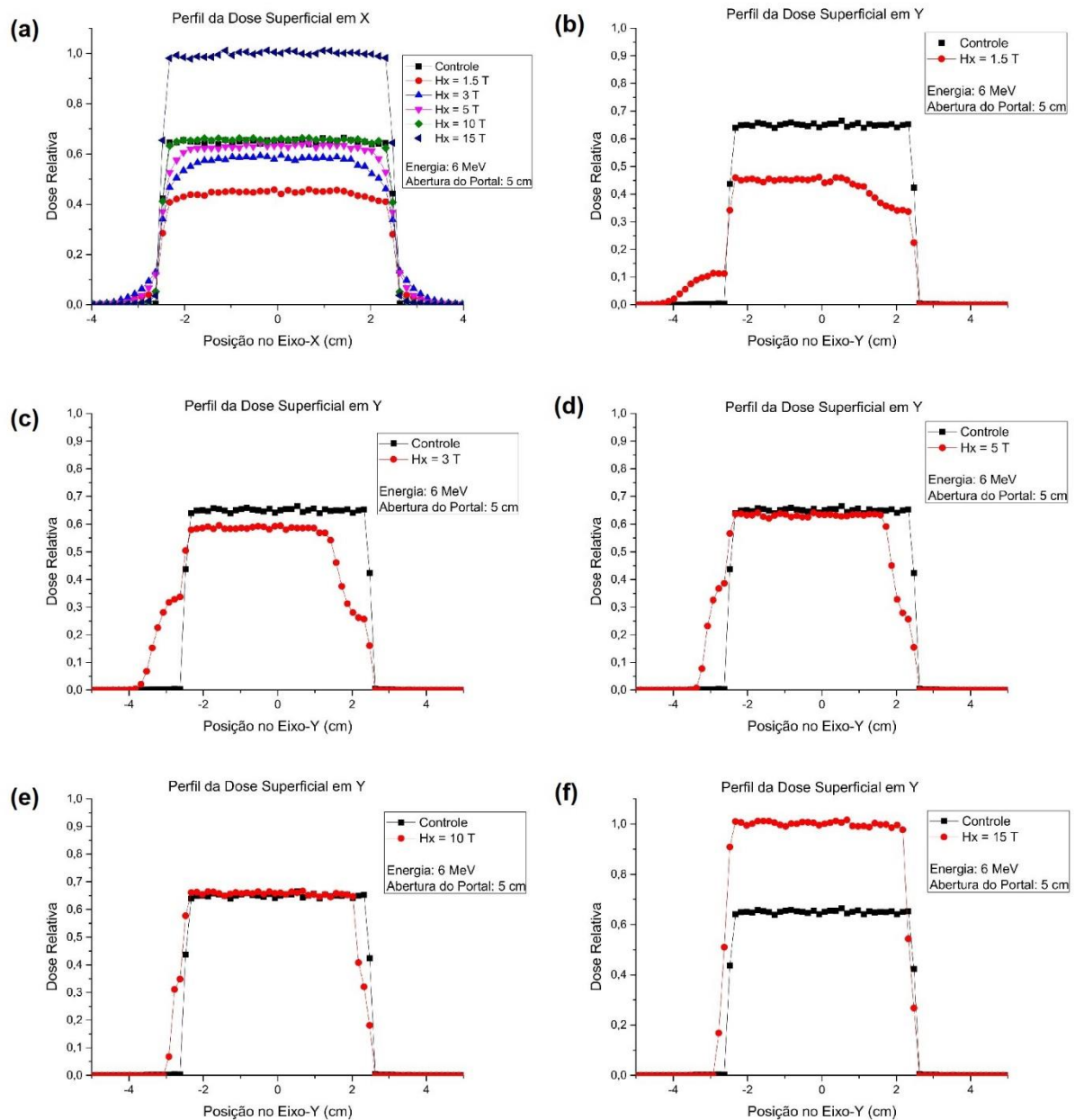


Figura 6.14 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, 15 T em relação ao controle;

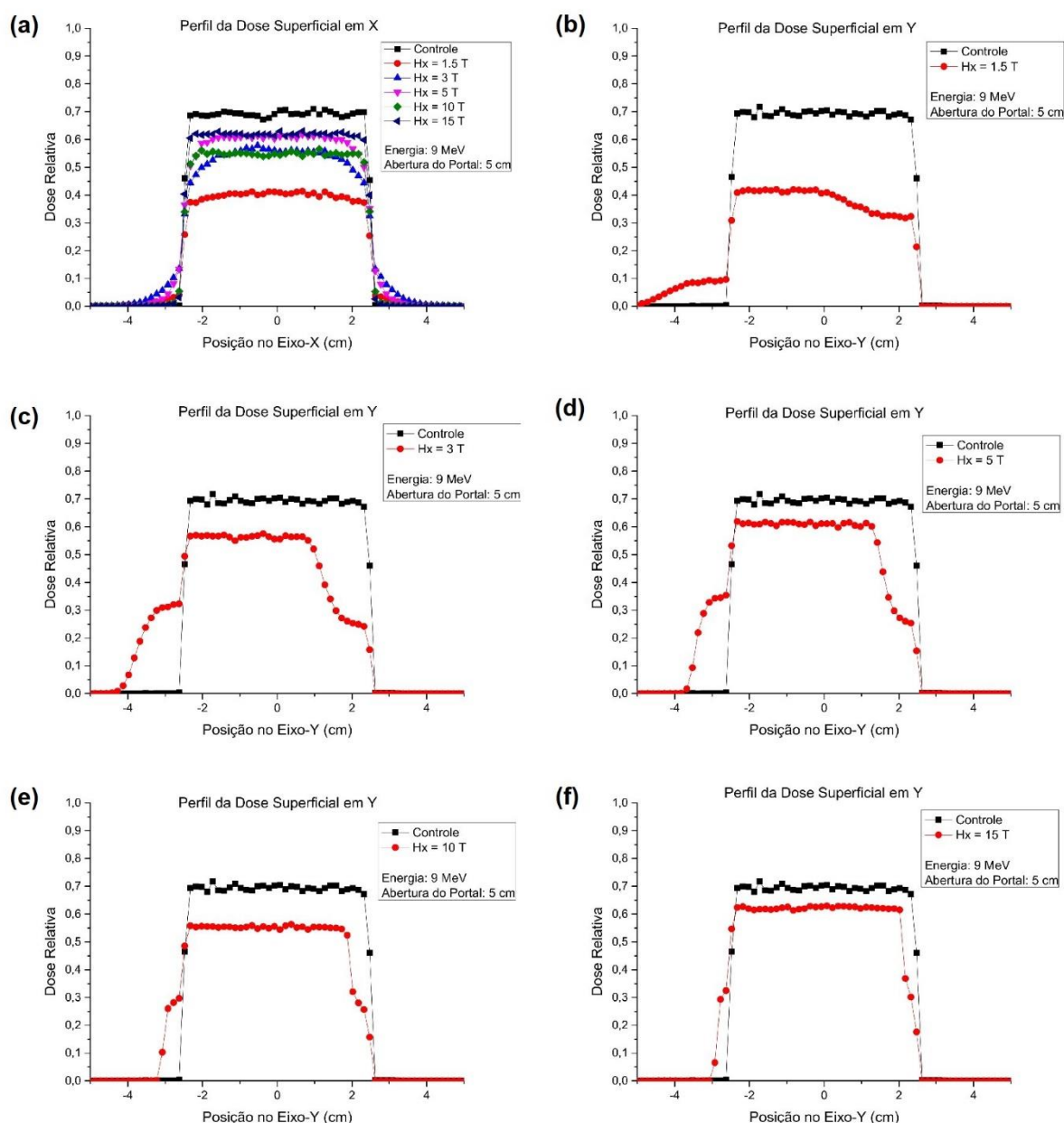


Figura 6.15 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, 15 T em relação ao controle;

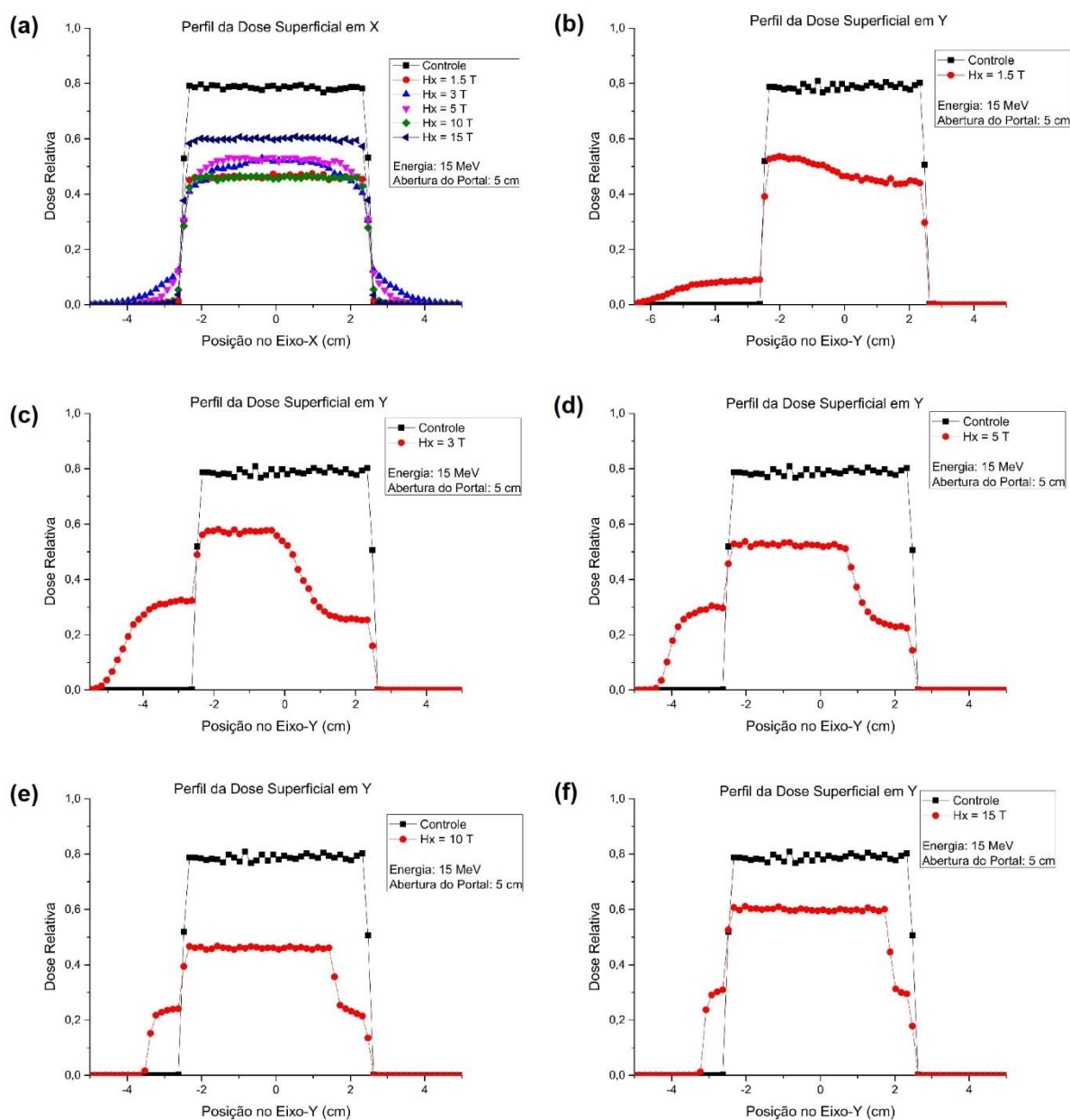


Figura 6.16 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, 15 T em relação ao controle;

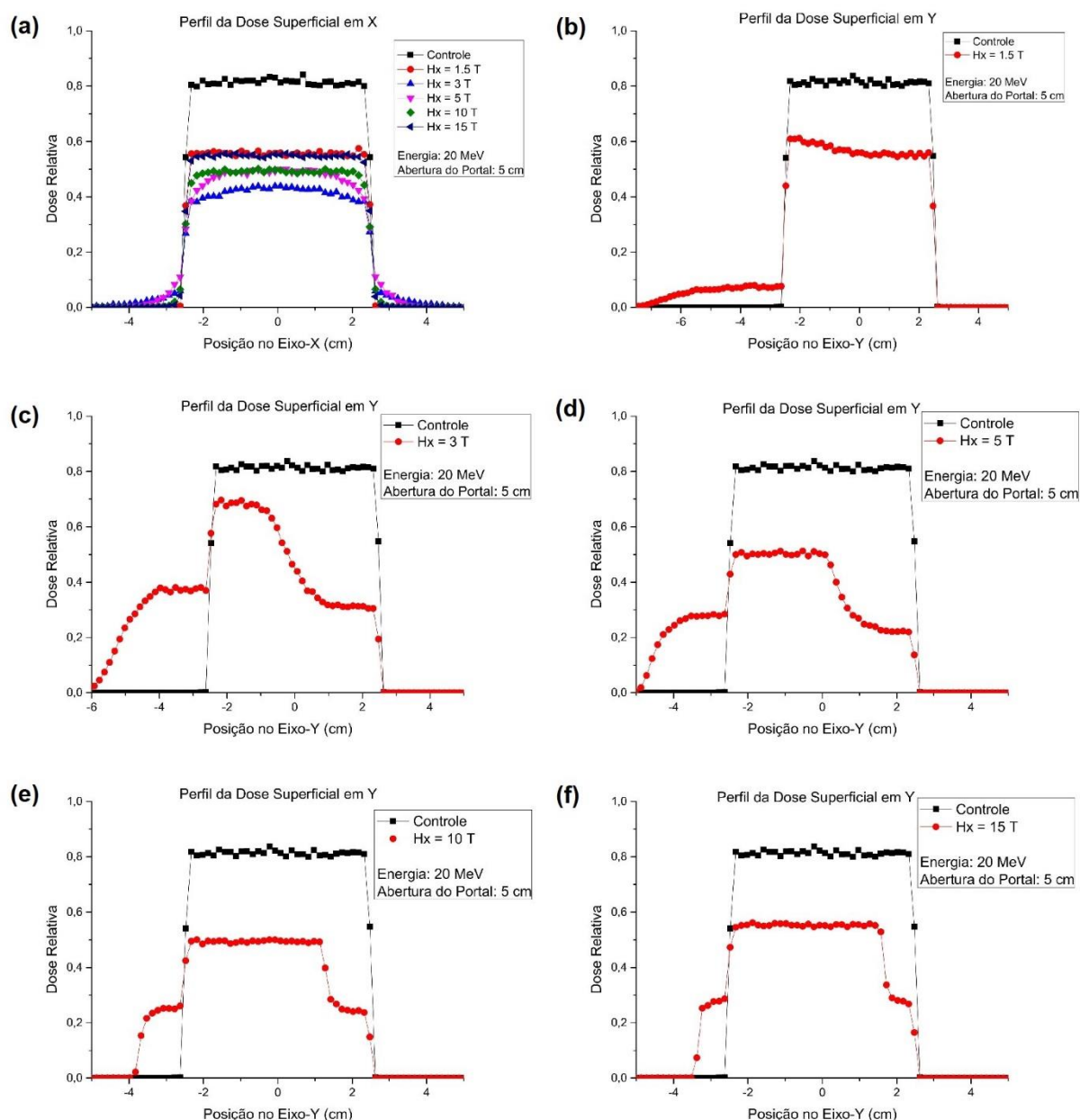


Figura 6.17 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, 15 T em relação ao controle;

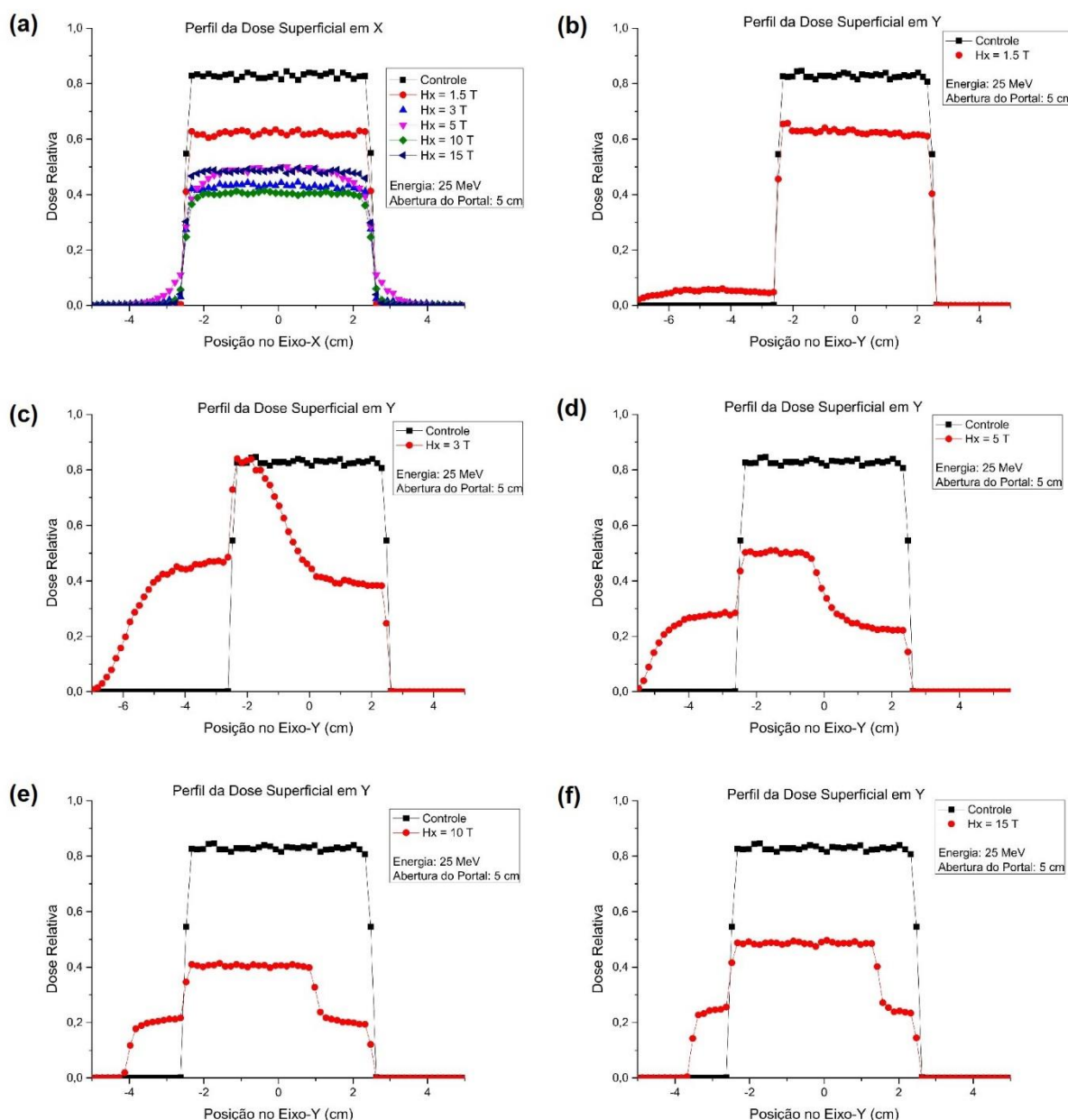


Figura 6.18 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, 15 T em relação ao controle;

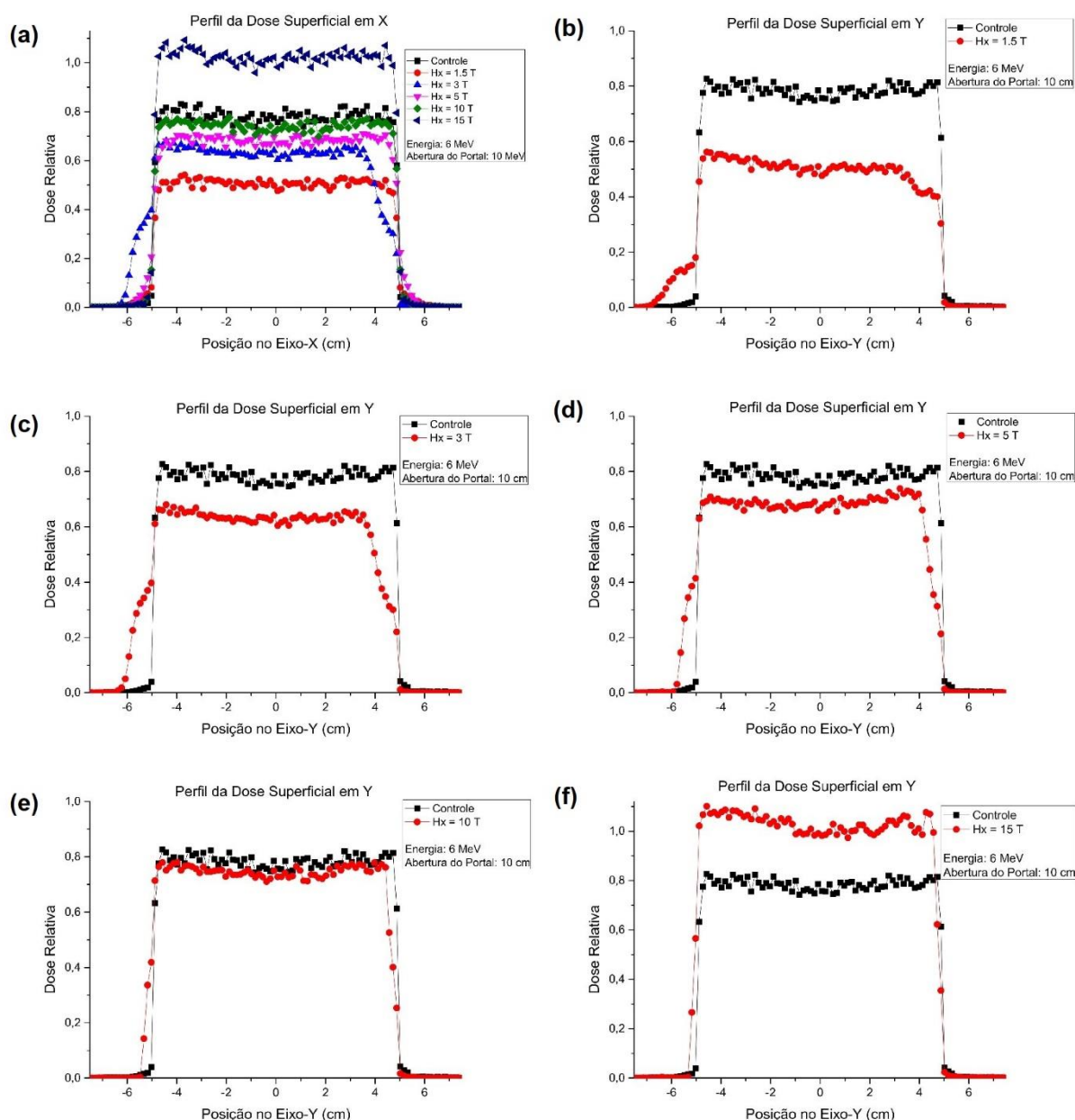


Figura 6.19 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, 15 T em relação ao controle;

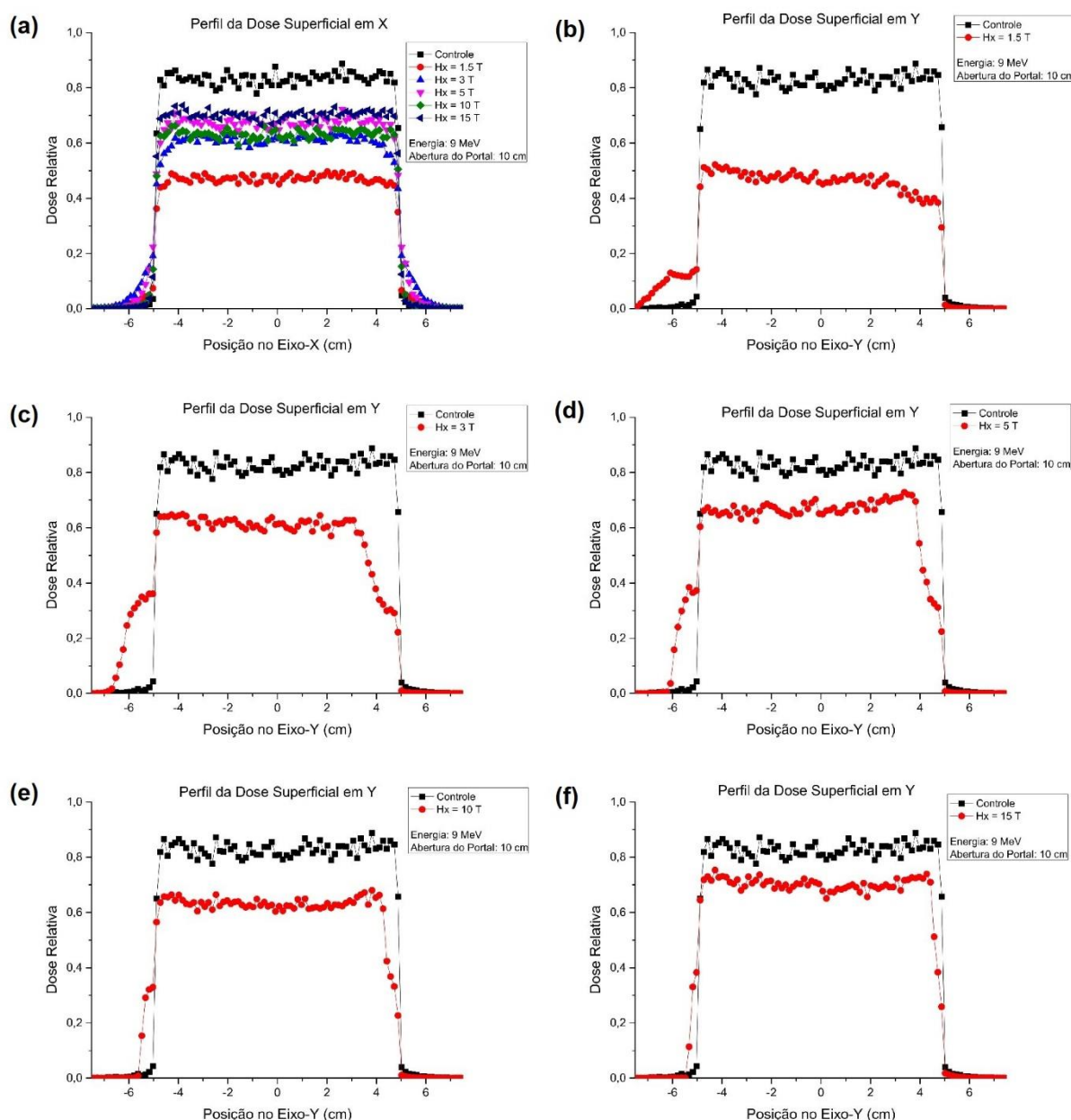


Figura 6.20 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, 15 T em relação ao controle;

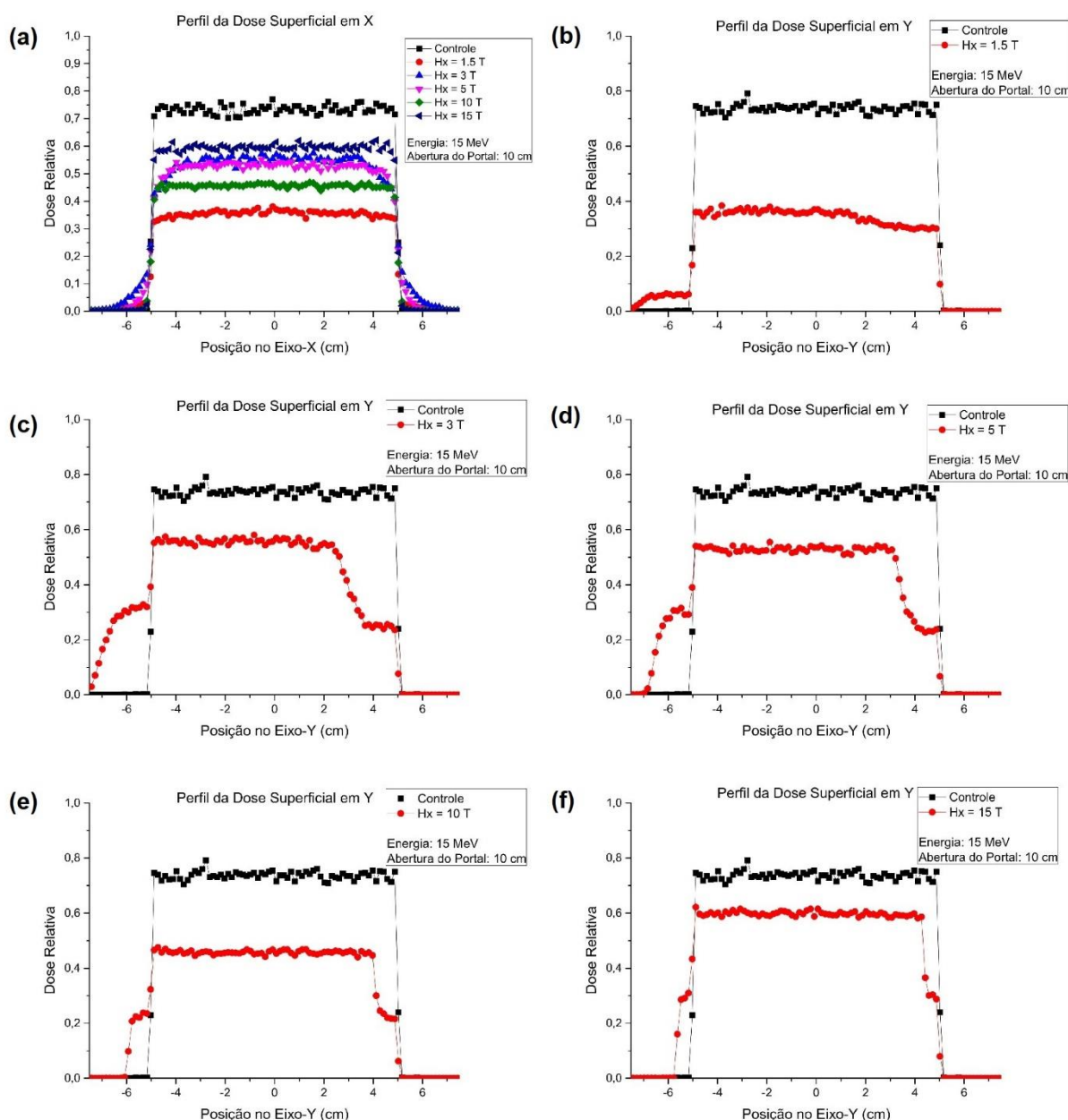


Figura 6.21 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, 15 T em relação ao controle;

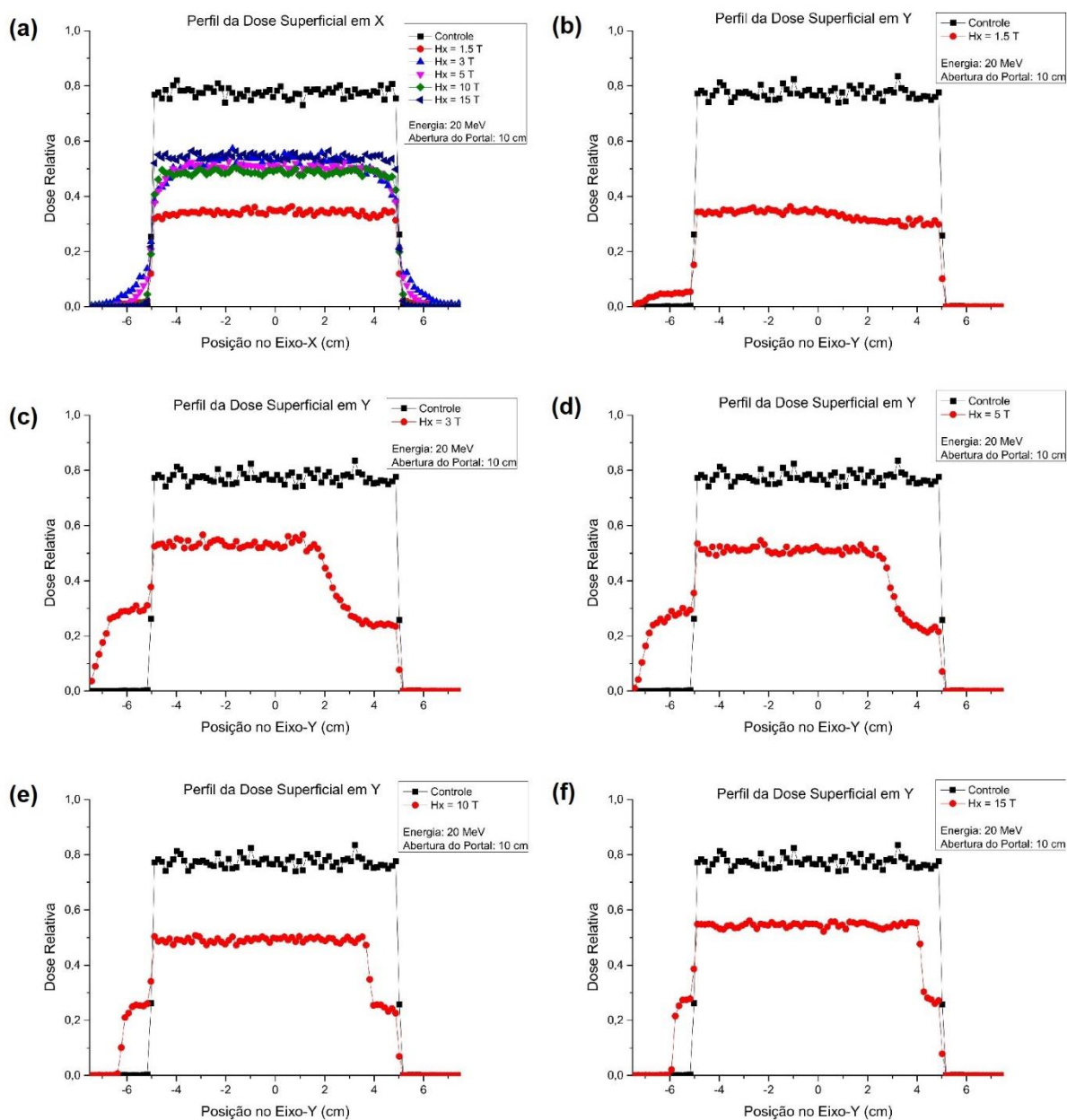


Figura 6.22 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, 15 T em relação ao controle;

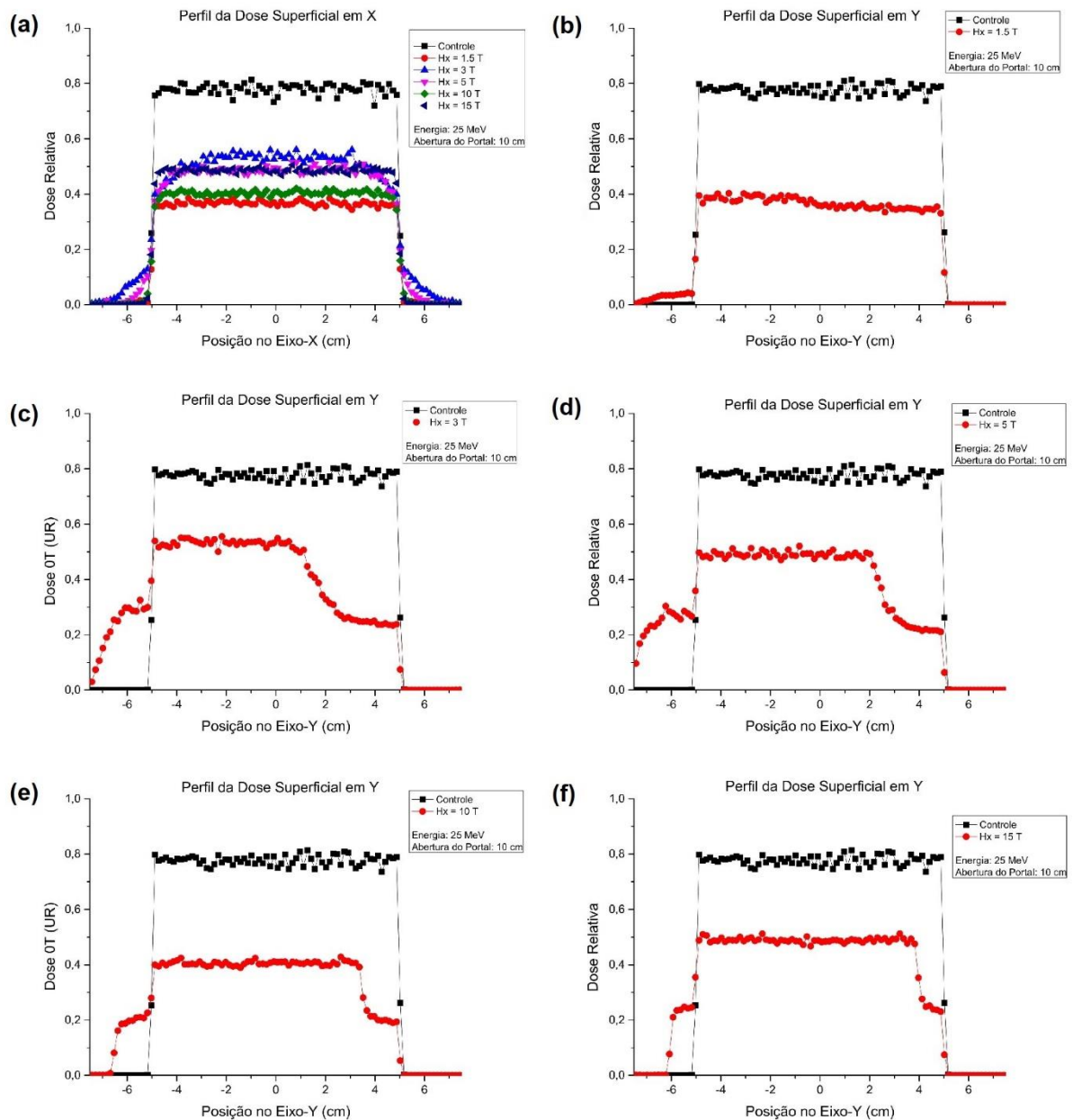


Figura 6.23 – Perfis de Dose na superfície e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,0)$; (a) perfil x, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, 15 T em relação ao controle;

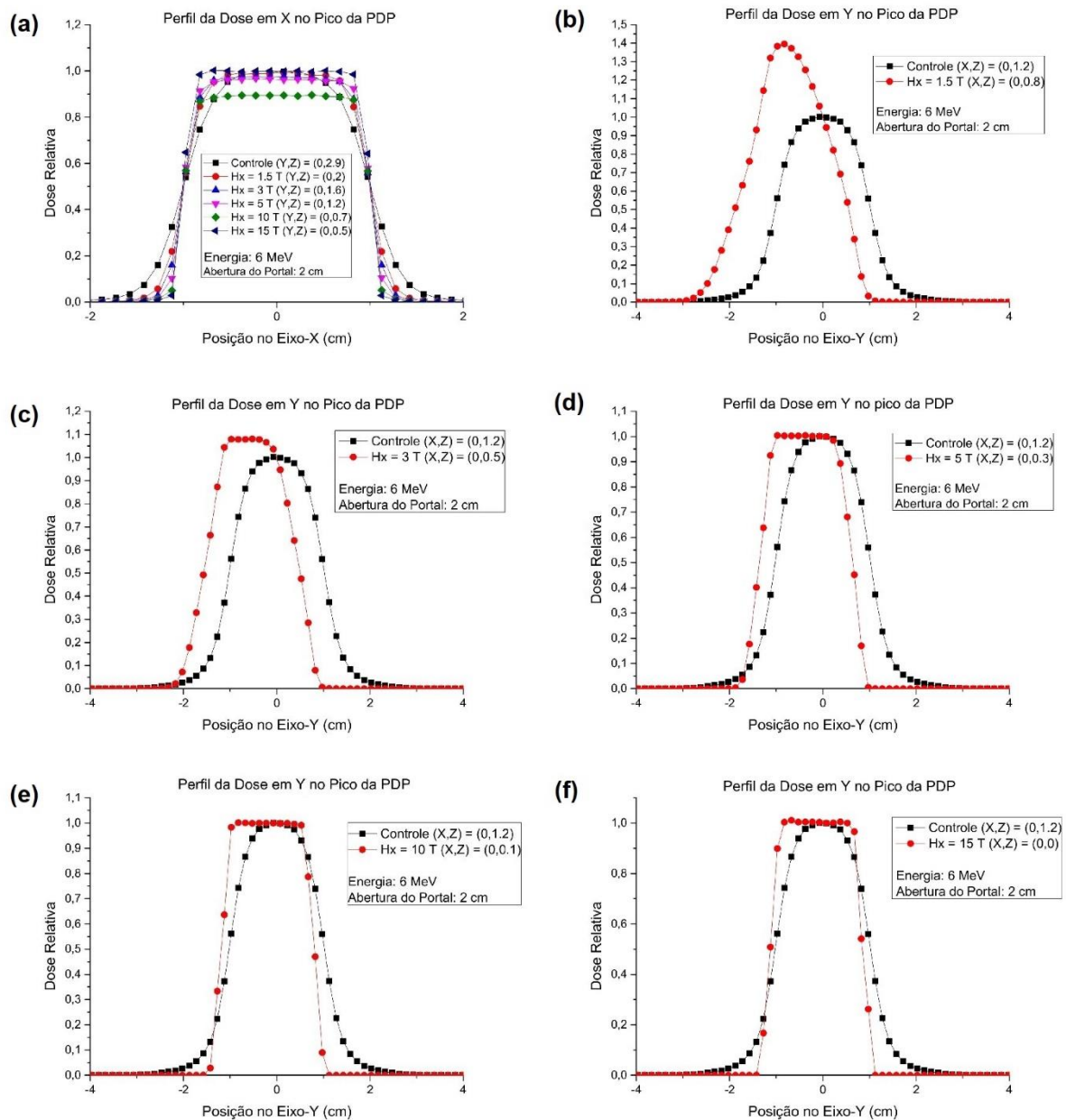


Figura 6.24 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{\text{máx}})$; (a) perfil x, 2 cm de abertura do portal, 6 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, cm de abertura do portal, 6 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 6 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 6 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 6 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 6 MeV, 15 T em relação ao controle;

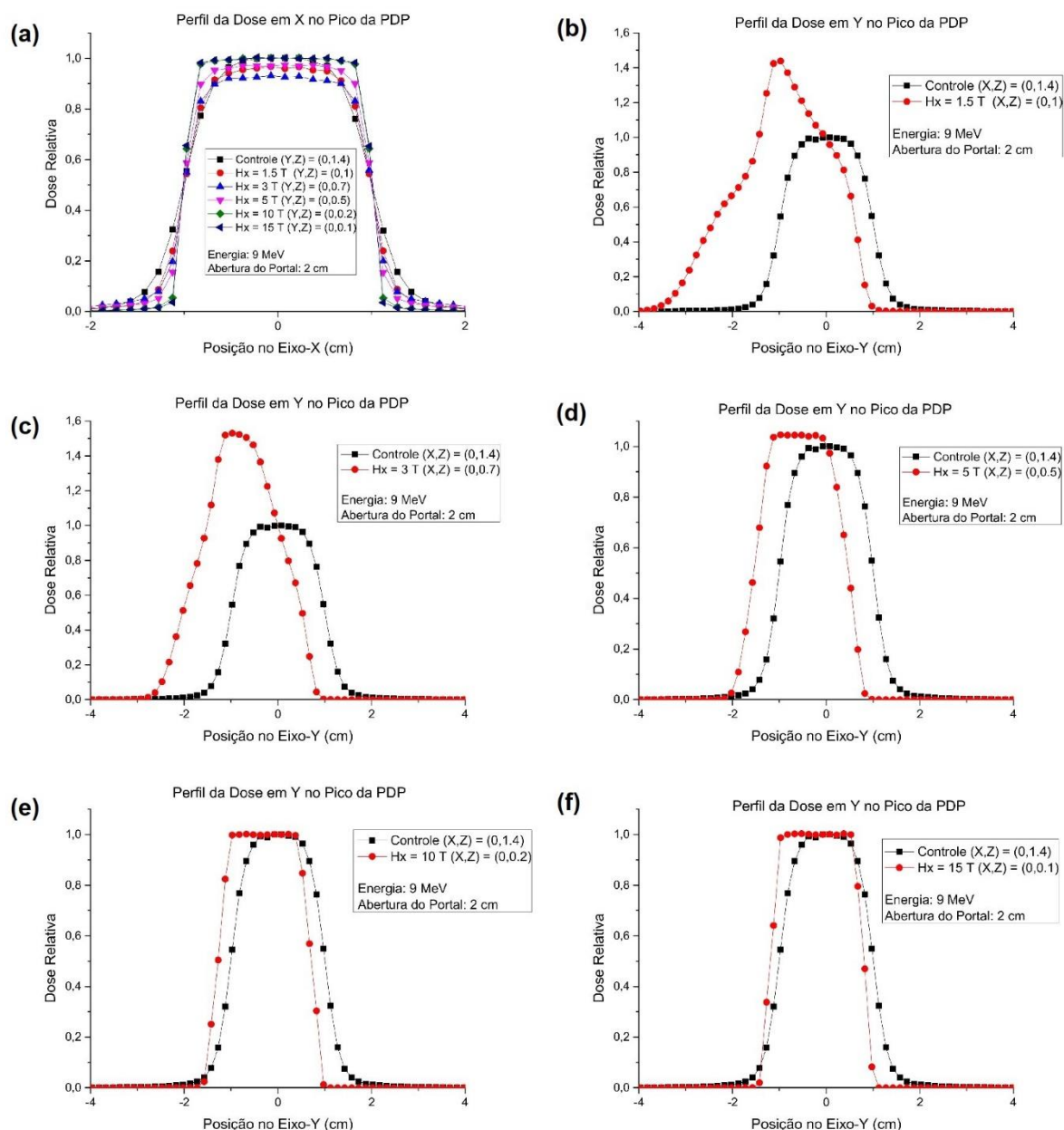


Figura 6.25 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais (x,y,z) = (a) perfil x, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, 2 T em relação ao controle; (d) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 9 MeV, 15 T em relação ao controle;

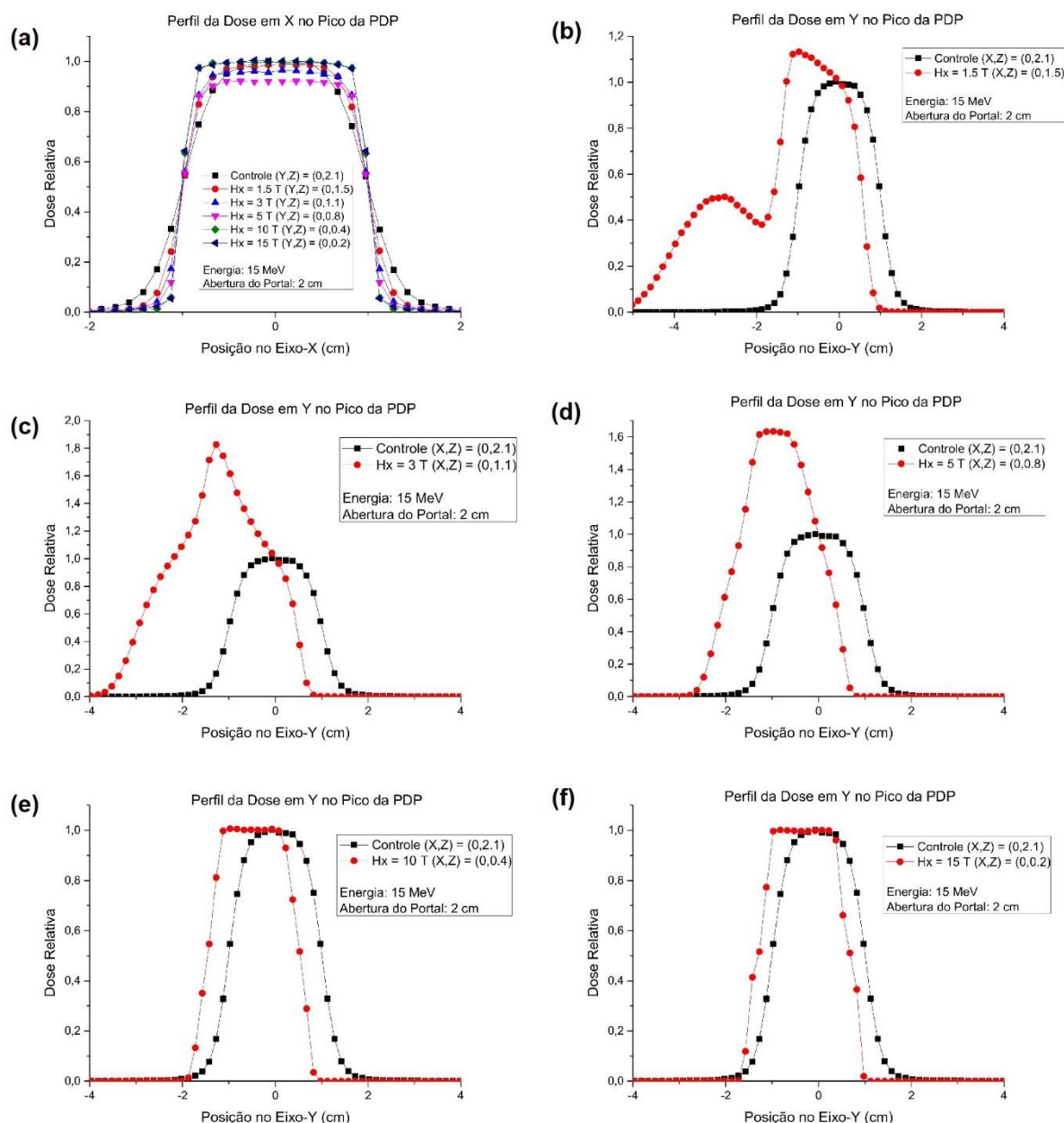


Figura 6.26 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{\text{máx}})$; (a) perfil x, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 15 MeV, 15 T em relação ao controle;

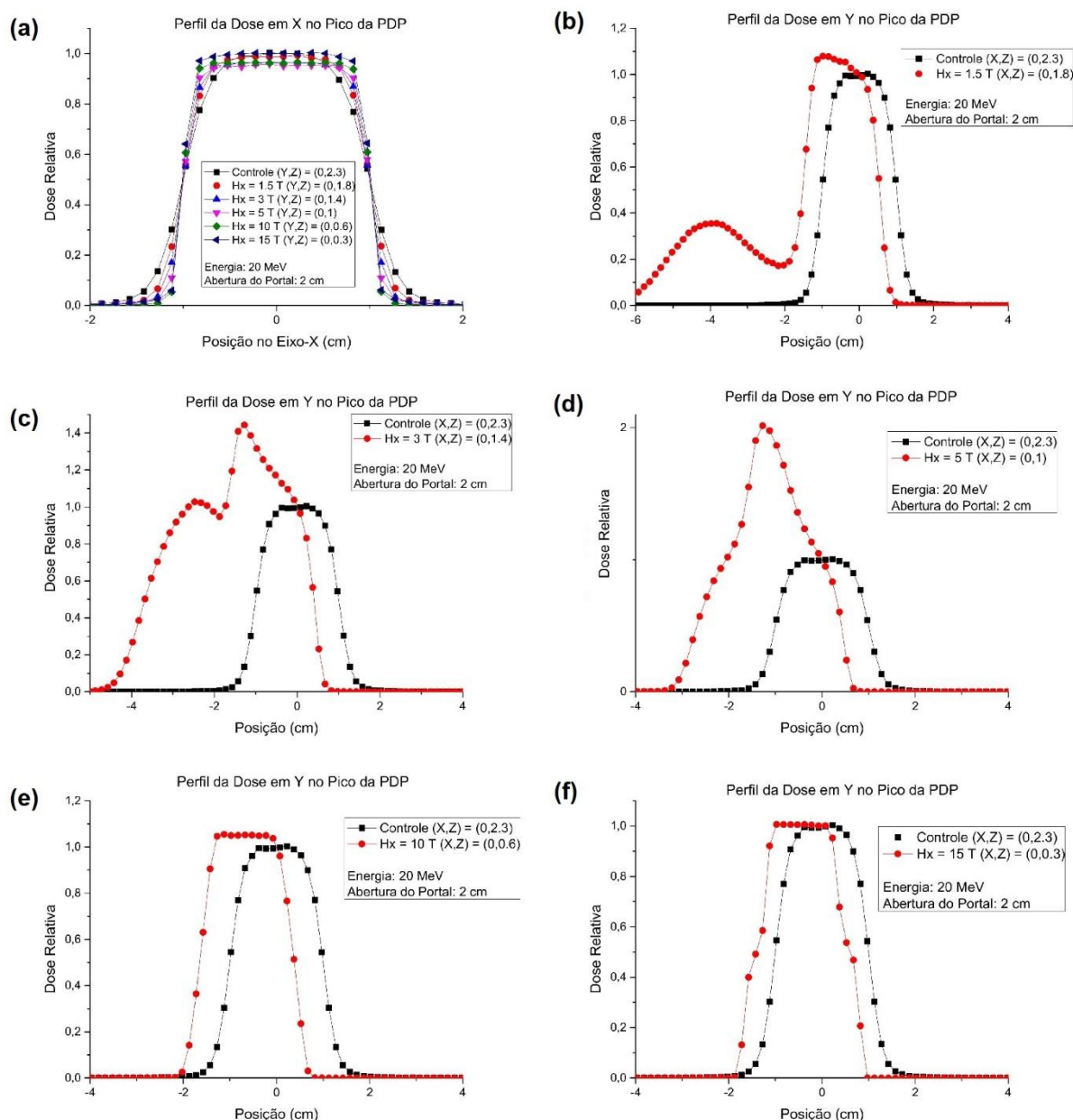


Figura 6.27 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{\text{máx}})$; (a) perfil x, 2 cm de abertura do portal, 20 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 20 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 20 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 20 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 20 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 20 MeV, 15 T em relação ao controle;

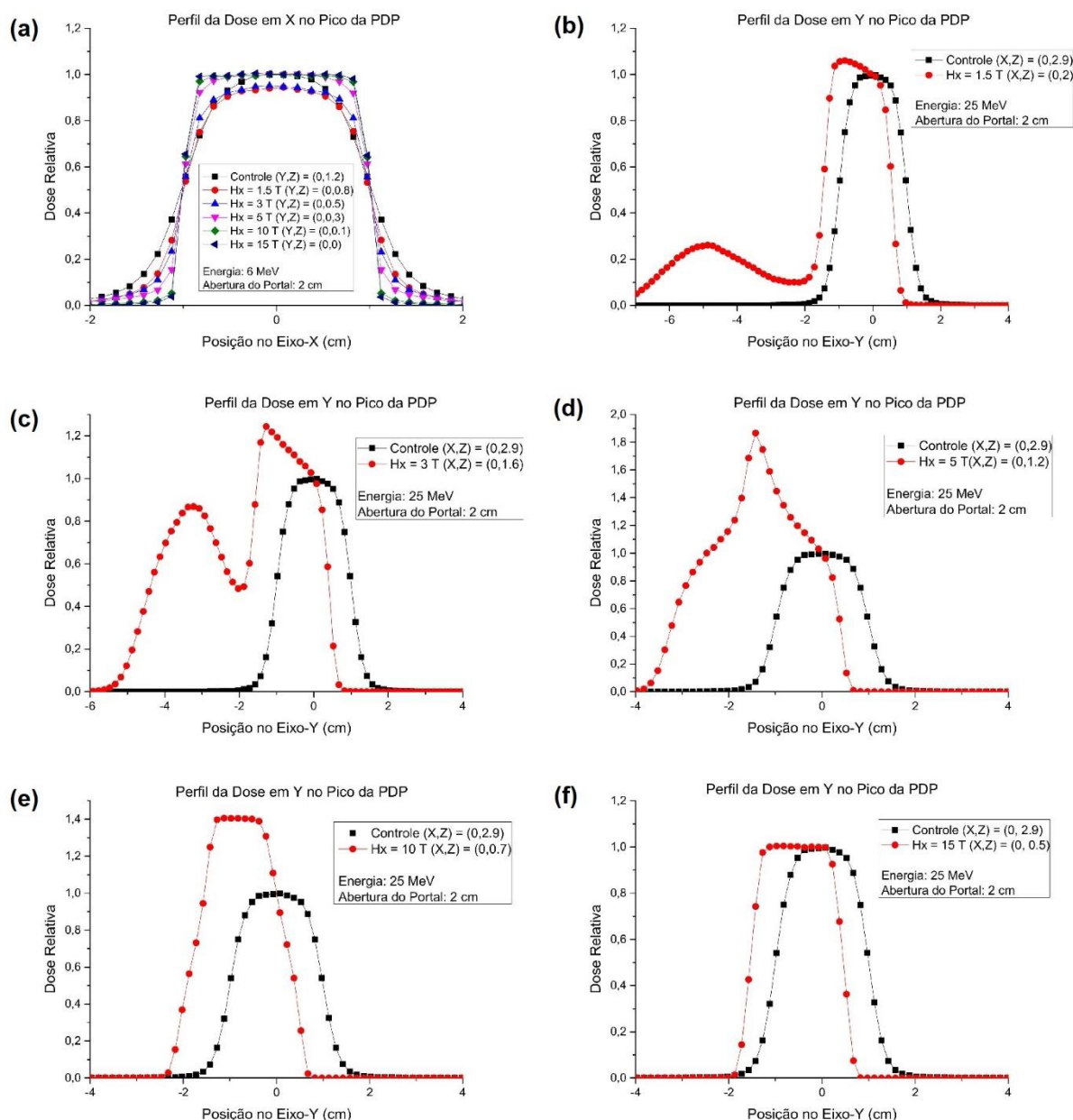


Figura 6.28 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{\text{máx}})$; (a) perfil x, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 2 cm de abertura do portal, 25 MeV, 15 T em relação ao controle;

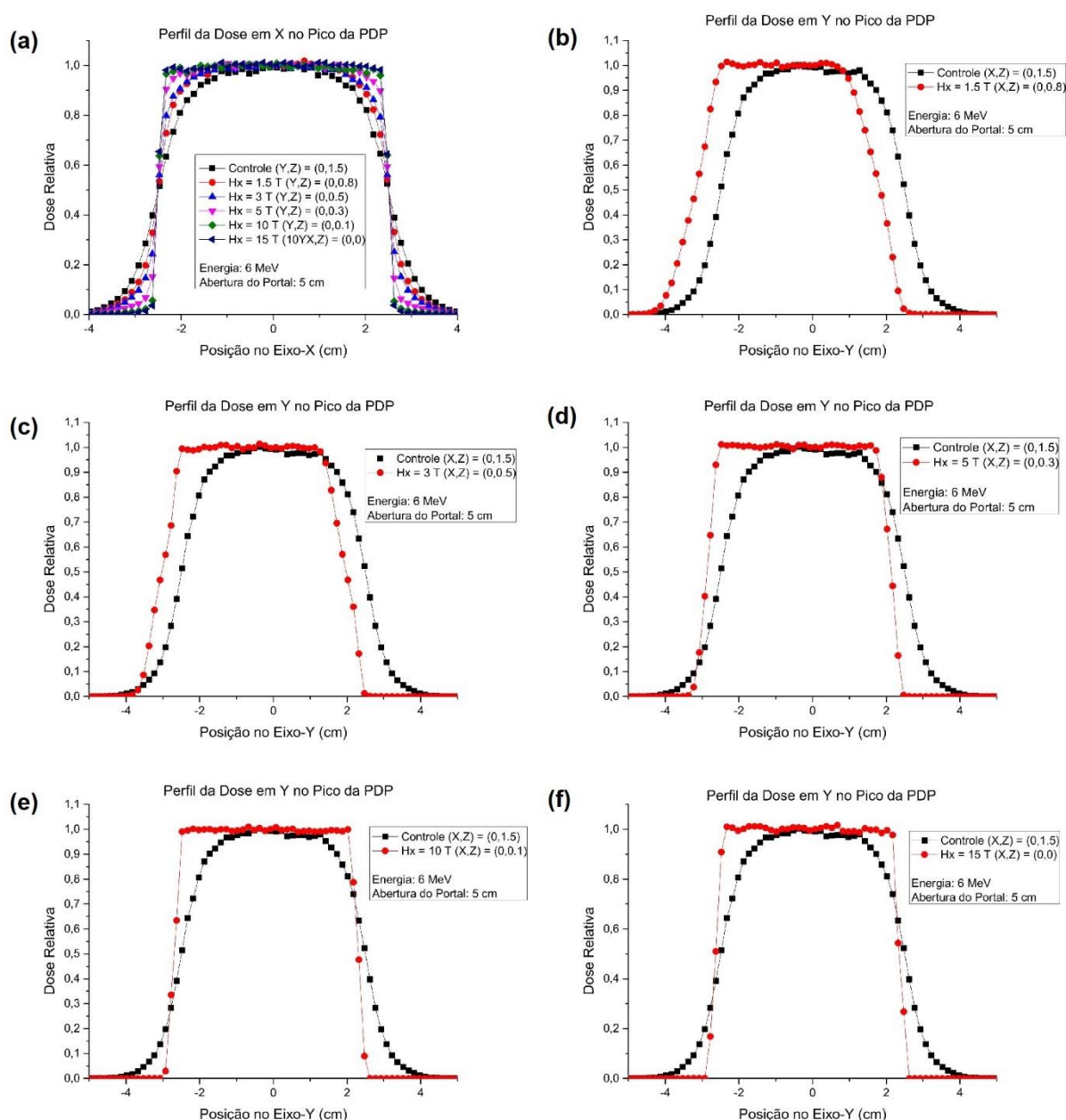


Figura 6.29 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{\text{máx}})$; (a) perfil x, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 6 MeV, 15 T em relação ao controle;

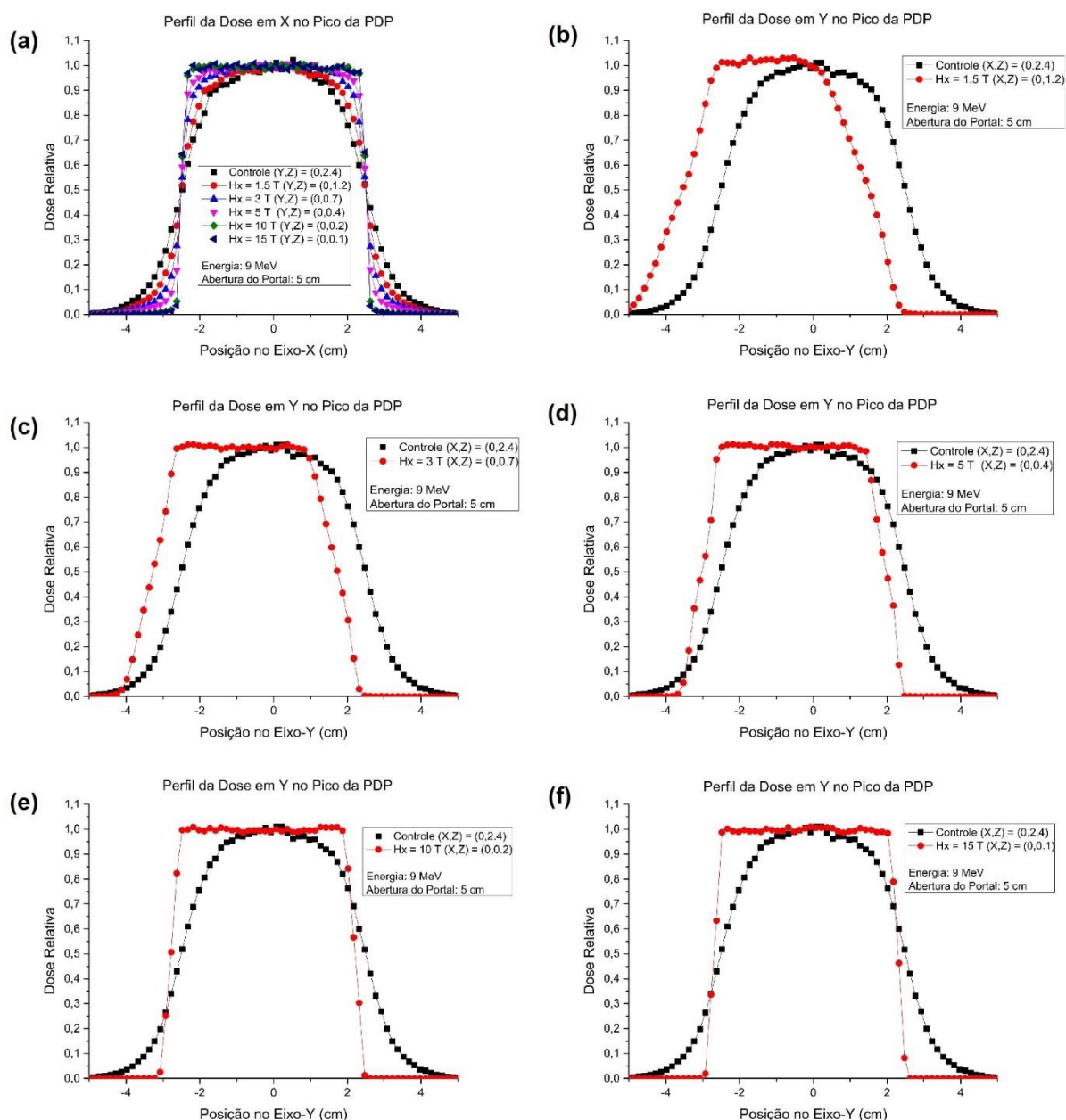


Figura 6.30 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{\text{máx}})$; (a) perfil x, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 9 MeV, 15 T em relação ao controle;

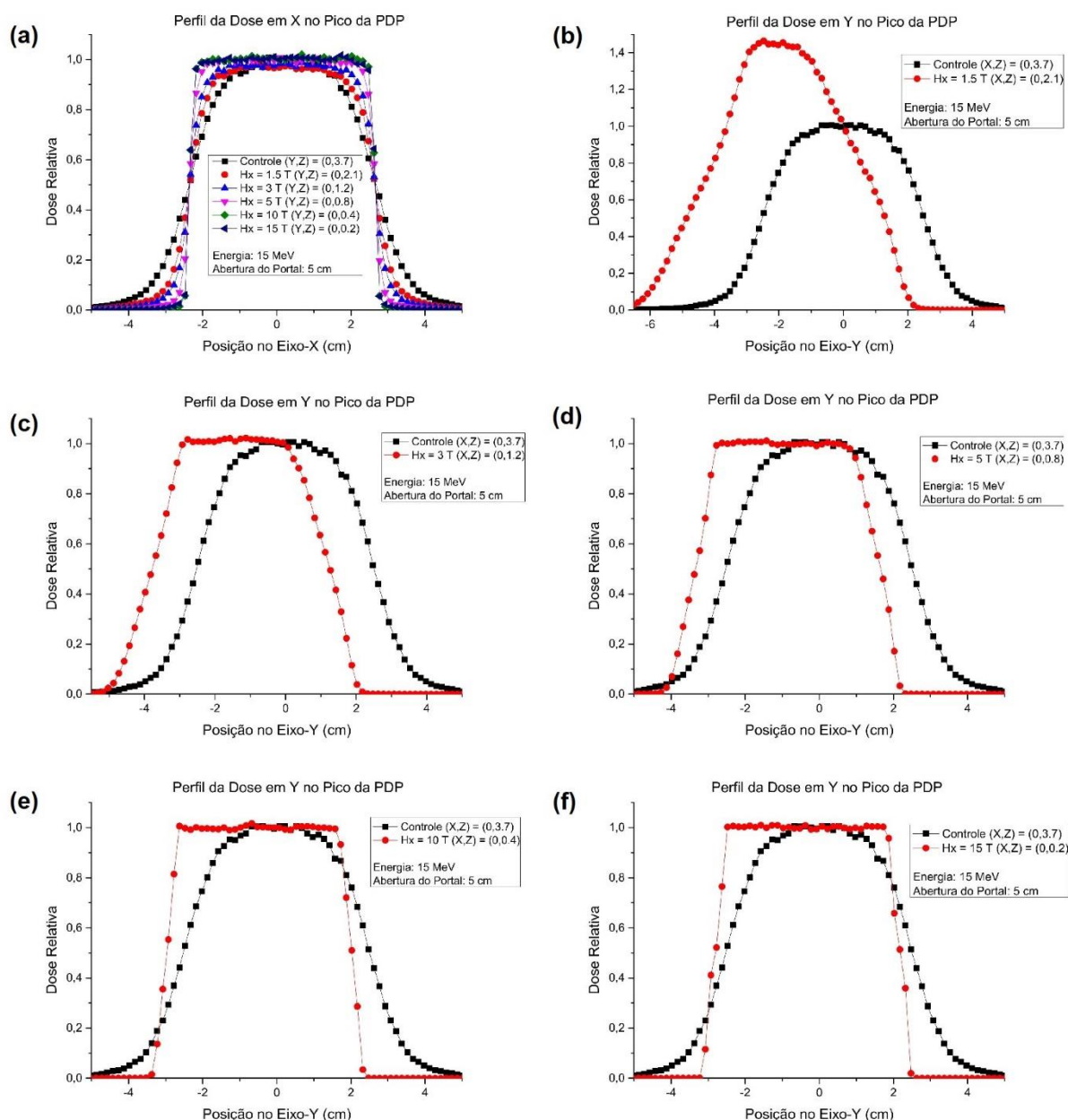


Figura 6.31 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{\text{máx}})$; (a) perfil x, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 15 MeV, 15 T em relação ao controle;

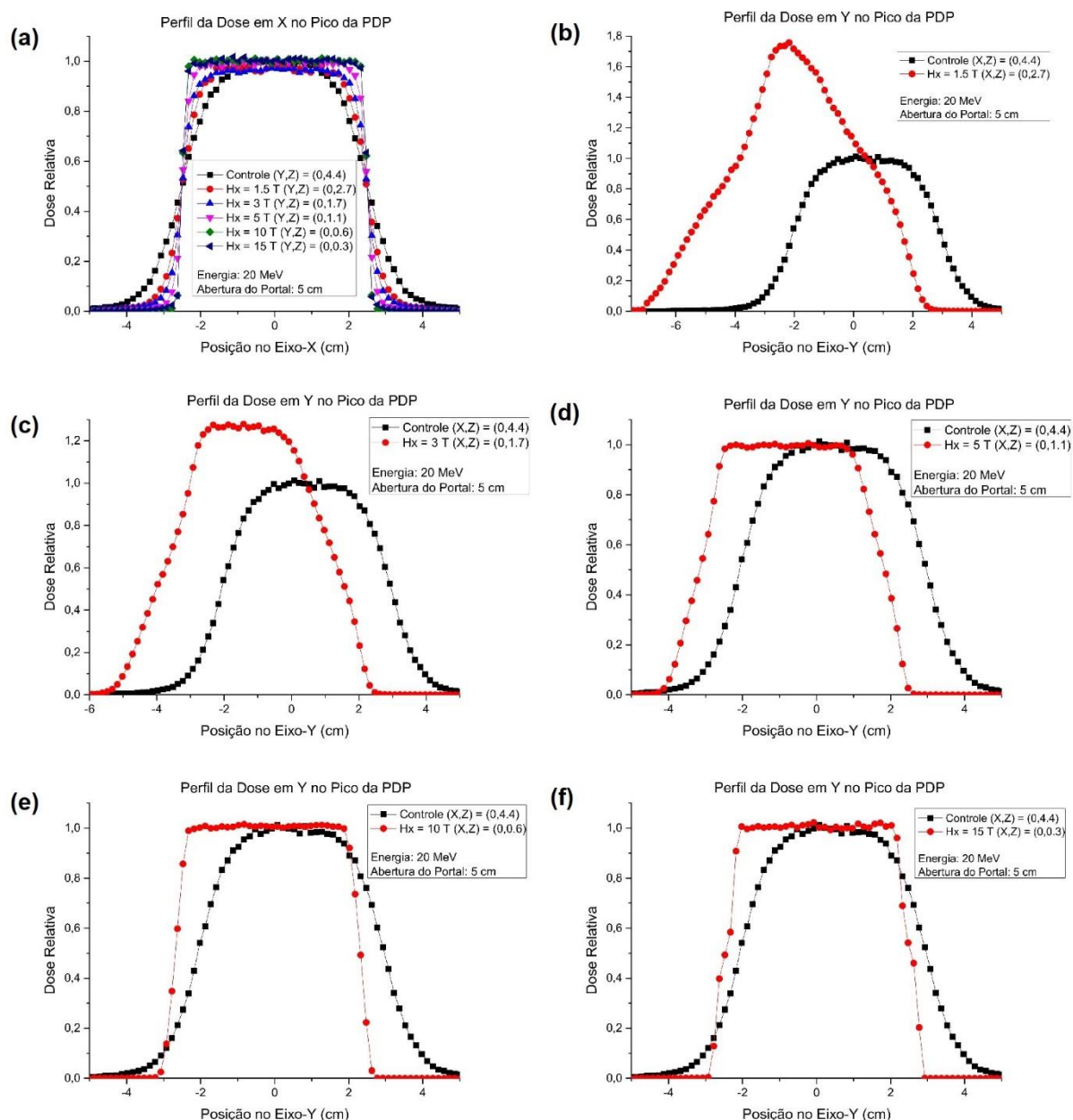


Figura 6.32 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{\text{máx}})$; (a) perfil x, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 20 MeV, 15 T em relação ao controle;

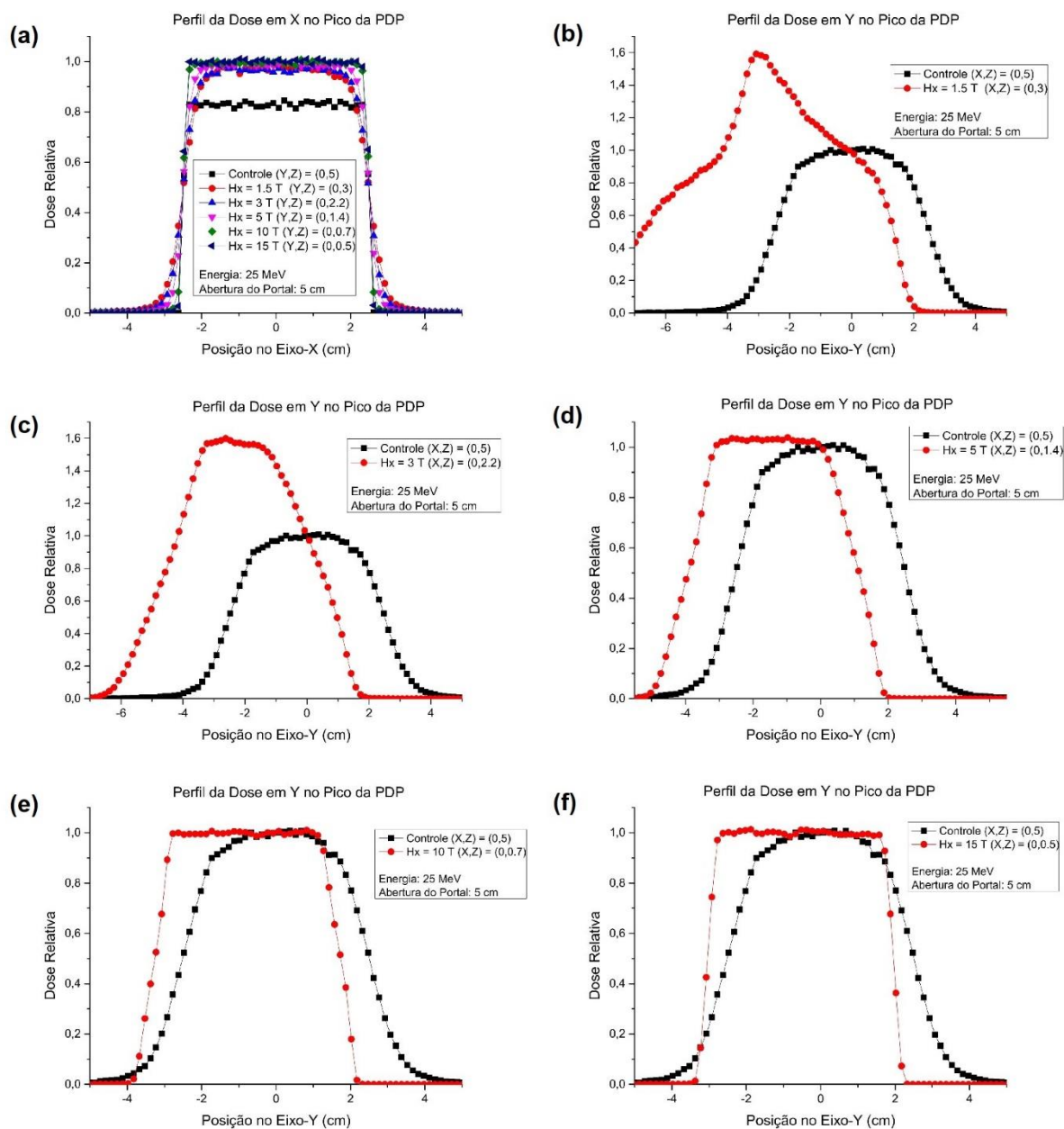


Figura 6.33 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{\text{máx}})$; (a) perfil x, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 5 cm de abertura do portal, 25 MeV, 15 T em relação ao controle;

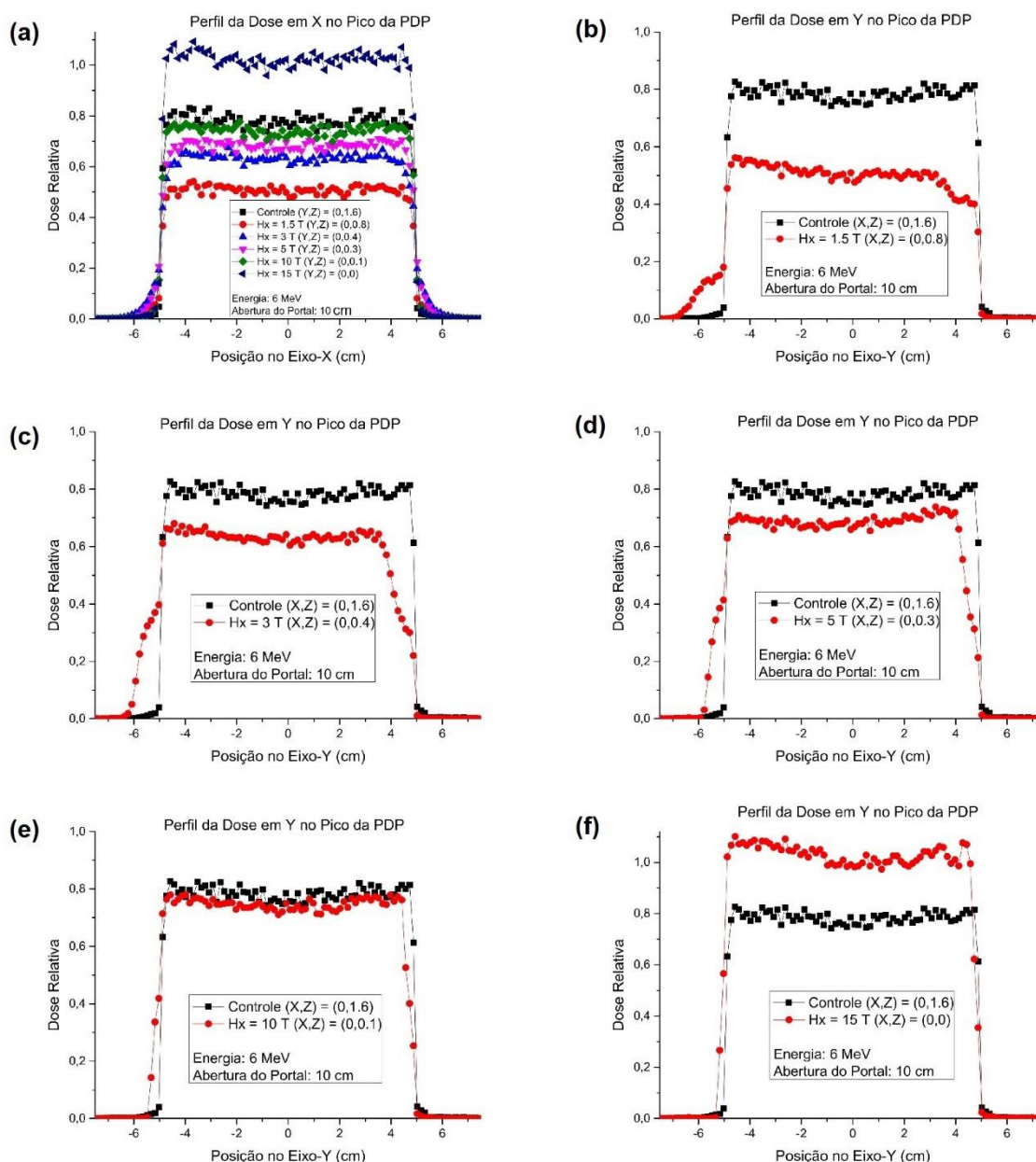


Figura 6.34 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{\text{máx}})$; (a) perfil x, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 6 MeV, 15 T em relação ao controle;

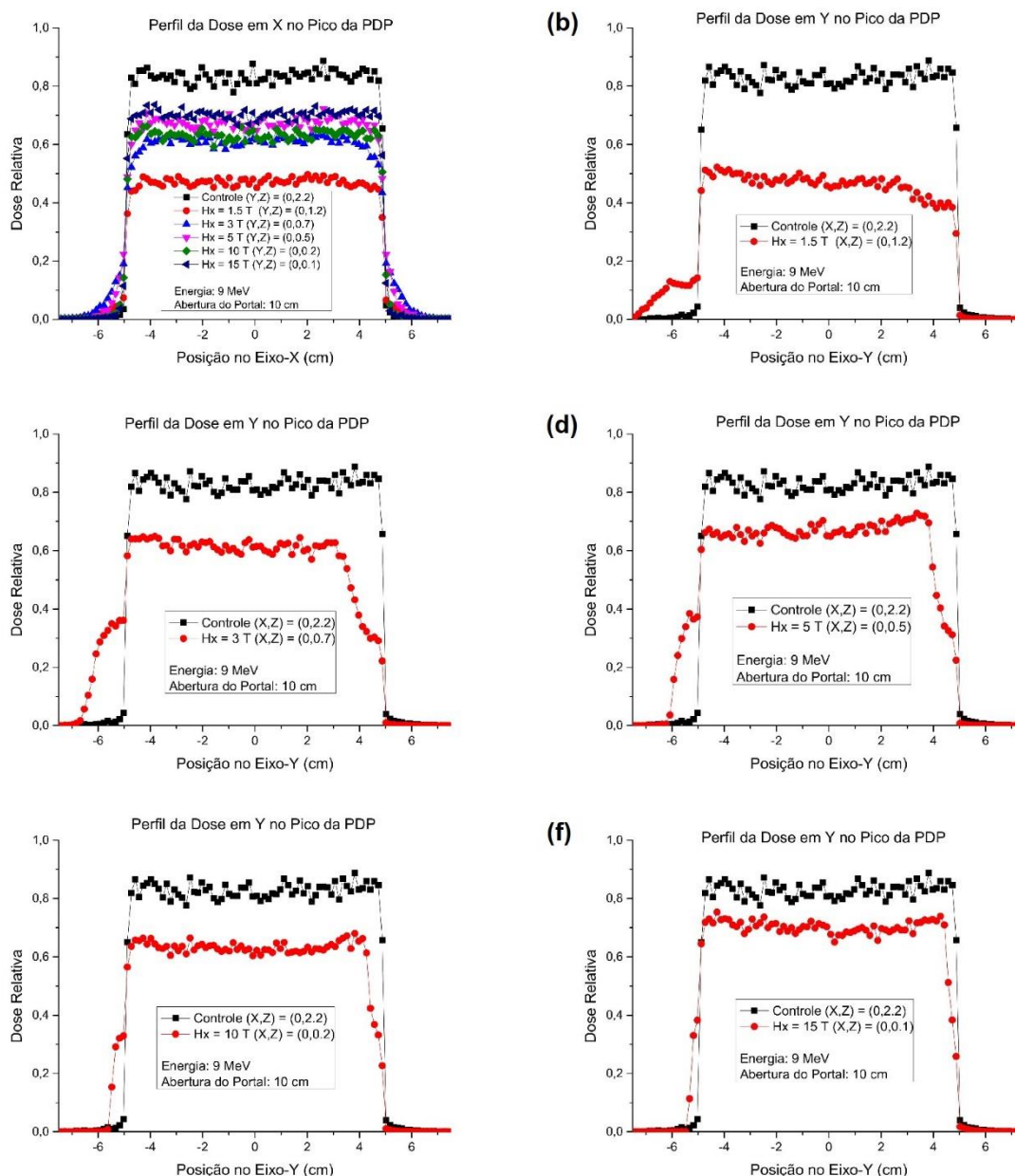


Figura 6.35 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{\text{máx}})$; (a) perfil x, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 9 MeV, 15 T em relação ao controle;

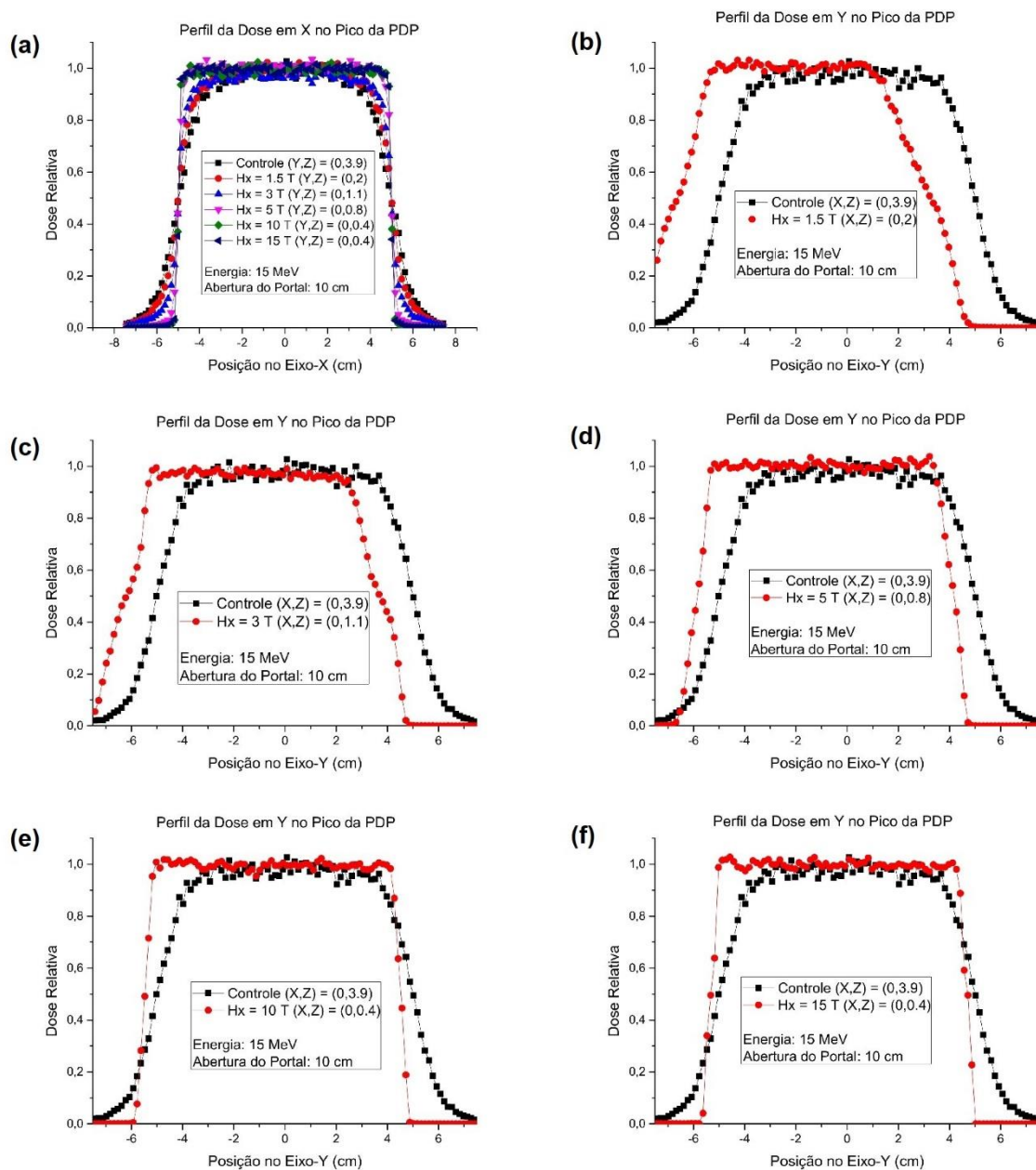


Figura 6.36 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{\text{máx}})$; (a) perfil x, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 15 MeV, 15 T em relação ao controle;

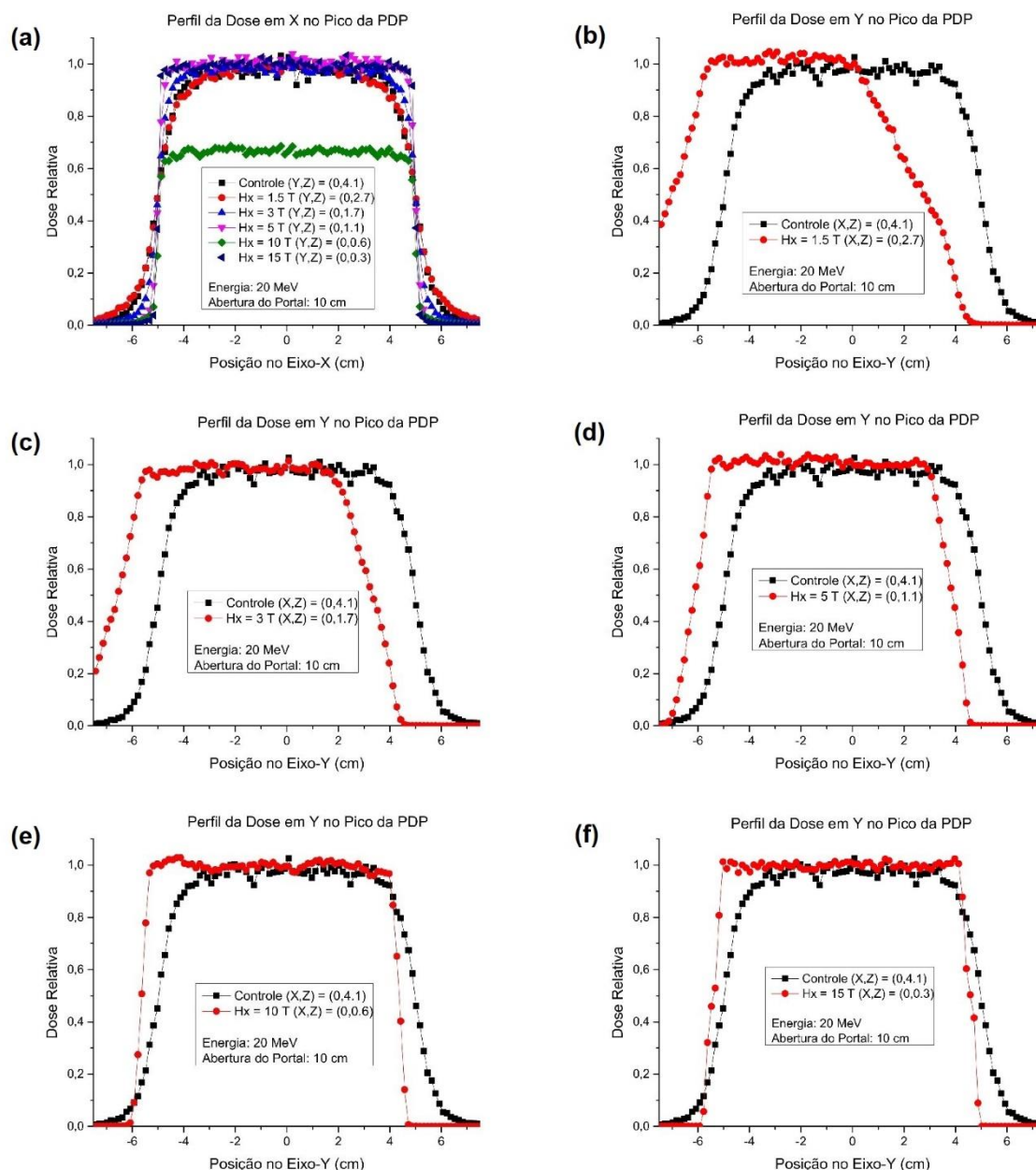


Figura 6.37 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{\text{máx}})$; (a) perfil x, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 20 MeV, 15 T em relação ao controle;

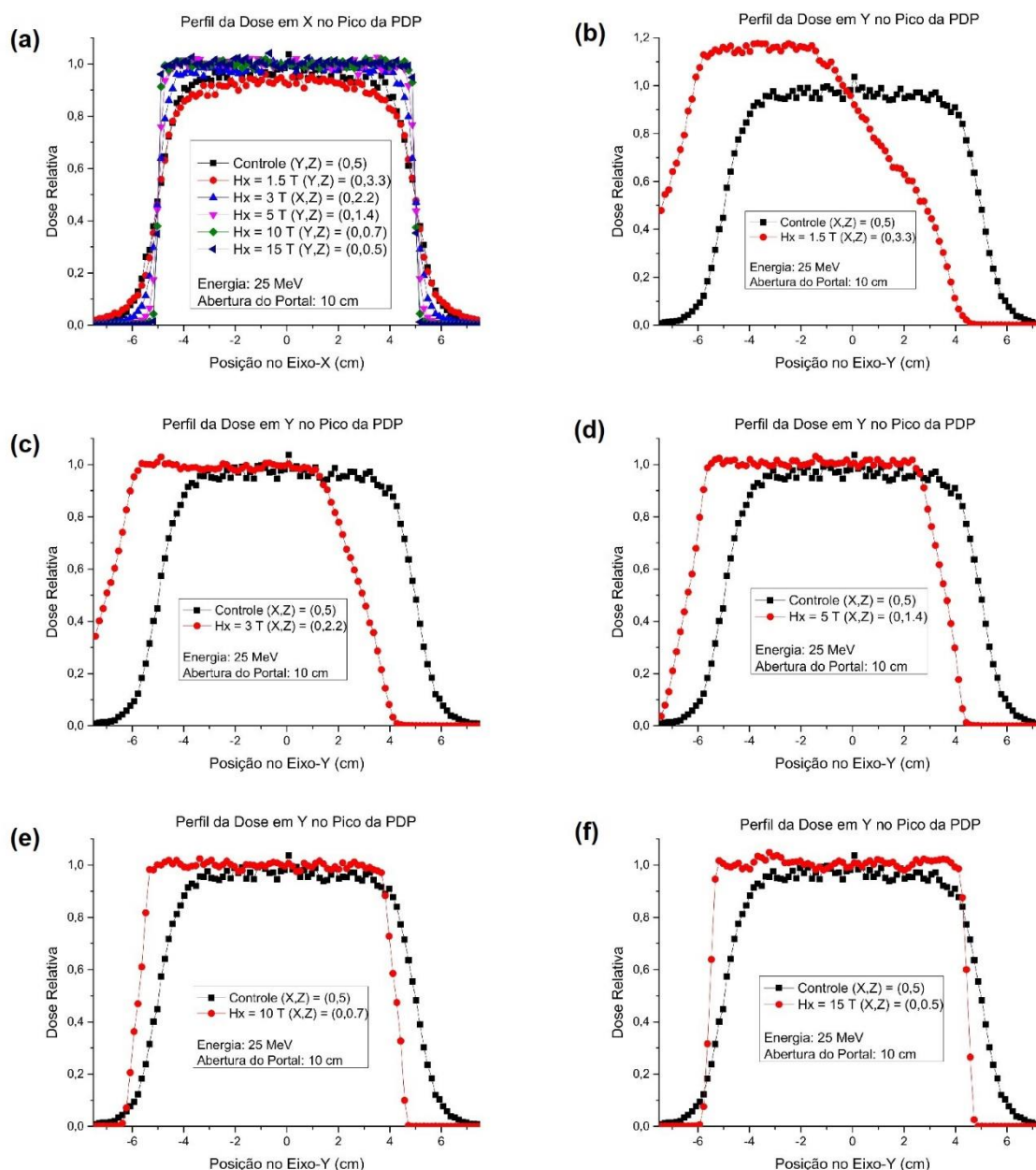


Figura 6.38 – Perfis de Dose no pico da PDP e ao longo dos eixos centrais $(x,y,z) = (0,0,PDP_{\text{máx}})$; (a) perfil x, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, todos os campos em relação ao controle; (b) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, 1.5 T em relação ao controle; (c) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, 3 T em relação ao controle; (d) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, 5 T em relação ao controle; (e) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, 10 T em relação ao controle; (f) perfil y, 10 cm de abertura do portal, 25 MeV, 15 T em relação ao controle;

7. DISCUSSÃO

Observou-se, através da equação encontrada inicialmente na Eq. 3.11, do Cap. 3.2.2, que a variação do campo elétrico não causa variação relevante no fator de correção se comparada à variação proveniente do campo magnético. Este indício foi considerado como um possível indicador para o foco somente em campos magnéticos.

Este modelo também não inclui a perda de energia ao longo do caminho, que culminaria na diminuição do raio da trajetória cicloide. Surge então a necessidade de um modelo mais refinado, apresentado no Cap. 5.2.2. No modelo refinado, não foi possível utilizar a equação de Bethe-Bloch, pois o software escolhido não a aplica para partículas leves. Esse motivo levou à escolha do método CSDA (Tufan *et al.* 2013).

O algoritmo proposto no Cap. 5.2.2, apesar de desprezar mudanças na trajetória através de colisões e ter sido feito para uma única partícula, se mostrou didático por ter sido capaz de exemplificar corretamente os comportamentos observados na simulação substituta do experimento *in vitro* com radiação. Foi possível prever o decréscimo no alcance máximo, além de um pequeno aumento na deposição de energia graças à trajetória descrita.

Ao se iniciarem os experimentos, ficou clara a inviabilidade do uso do campo elétrico em um setup experimental, devido à forma em que se organizam os componentes do magneto supercondutor exposta no capítulo quatro, tornando impossível sua aplicação de forma conjugada ao campo magnético com o equipamento disponível. Diante disso e amparado pelos modelos apresentados nos Caps. 3.2.2 e 5.2.2, que evidenciou pouca relevância do campo elétrico, o foco passou a ser somente na ação do campo magnético.

O estudo dos campos magnéticos estáticos se mostra fértil com seus achados diversos. A aplicação do CME sem radiação reforça os achados de Wang *et al.* (2018) que indicaram decréscimo na quantidade de ATP disponível no meio intracelular para campos inferiores a 9 T e um acréscimo para 9 T. O ATP, por influenciar no metabolismo celular, terá ligação com a taxa metabólica da cultura e, conseqüentemente, com o crescimento e a viabilidade celular. Aqui se observa nenhuma diferença estatística significativa em relação ao controle para campos de 5 e 10 T, mas um abrupto crescimento para o campo de 15 T, nos mesmos intervalos de tempo pós-exposição. Esse comportamento pode ser um indício da abundância de ATP citada anteriormente para 15T.

Já nas simulações computacionais do transporte de elétrons na água sob campos magnéticos, observaram-se comportamentos anômalos. Sob a ação de determinados campos, foi observado fenômenos anômalos da radiação de *build-up* e retroespalhamento. Estes achados

estão em sintonia com os anteriores de Lee e Ma (2000), Malkov *et al.* (2019), Yano *et al.* (2019) e Moreno-Barbosa *et al.* (2020) que observaram alterações como a diminuição no alcance de feixes causada pelo campo magnético, alterações nos perfis de dose e nas curvas de isodose, sendo os três últimos para a irradiação com fótons ao invés de elétrons.

A deflexão causada no sentido perpendicular ao campo e a mudança no alcance do pico máximo da dose são achados que poderiam facilitar a irradiação intencional de locais muito próximos à superfície do corpo irradiado, bem como levar doses de radiação até regiões de difícil alcance pelo feixe original e unidirecional. A possibilidade de trazer a dose para um ponto concentrado e próximo da superfície, alterando seu alcance e o decréscimo da dose após o pico, traz um panorama relacionável com casos e aplicações clínicas reais. Exemplos disso são as situações em que há a deposição da energia em um ponto minúsculo na profundidade, assim como o retinoblastoma (Mouw *et al.* 2014), para suprir falhas encontradas pela técnica de bolus (Spezzia, 2016) e evitar danos ao tecido sadio em tumores de pulmão (Kim *et al.*, 2013).

Para a validação dos achados relativos à modulação de um feixe de radiação por um CME em fantoma de água, serão necessárias simulações mais complexas com o auxílio de códigos Monte Carlo mais elaborados. Tais códigos deverão conter parâmetros mais próximos daqueles usados em casos clínicos, como múltiplos campos concorrentes entre si, materiais próximos de tecidos humanos e um maior número de voxels que permita a criação de fantasmas computacionais mais elaborados, mas com a mesma precisão no intuito de simular situações mais próximas do corpo humano. A simulação de braquiterapia também pode ser desenvolvida, tendo em vista que possui maior aplicabilidade para elétrons em casos clínicos reais e é mais viável de validar experimentalmente.

8. CONCLUSÃO

Os experimentos *in vitro* mostraram a possível existência de um limiar de exposição de campo magnético, no qual a taxa de crescimento de células cancerosas seja significativamente aumentada após 12 h de exposição a campos magnéticos. Evidências encontradas sugerem que este limiar está próximo dos 10 T, tendo em vista o acréscimo de crescimento para 15 T achados em nossos experimentos e o aumento de ATP disponível para um campo de 9 T previsto anteriormente por Wang *et al* (2018).

Simulações mostraram, em sintonia com trabalhos anteriores para outros setups, como Lee e Ma (2000), Malkov *et al.* (2019), Yano *et al.* (2019) e Moreno-Barbosa *et al.* (2020), que um campo magnético estático de 1,5 a 15 T monodirecional, perpendicular ao feixe de entrada, produz alterações significativas do perfil de dose em irradiação de elétrons, podendo ser empregado para modular a distribuição espacial de dose e sua magnitude máxima em radioterapia de elétrons a favor do paciente. Para isso, a magnitude do campo magnético deverá ser menor que o limiar para o aumento da taxa de crescimento.

Os resultados encontrados indicam que a faixa de efeitos mais expressivos na modulação da dose se encontra entre 1,5 e 5 T, o que está bem abaixo do limiar próximo dos 10 T, inclusive tendo sido indicado por Wang *et al.* (2018) como um intervalo aonde o ATP intracelular diminui, causando a diminuição do metabolismo celular. A combinação de ambos os efeitos pode ser benéfica no controle de tumores agressivos por diminuir sua taxa metabólica, bem como proporcionar um acréscimo considerável da dose na região.

REFERÊNCIAS

- ALBERTINI, M *et al.* Morphological and biochemical modifications induced by a static magnetic field on *Fusarium culmorum*. **Biochimie**, [S.L.], Vol. 85(10), p. 963-970, Outubro de 2003;
- ALDINUCCI, C *et al.* The effect of exposure to high flux density static and pulsed magnetic fields on lymphocyte function. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 24(6), p. 373-379, Setembro de 2009;
- ALDINUCCI, C *et al.* The effect of strong static magnetic field on lymphocytes. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 24(2), p. 109-117, Fevereiro de 2003;
- AMARA, S *et al.* Influence of a static magnetic field (250 mT) on the antioxidant response and DNA integrity in THP1 cells. **Physics in Medicine & Biology**, [S.L.], Vol. 52(4), p. 889-898, Fevereiro de 2007;
- Anatomia Macroscópica do Olho. **Jaleko Artmed**, 2021. Disponível em: <https://blog.jaleko.com.br/anatomia-macroscopica-do-olho/>. Acesso em: 10 de Maio de 2021;
- ANTON-LEBERRE, V *et al.* Exposure to high static or pulsed magnetic fields does not affect cellular processes in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 31(1) p. 28-38, Janeiro de 2010;
- ATAK, Ç *et al.* Effect of magnetic field on peroxidase activities of soybean tissue culture. **Biotechnology & Biotechnological Equipment**, [S.L.], Vol. 21(2), p. 166-171, 2014;
- BARNES, F. S; GREENBAUM, B. The Effects of Weak Magnetic Fields on Radical Pairs. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 36, pp.45-54, 2015;
- BEKHITE, M *et al.* Static magnetic fields increase cardiomyocyte differentiation of Flk-1+ cells derived from mouse embryonic stem cells via Ca²⁺ influx and ROS production. **International Journal of Cardiology**, Irlanda, Vol. 167(3), p. 798-808, 2013;
- BELTON, M *et al.* Real-time measurement of cytosolic free calcium concentration in HL-60 cells during static magnetic field exposure and activation by ATP. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 29(6), p. 439-446, Setembro de 2008;
- BLANCHARD, J. P; BLACKMAN, C. F. Clarification and application of an ion parametric resonance model for magnetic field interactions with biological systems. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 15(3), p. 217-238, 1994;
- BREUNIG, A *et al.* Einfluß statischer magnetischer Felder auf die Prostaglandinsynthese in L-929 und 3T3-mausfibroblasten. **Fortschritte der Kieferorthopädie**, [S.L.], Vol. 54, p. 218-228, Setembro de 1993;
- BUCHACHENKO, A. L; KUZNETSOV, D. A. Magnetic field affects enzymatic ATP synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, [S.L.], Vol. 130(39), p. 12868-12869, Outubro de 2008;

BUDINGER, T. Health effects of in vivo nuclear magnetic resonance. **IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine**, [S.L.], Vol. 4(3), p. 31-38, 1985;

BUEMI, M *et al.* Cell proliferation/cell death balance in renal cell cultures after exposure to a static magnetic field. **Nephron**, [S.L.], Vol. 87(3), p. 269-273, Março de 2001;

BUTLER, M; DAWSON, M. **Cell Culture: LabFax**. 1. ed. Oxford: BIOS Scientific Publishers Limited, 1995.

BÜYÜKUSLU, N *et al.* The effect of magnetic field on the activity of superoxide dismutase. **Cellular and Molecular Biology**, Turquia, Vol. 5, p. 57-62, 2006;

CHRISTELLE, R *et al.* Increased apoptosis, changes in intracellular Ca²⁺, and functional alterations in lymphocytes and macrophages after in vitro exposure to static magnetic field. **Journal of Toxicology and Environmental Health Part A**, [S.L.], Vol. 54(1), p. 63-76, Maio de 1998;

CHRYSAFIDES, S *et al.* Physiology, Resting Potential. **NCBIN**, 2021. Disponível em: [Physiology, Resting Potential - StatPearls - NCBI Bookshelf \(nih.gov\)](#). Acesso em 23 de Março de 2021;

ÇELIK, O *et al.* Effects of magnetic field on activity of superoxide dismutase and catalase in glycine max (L.) Merr. Roots. **Polish Journal of Environmental Studies**, [S.L.], Vol. 18(2), p. 175-182, 2009;

DA MOTTA, M *et al.* Static magnetic Fields enhancement of *Saccharomyces cerevisiae* ethanolic fermentation. **Biotechnology Progress**, [S.L.], Vol. 20(1), p. 393-396, Fevereiro de 2004;

DAVIES, A. M; WEINBERG, U. *et al.* Tumor treating fields: a new frontier in cancer therapy. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S.L.], Vol. 1291, pp. 86–95, Maio de 2013;

DE BERNARDINIS, R *et al.* The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. **Cell Metabolism**, [S.L.], Vol. 7(1), p. 11-20, Janeiro de 2008;

DE CERTAINES, J *et al.* Molecular and cellular responses to orientation effects in static and homogeneous ultra-high magnetic fields. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S.L.], Vol. 649, p. 35-43, Março de 1992;

DINI, L; ABBRO, L. Bioeffects of moderate-intensity static magnetic fields on cell cultures. **Micron**, [S.L.], Vol. 36(3), p. 195-217, Janeiro de 2005;

DOS SANTOS, L *et al.* Glutathione production using magnetic fields generated by magnets. **Brazilian Archives Of Biology And Technology. Inst Tecnologia Parana**, [S.L.], Vol. 55(6), p. 921-929, 2012;

DURAK, Z *et al.* Static magnetic field inhibits adenosine deaminase activity in cancerous and noncancerous human gastric tissues. **Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals**, [S.L.], Vol. 29(4), p. 162-165, Maio de 2014;

EGUCHI, T *et al.* Control of orientation of rat Schwann cells using an 8-T static magnetic field. **Neuroscience Letters**, [S.L.], Vol. 351(2), p. 130-132, Novembro de 2003;

EMURA, R *et al.* Orientation of bull sperms in static magnetic fields. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 22(1), p. 60-65, Janeiro de 2001;

ERGLIS, K *et al.* Dynamics of magnetostatic bacteria in a rotating magnetic field. **Biophysics Journal**, [S.L.], Vol. 93(4), p. 1402-1412, Agosto de 2007;

ESMAEELI, A *et al.* Effect of uniform magnetic field on dose distribution in the breast radiotherapy. **International Journal of Radiation Research**, [S.L.], Vol. 12(2), p. 150-160, Abril de 2014;

ESCOBAR, M *et al.* Estudio comparativo de los métodos de resazurina y MTT en estudios de citotoxicidad en líneas celulares tumorales humanas. **Vitae**, Medellín, Vol. 17(1), p. 67-74, Janeiro de 2010;

EVANS, R. **The Atomic Nucleus**. 1ª ed. New York: McGraw-Hill Inc. (1955);

FABIAN, D. *et al.* Treatment of Glioblastoma (GBM) with the Addition of Tumor Treating Fields (TTF): A Review. **Cancers**, [S.L.], Vol. 11(2), p. 174-186, Fevereiro de 2019;

FANELLI, C *et al.* Magnetic fields increase cell survival by inhibiting apoptosis via modulation of Ca²⁺ influx. **FASEB Journal**, [S.L.], Vol. 13(1), p. 95-102, Janeiro de 1999;

FORMICA, D; SILVESTRINI, S. Biological effects of exposure to magnetic resonance imaging: an overview. **BioMedical Engineering OnLine**, [S.L.], Vol. 3(11), p. 3-11, Abril de 2004;

GALONJA-CORGHILL, T *et al.* Magnetically altered ethanol fermentation capacity of *Saccharomyces cerevisiae*. **Zbornik Matice srpske za prirodne nauke**, [S.L.], Vol. 117(117), p. 119-123, Janeiro de 2009;

GAMBOA, O *et al.* Absence of relevant effects of 5 mT static magnetic field on morphology, orientation, and growth of a rat Schwann cell line in culture. **Histology and Histopathology**, [S.L.], Vol. 22(7), p. 777-780, Julho de 2007;

GEMISHEV, O *et al.* Effect of static magnetic field on synthesis of endoglucanase by *Trichoderma reesei*-M7. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, [S.L.], Vol. 121, p. 848-851, 2016;

GHILA, A *et al.* Experimental verification of EGSnrc Monte Carlo calculated depth doses within a realistic parallel magnetic field in a polystyrene phantom **Medical Physics**, [S.L.], Vol. 44(9), p. 4804-4815, Setembro de 2017;

GHODBANE, S *et al.* Bioeffects of static magnetic fields: oxidative stress, genotoxic effects, and cancer studies. **Biomed. Research International**, [S.L.], Vol. 2013, p. 1-12, Agosto de 2013;

Glioblastoma Multiforme. **Hospital Infantil Sabará**, 2019. Disponível em: <https://www.hospitalinfantilsabara.org.br/sintomas-doencas-tratamentos/glioblastoma-multiforme/>. Acesso em: 10 de Junho de 2019;

GOLLA, H; AHMAD, M; GALUSHKO, M. Glioblastoma multiforme from diagnosis to death: a prospective, hospital-based, cohort, pilot feasibility study of patient reported symptoms and needs. **Support Care Cancer**, [S.L.], Vol. 22(12), pp. 3341-3352, Agosto de 2014;

GORCZYNSKA, E; WEGRZYNOWICZ, R. Effect of static magnetic field on some enzyme's activities in rats. **Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology, and Immunology**, [S.L.], Vol. 33(2), p. 149-155, 1989;

GOTO, Y *et al.* The magnetism responsive gene *Ntan1* in mouse brain. **Neurochemistry International**, [S.L.], Vol. 49(4), p. 334-341, Setembro de 2006;

GRIFFITHS, D. **Introduction to Electrodynamics**. 4th ed. São Paulo: Pearson, 2013;

GRUCHLIK, A *et al.* Effects of 300 mT static magnetic field on IL-6 secretion in normal human colon myofibroblasts. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, [S.L.], Vol. 69(6), p. 1320-1324, Novembro de 2012;

HABERDITZL, W. Enzyme activity in high magnetic fields. **Nature**, [S.L.], Vol. 213, p. 72-73, Janeiro de 1967;

HALPERN, M. H; GREENE, A. E. Effects of magnetic fields on growth of HeLa cells in tissue culture. **Nature**, [S.L.], Vol. 202(717), p. 4933, Maio de 1964;

HIGASHI, T *et al.* Effects of a strong static magnetic field on blood platelets. **Platelets**, [S.L.], Vol. 4(6), p. 341-342, 1993;

HIGASHI, T *et al.* Orientation of erythrocytes in a strong static magnetic field. **Blood**, [S.L.], Vol. 82(4), p. 1328-1334, 1993;

HIROSE, H *et al.* Orientation of human glioblastoma cells embedded in type I collagen, caused by exposure to a 10 T static magnetic field. **Neuroscience Letters**, [S.L.], Vol. 338(1), p. 88-90, Fevereiro de 2003;

How proton therapy works. **Proton Therapy IRL**, 2021. Disponível em: <https://protontherapy.ie/how-proton-therapy-works/>. Acesso em: 10 de Maio de 2021;

HUGHES, S *et al.* The influence of static magnetic fields on mechanosensitive ion channel activity in artificial liposomes. **European Biophysics Journal**, [S.L.], Vol. 34, p. 461-468, 2005;

IWASAKA, M *et al.* Strong static magnetic field effects on yeast proliferation and distribution. **Biochemistry**, [S.L.], Vol. 65(1), p. 59-68, Dezembro de 2004;

JI, W *et al.* Effects of static magnetic fields on *Escherichia coli*. **Micron**, [S.L.], Vol. 40(8), p. 894-898, Dezembro de 2009;

JONES, A. Magnetic Field Effects in Proteins. **Molecular Physics**, [S.L.], Vol. 114(11), pp. 1691-1702, Junho de 2016;

JOUNI, F *et al.* An in vitro study of the impact of 4mT static magnetic field to modify the differentiation rate of rat bone marrow stem cells into primordial germ cells. **Differentiation**, [S.L.], Vol. 87(5), p. 230-237, Junho de 2014;

JOUNI, F *et al.* Study the effect of static magnetic field on chromosomal aberrations on *Vicia faba* in area with high natural radioactivity. **Environmentalist**, [S.L.], Vol. 31, p. 169-175, Fevereiro de 2011;

KAY, A. How cells can control their size by pumping ions. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, EUA, Vol. 5(41), p. 1-14, Maio de 2017;

KIM, D *et al.* Risk of second cancer from scattered radiation of intensity-modulated radiotherapies with lung cancer. **Radiation Oncology**, [S. L.], Vol 8(47), p. 1-8, Março de 2013;

KOHNO, M *et al.* Effect of static magnetic fields on bacteria: *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli*. **Pathophysiology**, [S.L.], Vol. 7(2), p. 143-148, Julho de 2000;

KOTANI, H *et al.* Strong static magnetic field stimulates bone formation to a definite orientation in vitro and in vivo. **Journal of Bone and Mineral Research**, [S.L.], Vol. 17(10), p. 1814-1821, Outubro de 2002;

KHODARAHMI, I; MOBASHERI, H. et al. The effect of 2.1 T static magnetic field on astrocyte viability and morphology. **Magnetic Resonance Imaging**, [S.L.], Vol. 28(6), pp. 903-909, Julho 2010;

KIMBALL, G. The growth of yeast in a magnetic field. **Journal of Bacteriology**, [S.L.], Vol. 35(2), p. 109-122, Fevereiro de 1938;

LARAMEE, C *et al.* Elevation of heat shock gene expression from static magnetic field exposure in vitro. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 35, p. 406-413, Maio de 2014;

LEE, M; MA, C. Monte Carlo characterization of clinical electron beams in transverse magnetic fields. **Phys. Med. Biol.**, UK, Vol. 45(10), p. 2947-2967, Outubro de 2000;

LEE, J *et al.* Fano cavity test for electron Monte Carlo transport algorithms in magnetic fields: comparison between EGSnrc, PENELOPE, MCNP6 and Geant4. **Physics in Medicine & Biology**, [S.L.], Vol. 63(19), p. 1-11, Outubro de 2018;

LI, J *et al.* Natural static magnetic field-induced apoptosis in liver cancer cell. **Electromagnetic Biology and Medicine**, [S.L.], Vol. 33(1), 47-50, Janeiro de 2014;

Electrolytes. **Medicine Libretexts**, 2021. Disponível em: [13.1: Electrolytes - Medicine LibreTexts](#). Acesso em: 20 de Março de 2021;

MAHRL, M *et al.* Complex calcium oscillations and the role of mitochondria and cytosolic proteins. **Biosystems**, [S.L.], Vol. 57(2), p. 75-86, Julho de 2000;

MAILING, J *et al.* Enzyme substrate reactions in high magnetic fields. **Biophysics Journal**, [S.L.], Vol. 5(6), p. 767-776, Novembro de 1965;

MALKO, J; CONSTANTINIDIS, I. Search for influence of 1.5 Tesla magnetic field on growth of yeast cells. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 15(6), p. 494-501, 1994;

MALKOV, V *et al.* Monte Carlo simulations of out-of-field skin dose due to spiralling contaminant electrons in a perpendicular magnetic field. **Medical Physics**, [S.L.], Vol. 46(3), p. 1467-1477, Março de 2019;

MALKOV, V; ROGERS, D. Charged particle transport in magnetic fields in EGSnrc. **Medical Physics**, [S.L.], Vol. 43(7), p. 4447-4458, Julho de 2016;

MANOLIU, A *et al.* The influence of the static magnetic field (SMF) on some biochemical parameters in cellulolytic fungi *Chaetomium globosum* and *Trichoderma viride* cultivated on media supplemented with panification industrial wastes. **Romanian Journal of Biology**, Bucureste, Vol. 51(52), p. 25-37, Janeiro de 2006;

MARTINO, C *et al.* Effects of weak static magnetic fields on endothelial cells. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 21(4), p. 296-301, Maio de 2010;

MARTINO, C *et al.* Reduction of the earth's magnetic field inhibits growth rates of model cancer cell lines. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 31(8), p. 649-655, Dezembro de 2010;

MARTINO, C *et al.* Static magnetic field sensitivity of endothelial cells. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 32(6), p. 506-508, Setembro de 2011;

MAY, A; SNOUSSI, S. Effects of static magnetic field on cell growth, viability, and differential gene expression in Salmonella. **Foodborne Pathogens and Disease**, [S.L.], Vol. 6(5), p. 547-552, Junho de 2009;

MAZZOLA, A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**, [S.L.], Vol. 3(1), pp. 117-129, 2009;

MCLEAN, M *et al.* Blockade of sensory neuron action potentials by a static magnetic field in the 10 mT range. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 16(1), p. 20-32, 1995;

MORENO-BARBOSA, F *et al.* Monte Carlo simulation of the effect of magnetic fields on brachytherapy dose distributions in lung tissue material. **PLOS ONE**, 2020. Disponível em: [Monte Carlo simulation of the effect of magnetic fields on brachytherapy dose distributions in lung tissue material \(plos.org\)](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238888). Acesso em 08 de Dezembro de 2020;

MOUW, K *et al.* Proton radiotherapy for the treatment of retinoblastoma. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, [S.L.], Vol 90(4), p. 863-879, Julho de 2014;

NAKAHARA, T *et al.* Effects of exposure of CHO-K1 cells to a 10 T static magnetic field. **Radiology**, [S.L.], Vol. 224(3), p. 817-822, Setembro de 2002;

O que é o câncer? **INCA**, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em: 10 de Junho 2019;

OHATA, R *et al.* Effect of a static magnetic field on ion transport in a cellulose membrane. **Journal of Colloid and Interface Science**, [S.L.], Vol. 270(2), p. 413-416, Fevereiro de 2004;

ONODERA, H *et al.* Effects of 10 T static magnetic field on human peripheral blood immune cells. **Radiation Research**, [S.L.], Vol. 159(6), p. 775-779, Junho de 2003;

ORENSTEIN, B. 4T, 7T, 8T, and Beyond — High-Field MR Research Seeks a Closer Look Inside the Human Body. **Radiology Today**, [S.L.], Vol. 10(9), p. 16, Maio de 2009;

PACINI, S *et al.* Effect of 0.2 T static magnetic field on human neurons: remodeling and inhibition of signal transduction without genome instability. **Neuroscience Letters**, [S.L.], Vol. 267(3), p. 185-188, Junho de 1999;

PAUL, A *et al.* High magnetic field induced changes of gene expression in arabinopsis. **BioMagnetic Research and Technology**, [S.L.], Vol. 4(7), p 1-10, Dezembro 2006;

Particle Interactions in Particle Detectors. **CERN Indico**, 2019. Disponível em: https://indico.cern.ch/event/294651/contributions/671929/attachments/552041/760669/Delmastro_ESIPAP2014_3.pdf. Acesso em: 10 de Junho de 2019;

PRINA-MELLO, A *et al.* Static magnetic field effects on cells. A possible road to cell differentiation. **NSTI-Nanotech**, [S.L.], Vol. 1, p. 96-99, 2005;

Passage of particles through matter. **PDG**, 2010. Disponível em: <http://pdg.lbl.gov/2009/reviews/rpp2009-rev-passage-particles-matter.pdf> Acesso em: 10 de Junho 2019;

POTENZA, L *et al.* Effects of high static magnetic field exposure on different DNAs. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 25, p. 352-355, Junho de 2004;

POTENZA, L *et al.* Effects of a static magnetic field on cell growth and gene expression in *Escherichia coli*. **Mutation Research**, [S.L.], Vol. 561(1-2), p. 53-62, Julho de 2004;

RABINOVITCH, B *et al.* Enzyme-substrate reactions in very high magnetic fields. **BioPhysical Journal**, [S.L.], Vol. 7(2), p. 319-327, Março de 1967;

Radiobiology Basics – RBE, OER, LET. **CERN Indico**, 2013. Disponível em: <https://indico.cern.ch/event/205479/contributions/399005/attachments/313322/437341/Radiobiology.pdf>. Acesso em: 01 de Setembro de 2020;

RAYLMAN, R *et al.* Exposure to strong static magnetic field slows the growth of human cancer cells in vitro. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol.17, p. 358-363, 1996;

RUBINSTEIN, A *et al.* Technical Note: A Monte Carlo study of magnetic-field-induced radiation dose effects in mice. **Medical Physics**, [S.L.], Vol. 42(9), p. 5510-5516, Setembro de 2015;

ROSEN, A. Membrane response to static magnetic fields: effect of exposure duration. **Biochimica et Biophysica Acta**, [S.L.], Vol. 1142(2), p. 317-320, Junho de 1993;

ROSEN, A *et al.* Effect of a 125 mT static magnetic field on the kinetics of voltage activated Na^+ channels in GH3 cells. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 24(7), p. 517-523, Outubro de 2003;

ROSEN, A *et al.* Inhibition of calcium channel activation in GH3 cells by static magnetic fields. **Biochimica et Biophysica Acta**, [S.L.], Vol. 1282(1), p. 149-155, Junho de 1996;

ROSEN, A; LUBOWSKY, J. Modification of spontaneous unit discharge in the lateral geniculate body by a magnetic field. **Experimental Neurology**, [S.L.], Vol. 108(3), p. 261-265, Junho de 1995;

ROSEN, M; ROSEN, A. Magnetic field influence on Paramecium motility. **Life Sciences**, [S.L.], Vol. 46(21), p. 1509-1515, 1990;

SAKURAI, T *et al.* Enhanced secretion of prostaglandin E2 from osteoblasts by exposure to a strong static magnetic field. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 29(4), p. 277-283, Maio de 2008;

SARVESTANI, A *et al.* Static magnetic fields aggravate the effects of ionizing radiation on cell cycle progression in bone marrow stem cells. **Micron**, [S.L.], Vol. 41(2), p. 101-104, Fevereiro de 2010;

SATO, K *et al.* Growth of human cultured cells exposed to a non-homogenous static magnetic field generated by SmCo magnets. **BBA Molecular Cell Research**, [S.L.], Vol. 1136(3), p. 231-238, Setembro de 1992;

SCHENCK, J. Safety of strong, static magnetic fields. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, [S.L.], Vol. 12(1), p. 2-19, Julho de 2000;

SCHREIBER, E *et al.* No influence of magnetic fields on cell cycle progression using conditions relevant for patients during MRI. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 24(4), p. 241-250, Maio de 2003;

SCHWARTZ, J. L. Influence of a constant magnetic field on nervous tissues: II. voltage-clamp studies. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, [S.L.], Vol. 26(4), p. 238-243, Abril de 1979;

SHENOUD, G *et al.* A phase 2 trial of Neoadjuvant Temozolomide followed by Hypofractionated Accelerated Radiation Therapy with Concurrent and Adjuvant Temozolomide for Patients with Glioblastoma. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, [S.L.], Vol. 97(3), p. 487- 494, Março de 2017;

SHORT, W *et al.* Alteration of human tumor cell adhesion by high-strength static magnetic fields. **Investigative Radiology**, [S.L.], Vol. 27(10), p. 836-840, Outubro de 1992;

ST PIERRE, T. G; DOBSON, J. Theoretical evaluation of cell membrane ion channel

activation by applied magnetic fields. **European Biophysics Journal**, [S.L.], Vol. 29(6), p. 455-456, 2000;

TEODORI, L *et al.* Exposure of cells to static magnetic field accelerates loss of integrity of plasma membrane during apoptosis. **Cytometry**, [S.L.], Vol. 49(3), p. 113-118, Novembro de 2002;

SPEZZIA, S. O uso do bolus na radioterapia. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, Brasil, Vol. 18(4), p. 183-6, Fevereiro de 2016.

Stopping Power na Água. **NIST/ESTAR**. Disponível em: <https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html> acessado em 05/08/2020. Acesso em 01 de Setembro de 2020;

STUPP, R. MD; TAILLIBERT, S. MD; KANNER, A. MD. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma - A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, [S.L.], Vol. 314(23), p. 2535-2543, Dezembro de 2015;

SULLIVAN, K *et al.* Effects of static magnetic fields on the growth of various types of human cells. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 32(2), p. 140-147, Fevereiro de 2011;

TAOKA, S. *et al.* Magnetic field effects on coenzyme B12-dependent enzymes: validation of ethanolamine ammonia lyase results and extension to human methylmalonyl CoA mutase. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 18(7), p. 506-513, 1997;

TENUZZO, B *et al.* Effect of 6 mT static magnetic field on the bcl-2, bax, p53 and hsp70 expression in freshly isolated and in vitro aged human lymphocytes. **Tissue Cell**, [S.L.], Vol. 41(3), p. 169-179, Junho de 2009;

TORBET, J *et al.* Magnetic alignment of collagen during self-assembly. **Biochemical Journal**, [S.L.], Vol. 219(3), p. 1057-1059, Maio de 1984;

TUFAN, M *et al.* Stopping power and CSDA range calculations for incident electrons and positrons in breast and brain tissues. **Radiat Environ Biophys**, [S.L.], Vol. 52, p. 245-253, Janeiro de 2013;

TZEDAKIS, A *et al.* Influence of initial electron beam parameters on Monte Carlo calculated absorbed dose distributions for radiotherapy photon beams. **Medical Physics**, [S.L.], Vol. 31(4), p. 907-913, Abril de 2004;

UENO, S *et al.* Effects of magnetic fields on fibrin polymerization and fibrinolysis. **IEEE Transactions on Magnetics**, [S.L.], Vol. 29(6), p. 3352-3354, Novembro de 1993;

VAJDA, T. Investigation of magnetic field effect on trypsin activity. **Radiation and Environmental Physics**, [S.L.], Vol. 18, p. 275-280, Dezembro de 1980;

WANG, Z *et al.* Effects of static magnetic field on cell biomechanical property and membrane ultrastructure. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 35(4), p. 251-261, Maio de 2014;

WANG, D; WANG, Z. et al. Cellular ATP Levels are affected by Moderate and Strong Static Magnetic Fields. **Bioelectromagnetics**, [S.L.], Vol. 39(5), p. 352-360, Julho de 2018;

WASAK, A; DROZD, R; JANKOWIAK, D. Rotating magnetic field as tool for enhancing enzymes properties - Laccase case study. **Scientific Reports**, [S.L.], Vol. 9(1), p. 3707-3713, Março de 2019;

WISKIRCHEN, J *et al.* Long-term effects of repetitive exposure to a static magnetic field (1.5 T) on proliferation of human fetal lung fibroblasts. **Magnetic Resonance in Medicine**, [S.L.], Vol. 41(3), p. 464-468, Março de 1999;

YAN, L *et al.* Effect of static magnetic field on activity of immobilized α -amylase. **Chinese Science Bulletin**, [S.L.], Vol. 42, p. 127-130, Janeiro de 1997;

YANO, M *et al.* Geant4 Monte Carlo investigation of the magnetic field effect on dose distributions in low-density regions in magnetic resonance image-guided radiation therapy. **Physica Medica**, [S.L.], Vol. 68, p. 17-34, Dezembro de 2019;

ZHANG, F *et al.* Benchmarking of electron beam parameters based on Monte Carlo linear accelerator simulation. **Translational Cancer Research**, [S.L.], Vol. 9(2), p. 577-584, Fevereiro de 2020;

ZHANG, Q, *et al.* Strong static magnetic field and the induction of mutations through elevated production of reactive oxygen species in *Escherichia coli*. **International Journal of Radiation Biology**, [S.L.], Vol.79(4), p. 281-286, Abril de 2003;