

Monica Araújo Pinheiro

MICRODOSIMETRIA

Trabalho de conclusão de curso apresentado para obtenção da certificação de Especialista pelo Programa de Pós-Graduação em Proteção Radiológica e Segurança de Fontes Radioativas do Instituto de Radioproteção e Dosimetria da Comissão Nacional de Energia Nuclear.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Pacheco Queiroz Filho
IRD/CNEN

Rio de Janeiro – Brasil
Instituto de Radioproteção e Dosimetria – Comissão Nacional de Energia Nuclear
Coordenação de Pós-Graduação
2012

Ficha Catalográfica

574.1915

P654m

Pinheiro, Monica Araújo

Microdosimetria / Monica Araújo Pinheiro. – Rio de Janeiro:
IRD, 2012.

vii, 58f.; il.;tab.; 29cm.

Orientador: Pedro Pacheco Queiroz Filho

Monografia (Lato-Sensu) – Instituto de Radioproteção e
Dosimetria, 2012.

Referências bibliográficas: f. 56-58

1. Microdosimetria 2. Grandezas microdosimétricas 3. RBE
4.Simulação Monte Carlo. I. Instituto de Radioproteção e
Dosimetria. II. Título.

Monica Araújo Pinheiro

MICRODOSIMETRIA

Rio de Janeiro, de de 2012.

Prof. Dr. Pedro Pacheco Queiroz Filho – IRD/CNEN

Prof. Dr. Denison de Souza Santos - IRD/CNEN

Prof. M.Sc. Cosme Norival de Mello Silva – IRD/CNEN

O presente trabalho foi desenvolvido no Instituto de Radioproteção e Dosimetria da Comissão Nacional de Energia Nuclear, sob orientação do Prof. Dr. Pedro Pacheco Queiroz Filho.

*Para os que lutam diariamente para sobreviver ao câncer,
em especial as crianças, aos familiares que acompanham
esta batalha e aos que já partiram, muita força e luz.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, Criador de todas as coisas, pela vida, saúde, inspiração, proteção e que com a sua permissão tornar tudo possível.

Aos meus pais, Felix e Maria, que são exemplos de determinação e coragem, por toda dedicação e amor. As minhas irmãs, Fábria, Francinete, Margarete e Veronica por todo incentivo, compreensão e apoio, minhas sobrinhas, Thamyres, Thacyanne e Gabriela.

Ao meu companheiro, Ricardo, que com o seu amor e paciência me “atura” há 21 anos, e que foi peça fundamental para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Pedro Pacheco Queiroz Filho pelo tema proposto, pelos ensinamentos e pela colaboração no desenvolvimento deste trabalho.

Ao Prof. Aucyone Augusto da Silva, que sempre esteve presente no dia a dia, dando força e dicas importantes.

A Maria Elizabeth de Araújo Quarentani, pela paciência em mais uma vez revisar o texto, e não será a última.

A Denise Medeiros Bastos, pelo incentivo, parceria e pela troca de ideias e livros.

Aos professores e a toda a equipe administrativa do Instituto de Radioproteção e Dosimetria, em especial à Coordenação do Curso de Pós-Graduação Lato-Sensu pelos ensinamentos, pela cordialidade e paciência em todos os momentos.

E aos colegas, pela troca de informações e experiências, pelos muitos cafezinhos e lanchinhos. Em especial, a Carmen Leal pela dose extra de energia e a Lucilene Pires pelos sábios conselhos.

RESUMO

Este trabalho tem por objetivo apresentar os fundamentos da microdosimetria. Mostrar a importância dos padrões de distribuição dos depósitos de energia, devidos à radiação ionizante, em regiões microscópicas, relacionando aos danos biológicos na escala celular e da molécula de DNA. Algumas grandezas microdosimétricas são descritas, suas distribuições e as relações entre elas. Resultados recentes da literatura envolvendo estas grandezas, experimentais e de simulação, são apresentados.

Palavras chaves: Microdosimetria, grandezas microdosimétricas, RBE, Simulação Monte Carlo.

ABSTRACT

This paper aims to present the fundamentals of microdosimetry. Show the importance of the distribution patterns of energy deposits, due to ionizing radiation, in microscopic regions, relating the biological damage at the cellular and at the DNA molecule scales. Some microscopic quantities are described, their distributions and relationships among them. Recent literature results involving these quantities, experimental and simulation are presented.

Keywords: microdosimetry, microdosimetric quantities, RBE, Monte Carlo Simulation.

SUMÁRIO

1 – Introdução.....	1
2 – Objetivos.....	2
3 - Metodologia	2
4 – Fundamentação Teórica.....	3
4.1 – Tipos de radiações	3
4.2 – Interação da radiação com a matéria.....	4
4.3 – Grandezas dosimétricas	6
4.3.1 – Dose absorvida (D)	6
4.3.2 – Dose Equivalente (H_T)	7
4.4 – Transferência linear de energia – LET.....	8
4.5 – Efetividade biológica relativa (RBE).....	10
4.6 – Fator de Qualidade	11
4.7 - Radiobiologia	12
5 - Microdosimetria	17
5.1 – Grandezas microdosimétricas	19
5.1.1 – Grandezas Estocásticas	20
5.1.2 – Energia depositada (ϵ_i).....	20
5.1.3 – Energia específica (z)	21
5.1.4 – Energia <i>lineal</i> (y).....	24
5.1.5 - Relação entre as grandezas	26
5.2 - Monte Carlo.....	29
5.3 – Detectores	29
5.3.1 - Contador microdosimétrico	30
5.4 – Estudos recentes da literatura	31

6 – Conclusões.....	42
7 – Referências Bibliográficas.....	43

Lista de Figuras

Figura 1: Interações em função da energia e do número atômico.	5
Figura 2: Visualização do LET.....	9
Figura 3: O valor da RBE em função do LET.....	11
Figura 4: Interações direta e indireta.	13
Figura 5: Interação de uma partícula com o DNA.....	14
Figura 6: Sítio micrométrico.....	17
Figura 7: O <i>track</i> de uma partícula.....	18
Figura 8: Estrutura do DNA.	19
Figura 9: Distribuição $F(z)$	22
Figura 10: Sítio com 3 eventos, $n=3$	23
Figura 11: Energia <i>lineal</i> em um sítio.	25
Figura 12: Diâmetro máximo para sítios esféricos.....	28
Figura 13: Contador de Rossi.	30
Figura 14: Razão entre formação de <i>clusters</i> e energias depositadas em função do LET.	31
Figura 15: Energia máxima que pode ser transferida para os elétrons secundários por colisão, para diferentes íons como função do seu LET.	32
Figura 16: Distribuição da energia <i>lineal</i> dos prótons para diferentes valores de LET.	32
Figura 17: Razão entre formação de <i>clusters</i> e energias depositadas em função da frequência média da energia <i>lineal</i> para sítios esféricos com diâmetros de 1 μm	33
Figura 18: Razão entre formação de <i>clusters</i> e energias depositadas em função da frequência média da energia <i>lineal</i> para sítios esféricos com diâmetros de 10 nm.....	34
Figura 19: Distribuição de evento único, $f_1(z)$, em função da energia específica, z	35
Figura 20: Efeito do tamanho dos <i>voxels</i> na distribuição de evento único em função da energia específica, z , para partículas alfa de 4,2 MeV emitidas do citoplasma em um núcleo de formato cúbico, com <i>voxels</i> de tamanho, 0,5 μm , 0,1 μm e 0,05 μm no Geant4.....	35

Figura 21: Efeito do tamanho dos <i>voxels</i> na distribuição de evento único em função da energia específica, z , para partículas alfa de 4,2 MeV emitidas do citoplasma em um núcleo de formato cúbico, com <i>voxels</i> de tamanho 1 μm , 0,9 μm e 0,5 μm , no Geant4.	36
Figura 22: Diagrama esquemático para uma partícula emitida da superfície da célula, atravessando o núcleo.	37
Figura 23: Densidade de probabilidade de um único evento como função da energia específica, z , para elétrons de 100 keV emitidos da superfície da célula incidindo no núcleo.	38
Figura 24: Microdosímetro de silício onde em (a) a fotografia e em (b) desenho esquemático.	38
Figura 25: Comparação da distribuição da energia <i>lineal</i> para os dois contadores, no eixo central do feixe em duas profundidades.	39
Figura 26: Comparação da distribuição da energia <i>lineal</i> para os dois contadores, a uma profundidade de 10 cm.	39
Figura 27: Comparação da distribuição da energia <i>lineal</i> para várias profundidades.	40
Figura 28: O espectro da energia <i>lineal</i> para o ferro.	41
Figura 29: O espectro da energia <i>lineal</i> para o titânio.	41

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Fator de Peso da Radiação ^(a) , W_R	7
Tabela 2 – Valores de LET	9
Tabela 3 – Relação entre LET e RBE	11
Tabela 4 – O valor de Q em função do tipo da radiação	12

Lista de Quadros

Quadro 1: Escala do tempo do dano da radiação	15
---	----

Lista de Grandezas, Distribuições e Fatores

$d(y)$ – densidade de probabilidade da dose

$d_1(z)$ – densidade de probabilidade da dose de um evento

D – dose absorvida

D_T – dose média absorvida

$D(y)$ – fração da dose absorvida

$D_1(z)$ – fração da deposição de energia de um evento

ε – energia transmitida

ε_i – energia depositada no ponto i

$f(y)$ – densidade de probabilidade da energia *lineal*

$f(z)$ – densidade de probabilidade da energia específica

$f_1(z)$ – densidade de probabilidade da energia específica de um único evento

$F(y)$ – função de distribuição da energia *lineal*

$F(z)$ – função de distribuição da energia específica

$F_1(z)$ – função de distribuição da energia específica para um único evento

H_T – dose equivalente

\bar{l} – comprimento médio da corda do volume

W_R – fator de ponderação da radiação R

y – energia *lineal*

\bar{y}_F – frequência média da energia *lineal*

\bar{y}_D – dose média da energia *lineal*

z – energia específica

\bar{z} – energia média específica

\bar{z}_D – Dose média específica por evento

\bar{z}_F – frequência média da energia específica por evento

$\Phi^*(0)$ – Frequência de eventos

Lista de Abreviaturas e Siglas

GEANT – Geometry ANd Tracking

MCNP - Monte Carlo N-Particle

MCNPX – Monte Carlo N-Particle eXtended

MMC – Método de Monte Carlo

PARTRAC – PARTicle TRACking

TEPC – Tissue Equivalent Proportional Counter

1 – Introdução

Desde a descoberta da radiação, o seu uso indiscriminado tem causado danos ao homem e ao meio ambiente. A interação da radiação ionizante com a matéria produz efeitos decorrentes da deposição eventual da energia no homem. Estes efeitos acontecem em primeiro lugar a nível celular, que podem ocasionar a morte celular, a sua mutação quando atinge o código genético (DNA – ácido desoxirribonucleico) comprometendo o organismo como um todo ou não causar nenhum dano. Estas reações podem ocorrer de imediato ou levar anos para se manifestar, dependendo do tempo de exposição e da quantidade de energia depositada.

O estudo da microdosimetria aborda a deposição de energia no interior da célula e seus efeitos, principalmente, para as radiações de baixa energia. Os danos causados pela radiação ionizante, para altas doses, são bem conhecidos, mas quando se trata de doses abaixo do limiar, os efeitos ainda são poucos conhecidos. Estes efeitos podem ser verificados através de simulações utilizando o Método de Monte Carlo, onde são abordados os processos da interação da radiação com a matéria, o tipo de partícula, assim como a sua energia.

As grandezas dosimétricas são utilizadas para conhecimento dos efeitos da radiação em um órgão ou tecido, onde, por exemplo, podemos relacionar a dose depositada com o dano causado, considerando fatores de qualidade no que diz respeito ao tipo de partícula, sua energia e a radiosensibilidade do órgão, porém, são insuficientes para explicar, de forma mais detalhada, o dano causado nas regiões celulares ou subcelulares. Com o objetivo de suprir esta deficiência, foram desenvolvidas grandezas microdosimétricas.

2 – Objetivos

Geral

O objetivo principal deste trabalho é mostrar a importância da microdosimetria, definindo seus principais conceitos e aplicações.

Específicos

Apresentar as grandezas microdosimétricas, suas distribuições e como se relacionam. A importância dos padrões de deposição de energia na escala microscópica para uma melhor compreensão do RBE. Mostrar aplicações recentes usando estas grandezas.

3 - Metodologia

Para a realização deste trabalho, foi feito um levantamento bibliográfico, em livros, artigos, documentos, teses e dissertações.

4 – Fundamentação Teórica

O conceito de microdosimetria foi desenvolvido por Harald H. Rossi, um austríaco que migrou para os Estados Unidos, e em 1942 obteve o Ph.D. em física pela Universidade Johns Hopkins. Durante a Segunda Guerra Mundial serviu no Exército, onde foi convidado a trabalhar no Projeto Manhattan, no Laboratório de Pesquisa Radiológica da Universidade de Columbia. Desenvolveu técnicas de dosimetria das radiações e realizou as medições dos primeiros testes nucleares. Após o término da guerra, foi indicado a fazer parte da equipe da universidade. Durante o processo de interação da radiação com a matéria, a aplicação da dosimetria é a quantidade total de energia depositada por unidade de massa, que pode ser um órgão ou tecido. A microdosimetria é a análise microscópica da energia depositada no interior das células. Seu trabalho se tornou fundamental para a radioproteção e as doses em radioterapia.

A partir de seu trabalho, novos campos foram estudados e as aplicações foram diversificadas. Entre elas, a Radiobiologia que é o estudo dos efeitos das radiações ionizantes nos tecidos vivos.

4.1 – Tipos de radiações

As radiações, na forma natural, são produzidas pelos átomos instáveis que buscam o equilíbrio, podem ser emitidas pelo núcleo ou pela camada eletrônica. São classificadas pelos seus efeitos em: não ionizante e ionizante. A radiação é não ionizante quando não é capaz de ionizar átomos devido a sua baixa energia. Já a radiação ionizante tem energia suficiente para ionizar átomos e moléculas, e podem ser perigosas se forem mal utilizadas, causando efeitos biológicos que podem alterar o DNA das células. São classificadas em alfa, beta, gama, raios X e emissão de nêutrons.

A partícula alfa (α) é composta por 2 prótons e 2 nêutrons, emitida por átomos com alto número atômico. Tem baixo poder de penetração e pode ser blindada pelo ar. Entretanto, se um emissor alfa for incorporado, por inalação ou ingestão, causa um grande dano aos tecidos, por que possui uma alta taxa de ionização.

A radiação beta (β) ocorre quando o núcleo do átomo torna-se instável devido ao desequilíbrio no número de prótons ou nêutrons em sua estrutura. São emitidas de 2 maneiras, por emissão de β^+ ou β^- . Quando o átomo tem excesso de prótons, o próton se transforma num nêutron, liberando um pósitron (β^+). Já o β^- , ocorre quando o átomo tem excesso de nêutrons, que se transforma num próton, emitindo um elétron. Tem moderado poder de penetração pode ser barrada por camadas finas de plástico, vidro ou aço.

A radiação gama (γ) ou X são fótons, que se diferenciam por sua origem, sendo γ de nuclear e X da camada eletrônica. São as mais penetrantes, e necessitam de materiais densos como o chumbo e concreto para blindá-las.

Os nêutrons são partículas sem carga, emitidas pelo núcleo, tem alto poder de penetração (maior que a γ e X). Precisam de uma blindagem feita com água e parafina. Muito comum em reatores nucleares.

4.2 – Interação da radiação com a matéria

No processo de interação, a radiação pode provocar a excitação, ionização, ativação nuclear ou radiação de freamento. A excitação atômica ou molecular acontece quando a energia recebida pelo átomo não é suficiente para ejetar o elétron, apenas salta de uma órbita para outra mais externa. Ao retornar ao local de origem emite um fóton. Na ionização, o átomo é atingido por energia superior à energia de ligação do elétron com o núcleo, sendo o elétron ejetado de seu orbital, tornando-se livre. Semelhante à ionização, a ativação nuclear é caracterizada por uma energia superior a energia de ligação entre os núcleons, resultando em um núcleo residual e a emissão de radiação. A radiação de freamento ocorre, quando as partículas carregadas, ao interagir com o meio, pode transformar uma parte da sua energia cinética em fótons.

Na interação da radiação eletromagnética com a matéria, são produzidos efeitos físicos decorrente da ionização dos átomos. Não tem carga e são indiretamente ionizantes, pois interagem individualmente com os elétrons e irão provocar novas

interações. O processo pelo qual há a absorção de energia pela matéria depende da energia do fóton e do número atômico do material absorvedor. São divididos em Efeito Fotoelétrico, Efeito Compton e Produção de Pares. Na figura 1, os tipos de interações em função do número atômico (Z) do material e da energia do fóton.

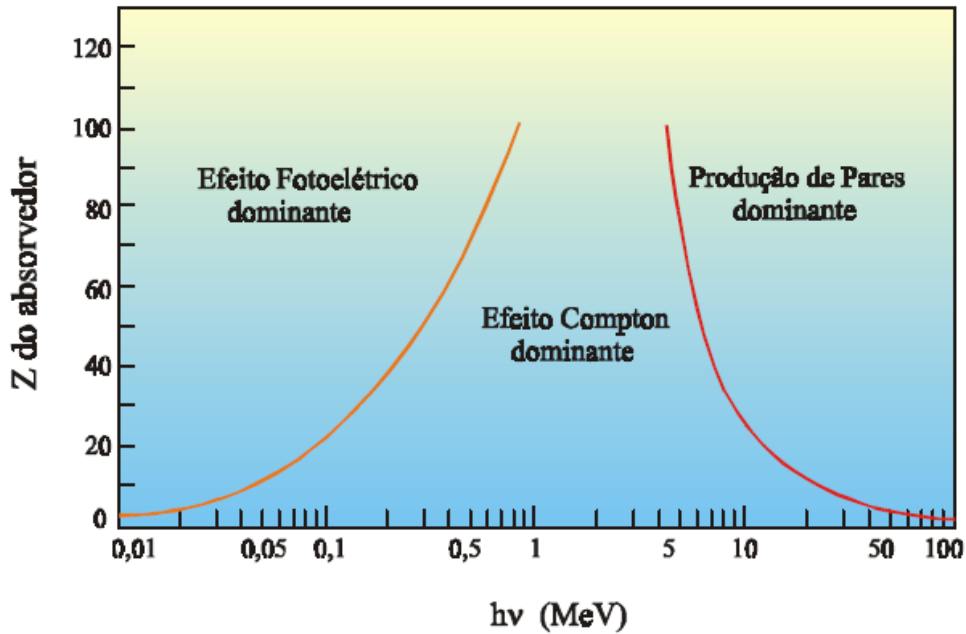


Figura 1: Interações em função da energia e do número atômico.

Fonte: Tauhata, 2011.

No efeito fotoelétrico, toda a energia do fóton é transferida para um único elétron orbital, ejetando-o do átomo. A vacância é preenchida por algum elétron livre do meio, ou por um rearranjo do átomo, podendo produzir raios X característico e na maioria dos casos, podem ser absorvidos pelo meio ou há a possibilidade de emissão de um elétron Auger. A energia do fóton é superior à energia de ligação do elétron, o fóton desaparece. É predominante para baixas energias e o material com alto número atômico.

O efeito ou espalhamento Compton é produzido quando o fóton transfere parte de sua energia para o elétron, que é expelido do átomo, e o fóton continua sua trajetória, mas em outra direção.

Na produção de pares, um fóton com energia acima de 1,022 MeV passa perto do núcleo com alto número atômico, formando o par elétron-pósitron, que é ejetado do átomo em direções opostas. O pósitron tem grande probabilidade de se combinar com um elétron livre do meio gerando 2 fótons com energia de 511 keV cada um.

Na absorção de nêutrons pela matéria, o nêutron interage diretamente com o núcleo do material absorvedor, sendo os principais processos: o espalhamento elástico onde o nêutron se aproxima do núcleo, sem causar excitação, apenas perde uma pequena parte de sua energia, mas conserva parte da sua energia cinética e não há deposição de energia; e o espalhamento inelástico, onde, após colidir com o núcleo, o nêutron é desviado com uma parte de sua energia, sendo a outra parte usada no processo de excitação nuclear. Como não tem carga, a interação é indiretamente ionizante e bastante penetrante.

Nas radiações diretamente ionizantes, as partículas pesadas ou leves possuem carga e transferem sua energia para muitos átomos ao longo de sua trajetória. Entre elas, temos as partículas α , β e os elétrons.

4.3 – Grandezas dosimétricas

Alguns conceitos macroscópicos usados na dosimetria convencional são apresentados aqui, apenas para ter uma representação das grandezas. Na microdosimetria, novas grandezas foram estabelecidas para a deposição de energia em regiões microscópicas.

4.3.1 – Dose absorvida (D)

A definição de dose absorvida (D) é a quantidade de energia média ($d\bar{E}$) depositada pela radiação ionizante por unidade de massa (dm) e a unidade é J/kg (joule por quilograma), denominada gray (Gy). Esta grandeza não tem como avaliar o dano biológico.

$$D = \frac{d\bar{E}}{dm}$$

Equação 1

O conhecimento da dose absorvida não permite nenhuma afirmação sobre a energia realmente transferida para a célula individualmente ou para as estruturas subcelulares (KELLERER, 1985, apud RODRIGUES, 2007, p.1).

4.3.2 – Dose Equivalente (H_T)

A dose equivalente num tecido ou órgão é o valor médio da dose absorvida. A unidade de dose equivalente é o joule por quilograma (J/kg), denominada sievert (Sv). É expressa por:

$$H_T = D_T W_R$$

Equação 2

Onde D_T é a dose média absorvida no órgão ou tecido T e W_R é o fator de ponderação da radiação R. Na tabela 1, o fator de peso da radiação, W_R , de acordo com a norma da CNEN PR 3.01/002:2011.

Tabela 1 – Fator de Peso da Radiação ^(a), W_R

Tipo e faixa de energia ^(b)	W_R
Fótons de todas as energias	1
Elétrons e muons de todas as energias ^(c)	1
Nêutrons ^(d) com energia	
< 10 keV	5
10 keV a 100 keV	10
> 100 keV a 2 MeV	20
> 2 MeV a 20 MeV	10
> 20 MeV	5
Prótons, exceto os de recuo, energia > 2 MeV	5
Partículas α , fragmentos de fissão, núcleos pesados	20

Notas:

- (a) Todos os valores se relacionam à radiação incidente no corpo ou, para fontes internas, emitida pela fonte.

- (b) Valores para outras radiações podem ser obtidos na Tabela 3 (ver também Anexo A da ICRP-60).
- (c) Excluindo elétrons Auger emitidos por radionuclídeos ligados ao DNA, para os quais se aplicam considerações especiais de microdosimetria.
- (d) Para consistência nos cálculos, pode-se usar a seguinte expressão para a estimativa de W_R para nêutrons, em função da energia: $W_R = 5 + 17 \exp[-(\ln 2\varepsilon)^2/6]$, onde ε é a energia em MeV.

Fonte: CNEN PR 3.01/002:2011

4.4 – Transferência linear de energia – LET

Durante a interação da radiação ionizante com a matéria, a partícula perde energia ao longo do trajeto percorrido. Esta perda depende do tipo de radiação, da energia cinética, assim como da densidade do meio. As partículas α , íons pesados, fragmentos de fissão e nêutrons são considerados com alto LET, pois possuem alto poder de ionização e uma alta taxa de transferência de energia. Consequentemente, ocorrem muitos eventos de ionização com uma probabilidade alta de gerar danos no tecido biológico. Por outro lado, os fótons (raios X e γ) e a radiação β têm baixo LET, lembrando que os fótons são indiretamente ionizantes, ou seja, após a primeira interação podem transferir energia para os elétrons. Neste caso, os efeitos são pequenos e de fácil reparação celular. Esta transferência é dada pelo quociente entre a quantidade média de energia (dE) cedida e a distância percorrida pela partícula (dx), e sua unidade é keV/ μ m.

$$\text{LET} = \frac{dE}{dx}$$

Equação 3

Na tabela 2, são apresentados alguns valores de LET com relação ao tipo de radiação e a energia.

Tabela 2 – Valores de LET

Tipo de Radiação	LET keV/ μm
Raios γ ^{60}Co	0,2
Raios X - 250kVp	2,0
Prótons - 10 MeV	4,7
Prótons - 150 MeV	0,5
Nêutrons - 14 MeV	12
Partícula α - 2,5 MeV	166
Íons Fe - 2 GeV	1000

Fonte: AIEA, 2010

A figura 2 representa o conceito de LET mostrando a trajetória de uma partícula carregada A com uma energia E_0 , incidindo em um meio material, onde dE é a energia média cedida localmente num volume limitado e dx é o espaço percorrido pela partícula para ceder a energia dE .

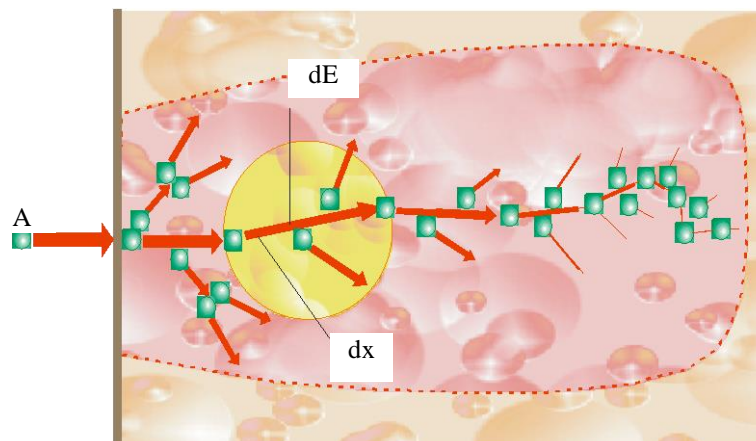


Figura 2: Visualização do LET.

Fonte: Tauhata, 2011.

Existe uma fronteira que define o baixo do alto LET, e está descrita abaixo:

Para uso corrente em Radiobiologia, uma útil classificação para as radiações ionizantes é em função do LET e a demarcação limítrofe entre alto e baixo LET, que é decisiva no estudo da expectativa de dano e estimativa de risco de carcinogênese, é cerca de 10 keV/μm de depósito de energia. Assim, qualquer radiação ionizante que deposite energia maior que 10 keV/μm no meio absorvedor é classificada como radiação de alto LET. (HALL, 2006, apud ANDRADE; BAUERMAN, 2010, p.33).

4.5 – Efetividade biológica relativa (RBE)

Quando comparados os danos biológicos, que acontecem com o mesmo valor de dose e com os diferentes tipos de radiações, os efeitos causados são diferentes. Esta comparação, combinada ao tipo de órgão ou tecido, é o que define a RBE, ou seja, ocorre em função do tipo específico de radiação. Uma dose de uma partícula α, por exemplo, produz mais efeitos biológicos quando comparado com raios X. Esta diferença está no LET, quanto maior o poder de ionização da partícula maior a deposição de energia durante a trajetória, maiores serão os danos.

A RBE foi estabelecida através da razão entre uma dose de referência de 250 kVp de raios X com uma dose de radiação que produza o mesmo efeito biológico. Atualmente, é recomendada a utilização da radiação gama do ⁶⁰Co, como dose referência.

$$RBE = \frac{\text{dose de referência}}{\text{dose de outro tipo de radiação}} \quad \text{Equação 4}$$

Quanto maior a energia depositada maior será o dano biológico, ou seja, um alto valor de LET indica uma alta RBE. A relação entre o RBE e o LET difere de um sistema biológico para outro, em sistemas mais complexos, como as células mamíferas, o valor máximo, desta relação, está em torno de 100 keV/μm (ICRU 16), acima deste valor a radiação começa a ser menos eficiente, pois o potencial máximo da lesão já foi alcançado, conforme ilustrado na figura 3.

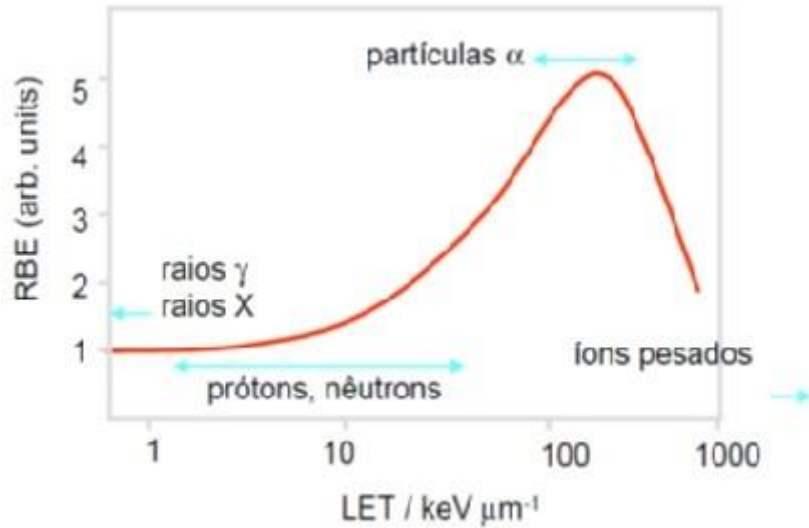


Figura 3: O valor da RBE em função do LET

Fonte: Adaptado de Consiglio, 2012.

Na tabela 3, a relação dos valores médios entre LET e RBE, na água.

Tabela 3 – Relação entre LET e RBE

LET médio (keV/μm)	RBE
< 3,5	1
3,5 a 7,0	1 a 2
7,0 a 23	2 a 5
23 a 53	5 a 10
53 a 175	10 a 20

Fonte: Tauhata, 2011

4.6 – Fator de Qualidade

A dose equivalente indica a probabilidade de um dano biológico, causado pela radiação, num órgão ou tecido. Esta probabilidade depende da qualidade da radiação, que é expressa por Q – fator de qualidade. Este fator pondera a dose absorvida considerando os efeitos biológicos de acordo com o tipo e a energia da radiação. Conforme definição de TAUHATA et al, 2011, p. 136:

O fator de qualidade Q é adimensional e constitui um fator de peso proveniente da simplificação dos valores da *Efetividade Biológica Relativa (RBE)* dos diferentes tipos de radiação, na indução de determinado tipo de efeito biológico. Na equivalência, as diferenças entre as radiações foram expressas pelos diferentes valores de *LET (Linear Energy Transfer)*, ou seja, o valor de Q foi obtido em função do LET.

A ICRP (*International Commission on Radiological Protection*) foi fundada em 1928, pela Sociedade Internacional de Radiologia. É uma organização sem fins lucrativos que desenvolve recomendações e orientações de proteção radiológica contra as radiações ionizantes. As recomendações são utilizadas para limitar a exposição à radiação para os trabalhadores e indivíduos do público. O valor de Q foi definido em 1977 no documento ICRP 26, conforme tabela 4. Com o desenvolvimento tecnológico, novas recomendações foram adotadas através da ICRP 60 de 1990, em substituição da ICRP 26, sendo a terminologia alterada de Q para W_R – fator de peso da radiação. Os valores de W_R foram apresentados na tabela 1.

Tabela 4 – O valor de Q em função do tipo da radiação

Tipo de Radiação	Q
Raios-X, raios γ e elétrons	1
Prótons e partículas com uma (1) unidade de carga e com massa de repouso maior que uma unidade de massa atômica e de energia desconhecida	10
Nêutrons de energia desconhecida	20
Partículas α e demais partículas com carga superior a uma (1) unidade de carga	20

Fonte: Tauhata, 2011

4.7 - Radiobiologia

Os danos da radiação estão ligados ao poder de ionização sobre a matéria e podem provocar a morte celular, mutações ou carcinogênese. Quando a célula é irradiada, podem ocorrer 2 tipos de ionização. A ionização pode ser direta, quando interage, diretamente com a molécula alvo (DNA), e é dominante para as radiações de alto LET, ou indireta, quando a interação da radiação ocorre com outras moléculas, em especial a

água, já que as células são compostas com 80% de água. As alterações químicas decorrentes da radiação chama-se radiólise da água e produz radicais livres, que podem alterar as funções celulares, levando a morte celular, e é mais comum em radiações de baixo LET.

Na Figura 4, o elétron livre, resultado de um processo de interação, atinge direta ou indiretamente o DNA quando interage com outras moléculas do meio.

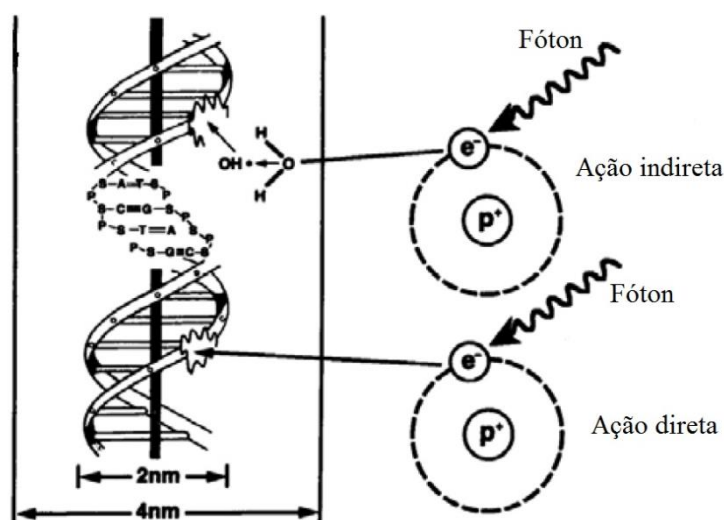


Figura 4: Interações direta e indireta.

Fonte: Adaptado de AIEA, 2010.

O dano radioinduzido ocorre em consequência do depósito de energia, sendo o mais importante, quando acontece no DNA. O DNA é a molécula que contém o material genético que coordena o desenvolvimento e o funcionamento de todos os seres vivos. Os segmentos do DNA que contém a informação genética são chamados de genes. A molécula de DNA é composta por duas cadeias de polinucleotídios, formando uma dupla hélice, que são ligadas entre si por pontes de hidrogênio.

Entre os principais danos causados temos: danos nas bases, quebras de fita única e quebras de fita dupla. O dano nas bases do DNA é o efeito mais comum e ocorre principalmente devido ao aumento de radicais livres e sua interação com as bases. Uma dose de 1 a 2 Gy em uma célula gera mais de 1.000 danos nas bases, cerca de 1.000 quebras simples e em torno de 40 quebras duplas (AIEA, 2010). Este tipo de dano, na

maioria dos casos, pode ser facilmente reparado, caso não ocorra o reparo, a célula afetada pode sobreviver, gerando mutações, ou pode acontecer a morte celular.

Quebra de fita única, um dos filamentos do DNA é “quebrado”, é facilmente reparado usando a fita complementar como molde. Em caso contrário, pode gerar mutações. Nas lesões por quebra de fita dupla, os dois filamentos são rompidos podendo ser por uma mesma partícula ou por mais partículas, uma seguida da outra, não dando tempo para que a primeira lesão tenha sido restabelecida. Também pode resultar na morte celular ou na sua mutação e se propagar para gerações futuras, ocasionando carcinogênese. Este tipo de lesão está associado a radiações de diferentes LET e também difere qualitativa e quantitativamente conforme o aumento do LET. Na figura 5, uma partícula interagindo com o DNA.

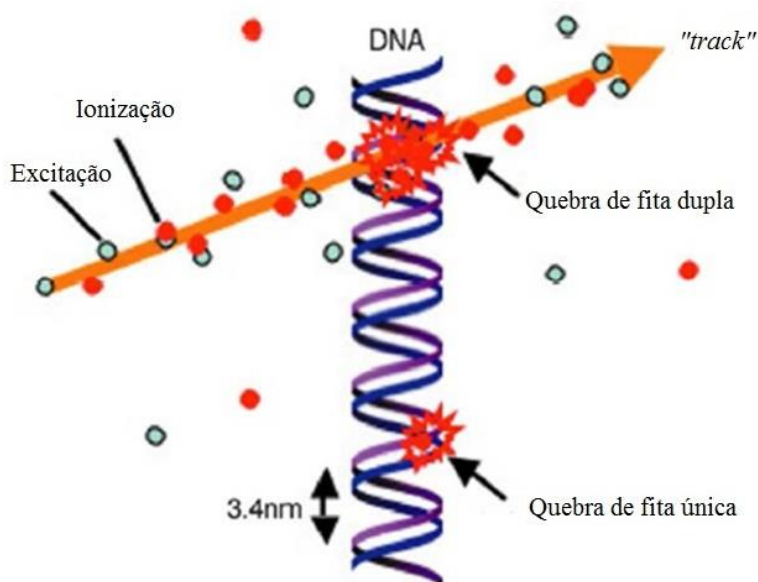


Figura 5: Interação de uma partícula com o DNA.

Fonte: Adaptado de Shikazono, 2006.

A manifestação do dano causado pela exposição pode levar segundos ou anos, e depende de fatores como o tempo de exposição, o tipo de radiação, a dose, etc... Os danos estão divididos em 6 etapas: física, físico-química, química, bioquímica, celular e sistêmica. No quadro 1 demonstra as etapas do dano devido à radiação em um organismo.

Quadro 1: Escala do tempo do dano da radiação

Estágio	Tempo	Ação	Efeito	Proteção e tratamento
Físico	$< 10^{-14}$ s	Deposição de energia na água - orgânicos e inorgânicos na proporção aproximada das massas	Excitação dos compostos e absorção de luz	Nenhuma, somente blindagem externa como prevenção
Físico - químico	10^{-14} a 10^{-12} s	Quebra das ligações: S-H, O-H, N-H e C-H. Transferência de íons. Radiólise da água - radicais livres - emissão de luz das moléculas excitadas. Formação de H_2O_2 .	Começa o dano químico. Radicais livres começam a reagir com os radicais metabólicos normais.	Reparo parcial das ligações por compostos -SH presentes. Alguma proteção pode ser dada pela injeção de aditivos antes da irradiação.
Químico	10^{-12} a 10^{-7} s	Continua a reação dos radicais livres da água com biomoléculas. Quebra das ligações C-C e C-N. Radicais secundários. Produtos estáveis começam a aparecer. Formação de produtos tóxicos.	Começa o dano ao RNA e DNA. Enzimas são inativadas e ativadas. Depleção de -SH. Peroxidação de lipídeos. Danos em todas as biomoléculas. Toxicidade dos produtos é iniciada.	Proteção parcial por "scavengers" e antioxidantes. Catalase e glutathione peroxidase protegem contra H_2O_2 , RSH protege inativação de enzimas. Outros sistemas enzimáticos atuam. Terapia com estes agentes pode ser útil.
Químico e biológico coincidem	10^{-7} a 10 s	Radicais secundários. Peróxidos orgânicos. Hidroperóxidos H_2O_2 continuam a agir.	Muitas reações bioquímicas são interrompidas. Começa o reparo do DNA	Tratamento pós-irradiação deveria começar.
Biológico	10 s a 10 h	A maioria das reações primárias são completadas. Reações secundárias continuam.	Mitose das células é diminuída. Reações bioquímicas bloqueadas. Rompimento da membrana celular. Começa o efeito biológico	Tratamentos.

Fonte: Adaptado de Consiglio, 2012.

4.7.1 – Efeitos biológicos da radiação

Os efeitos biológicos produzidos pela radiação são classificados de acordo com tempo de manifestação ou com relação ao tipo de dano e em função da quantidade de energia depositada. O tempo de manifestação é o período entre a exposição e a manifestação dos efeitos, que pode ser agudo quando os danos revelam-se em horas, dias ou semanas ou tardios/crônicos quando se expressam anos mais tarde.

Quanto ao tipo de dano, pode ser somático quando atinge o indivíduo exposto ou genético/hereditário quando a radiação ocorre em células germinativas, ele pode ser transmitido e se manifestar em gerações futuras.

Com relação à quantidade de energia depositada temos os efeitos estocásticos, para os quais existe uma probabilidade de ocorrência e são proporcionais à dose recebida, sem a existência de um limiar, ou seja, de um dado valor, chamado dose limiar e podem se manifestar depois de um longo período, por menor que seja a dose recebida. Os efeitos determinísticos se manifestam quando a dose está acima da dose limiar. A sua gravidade é em função do aumento da dose e há a perda da capacidade de reposição e a morte celular, e os efeitos podem ser percebidos em horas ou dias. Podemos citar como exemplo, os efeitos colaterais da radioterapia, acidentes graves com radiação, etc...

A Síndrome Aguda da Radiação (SAR) é um efeito determinístico e ocorre quando há a exposição de corpo inteiro a uma dose elevada. Diferentes síndromes desenvolvem-se em etapas que variam de horas a vários dias. A gravidade dos sintomas depende da dose total absorvida, da intensidade da radiação, o tempo de exposição e da distribuição da radiação pelo corpo. Após a irradiação, as principais lesões ocorrem na medula óssea, no trato gastrointestinal, o sistema nervoso central, o sistema cardiovascular, o trato pulmonar, as gônadas e a pele.

5 - Microdosimetria

A importância do estudo da microdosimetria é a análise dos efeitos biológicos causados pela dose absorvida a níveis celular e subcelular, e como a energia é distribuída no volume micrométrico. Estes danos são proporcionais ao número e aos tipos de lesões, dependendo da quantidade de energia absorvida pela célula. Para se ter uma noção da dimensão de uma estrutura micrométrica, o diâmetro médio de uma célula mamífera é de 10 μm .

O primeiro conceito de microdosimetria foi fundamentado na ideia de sítios, que são regiões com dimensões específicas, onde a energia é absorvida, sem levar em conta sua distribuição dentro do sítio, que ficou conhecido como microdosimetria regional. Esta abordagem permite aproximações mais precisas quando medidas experimentalmente. Numa análise mais sofisticada, Albrecht M. Kellerer desenvolveu a microdosimetria estrutural, que permite uma descrição mais detalhada da distribuição microscópica da dose absorvida. Na figura 6, um órgão sendo irradiado, que é dividido em vários sítios, com destaque para um sítio micrométrico onde é estudado o padrão de deposição de energia.

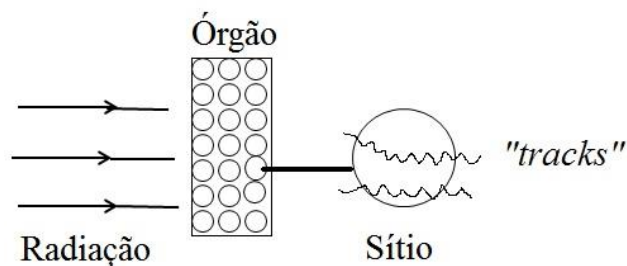


Figura 6: Sítio micrométrico.

Durante a interação da radiação com a matéria, a partícula carregada perde energia. Entretanto, ao longo da trajetória da partícula (*tracks*), o espaçamento entre as colisões é diferente. A energia transferida, ao longo dos *tracks* das partículas primárias, pode ser tão baixa que formam apenas aglomerados (*clusters*) de íons, ou

suficientemente grande para produzir as radiações secundárias (raios delta). Na figura 7, a formação dos raios delta.

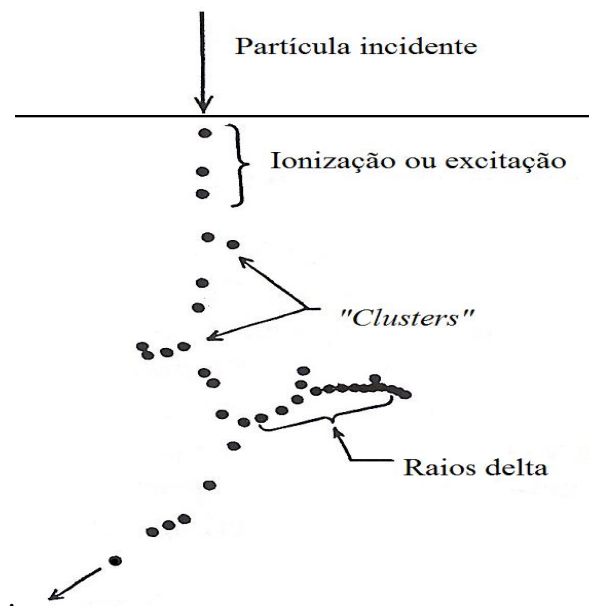


Figura 7: O *track* de uma partícula.

Fonte: Adaptado de ICRU, 1970.

Uma abordagem convencional, através de simulações, supõe que a deposição de energia num sítio seja homogênea, ou seja, se preocupa com a dose e não com o padrão dos depósitos de energia do *track* das partículas dentro do volume. Entretanto, a complexidade dos sistemas biológicos exige uma análise mais detalhada dos padrões de deposição desta dose nos sítios.

A microdosimetria coloca uma lente de aumento para investigar como os eventos se distribuem em um sítio, procurando relacionar com os efeitos biológicos. Os danos radiobiológicos dependem da distribuição espacial da deposição da energia no sítio. A figura 8 mostra os vários níveis da estrutura do DNA até o cromossomo, que é o principal objeto de análise da microdosimetria.

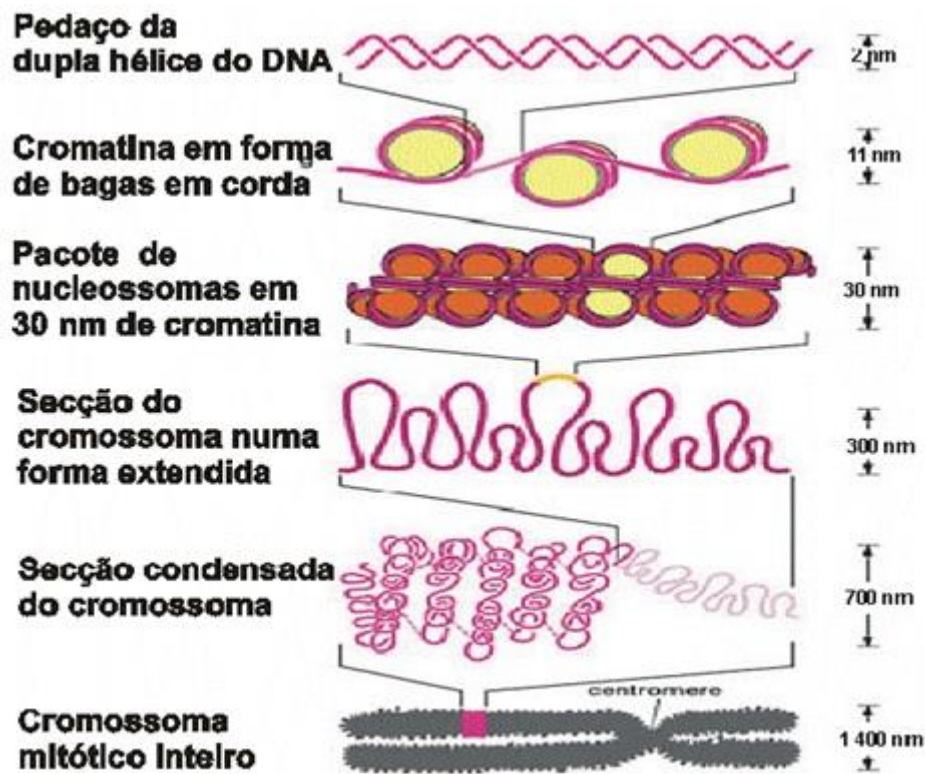


Figura 8: Estrutura do DNA.

Fonte: Adaptado de Rossi, 1996.

Para a transferência de energia em sítios muito pequenos, menores que $1\ \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (correspondente a amostras $\leq 10\text{ nm}$ com uma densidade de $1\ \text{g}/\text{cm}^3$), que pode ser interpretada como microdosimetria a nível nanométrico, é definido um novo termo chamado de nanodosimetria. Nesta escala as propriedades físicas das interações são ainda mais relevantes.

5.1 – Grandezas microdosimétricas

Algumas grandezas microdosimétricas tem relação com as suas análogas macroscópicas, sendo algumas de natureza geral, e outras restritas à geometria apresentada ou utilizam uma aproximação específica. Entre as mais importantes: a energia transmitida (ϵ), a específica (z) e a *lineal* (y), bem como as suas funções de distribuição.

5.1.1 – Grandezas Estocásticas

Os átomos e as partículas geram flutuações em muitos processos físicos. Para a radiação ionizante, onde uma única partícula pode causar a morte celular ou uma única ionização pode promover alterações químicas numa molécula essencial, as flutuações estatísticas são importantes e podem ser a maior fonte de incerteza na ação da radiação. Geralmente a radiação e suas interações são expressas numericamente, especificando um par de quantidades que serão relacionadas. Por exemplo, a razão entre o número de desintegrações em uma amostra de material radioativo e o tempo que elas acontecem, é uma grandeza estocástica, pois flutua à medida que repetimos. Já a atividade decresce continuamente de acordo com sua constante de decaimento (não estocástica). A atividade refere-se a um instante de tempo, enquanto o número de desintegrações a um intervalo de tempo. O que medimos de fato é a quantidade estocástica, que flutua, portanto gera uma distribuição de probabilidade. No caso do decaimento, que é medido em um intervalo de tempo, obtém-se uma distribuição de Poisson, que é a probabilidade de ocorrência de uma série de eventos num intervalo de tempo, os quais ocorrem de maneira independente do evento anterior.

Eventos com flutuações estatísticas, tais como: absorção e espalhamento de fótons, atenuação de elétrons, a formação de partículas delta, etc... são fenômenos de natureza estocástica. Os valores médios de uma grandeza estocástica correspondem a uma grandeza não estocástica.

5.1.2 – Energia depositada (ϵ_i)

É utilizada para representar a deposição da energia num dado ponto do material em uma interação. Também chamado de ponto de transferência, é o ponto onde a partícula perde a energia cinética, num único evento, i . Ela é representada na equação 5, a unidade no Sistema Internacional (SI) é o joule (J), mas pode ser expressa em elétron volt (eV).

$$\epsilon_i = \epsilon_{in} - \epsilon_{out} + Q$$

Equação 5

Onde,

ϵ_{in} é a energia da partícula ionizante incidente, excluindo a energia de repouso.

ϵ_{out} é a soma de todas as energias de todas as partículas ionizantes, durante a interação, deixando o volume, excluindo a energia de repouso.

Q é a energia líquida derivada de massa de repouso ou reações nucleares envolvidas na interação.

Assim, para cada evento (ionização ou excitação) ocorrendo na trajetória da partícula dentro do volume, está associada uma energia ϵ_i . Logo, a energia total depositada no sítio, que é o somatório de todas as ϵ_i , é chamada de energia transmitida (ϵ), ela é apresentada na equação 6, sendo a sua unidade o Joule (J) ou elétron volt (eV):

$$\epsilon = \sum \epsilon_i \quad \text{Equação 6}$$

E pode ser considerada como a deposição de energia de uma ou mais partículas. Assim como ϵ_i , a energia transmitida também é uma grandeza estocástica.

5.1.3 – Energia específica (z)

Similar à grandeza “dose absorvida”, a energia específica é usada para descrever a quantidade de energia depositada por unidade de massa, mas para volumes microdosimétricos, a unidade também é o gray (Gy) ou J/kg.

$$z = \frac{\epsilon}{m} \quad \text{Equação 7}$$

Onde, ϵ é a energia transmitida e m é a massa do volume, onde ϵ foi absorvido.

z é a energia específica depositada no volume de um sítio, é uma grandeza estocástica, portanto podemos obter a distribuição em z . A função de distribuição, $F(z)$

(figura 9), é a probabilidade de que a energia específica tenha um valor igual ou menor que z . A densidade de probabilidade, $f(z)$ é a derivada de $F(z)$ em relação à z :

$$f(z) = \frac{dF(z)}{dz} \quad \text{Equação 8}$$

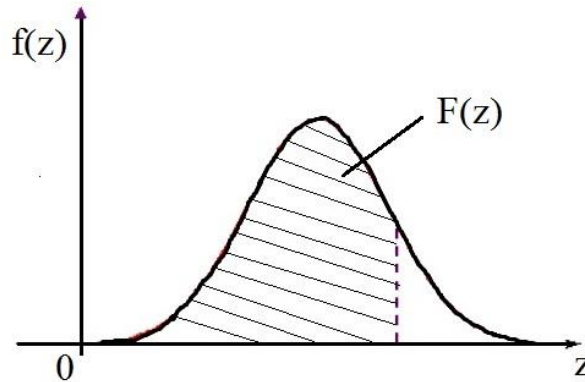


Figura 9: Distribuição $F(z)$.

O valor de z pode ser qualquer número, pois depende das interações da radiação com a matéria, sendo considerado também o zero, quando não há deposição de energia. O valor médio de z é dado pela equação 9 e é chamado de energia média específica, onde \bar{z} é uma grandeza não estocástica.

$$\bar{z} = \int_0^{\infty} z f(z) dz \quad \text{Equação 9}$$

A energia específica pode ser resultado de um ou mais eventos de deposição de energia. A função de distribuição para um único evento, $F_1(z)$, é a probabilidade condicional de que a energia específica (com valor menor ou igual a z) seja depositada por um único evento. Logo, a densidade de probabilidade, $f_1(z)$, que também é chamada de distribuição de um único evento de z , é descrita na equação 10:

$$f_1(z) = \frac{dF_1(z)}{dz} \quad \text{Equação 10}$$

Logo, o valor médio da energia específica por evento é chamado de frequência média da energia específica por evento, \bar{z}_F , e é dada por:

$$\bar{z}_F = \int_0^{\infty} z f_I(z) dz \quad \text{Equação 11}$$

Considerando n , o número de eventos de deposição de energia, que contribui para a energia específica, z , como uma variável aleatória discreta, pode ser descrita como uma distribuição de Poisson. Para uma certa dose absorvida, podemos observar um ou mais eventos ocorrendo em cada sítio, como exemplo na figura 10, temos um sítio com 3 eventos. A média do número de eventos, \bar{n} , é dada pela equação:

$$\bar{n} = \frac{\bar{z}}{\bar{z}_F} \quad \text{Equação 12}$$

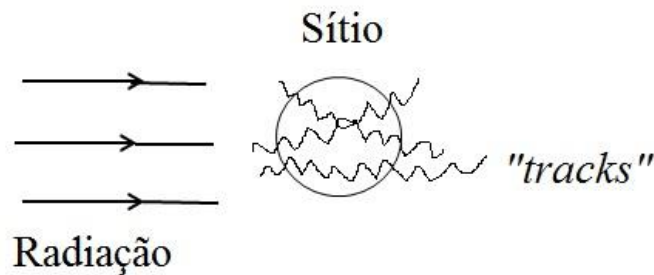


Figura 10: Sítio com 3 eventos, $n=3$.

A média do número de eventos de deposição de energia por unidade de dose absorvida é chamada de frequência de eventos $\Phi^*(0)$.

$$\Phi^*(0) = \frac{\bar{n}}{D} = \frac{1}{\bar{z}_F} \frac{\bar{z}}{D} \quad \text{Equação 13}$$

Podemos considerar em geral que, o valor da energia média específica, \bar{z} , é igual à dose absorvida, D , logo a equação 13 será: $\Phi^*(0) = 1 / \bar{z}_F$.

Uma definição útil é a distribuição de z por deposição de energia em um evento. Definimos então a fração da deposição de energia de um evento $D_I(z)$, devido a eventos com energia específica menor ou igual a z . A densidade de probabilidade da dose, $d_I(z)$, é a derivada de $D_I(z)$ em relação a z :

$$d_1(z) = \frac{dD_1(z)}{dz} \quad \text{Equação 14}$$

O valor esperado para a dose média específica por evento, \bar{z}_D , é uma grandeza não estocástica dada por.

$$\bar{z}_D = \int_0^{\infty} z d_1(z) dz \quad \text{Equação 15}$$

Como $d_1(z)$ é independente da dose absorvida, dependendo apenas da grandeza z , ela se relaciona com $f_1(z)$ por:

$$d_1(z) = \frac{z}{\bar{z}_F} f_1(z) \quad \text{Equação 16}$$

consequentemente

$$\bar{z}_D = \frac{1}{\bar{z}_F} \int_0^{\infty} z^2 f_1(z) dz \quad \text{Equação 17}$$

5.1.4 – Energia *lineal* (y)

Descreve a razão entre a energia depositada na matéria em um volume de interesse, por um evento único de deposição de energia, \mathcal{E} , e o comprimento médio da corda no volume, \bar{l} , cuja unidade é o J/m ou keV/ μm e é definida por:

$$y = \frac{\mathcal{E}}{\bar{l}} \quad \text{Equação 18}$$

Na figura 11 observamos a representação da energia *lineal* dentro do sítio.

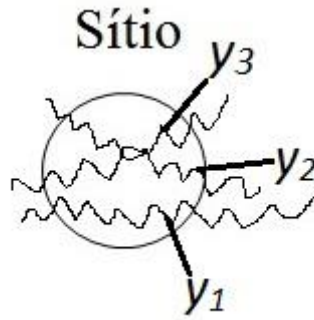


Figura 11: Energia *lineal* em um sítio.

Para alguns corpos convexos, \bar{l} é calculado como sendo:

$$\bar{l} = \frac{4V}{S} \quad \text{Equação 19}$$

Onde, V é o volume e S é a área da superfície externa do corpo. Para volumes esféricos obtemos:

$$\bar{l} = \frac{2d}{3} \quad \text{Equação 20}$$

Onde d é o diâmetro.

A energia *lineal*, y , é uma grandeza estocástica. A função de distribuição, $F(y)$, é a probabilidade de que a energia *lineal* seja um valor igual ou menor que y . A densidade de probabilidade, $f(y)$ é a derivada de $F(y)$ em relação à y :

$$f(y) = \frac{dF(y)}{dy} \quad \text{Equação 21}$$

também conhecida como distribuição de energia *lineal*. O valor de y é definido somente para eventos únicos de deposição de energia. A distribuição $f(y)$ é independente da dose absorvida ou de sua taxa. O valor médio de y é dado pela equação 22 e é chamado de frequência média da energia *lineal* por evento, onde \bar{y}_F é uma grandeza não estocástica.

$$\bar{y}_F = \int_0^{\infty} yf(y)dy \quad \text{Equação 22}$$

Considerando $D(y)$ como a fração da dose absorvida, cujo valor da energia lineal é menor ou igual a y , a densidade de probabilidade da dose $d(y)$ é a derivada de $D(y)$ em relação à y :

$$d(y) = \frac{dD(y)}{dy} \quad \text{Equação 23}$$

A distribuição $d(y)$ é independente da dose absorvida ou da taxa de dose. O valor esperado \bar{y}_D , definido por:

$$\bar{y}_D = \int_0^{\infty} yd(y)dy \quad \text{Equação 24}$$

é denominada dose média da energia lineal, uma grandeza não estocástica. Como $d(y)$ é independente da dose absorvida, dependendo apenas da grandeza y , ela se relaciona com $f(y)$ por:

$$d(y) = \frac{y}{\bar{y}_F} f(y) \quad \text{Equação 25}$$

Substituindo na equação 24 obtemos:

$$\bar{y}_D = \frac{1}{\bar{y}_F} \int_0^{\infty} y^2 f(y)dy \quad \text{Equação 26}$$

5.1.5 - Relação entre as grandezas

Algumas grandezas microdosimétricas podem ser relacionadas com os seus correspondentes macroscópicos. Enquanto outras são mais restritas à microdosimetria. A relação entre as grandezas ε , y e z é definida a partir das equações 7 e 18:

$$\varepsilon = y\bar{l} = zm \quad \text{Equação 27}$$

Para a densidade é assumido o valor de 1 g/cm^3 . O fator k é dado pela razão de z por y . Logo, temos:

$$z = ky \quad \text{Equação 28}$$

$$z = \frac{k}{\bar{l}} \varepsilon \quad \text{Equação 29}$$

$$y = \frac{\varepsilon}{\bar{l}} \quad \text{Equação 30}$$

Onde $k = \frac{0,1602 \bar{l}}{v}$, para corpos convexos, utilizando a equação 19, seu valor será $k = \frac{0,6408}{s}$. Para casos especiais, onde o volume é esférico: $k = \frac{0,204}{d^2}$.

As relações entre as distribuições definidas acima, válidas para qualquer volume, são descritas abaixo:

$$f(y) dy = f_I(z) dz \quad e \quad f(y) = k f_I(z) \quad \text{Equação 31}$$

$$d(y) dy = d_I(z) dz \quad e \quad d(y) = k d_I(z) \quad \text{Equação 32}$$

$$F(y) = F_I(z) \quad e \quad D(y) = D_I(z) \quad \text{Equação 33}$$

Não existe uma restrição inerente para a escala espacial microdosimétrica, porém existem limitações no domínio onde ela será útil. Um exemplo é o limite em que a energia específica, z , pode divergir de seu valor médio, a dose absorvida. A grandeza z está sujeita a 3 fontes de flutuações: a variação do número de eventos no sítio, a variação do número de colisões entre estes eventos e a variação da energia, localmente depositada em colisões individuais.

Estas flutuações são maiores à medida que o diâmetro, d , do sítio vai diminuindo. Existe a probabilidade de nenhum evento ocorrer no sítio. Podemos usar o critério de que em um sítio de diâmetro, d , em uma de suas metades nenhuma energia seja depositada e que na outra metade tem-se o dobro da dose esperada, ou seja, com energia média específica $\bar{z} = 2D$. Seguindo esse critério, na figura 12 temos o diâmetro máximo para sítios esféricos, em tecidos biológicos, em função da dose absorvida. Quanto maior o sítio, maior a probabilidade de interação. Não estão incluídos, os pequenos eventos referentes aos raios delta.

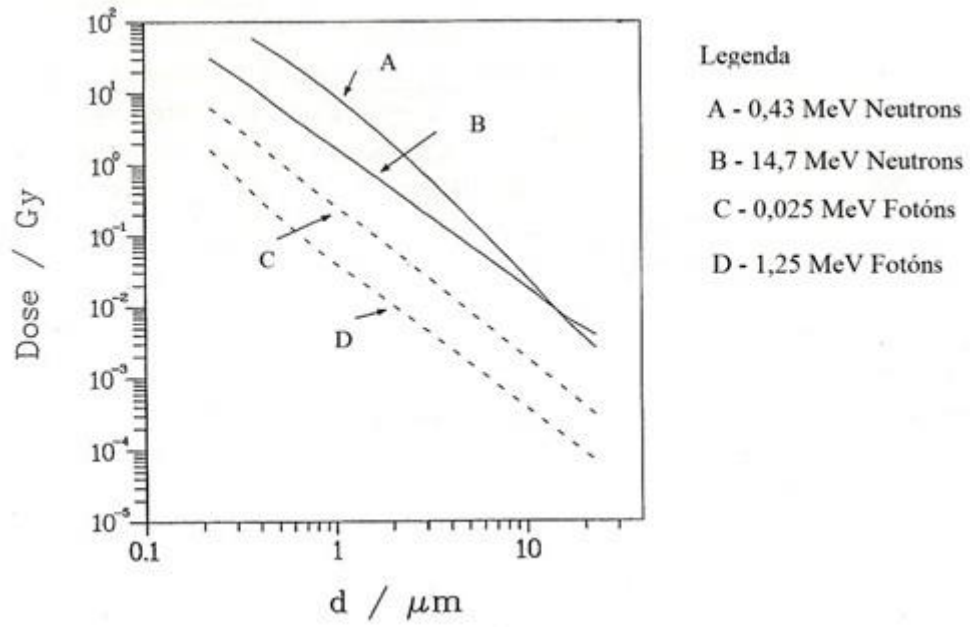


Figura 12: Diâmetro máximo para sítios esféricos.

Fonte: Adaptado de Rossi, 1996

5.2 - Monte Carlo

O Método de Monte Carlo (MMC) é uma ferramenta matemática que permite simular qualquer processo que dependa de fatores aleatórios. Muito utilizado em diversas áreas (física, biologia, economia, etc...), como uma abordagem na identificação, análise e prevenção de riscos, e também na comparação com métodos experimentais. Existem no mercado vários *softwares*, para a realização do método.

Quando células vivas são irradiadas por partículas carregadas, ocorre uma grande variedade de interações, o que leva a uma modificação profunda do material biológico. Para entender a estrutura da distribuição microscópica dos depósitos de energia, em função das inúmeras variáveis apresentadas durante a interação da radiação com a matéria utiliza-se o MMC, onde situações são simuladas, para relacionar os efeitos biológicos causados. Na microdosimetria, estas situações representam a deposição de energia num sítio celular. A entrada dos dados para as simulações pode ser desde o tipo de partícula, a energia, a trajetória, a estrutura dos traços, as partículas secundárias geradas na interação até a avaliação do dano produzido.

Muitos programas usados em cálculos de dosimetria, tais como, Penelope, MCNP e Geant4 sofreram adaptações objetivando aplicações à microdosimetria. Entretanto, existem programas desenvolvidos para a aplicação específica na microdosimetria, entre os quais o PARTRAC.

5.3 – Detectores

Nos detectores a gás, a radiação é detectada através da interação com meio material criado artificialmente para funcionar como contador. Este meio é composto pelo próprio ar, por um elemento puro ou por uma mistura gasosa. A radiação ionizante ao atravessar o detector, gera íons que são atraídos por eletrodos, sendo um positivo e outro negativo que coletam as cargas de sinais contrários. Podem operar sob a forma de corrente ou de pulso, dependendo da sua aplicação.

5.3.1 - Contador microdosimétrico

Devido ao tamanho das estruturas celulares e subcelulares, os detectores utilizados na microdosimetria são os contadores proporcionais. Estes contadores são de pequenas dimensões, que variam, no seu interior de 0,6 a 30 cm, e visam determinar a deposição de energia em estruturas microscópicas. Sua estrutura foi construída utilizando materiais que simulam o tecido biológico, quer na parede ou no gás usado no seu preenchimento, a partir da combinação dos elementos mais comuns, entre eles: Hidrogênio (H), Carbono (C), Nitrogênio (N) e Oxigênio (O). Estes contadores foram desenvolvidos por Rossi e Rosenzweig, em 1955 e ficaram conhecidos como detector de Rossi ou de tecido equivalente – TEPC (*Tissue Equivalent Proportional Counter*).

Em função dos diversos tipos de tecidos e das dificuldades apresentadas para a simulação de cada um deles, foi estabelecido que o tecido padrão, para análise, seria o tecido do músculo. O material usado na parede do contador é composto de um plástico, chamado A-150, considerado como equivalente ao músculo. Os formatos mais utilizados são os esféricos e cilíndricos. Entre os mais usados, temos: contador de parede sólida, contador de agulha de parede fina, contador de íons pesados, contador não metálico, contador proporcional de baixa pressão e detector de silício. Na figura 13, temos o exemplo de um contador não metálico, onde a esfera externa e a interna assim como a hélice são compostos de tecido equivalente (TE), no interior da hélice, um fio de cabelo humano, funciona como anodo.



Figura 13: Contador de Rossi.

Fonte: Adaptado de Rossi, 1996

5.4 – Estudos recentes da literatura

Vamos mostrar alguns resultados recentes da literatura, de distribuições de grandezas microdosimétricas, obtidas através de simulações e resultados experimentais.

No estudo apresentado por Francis *et al*, 2012, podemos observar o uso do MMC para estudar a razão entre a deposição de energia por *clusters* e energia depositada, em função do LET da partícula na água, conforme mostra a figura 14. Uma comparação entre os prótons e demais íons indica uma tendência de maior deposição por *clusters* para os prótons. A razão diminui para as partículas alfa e mais ainda para os íons mais pesados de carbono, silício e ferro.

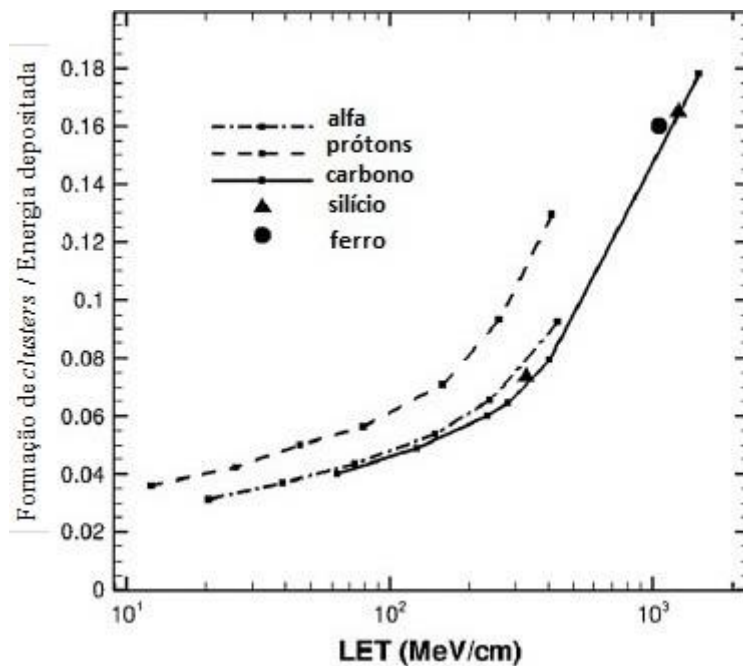


Figura 14: Razão entre formação de *clusters* e energias depositadas em função do LET.

Fonte: Adaptado de Francis *et al*, 2012.

A energia máxima que pode ser transferida para os elétrons secundários através de prótons, partículas alfa e íons de silício, carbono e ferro em função do LET destas partículas, é mostrada na figura 15. Observamos que a energia máxima transferida aumenta com a massa do íon e cai com o aumento do LET.

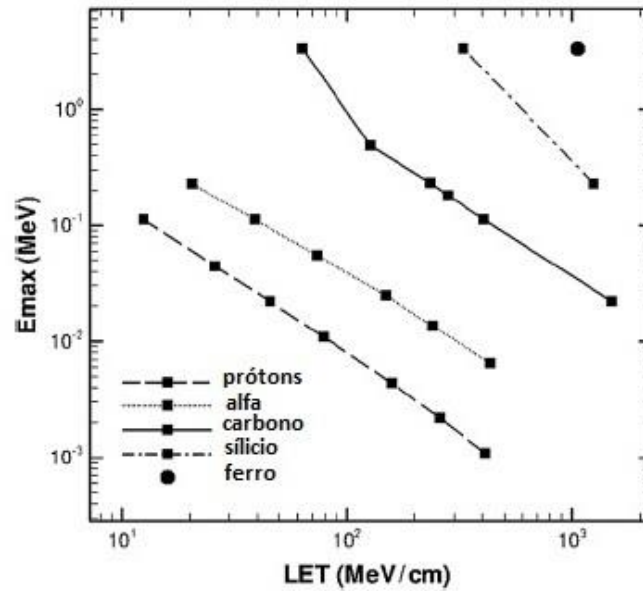


Figura 15: Energia máxima que pode ser transferida para os elétrons secundários por colisão, para diferentes íons como função do seu LET.

Fonte: Adaptado de Francis *et al*, 2012.

Na figura 16, mostra a distribuição da energia *lineal*, para os prótons com diferentes valores de LET, considerando um sítio esférico com diâmetro de 1 μm . Podemos observar a mudança dos espectros de acordo com o aumento do LET.

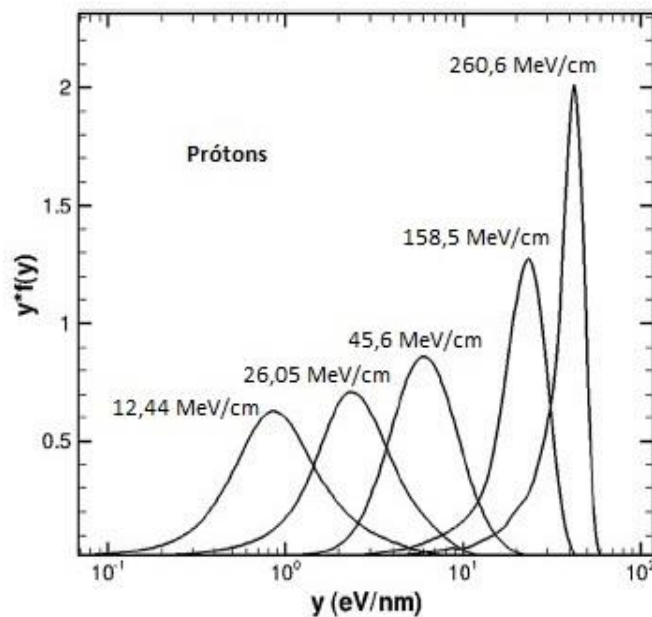


Figura 16: Distribuição da energia *lineal* dos prótons para diferentes valores de LET.

Fonte: Adaptado de Francis *et al*, 2012.

As figuras 17 e 18 mostram os resultados obtidos para a razão entre as formações de *clusters* e os depósitos únicos de energia, ϵ_i , em função da frequência média da energia *lineal*, \bar{y}_F , para sítios esféricos com diâmetros de 1 μm e 10 nm, respectivamente. Foram estudados prótons, partículas alfa e íons de carbono. Na comparação das curvas é facilmente perceptível que as formações de *clusters* apresentam valores mais altos para prótons do que para partículas alfa e íons de carbono independente do tamanho do sítio.

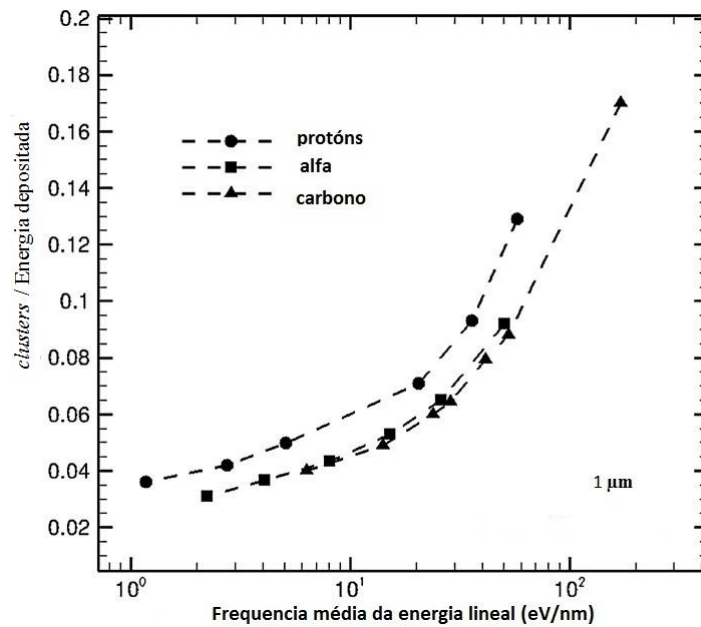


Figura 17: Razão entre formação de *clusters* e energias depositadas em função da frequência média da energia *lineal* para sítios esféricos com diâmetros de 1 μm .

Fonte: Adaptado de Francis *et al*, 2012.

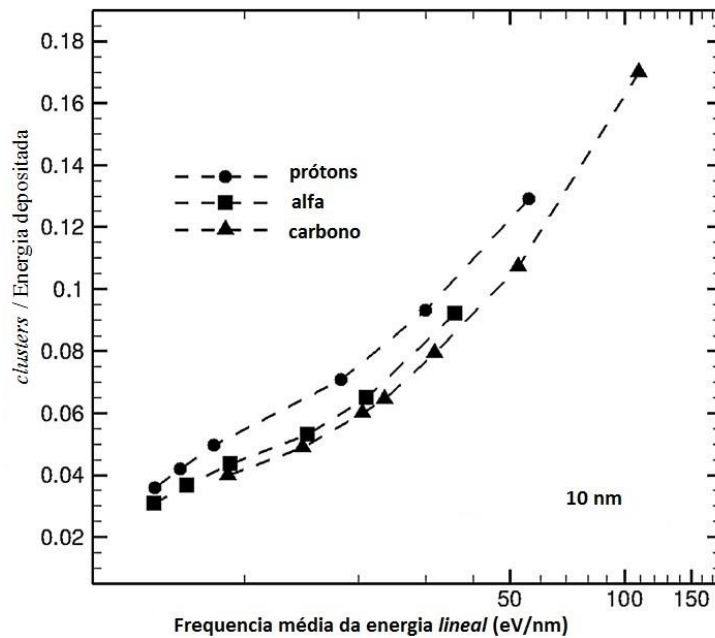


Figura 18: Razão entre formação de *clusters* e energias depositadas em função da frequência média da energia *lineal* para sítios esféricos com diâmetros de 10 nm.

Fonte: Adaptado de Francis *et al*, 2012.

No trabalho realizado por Elbast *et al*, 2011, são apresentados os resultados da deposição de energia por partícula alfa a nível celular, comparando os códigos MCNPX e Geant4. Na figura 19, observamos a distribuição de evento único, $f_1(z)$, em função da energia específica, z , para partículas alfa, com energia de 8,78 MeV que são auto-irradiadas em um sítio esférico de 10 μm . A figura 19a mostra o resultado de um cálculo analítico microdosimétrico obtido por Roeske *et al*. A figura 19b mostra uma comparação das simulações nos códigos MCNPX e Geant4. Analisando as duas figuras, observamos uma boa concordância entre os trabalhos em (a) e (b), com uma pequena diferença para o Geant4. Em (b) as diferenças apresentadas quando z é baixo, são devidas aos modelos físicos usados nos dois códigos. No Geant4, tanto a partícula primária quanto os elétrons secundários são simulados detalhadamente, enquanto que no MCNPX é assumido que a energia dos elétrons secundários é depositada localmente.

Na figura 20, observamos o resultado de um estudo usando o MMC comparando as distribuições de um único evento, $f_1(z)$, em função da energia específica, z , para partículas alfa, com energia de 4,2 MeV, emitidas a partir do citoplasma celular com a energia depositada no núcleo, simulado por um cubo com dimensões de $5 \times 5 \times 5 \mu\text{m}^3$. A

simulação utilizando o código Geant4, para diversos tamanhos de *voxel*, não demonstrou diferença significativa.

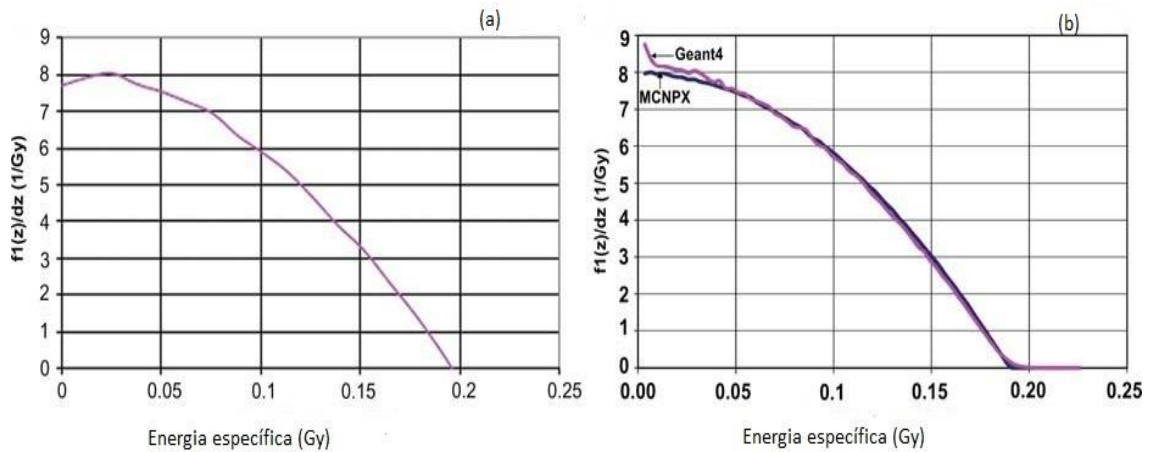


Figura 19: Distribuição de evento único, $f_1(z)$, em função da energia específica, z .

Fonte: Adaptado de Elbast *et al*, 2011

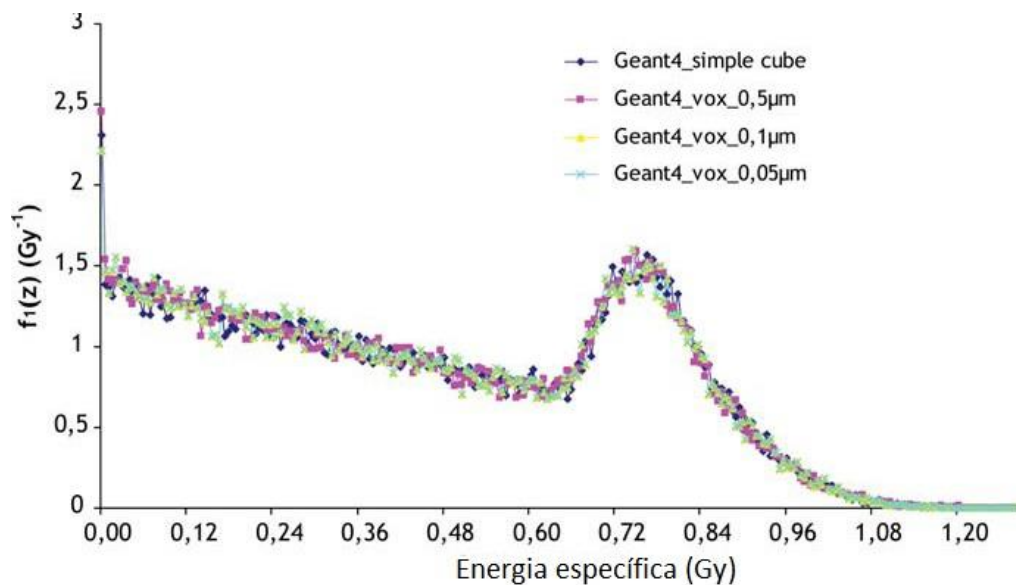


Figura 20: Efeito do tamanho dos *voxels* na distribuição de evento único em função da energia específica, z , para partículas alfa de 4,2 MeV emitidas do citoplasma em um núcleo de formato cúbico, com *voxels* de tamanho, 0,5 μm , 0,1 μm e 0,05 μm no Geant4.

Fonte: Adaptado de Elbast *et al*, 2011

O mesmo estudo de MMC feito com o MCNPX, com o núcleo cúbico com dimensões de $9 \times 9 \times 9 \mu\text{m}^3$. Comparando com os resultados do Geant4, não há diferença significativa entre as curvas apresentadas para *voxels* de $1 \mu\text{m}$, mas para os tamanhos $0,9$ e $0,5 \mu\text{m}$ a diferença é grande.

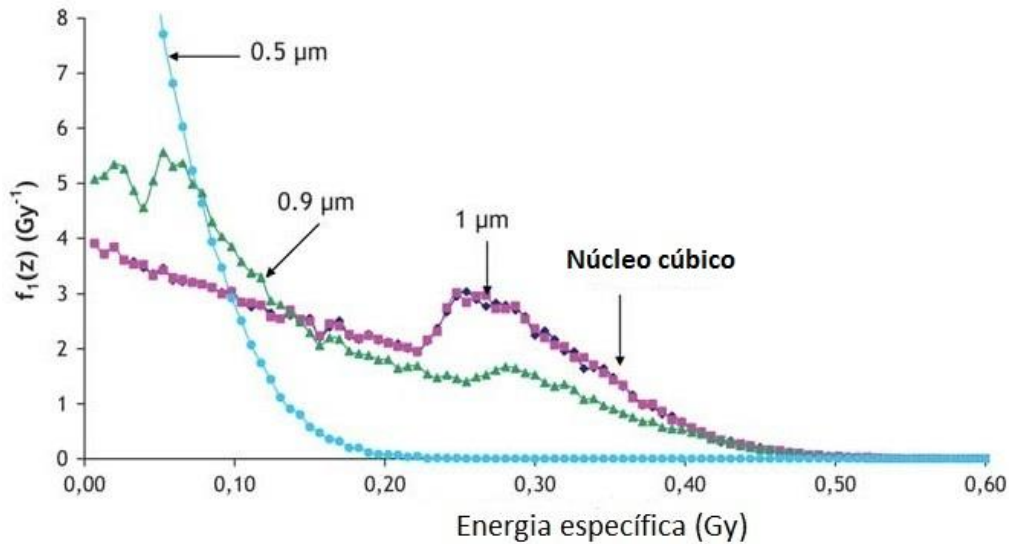


Figura 21: Efeito do tamanho dos *voxels* na distribuição de evento único em função da energia específica, z , para partículas alfa de $4,2 \text{ MeV}$ emitidas do citoplasma em um núcleo de formato cúbico, com *voxels* de tamanho $1 \mu\text{m}$, $0,9 \mu\text{m}$ e $0,5 \mu\text{m}$, no Geant4.

Fonte: Adaptado de Elbast *et al*, 2011

Em trabalho de 2004, C.J. Tung *et al*, fizeram cálculos de parâmetros microdosimétricos em células com incidência de partículas alfa e elétrons. Para isto definiram a geometria descrita na figura 22, onde CS é o meio extra celular, Cy é o citoplasma, e N o núcleo da célula. Uma partícula é emitida da superfície da célula e atravessa o núcleo. A energia primária que incide no núcleo é $E_{in,p}$, a energia de partículas secundárias, representadas por pontos, é $E_{in,s}$, as energias correspondentes que saem do núcleo são $E_{out,p}$ e $E_{out,s}$, respectivamente, e $E_{out,b}$ é a energia de Bremsstrahlung.

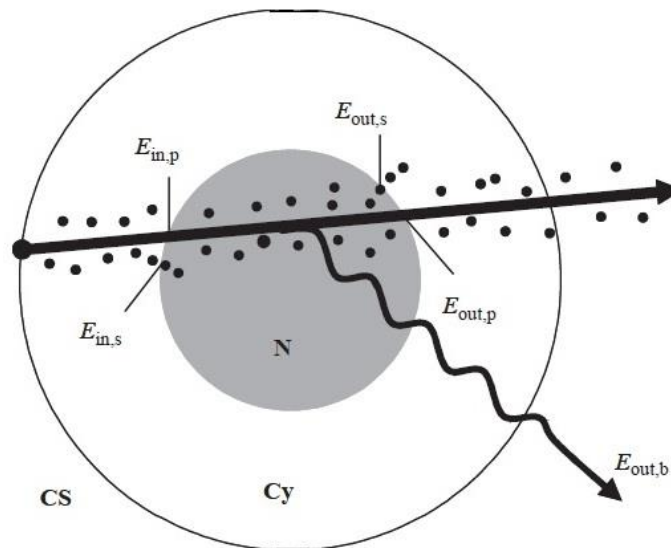


Figura 22: Diagrama esquemático para uma partícula emitida da superfície da célula, atravessando o núcleo.

Fonte: Adaptado de C.J. Tung *et al*, 2004.

A figura 23 mostra curvas de distribuições de evento único, $f_i(z)$, da energia específica, z , para uma fonte de elétrons de 100 keV localizada na superfície de uma célula com 10 μm de diâmetro, como ilustrado na figura 22. O núcleo da célula, com diâmetro de 7,5 μm , é o sítio alvo. A curva B foi obtida considerando apenas $E_{in,p}$ e $E_{out,p}$, a curva C acrescenta a contribuição de $E_{in,s}$ e $E_{out,s}$ com o corte das partículas secundárias em energias abaixo do valor delta e a curva D acrescenta as energias devidas a $E_{out,b}$. A curva A foi obtida usando o código de Monte Carlo Penélope.

Podemos observar que a curva D é a que mais se assemelha à simulação. A diferença se deve a efeitos do espalhamento elástico.

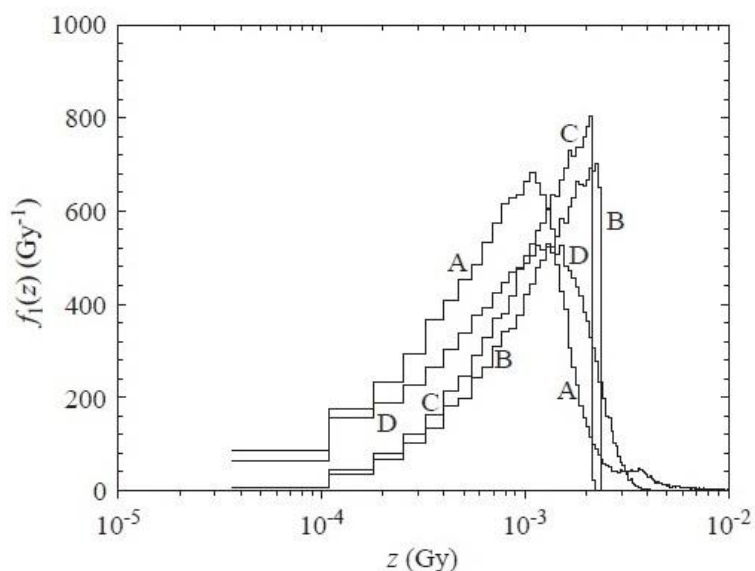


Figura 23: Densidade de probabilidade de um único evento como função da energia específica, z , para elétrons de 100 keV emitidos da superfície da célula incidindo no núcleo.

Fonte: Adaptado de C.J. Tung *et al*, 2004.

Foi realizado por Bradley, P.D., 2001 um estudo comparativo das características do desempenho de um contador proporcional a gás (TEPC), com um diâmetro de 2 μm , e um microdosímetro de silício, utilizando uma tecnologia denominada – SOI (*silicon-on-insulator*), com 10 μm , que é apresentado na figura 24. A figura 24a mostra a fotografia de um microdosímetro de silício com área de $10 \times 10 \mu\text{m}^2$. Os diodos estão todos eletricamente conectados em paralelo, e, na figura 24b vemos a estrutura simplificada do microdosímetro.

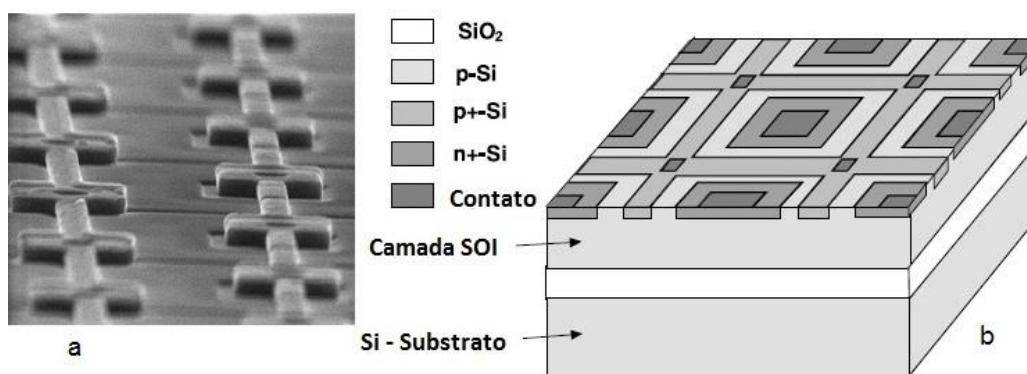


Figura 24: Microdosímetro de silício onde em (a) a fotografia e em (b) desenho esquemático.

Fonte: Adaptado de Bradley, P.D., 2001.

As medidas com os microdosímetros foram feitas em várias posições em um fantoma de água, no qual incidem feixes de prótons e nêutrons.

A distribuição da energia *lineal* medida utilizando o contador a gás e o microdosímetro, para 2 profundidades diferentes, 2,5 cm e 10 cm, é apresentada na figura 25. Em outra análise os contadores ficaram expostos, lateralmente, a 7 cm do eixo central com uma profundidade de 10 cm, o resultado está na figura 26.

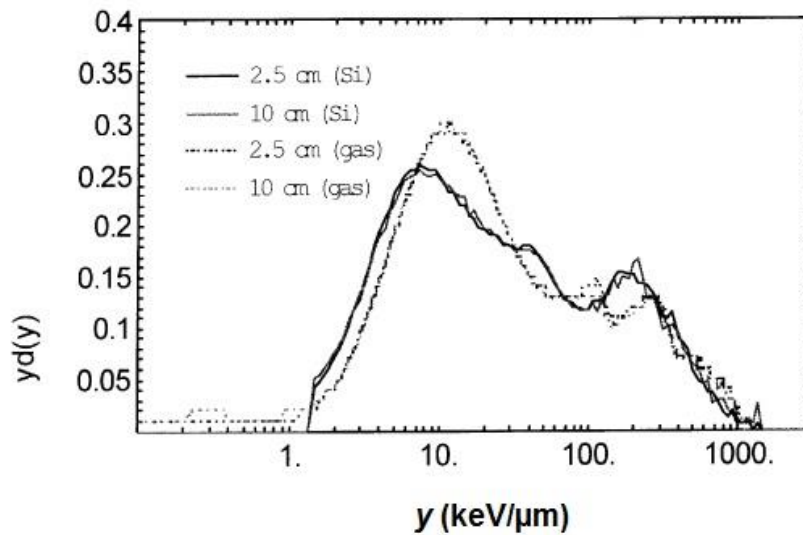


Figura 25: Comparação da distribuição da energia *lineal* para os dois contadores, no eixo central do feixe em duas profundidades.

Fonte: Adaptado de Bradley, P.D., 2001.

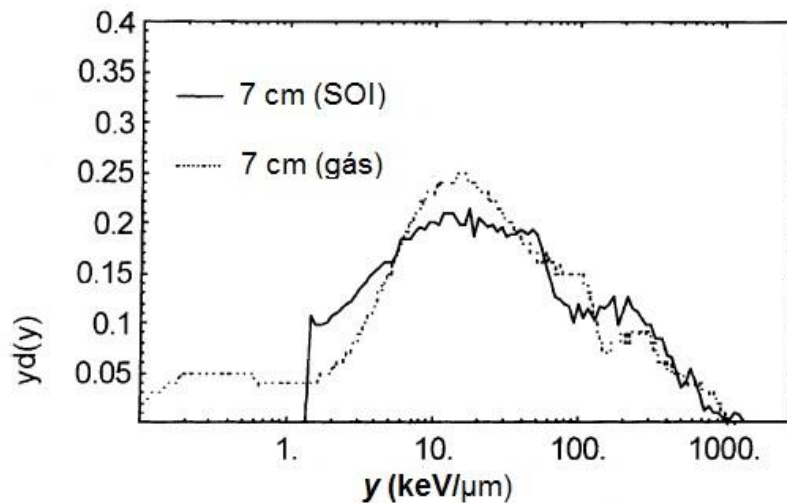


Figura 26: Comparação da distribuição da energia *lineal* para os dois contadores, a uma profundidade de 10 cm.

Fonte: Adaptado de Bradley, P.D., 2001.

Foram obtidos espectros microdosimétricos, formados a partir de um feixe de prótons com energia de 191,6 MeV, em várias profundidades, utilizando um fantoma de água. A distribuição da energia lineal pode ser vista na figura 27.

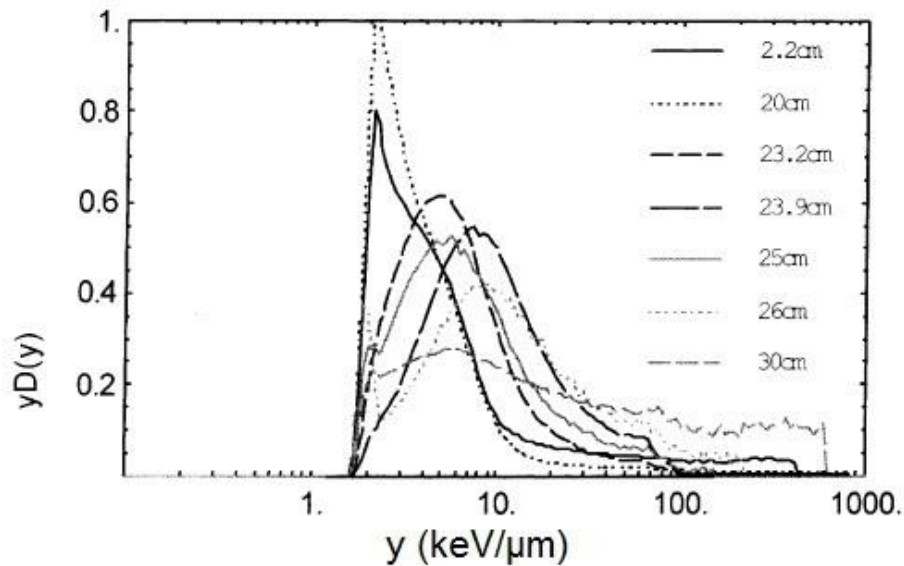


Figura 27: Comparação da distribuição da energia *lineal* para várias profundidades.

Fonte: Adaptado de Bradley, P.D., 2001.

Com o objetivo de avaliar o efeito da radiação em humanos e equipamentos em missões espaciais, foram realizados testes por Wroe A. *et al*, 2007, com o detector de silício. Para isto, eles verificaram seu desempenho em campos de radiação com íons pesados, dentro de uma blindagem. Foi utilizado um fantoma de Lucite, com várias profundidades e para energia de 0,6 GeV de íons de ferro e 1,0 GeV de íons de titânio.

Nas figuras 28 e 29 observamos os resultados das energias *lineal* e a sua distribuição em função da profundidade, para o ferro e o titânio respectivamente, onde a distribuição A resulta de medição na superfície.

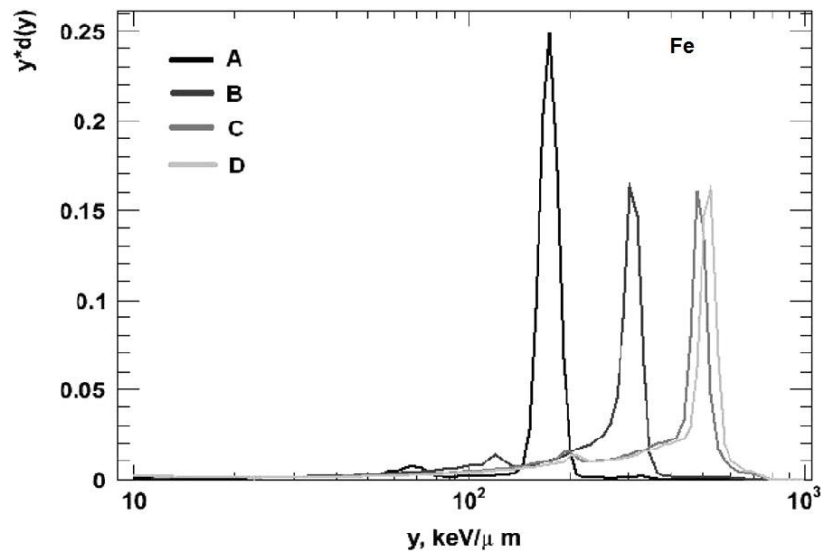


Figura 28: O espectro da energia *lineal* para o ferro.

Fonte: Adaptado de Wroe A., 2007.

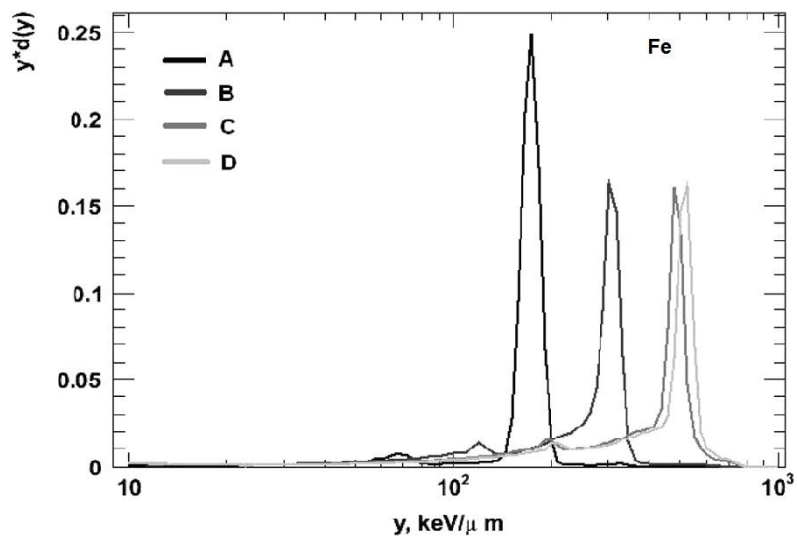


Figura 29: O espectro da energia *lineal* para o titânio.

Fonte: Adaptado de Wroe A., 2007.

6 – Conclusões

A microdosimetria mostra vantagens significativas, de como avaliar o padrão de deposição de energia da radiação em ambientes complexos como a estrutura celular, relacionando os efeitos biológicos, tendo como principal foco o DNA.

A relação entre a RBE e o LET é apresentada e sua importância na radiobiologia, onde as etapas das alterações químicas são relacionadas numa escala de tempo. Os efeitos biológicos da radiação são classificados em tempo de manifestação, o tipo de dano e em função da quantidade de energia depositada.

O conceito de sítio microdosimétrico é apresentado, onde é estudado o padrão de deposição de energia, assim como a probabilidade de ocorrência ou não de eventos no alvo. Os tamanhos dos sítios, a serem considerados, são comparáveis ao de uma célula humana até o de estruturas menores como um pedaço da dupla hélice do DNA.

Foram definidas as grandezas microdosimétricas e como elas são usadas para estudar a deposição de energia nos sítios microdosimétricos. Como são grandezas estocásticas, definimos suas distribuições de probabilidade.

Foram apresentados resultados recentes da literatura envolvendo distribuições de grandezas microdosimétricas em resultados experimentais e simulados.

Por ser um ramo da ciência relativamente novo, o campo é muito vasto e promissor para novas pesquisas sobre os efeitos biológicos da radiação, em especial para regiões nanométricas.

7 – Referências Bibliográficas

ANDRADE, Edson R.; BAUERMANN, Lilian F. **Introdução à Radiobiologia Conexões Bioquímicas e Biomoleculares**. 1ª. ed. Santa Maria, Brasil, Editora UFSM, 2010.

BRADLEY, P.B., ROSENFELD, A.B., ZAIDER, M., **Solid State Microdosimetry**. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, p. 135-157, mai. 2001

CÁRDENAS, J. P. N. **Avaliação Dosimétrica de Detectores Semicondutores para Aplicação na Dosimetria e Microdosimetria de Nêutrons em Reatores Nucleares e Instalações de Radiocirurgia**, 2010. 149f. Tese (Doutor em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares do Estado de São Paulo. São Paulo. 2010.

CONSIGLIO, Angélica R., RAMOS, Ana L. L. P. **Efeitos Biológicos das Radiações**. Disponível em <<http://www.ilea.ufrgs.br/radioisotopos/11.pdf>> Acesso em: 26 ago. 2012.

CNEN, Comissão Nacional de Energia Nuclear. **Diretrizes Básicas de Proteção Radiológica**. CNEN-NN-3.01, Brasil, 2011.

CNEN, Comissão Nacional de Energia Nuclear. **Fatores de Ponderação para as Grandezas de Proteção Radiológica**. Posição Regulatória CNEN Nº. 3.01/002:2011, Brasil, 2011.

ELBAST M. et al. **Microdosimetry of Alpha Particles for simple and 3D Voxelised Geometries Using MCNPX And Geant4 Monte Carlo Codes**. Radiation Protection Dosimetry, p.1-8, out. 2011

FRANCIS Z. et al. **Monte Carlo Simulation of Energy-Deposit Clustering For Ions of The Same LET in Liquid Water**. Phys. Med. Biol., p. 209-224, dec. 2011

IAEA, International Atomic Energy Agency. **Radiation Biology: A Handbook for Teachers and Students.** Training Course Series 42. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2010.

IAEA, International Atomic Energy Agency. **Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students.** Vienna: International Atomic Energy Agency; 2005.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENT. **Linear Energy Transfer.** ICRU REPORT 16, Washington. D.C., USA, 1970.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENT. **Microdosimetry.** ICRU REPORT 36, Bethesda. MD. USA, 1983.

RODRIGUES, P. P. **Estudos Microdosimetricos Usando um Sistema de Irradiação de Nêutrons Rápidos Filtrados de Reator de Pesquisa para Aplicação em Radiobiologia,** 2007. 142f. Tese (Doutor em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares do Estado de São Paulo. São Paulo. 2007.

ROSSI. H. H., ZAIDER, M. **Microdosimetry and its applications.** Springer-Verlag. Heidelberg. Berlin, 1996.

SHIKAZONO, N. et al., **The Roles of Specific Glycosylases in Determining the Mutagenic Consequences of Clustered DNA Base Damage,** Nucleic Acids Research, vol.34, no.13, p.3722-3730, 2006.

TAUHATA, Luiz et al. **Radioproteção e Dosimetria: Fundamentos.8ª.rev.** Rio de Janeiro, Brasil, IRD/CNEN, 2011.

TUNG, C. J. et al. **Calculations of cellular microdosimetry parameters for alpha particles and electrons.** Applied Radiation and Isotopes, p. 739-743, 2004

WROE A. et al. **Solid State Microdosimetry With Heavy Ions for Space Applications**. IEEE Transactions on Nuclear Science, v.54, n.6, p. 2264-2271, dec. 2007